

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica

O Hipotireoidismo no ciclo de vida da mulher: A importância do diagnóstico assertivo e os impactos na saúde feminina durante as fases de crescimento e envelhecimento

Luana Bufalari Soares da Silva

Trabalho de Conclusão do Curso de Farmácia-Bioquímica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo.

Orientadora:

Dra. Maria Aparecida Nicoletti

São Paulo

2021

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Professora Maria Aparecida Nicoletti por ter me aceitado como orientanda e por todos os ensinamentos e auxílio para que este trabalho de conclusão de curso pudesse ser realizado da melhor forma possível.

Agradeço aos meus pais e à minha família, por todo o suporte dado durante todos esses anos, por aceitar minhas escolhas e pela compreensão durante os anos de vida acadêmica.

Agradeço aos meus amigos Amanda, Ana Vitória, Annick, Beatriz, Bruna, Gabriela, Gustavo, Juliana, Livia, Marcelo, Marianna, Rafaela, Stefanie e Vinicius pelo apoio, pelo companheirismo durante a graduação e por serem a base dos meus anos de vida acadêmica. Sem o auxílio de vocês o caminho até aqui seria mais difícil.

SUMÁRIO

	Pág.
Lista de Abreviaturas	1
RESUMO	2
1. INTRODUÇÃO	4
2. OBJETIVOS	6
3. MATERIAL E MÉTODOS	6
4. RESULTADOS	8
5. CONCLUSÕES	37
6. BIBLIOGRAFIA	39

LISTA DE ABREVIATURAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ATA	<i>American Thyroid Association</i>
CT	<i>Colesterol total</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
HC	<i>Hipotireoidismo Congênito</i>
HDL	<i>High Density Lipoprotein</i>
HSC	<i>Hipotireoidismo subclínico</i>
LDL	<i>Low Density Lipoprotein</i>
LT4	<i>Levotiroxina</i>
PCDT	<i>Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas</i>
SUS	<i>Sistema Único de Saúde</i>
T3	<i>Triiodotironina</i>
T4	<i>Tiroxina</i>
TG	<i>Triglicérides</i>
TH	<i>Tireoidite de Hashimoto</i>
TPP	<i>Tireoidite pós-parto</i>
TRH	<i>Hormônio liberador da tireotrofina</i>
TSH	<i>Hormônio Estimulador da Tireoide</i>

RESUMO

SILVA, L. B. S. **O Hipotireoidismo no ciclo de vida da mulher: A importância do diagnóstico assertivo e os impactos na saúde feminina durante as fases de crescimento e envelhecimento.** 2021. 45p. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2021.

Palavras-chave: Hipotireoidismo, Mulher, Faixa Etária, Hormônios Tireoidianos.

INTRODUÇÃO: A tireoide ou tiroide é uma glândula em forma de borboleta (com dois lobos), que fica localizada na parte anterior do pescoço. Ela age na função de órgãos importantes como coração, cérebro, fígado e rins. Interfere no crescimento e desenvolvimento das crianças e adolescentes; na regulação dos ciclos menstruais; na fertilidade; no peso; na memória; na concentração; no humor; e no controle emocional. É fundamental que ela esteja em perfeito estado de funcionamento para garantir o equilíbrio e a harmonia do organismo. A tireoide pode apresentar disfunções em seu funcionamento, onde pode ocorrer o hipotireoidismo. O hipotireoidismo é caracterizado pela deficiência da produção de T3 e T4 pela glândula da tireoide, que pode ser moderado ou severa, causando um aumento nos níveis do hormônio TSH. O hipotireoidismo ocorre mais frequentemente em mulheres, em idosos (acima de 65 anos) e em indivíduos caucasianos. **OBJETIVO:** Para esta revisão, foram abordados grupos de mulheres, separadas de acordo com a faixa etária e etapa de vida como recém-nascidos, crianças e adolescentes, adultas, gestantes e idosas e avaliar a consequência da falta dos hormônios T3 e T4 nessas idades. Com essa divisão em grupos obteve-se um espectro de informações maior sobre os dados disponíveis em cada fase do ciclo de vida da mulher. **MATERIAL E MÉTODOS:** Foi realizada revisão bibliográfica narrativa de artigos e outras produções científicas disponíveis. Para isso foram consultadas bases de dados em literatura acadêmica, como “PubMed” e “SciELO” e revisão de pareceres de entidades da área. Os filtros utilizados nessas bases de dados foram: “Full text” e o ano de publicação entre os anos 2001 e 2020 (últimos 20 anos de publicação). **RESULTADOS:** A revisão bibliográfica foi realizada com foco nos impactos do hipotireoidismo na mulher, mas também foi analisado a oferta de informações sobre o assunto. As mulheres são o principal público afetado pela doença, que pode ter início em qualquer fase da vida, devendo ser corretamente avaliada e

dado o correto tratamento a fim de assegurar a saúde da paciente e o alívio dos sintomas. As diretrizes brasileiras precisam ser revisadas visto que novas diretrizes globais mais atuais estão disponíveis. **CONCLUSÃO:** No hipotireoidismo os sintomas podem ser diversos, porém sua manifestação nem sempre ocorre, e quando ocorrem, dificilmente são atrelados a um diagnóstico assertivo. Profissionais de saúde devem estar atentos aos sintomas quando manifestados, principalmente em mulheres anti-TPO positivas, grávidas (ou em planejamento para gestação) e em idades avançadas acima dos 60 anos (em recém-nascidos é obrigatório a avaliação de hipotireoidismo após o nascimento). Adicionalmente são necessários mais estudos em ponto sem consenso como valores de corte definidos para diagnóstico de hipotireoidismo congênito, sobre o tratamento do hipotireoidismo subclínico e seus impactos no perfil lipídico, na saúde cardiovascular e no desenvolvimento intelectual de crianças e adolescentes. O trabalho demonstra a relevância do assunto dentro das políticas públicas de saúde para a saúde da mulher, evidencia a importância do diagnóstico assertivo e da leitura dos sinais de forma correta a fim de evitar diagnósticos incorretos, levantando os principais conceitos, parâmetros relevantes, terapias praticadas, além de divulgar dados e alertas sobre a doença.

1. INTRODUÇÃO

A **tireoide** ou **tiroide** é uma glândula em forma de borboleta (com dois lobos), que fica localizada na parte anterior do pescoço. É uma das maiores glândulas do corpo humano e tem um peso aproximado de 15 a 25 gramas (no adulto). Ela age na função de órgãos importantes como coração, cérebro, fígado e rins. Interfere, também, no crescimento e desenvolvimento das crianças e adolescentes; na regulação dos ciclos menstruais; na fertilidade; no peso; na memória; na concentração; no humor; e no controle emocional. Diminuição da memória, cansaço excessivo, dores musculares e articulares, sonolência, aumento dos níveis de colesterol no sangue e depressão também são sintomas de hipotireoidismo. É fundamental que ela esteja em perfeito estado de funcionamento para garantir o equilíbrio e a harmonia do organismo (1)

A tireoide produz seus efeitos sobre os sistemas citados por meio da produção dos hormônios T3 (triiodotironina) e T4 (Tiroxina) que, por sua vez, tem a capacidade de regular a homeostase de importantes órgãos do corpo. O funcionamento incorreto dessa glândula pode acarretar diversas consequências para o corpo humano, causando certas desordens. O mau funcionamento dessa glândula pode se dar pela produção excessiva de hormônios, desordem conhecida como o Hipertireoidismo, ou pela produção insuficiente desses hormônios, conhecida como Hipotireoidismo. Essas alterações podem acontecer em qualquer etapa da vida e são simples de se diagnosticar, porém de difícil leitura dos sintomas apresentados (2). Neste trabalho optou-se pelo foco no hipotireoidismo, doença endócrina de grande prevalência na população feminina.

O hipotireoidismo ocorre mais frequentemente em mulheres, em idosos (acima de 65 anos) e em indivíduos caucasianos. O hipotireoidismo costuma ser comum em pacientes portadores de doenças autoimunes, como diabetes tipo 1 ou doença celíaca ou pode ser parte de endocrinopatias múltiplas. Indivíduos com síndrome de Down ou síndrome de Turner também são associados à maiores chances de serem portadores do hipotireoidismo (3). Segundo o Ministério da Saúde do Brasil, a doença pode acometer qualquer pessoa, porém é mais comum em mulheres (4).

As falhas na produção dos hormônios da tireoide podem ocorrer de diversas formas, desde uma desregulação do mecanismo de produção desses hormônios como no caso de doenças

autoimunes. O funcionamento dessa glândula é regulado pelo Hormônio Estimulante da Tireoide (TSH), que é produzido e excretado pela Hipófise, glândula localizada na base do encéfalo, que por sua vez responde aos estímulos produzidos pelo hipotálamo, o hormônio estimulador de tireotrofina (TRH). O eixo hipotálamo-hipófise tem ação sobre o mecanismo de *feedback* negativo da tireoide, ou seja, quando os hormônios TRH-TSH estão em alta concentração, inibem a liberação de hormônios tireóideos (T3 e T4), e quando estão em baixa concentração, a tireoide libera mais hormônios de sua glândula, assim uma diminuição do hormônio da tireoide acarreta uma maior secreção de hormônios TSH na hipófise. (5)

O Hipotireoidismo pode receber três classificações: o primário, devido a deficiência de hormônio da tireoide; o secundário, devido a deficiência de TSH; e o terciário, devido à deficiência de TRH. O hipotireoidismo primário é o mais comum e normalmente é tratado com terapias de reposição hormonal, porém pode haver outras causas como doenças autoimunes, tireoidectomia, influências medicamentosas, entre outras (6). Por muitas vezes, as formas secundária e terciária são chamadas unicamente de hipotireoidismo central.

Uma das principais dificuldades em relação ao hipotireoidismo é seu diagnóstico. A doença afeta por volta de 5% da população em geral, com uma estimativa de que 5% desses casos não são diagnosticados. Muitas vezes os sinais/sintomas não são muito precisos e são facilmente confundidos com sinais/sintomas de outras doenças (6), e as pacientes podem receber um diagnóstico errado, onde o tratamento não é condizente com o problema real.

Desta forma, apesar de ser uma doença de grande prevalência no Brasil e no mundo e conhecida há bastante tempo, o diagnóstico muitas vezes não é feito corretamente logo nas primeiras manifestações clínicas nos pacientes, e, por muitas vezes, essas manifestações acabam sendo confundidas com outras comorbidades, assim, este trabalho, abordou a importância do correto diagnóstico da doença, visto que o hipotireoidismo poder ser considerado um fator de risco para diversas doenças, como desordens psiquiátrica, tal como a depressão (7), e desordens cardiovasculares, como na resistência vascular, alterações na pressão sanguínea e no ritmo cardíaco (8). As consequências do hipotireoidismo não tratado ou tratado de forma inadequada incluem infertilidade, doenças cardiovasculares e sintomas neurológicos e musculoesqueléticos (7).

2. OBJETIVOS

A proposta do trabalho foi revisar cada etapa do ciclo de vida da mulher, que teve divisão em grupos e, nesses grupos, foram abordados a relação entre a idade e a consequência da falta dos hormônios T3 e T4, tendo como grupos selecionados, os destacados a seguir:

- Grupo 1: Hipotireoidismo Congênito

Processo da gestação, com foco no desenvolvimento do feto, e em como os níveis de hormônios tireoidianos podem interferir no crescimento e desenvolvimento fetal.

- Grupo 2: Hipotireoidismo adquirido durante a infância e a adolescência

Infância e adolescência, com uma revisão sobre as informações disponíveis acerca dos impactos que a desregulação da tireoide pode causar no desenvolvimento infantil e no amadurecimento durante a adolescência.

- Grupo 3: Hipotireoidismo em adultos

Possíveis impactos da desregulação da tireoide em mulheres em fase adulta.

- Grupo 4: Hipotireoidismo durante a gestação

Como as funções da tireoide atuam durante a gravidez, o papel, a importância e os impactos que essas funções, quando bem ou mal reguladas, possuem no desenvolvimento do feto e na própria gestante

- Grupo 5: Hipotireoidismo em idosos

Informações acerca das mulheres idosas, mostrando o impacto que os hormônios tireoidianos podem ter em comorbidades como a depressão e a dislipidemia.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizada a revisão bibliográfica de artigos e outras produções científicas disponíveis. Para isso foram consultadas bases de dados em literatura acadêmica, como “PubMed” e “SciELO”. Os filtros utilizados nessas bases de dados foram: “Full text” e o ano de publicação entre os anos 2001 e 2021 (últimos 20 anos de publicação). Além disso, as palavras-chave

para a busca foram “hipotireoidismo” + “faixa etária (como congênito, crianças, adolescentes, adultos, gravidez e idosos).

Além da consulta em bases de dados, também foram revisados pareceres de entidades, como a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, quando disponíveis para cada grupo delimitado no item “Objetivos” e dados do Ministério da Saúde Brasileiro.

A revisão considerou não só dados divulgados por órgãos governamentais brasileiros, mas também dados disponíveis em entidades estrangeiras como a *Food and Drug Administration Agency (FDA)*, *European Medicines Agency (EMA)*, *American Thyroid Association*, *American of Clinical Endocrinologists* e a *Endocrine Society*.

3.1 Critérios de inclusão

Foram incluídos nesta revisão bibliográfica, artigos científicos publicados entre os anos 2001 e 2021, nos idiomas português e inglês, que estivessem disponíveis na íntegra e de acesso gratuito.

3.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos desta revisão bibliográfica, artigos científicos públicos com data de publicação anterior ao ano 2001 e que não estivessem nos idiomas português e inglês, além de resumos e textos que não estavam de acordo com o objetivo proposto.

3.3 Estratégias de pesquisa

Para a coleta de artigos, foi utilizado nas pesquisas em base de dados sempre os termos “hipotireoidismo”, adicionado da faixa etária, como palavras-chave. As pesquisas foram realizadas com os termos em português e em inglês, como por exemplo, *Hypothyroidism in children* e Hipotireoidismo em crianças, além da seleção dos artigos dentro do período de publicação citado nos itens 3.1 e 3.2, como também a disponibilidade do artigo em “*full text*”.

Além da revisão da literatura, de uma forma global, assegurou-se que as informações disponíveis (ou a falta delas) sobre as diretrizes para tratamento no Brasil fossem

mencionadas no trabalho, fazendo uma correlação entre os dados disponíveis e como essas informações eram trabalhadas pelo País.

3.4 Coleta e análise de dados

Foram coletados, para todos os 5 grupos, 97 artigos de literatura, com base nos critérios de inclusão e exclusão citados. Desses 97 trabalhos, foram utilizados 56 artigos para essa revisão, que foram selecionados a partir de informações relevantes para o tema, se estavam ou não adequados ao grupo revisado e ao período delimitado, pois foi dada preferência a informações de artigos mais recentes, além de utilizar informações que trouxessem um panorama geral de cada grupo e não apenas sobre um tópico em específico.

4. RESULTADOS

4.1 Grupo 1 – Hipotireoidismo Congênito

O hipotireoidismo congênito (HC) é definido como a deficiência do hormônio tireoidiano presente ao nascimento. Bebês com HC que não são identificados e tratados prontamente podem desenvolver retardo mental grave (9).

As causas para o hipotireoidismo congênito podem ser divididas entre aquelas que afetam diretamente a síntese de hormônios (hipotireoidismo primário) e aquelas que interrompem o controle hipotálamo-hipófise por redução da secreção ou da bioatividade do TSH ou TRH (hipotireoidismo central). O hipotireoidismo primário (ou manifesto) é muito mais comum do que sua forma central (9).

Mundialmente, a detecção dessa patologia se dá por meio da triagem neonatal, que teve início em 1970 na América e se estendeu rapidamente para outros países, onde diversas doenças são escaneadas horas após o nascimento, evitando prejuízos ao crescimento e desenvolvimento do bebê. No Brasil, o teste para o hipotireoidismo congênito é feito durante a realização da triagem neonatal, popularmente conhecido como “teste do pezinho”; o teste é realizado pelo sistema público de saúde, integrado ao Sistema Único de Saúde (SUS), por meio da portaria GM/MS nº 822, de 6 de junho de 2001, que adicionalmente cobre outras 5 doenças - Fibrose cística, Fenilcetonúria, Deficiência de Biotinidase, Anemia Falciforme e Hiperplasia Adrenal Congênita (10).

Para correto tratamento e acompanhamento clínico da criança, é importante determinar a etiologia da doença. A causa mais comum do hipotireoidismo primário é a falha do desenvolvimento normal da glândula da tireoide (disgenesia – alterações no desenvolvimento da tireoide) ou falha de uma glândula eutópica em produzir hormônios tireoidianos normalmente (disormogênese). A disgenesia da tireoide é responsável por 85% do hipotireoidismo congênito endócrino permanente, enquanto a disormogênese é responsável pelo restante. (9)

A glândula tireoide fetal começa a se formar cerca de 3 semanas após a concepção. Na décima semana de gestação, a tireoide fetal é capaz de capturar o iodeto e sintetizar os hormônios da tireoide; no entanto, o controle hipotalâmico e hipofisário não é estabelecido até o segundo trimestre, e o eixo continua a amadurecer ao longo do terceiro trimestre. O hormônio tireoidiano desempenha um papel crítico no desenvolvimento do cérebro, começando no primeiro trimestre e durante os primeiros anos de vida. Durante o primeiro trimestre, antes do início da síntese do hormônio tireoidiano fetal, o embrião é completamente dependente, para o desenvolvimento normal, do T4 materno que passa em quantidades limitadas pela placenta. A passagem transplacentar do T4 materno continua até o terceiro trimestre e é responsável por uma proporção significativa do T4 fetal até o nascimento. Essa transferência, junto com as mudanças no metabolismo do hormônio tireoidiano, serve para proteger o cérebro em desenvolvimento da deficiência do hormônio tireoidiano, mesmo em fetos com hipotireoidismo congênito grave. Por esse motivo, problemas que causam hipotireoidismo materno e fetal concomitante (como deficiência de iodo ou anticorpos bloqueadores do receptor de TSH) podem ter efeitos prejudiciais mais profundos no neurodesenvolvimento fetal do que o hipotireoidismo fetal isolado (9).

No hipotireoidismo primário, como o TSH aumenta significativamente em resposta a pequenas alterações nos níveis de T4 livre sérico (FT4), o TSH é o teste mais sensível para hipotireoidismo primário e, em casos leves, o TSH sérico fica elevado antes que as concentrações de FT4 caiam abaixo do normal. No hipotireoidismo central, as concentrações séricas dos hormônios tireoidianos são baixas, mas, devido ao defeito hipotalâmico ou hipofisário, os níveis séricos de TSH não aumentam de forma adequada, mas permanecem normais ou baixos (9).

Os protocolos de triagem neonatal podem variar de região para região, porém, geralmente começam com análise do hormônio TSH e/ ou T4 em uma amostra de sangue coletada do bebê alguns dias após o parto (9). Os protocolos não são convergentes em sua maioria, podendo variar entre cada país variando os valores de TSH adotados para o corte (*cut-off*) de definição para o hipotireoidismo congênito, como também informações sobre em que momento deve ser realizado a coleta da amostra de sangue da criança. Dependendo dos níveis de TSH encontrados no exame, o hipotireoidismo congênito pode ser classificado como leve ou severo.

A doença, quando não detectada ou não tratada traz impactos diretos ao desenvolvimento da criança, já que é sabido que os hormônios tireoidianos possuem atuação na maioria dos tecidos humanos, porém, seu principal impacto é no sistema nervoso central, causando retardamento no desenvolvimento intelectual das crianças. Na infância, o cérebro é extremamente vulnerável a deficiências de hormônios da tireoide (11).

As principais consequências da ausência dos hormônios tireoidianos são: retardo mental grave, falência do crescimento e distúrbios neurológicos como ataxia, incoordenação, estrabismo, movimentos coreiformes e perda auditiva neurossensorial. No recém-nascido, o HC costuma ser assintomático, com manifestações inespecíficas e de instalação lenta, o que torna o diagnóstico clínico difícil. Programas de triagem neonatal foram desenvolvidos para possibilitar o diagnóstico e o tratamento em tempo hábil, a fim de evitar o retardo mental. A maior parte dos sintomas ocorre entre 6 e 12 semanas de vida, especialmente letargia, obstipação intestinal e hérnia umbilical (12).

O Hipotireoidismo congênito em suas formas mais graves pode levar à hipotermia, bradicardia, má alimentação, hipotonia, mixedema, macroglossia e hérnia umbilical. Essa apresentação é mais comum quando há hipotireoidismo fetal e materno, como na deficiência de iodo ou hipotireoidismo materno não tratado. No entanto, muitos neonatos manifestam poucos ou nenhum sintoma, mesmo com hipotireoidismo significativo, dificultando o diagnóstico clínico nessa faixa etária. (13)

O protocolo brasileiro, estabelecido pela Portaria Nº 1.161, de 18 de novembro de 2015, que aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o Hipotireoidismo Congênito, afirma que os valores de TSH considerados para diagnóstico da doença devem ser acima de 10mUI/L, cuja amostra de sangue deve ser coletada entre o 3 e 5º dia de vida a fim de evitar valores falso positivos (14). A coleta da amostra deve ser evitada logo após o nascimento da criança, muitas mudanças ocorrem da fisiologia da tireoide, alguma horas após o parto os níveis de TSH podem atingir 60-70 mU/L, assim, para evitar falsos positivos, a coleta é feita após o pico, podendo o dia variar entre os países (15).

O ponto de corte que serve de dado determinante sobre o diagnóstico da doença ainda é muito debatido na literatura, com propostas variando de 10 a 30 mUI/L de acordo com o protocolo clínico brasileiro, que adota o menor valor mencionado como ponto de corte. No Brasil, a medida do valor de T4, que deve ser maior a 6 mcg/dL, é seguido quando o exame de TSH comprova valor superior a 20 mUI/ (14).

Diferentes níveis de TSH são usados como pontos de corte para rastreamento de hipotireoidismo congênito em todo o mundo. Em estudo realizado em países europeus em 2004, os pontos de corte do TSH variaram de 5 a 25 mIU / L. No entanto, em muitos estudos, um ponto de corte variando de 10-15 mIU / L vem sendo usado por outros países (17).

Neste trabalho de revisão de literatura, vários valores de referência para TSH foram encontrados em diversos artigos, evidenciando que os dados ainda não são bem estabelecidos. Como o valor de TSH medido nos exames influencia diretamente no diagnóstico dos pacientes, há impacto também em dados epidemiológicos. Como alguns países podem adotar diferentes valores de TSH para poder diagnosticar a doença, muitos dados epidemiológicos sobre a doença acabam divergindo, pois aumentar o valor máximo de TSH utilizado para a leitura do exame pode mascarar falsos-negativos. Os valores adotados para corte, podem variar de 5 mUI/L a 20 mUI/L (9, 13, 14, 17).

Um exemplo mencionado por *Dorreh et al., 2020*, são as prevalências do HC em países como Irã (1.1–2.4/1000), França (1: 10.000), China (1:1.694), Grécia (1: 800), Inglaterra e Itália (sem dados epidemiológicos), onde alguns países utilizam o corte para 5 mUI/L e

outros para 10 mUI/L (17). Segundo o protocolo brasileiro de 2015, que adota 10 mUI/L, a prevalência do HC no Brasil é de 1:2.595 a 4.795 nascidos vivos (14).

Em *Mengreli et al., 2010* é mencionado que quando o valor de corte de TSH reduziu de 20 mUI/L para 10 mUI/L, o número de crianças que necessitou de tratamento para a doença cresceu em 26% (de 56 para 200 pacientes), mostrando a importância da definição de um número de corte correto (18). Na Nova Zelândia, os valores foram reduzidos de >50 mUI/L para > 30 mUI/L em janeiro de 2013, e desde esta data foi reduzido novamente para >25 mUI/L (19).

Como mencionado, o hipotireoidismo congênito pode ter duas etiologias diferentes, defeitos primários na glândula podem ser causados pelo não desenvolvimento anatômico normal da tireoide (disgenesia) ou por falha de uma glândula normal em produzir hormônios suficientes (dishormogénese). A disgenesia abrange um espectro de fenótipos, incluindo agenesia completa da tireoide, migração aberrante resultando em uma glândula ectópica (disfuncional) e uma tireoide normalmente posicionada, mas hipoplásica. Em uma minoria de casos (2–5%), uma mutação pode estar presente em um dos vários genes envolvidos na formação da glândula tireoide, incluindo o receptor de TSH (TSHR) ou os fatores de transcrição PAX8, NKX2-1 ou FOXE1. Mais recentemente, vários genes adicionais foram associados à disgenesia da tireoide, incluindo NKX2-5, JAG1 e GLIS3, embora cada um provavelmente contribua para apenas uma pequena fração dos casos (9, 15, 20).

A disormogénese é normalmente associada a mutações em genes que codificam a maquinaria celular da síntese do hormônio tireoidiano, incluindo o simportador de sódio-iodo (NIS; SLC5A5), o transportador apical de iodeto pendrina (PDS; SLC26A4), tireoperoxidase (TPO), tireoglobulina (TG), dupla oxidase 2 (DUOX2) e sua proteína acessória (DUOXA2) e iodotirosina desiodinase (IYD). Estudos recentes sugerem que 50% ou mais dos pacientes com tireoide ectópica podem carregar variantes em pelo menos 1, e frequentemente 2 ou mais desses genes (9, 15, 20).

A etiologia da forma central da doença é mais rara, estudos recentes demonstram que sua incidência está entre 1:29.000 e 1: 110.000 nascimentos (9). Os defeitos congênitos centrais

do eixo da tireoide geralmente são causados por anormalidades estruturais ou de desenvolvimento do hipotálamo ou da hipófise. Esses defeitos tendem a afetar eixos adicionais do hormônio hipofisário (hormônio do crescimento, prolactina, adrenocorticotropina, gonadotrofinas), e deficiências de vários hormônios hipofisários estão presentes em cerca de 75% dos recém-nascidos com hipotireoidismo central. Alguns desses casos são devido a mutações genéticas em fatores de transcrição envolvidos no desenvolvimento hipotalâmico ou hipofisário, como HESX1, LHX3, LHX4, OTX2, SOX3, PROP1 e POU1F1. Raramente, o hipotireoidismo congênito central pode ser causado por defeitos genéticos específicos na sinalização de TRH ou TSH. O mais comum deles é uma mutação inativadora no gene IGSF1, recentemente descrito, que codifica uma glicoproteína de superfície celular que parece promover a expressão normal do receptor TRH em tireotrópicos hipofisários (9, 20).

Para os bebês diagnosticados com a doença, seguindo os testes de triagem neonatal, o tratamento farmacológico deve ser iniciado a fim de evitar os efeitos indesejados da doença, especialmente o retardo mental. Os bebês, após o recebimento do diagnóstico, devem iniciar uma terapia com a levotiroxina sódica, versão sintética da tiroxina (T4). O tratamento começa nas primeiras semanas de vida, na dose de 10–15 µg/kg por dia. O tratamento precoce com doses altas é considerado como o mais efetivo. (9, 10, 16).

De acordo com o protocolo clínico brasileiro, devem sempre ser utilizados comprimidos de levotiroxina, uma vez que não existem soluções líquidas do hormônio aprovadas no Brasil. Nas crianças que não conseguem ingerir o comprimido, este pode ser triturado e dissolvido com pequena quantidade de água. A dose de levotiroxina varia de acordo com a idade e peso corporal do paciente, crianças mais jovens necessitam de doses mais elevadas do que crianças maiores e adultos. O tratamento deve ser monitorizado laboratorialmente, por meio da determinação das concentrações plasmáticas de TSH, de acordo com a idade do paciente (10,13).

Levando-se em consideração os aspectos citados, o prognóstico para crianças nascidas com hipotireoidismo congênito é excelente e a maioria atinge o desenvolvimento neuro cognitivo e físico normal (9). Assim, para que todo esse processo ocorra, é importante que a literatura

entre em um consenso sobre o valor de TSH em exames laboratoriais para o diagnóstico da doença, pois assim não há riscos dos pacientes com formas leves da doença recebam falsos-negativos e conseqüentemente percam o tratamento, assim como os pacientes com formas graves, a fim de evitar a principal conseqüência, o retardo mental.

Estudos apontam que na ausência de tratamento precoce, 40% dos indivíduos afetados mostram QI inferior a 70. Com o tratamento, muito do prejuízo intelectual é recuperado, mas nunca serão restabelecidos os níveis normais. É possível que, em algumas crianças, a perda no desenvolvimento intelectual não apresente recuperação com o tratamento pós-natal; normalização dos parâmetros metabólicos alterados, normalização da frequência cardíaca, dos hábitos intestinais, dos hábitos de sono, da temperatura e umidade da pele (10).

4.2 Grupo 2 – Hipotireoidismo adquirido durante a infância e a adolescência

Após a coleta de informações sobre o hipotireoidismo congênito, foi feita pesquisa sobre as características do hipotireoidismo em crianças e adolescentes e seus efeitos durante o desenvolvimento psicológico e motor. Grande parte dos artigos revisados, quando selecionado os textos com menção à doença em crianças, mencionam características do hipotireoidismo congênito e do hipotireoidismo adquirido em crianças. Como a forma congênita da doença já foi abordada no Grupo 1, para o Grupo 2 será abordado apenas a forma adquirida da doença, porém a forma congênita quando não tratada se manifesta até idades mais avançadas do desenvolvimento infantil.

Na revisão dos artigos, a maioria dos resultados observados continham informações sobre crianças e adolescentes no mesmo texto, ou seja, a idade dos participantes pode variar entre 2 e 18 anos. Pouquíssimos artigos focaram apenas no público adolescente, essas duas faixas etárias foram combinadas. Segundo o Estatuto da Criança e do Adolescente no Brasil – ECA – a adolescência é considerada dos 12 aos 18 anos de idade (21).

O hipotireoidismo ocorre quando a concentração do hormônio tireoidiano circulante é inadequada para manter um nível normal de sinalização do hormônio tireoidiano nos tecidos. Como esse hormônio modula a função de diversos sistemas orgânicos, as conseqüências do hipotireoidismo incluem efeitos importantes na função cardiovascular, neurológica,

gastrointestinal e metabólica. Em crianças, o hormônio tireoidiano também desempenha um papel crítico no crescimento e desenvolvimento normais, e o hipotireoidismo resulta em prejuízos significativos nesses processos. Portanto, o reconhecimento imediato e o tratamento adequado são essenciais para otimizar os resultados físicos e de desenvolvimento neurológico (22).

No grupo 1 vimos que a causa mais comum é a disgenesia, quando há uma má formação/localização da glândula. No hipotireoidismo adquirido em crianças e adolescentes, a causa mais comum são de origens autoimunes, como a tireoidite de Hashimoto, principalmente em países desenvolvidos onde não há deficiência de iodo (22,23,24).

A tireoidite de Hashimoto é uma doença autoimune caracterizada clinicamente pela presença de uma glândula tireoide difusamente aumentada e histologicamente por infiltração linfocítica difusa da tireoide e formação de células de Hürthle (Askanazy), com destruição gradual da glândula e ocorrência de fibrose (22, 25). Certos antígenos leucocitários humanos (HLA-DR3, HLA-DR4, HLA-DR5) estão associados a um risco aumentado de tireoidite de Hashimoto (23). A causa da tireoidite autoimune não é conhecida, mas o distúrbio está associado a vários loci genéticos, incluindo aqueles relacionados à própria tireoide e às funções imunológicas, incluindo CTLA-4, PTPN22, FOXP3 e o antígeno leucocitário humano (HLA) alelo DR3 (22). A maioria dos pacientes desenvolve anticorpos para uma variedade de antígenos da tireoide, sendo o mais comum o antitireoperoxidase (anti-TPO). Muitos também formam antitireoglobulina (anti-Tg) e anticorpos bloqueadores do receptor de TSH (TBII). Esses anticorpos atacam o tecido tireoidiano, levando à produção inadequada de hormônios. (25)

A tireoidite de Hashimoto é mais comum em pacientes com diabetes mellitus tipo 1, doença celíaca, vitiligo, alopecia, artrite reumatoide, síndrome de Down, síndrome de Turner e síndrome de Klinefelter (23, 24).

Dados sobre a incidência da tireoidite de Hashimoto em crianças é variável, mas sabe-se que entre os grupos de risco estão a progressão da idade, pois a doença se torna mais comum em crianças em idade escolar e adolescentes, o sexo feminino e pacientes com a

síndromes de Down e Turner, diabetes mellitus tipo I e doença celíaca (22, 26). A incidência também pode variar de acordo com a etnia e localização geográfica (23, 26, 27), por exemplo, pode ser maior na população hispânica do que em asiáticos e negros (23). A população branca é mais afetada do que mexicanos, enquanto afro-americanos possuem a menor prevalência (27).

Quando observado os dados epidemiológicos da doença na população feminina, diferentes valores podem ser encontrados. *Leung et al. 2019* menciona que a razão dos casos entre pacientes do sexo feminino para o masculino é de 3:1 (23), já em *Hanley et al. 2016* a razão passa a ser de 4:1 (24). Em *Diaz et al. 2014* meninas possuem prevalência de 2 a 4 vezes maior do que em meninos de se encontrar anticorpos antitireoide (27). Durante a revisão da literatura, quase não há artigos que exploram as razões pelas quais pacientes do sexo feminino possuem maior predisposição à doença.

A tireoidite de Hashimoto é a principal causadora do hipotireoidismo em crianças e adolescentes, porém outras etiologias da doença são conhecidas. Uma delas é a falta de ingestão de iodo durante a alimentação. Em países desenvolvidos são raros os casos causados por deficiência de iodo, porém são causas comuns em países subdesenvolvidos, como na Ásia, na África e América do Sul (22, 23).

O iodo é elemento fundamental para síntese dos hormônios tireoidianos pois está presente na composição de T3 e T4 (triiodotironina e tetraiodotironina). Em países desenvolvidos há programas de suplementação de iodo por iodização do sal, contribuindo para a reposição desse elemento no organismo (23, 28). A deficiência de iodo associada ao bócio (aumento do volume glandular difuso) é a causa mais comum do bócio endêmico no mundo. É estimado que, globalmente, 246 milhões de crianças em idade escolar possuem baixa disponibilidade de iodo. Dentre as manifestações clínicas do hipotireoidismo primário adquirido, o bócio é o achado físico mais comum (23).

Outras manifestações clínicas incluem fadigabilidade, letargia, sonolência, lentidão, memória prejudicada, incapacidade de concentração, mau desempenho escolar, intolerância ao frio, diminuição da transpiração, constipação, diminuição do apetite, ganho de peso com

obesidade leve, diminuição da velocidade de crescimento com resultante baixa estatura, puberdade tardia (puberdade ocasionalmente precoce, como desenvolvimento das mamas ou menarca prematura), queda de cabelo, unhas quebradiças, hipotermia, bradicardia, diminuição da pressão arterial sistólica, entre outras. Meninas com hipotireoidismo podem ter períodos menstruais irregulares, menorragia, hiperprolactinemia e, raramente, galactorreia (22, 23, 24). Os sintomas de hipotireoidismo em crianças mais velhas são frequentemente sutis e inespecíficos, e geralmente é motivada pelo achado do crescimento linear prejudicado, comprometendo a altura do adulto (22, 24).

Um ponto importante a ser destacado dentro do hipotireoidismo adquirido em crianças é o hipotireoidismo subclínico (HSC). Essa forma leve da doença é caracterizada por pacientes que possuem níveis normais séricos de T4 e T3 livre, porém elevados níveis de TSH. A etiologia comumente é idiopática e os indivíduos são assintomáticos. Durante a idade pediátrica o HSC é benigno e uma condição remitente com risco baixo de progredir ao hipotireoidismo manifesto; os fatores de risco para a progressão são o valor da concentração inicial sérica de TSH, presença de bócio, o sexo feminino, sinais e sintomas sugestivos, histórico familiar e presença de anticorpos contra tireoperoxidase (22, 24, 26, 29, 30).

O Hipotireoidismo subclínico também é associado à síndrome de Down, presente em 32% dos pacientes com a doença, além de possuírem 28 vezes mais chances de desenvolver a doença (26).

A principal controvérsia do hipotireoidismo subclínico é em relação ao tratamento da doença, se o mesmo deve ser realizado ou não (22, 23). A progressão do hipotireoidismo subclínico é mais comum em crianças e adolescentes com tireoidite autoimune, mas mesmo neste grupo a progressão ocorre em apenas 31% ao longo de 4 anos, enquanto 34% voltam ao eutireoidismo no mesmo período (22).

A Associação Americana de Endocrinologistas Clínicos, a Associação Americana do Tíreoide e a Sociedade de Endocrinologia recomendam o tratamento desses pacientes durante os primeiros 3 anos após o nascimento devido à dependência crítica do hormônio tireoideano na mielinização do sistema nervoso central (22, 23).

Um painel de consenso posterior encontrou dados insuficientes para apoiar o tratamento de rotina de pacientes com hipotireoidismo subclínico leve com níveis de TSH abaixo de 10 mU / L, a menos que o indivíduo seja sintomático ou tenha bócio, porém, seria razoável tratar os pacientes se os níveis de TSH forem maiores que 10 mU / mL. Para as crianças que não precisam de tratamento, a avaliação clínica e os testes de função tireoidiana devem ser realizados regularmente para garantir a identificação precoce das crianças que podem se beneficiar do tratamento (22, 23, 24). Estudos demonstram que na maioria dos casos o TSH pode normalizar-se espontaneamente, sem medicação, o que explica o surgimento das controvérsias para o tratamento do HSC (29). Como a maioria dos estudos em idade pediátrica mostrou que o HSC costuma ser um processo remitente ou autolimitado, os pontos sobre quando tratar com terapia de reposição ainda permanece uma questão de debate (30).

Em geral, o tratamento deve ser considerado para crianças com hipotireoidismo subclínico persistente com menos de 3 anos de idade, que apresentam sintomas fortemente sugestivos de hipotireoidismo ou cujo TSH esteja acima de 10 mIU / L. Por outro lado, crianças com hipotireoidismo subclínico mais brando podem frequentemente ser observadas sem tratamento (22).

Outras causas para o hipotireoidismo adquirido em crianças podem ser por excesso de ingestão de iodo e o uso de medicamentos que suprimem o correto funcionamento da tireoide e serão mencionados a seguir.

Como mencionado anteriormente, países que não possuem programas de iodização do sal possuem maiores índices de casos de hipotireoidismo por falta da ingestão do iodo, porém, o excesso do consumo desse elemento também pode provocar mal funcionamento da glândula, por inibir a organificação de iodeto na síntese de T3 e T4 (efeito Wolf-Chaikof). A maioria dos indivíduos foge desse efeito, apesar da exposição contínua ao excesso de iodo. Em alguns indivíduos, no entanto, esse fenômeno de escape não ocorre e eles se tornam hipotireoidianos com a exposição prolongada ao excesso de iodo (23).

O excesso de iodo pode ocorrer pelo alto consumo no sal, uso de suplementos alimentares e xaropes para tosse (22, 23), mas também pode ser decorrente da realização de tratamentos médicos como exames radiológicos com uso do contraste, tireoidectomia cirúrgica, ablação com radio iodo para doença de Graves ou exposição à radiação externa (como para terapia de câncer), porém dados sobre a duração e relevância clínica em crianças ainda são incertos (22).

Por fim, o uso de medicamentos pode exercer impacto direto sobre o funcionamento da glândula, como por exemplo, por diminuir a secreção de TSH, diminuir a síntese de hormônios tireoidianos, estimular o metabolismo hepático de P540 e excreção do hormônio da tireoide, alterar o metabolismo dos hormônios e alterar a ligação de hormônios com proteínas plasmáticas. Inibidores de tirosina quinase podem levar ao hipotireoidismo por diversos mecanismos, incluindo tireoidite destrutiva, inibição da atividade da tireoide peroxidase, eliminação da não-desiodação, regressão do leito vascular da glândula tireoide induzida por drogas e destruição imuno-mediada da glândula tireoide (22, 23, 24).

Exemplos de fármacos que causam hipotireoidismo por influência medicamentosa (22, 23 24):

- Diminuição da secreção de TSH: Glicocorticóides, Agonistas de dopamina, Agonistas de Somatomedina, Carbamazepina e Oxcarbazepina;
- Diminuição da síntese de hormônio da tireoide: Propiltiouracil, Metimazol, Carbimazol, Etionamida, Amiodarona, Lítio, Interferon 2 e Alfa interferon;
- Estimulação do metabolismo hepático do citocromo P540: Fenitoína, Fenobarbital e Valproato;
- Alteração do metabolismo hormonal: Propanolol e Rifampicina;
- Alteração sobre a ligação de hormônios com proteínas plasmáticas: Ácido 4-aminossalicílico, Mitotano, Heparina, Estrogênios, Andrógenos e Antiinflamatórios não esteróides;
- Diminuição da absorção de levotiroxina: Sequestrantes de ácido biliar; Inibidores de bomba de prótons, Carbonato de cálcio; Sulfato ferroso e Ligantes de fosfato.

As tionamidas, como metimazol, carbimazol e propiltiouracila, são usadas para tratar o hipertireoidismo. O propiltiouracil não é mais recomendado para tratamento em crianças ou adolescentes devido ao risco de insuficiência hepática. A amiodarona é um medicamento antiarrítmico que contém uma alta concentração de iodo. Esse medicamento pode inibir a organificação da glândula tireoide, com conseqüente diminuição da formação e liberação de T4 e T3 (efeito Wolff-Chaikoff); também diminui a conversão de T4 em T3, com subsequente aumento dos níveis de tireotropina. O hipotireoidismo induzido por amiodarona pode afetar até 15% dos pacientes que tomam a medicação; no entanto, geralmente é temporário e desaparece logo após a descontinuação do uso (27).

Além da forma primária, o hipotireoidismo pode ter origem central, por deficiências no desenvolvimento do eixo hipotálamo-hipófise. A forma central não é comum, sendo responsável por menos de 1% dos casos de hipotireoidismo. Não há distinção de sexo para o hipotireoidismo central (27). É possível adquirir a forma central por mudanças estruturais, lesões na massa encefálica, traumas ou por infecções ou inflamações no sistema nervoso central que afetam o hipotálamo ou a hipófise, e geralmente é acompanhado por múltiplas deficiências nos hormônios hipofisários (22).

Outro fator de risco para o desenvolvimento do hipotireoidismo é a obesidade, é comumente observada nessa população níveis elevados de TSH e T3. Em crianças e adolescentes obesos a prevalência de níveis elevados de TSH varia de 3,2 a 23%. Foi proposto que a leptina modifica a produção hipotalâmica do hormônio liberador de tireotropina (31).

Em estudo com pacientes de 2 a 18 anos, foi demonstrado a associação entre as concentrações de TSH e lipídios em crianças e adolescentes normais, bem como em crianças e adolescentes obesos. O papel do TSH na doença aterosclerótica é controverso; no entanto, a dislipidemia é um importante fator de risco para doenças cardiovasculares, incluindo aterosclerose, e os processos ateroscleróticos correlacionados com a dislipidemia que começam na infância e progridem ao longo da vida adulta. Os hormônios tireoidianos diminuem a absorção intestinal de colesterol e aumentam a síntese de colesterol hepático. O estado hipotireoidiano também está relacionado à atividade reduzida da lipoproteína lipase, à presença de menos receptores de superfície celular para o colesterol LDL e à eliminação

prejudicada das lipoproteínas. Portanto, os níveis de colesterol sérico estão aumentados em pacientes com hipotireoidismo subclínico, bem como hipotireoidismo manifesto. Embora pequenas alterações nos hormônios tireoidianos não atendam aos critérios de dislipidemia, alterações duradouras e associadas à obesidade no perfil lipídico podem desempenhar um papel no aumento do risco metabólico. (31).

O tratamento farmacológico estabelecido permanece sendo reposição hormonal com Levotiroxina. A dose recomendada varia de acordo com a idade do paciente, peso e a severidade da doença. A dose para crianças de 6 a 12 meses de idade varia de 5–8 µg/kg/dia; para crianças de 1 a 3 anos de idade, de 4–6 µg/kg/ dia; para crianças de 3 a 10 anos de idade de 3–5 µg/kg/dia; e para crianças e adolescentes de 10 a 16 anos de 2–4 µg/kg/dia. (23, 24, 27). A Levotiroxina não deve ser administrada ao mesmo tempo com substâncias que podem interferir em sua absorção, como fórmulas a base de soja ou alimentos que contenham soja, alimentos ricos em fibras, ferro, cálcio e hidróxido de alumínio (22, 23, 24).

O TSH sérico e o T4 livre devem ser medidos de 6 – 8 semanas após o início do tratamento com Levotiroxina e a cada 6–8 semanas após uma mudança na dose. Uma vez que a dose terapêutica tenha sido estabelecida, o TSH sérico e T4 livre devem ser monitorados a cada 4-6 meses até que a altura adulta final tenha sido atingida (22, 23, 24, 27).

Após a revisão de diversos artigos, se notou que as pacientes do sexo feminino são as mais afetadas pela doença, muitas vezes mencionadas pelos autores como grupo de risco. Diferentemente dos artigos revisados no Grupo 1, onde não foram observados dados epidemiológicos expressivos sobre a prevalência no sexo feminino, em crianças e adolescentes a doença começa a prevalecer em meninas.

As crianças diagnosticadas, devem ser devidamente tratadas com Levotiroxina, e se possível, descoberta a etiologia da doença, a fim de se assegurar o tratamento do paciente e o prognóstico positivo. Além de observar se a doença requisitará tratamento por toda a vida.

Estudos de qualidade ainda precisam ser desenvolvidos a fim de levantar evidências mais sólidas das razões de crianças do sexo feminino serem mais predispostas a doença, se o hipotireoidismo subclínico deve ser tratado ou não e quais suas consequências quando não realizado o tratamento farmacológico.

Adicionalmente, como mencionado, poucos artigos focam as informações exclusivamente nos adolescentes. Nesse período ocorre a puberdade, onde o corpo humano é muito influenciado pelas atividades hormonais, assim como os hormônios da tireoide, onde diversos tecidos são sensíveis a eles. Assim, a escassez de artigos sobre esse grupo, ou muitas vezes, artigos fora dos parâmetros de data delimitados por este trabalho (de 2001 a 2021), demonstram a necessidade de estudos mais aprofundados para a adolescência e puberdade.

4.3 Grupo 3 – Hipotireoidismo em Adultos

Após a revisão literária do hipotireoidismo em recém-nascidos (congênitos), em crianças e em adolescentes, foi realizada a revisão para o grupo 3, que é caracterizado por indivíduos a partir dos 18 anos. Muitas das informações disponíveis para esse grupo já foram mencionadas nos 2 grupos anteriores, como principais etiologias, formas de tratamento, dosagem de levotiroxina para o tratamento farmacológico e controvérsias sobre o assunto. A forma autoimune (tireoidite de Hashimoto) permanece sendo a forma mais comum da doença entre os adultos em países suficientes em iodo (32, 33, 34, 35). A incidência pode ser de 3.5 a cada 1000 mulheres por ano (34).

Como já foi mencionado pelos artigos revisados nos grupos anteriores, as mulheres são fatores de risco para a doença, não só favorecem os critérios de evolução do hipotireoidismo subclínico para o hipotireoidismo manifesto, como também são citadas em dados epidemiológicos específicos para esse sexo. Como esta revisão literária tem foco na saúde da mulher, como também trazer a importância da discussão do assunto, foram priorizados artigos que trazem informações sobre a saúde da mulher como alterações menstruais e a fertilidade. Além disso, quando levantado nas bases de dados os termos “hypothyroidism” e “adults”, as buscas retornam em sua maioria sobre a associação dessa doença endócrina à riscos cardiovasculares e a alterações no perfil lipídico, assim, ambos os temas serão tratados neste grupo, devido aos resultados fornecidos.

Durante a fase adulta, as chances de desenvolvimento do hipotireoidismo espontâneo aumentam conforme a idade em mulheres, entre 20 e 25 anos, com incidência de 1.4 a 14 a cada 1000 mulheres por ano (34). Como mencionado, os fatores de risco para evolução do hipotireoidismo subclínico para o hipotireoidismo manifesto são a presença de anticorpos antitireoide e a existência de um valor de TSH já elevado (32, 34). A prevalência do hipotireoidismo subclínico continua sendo maior em mulheres do que em homens e é a evidência mais comum na tireoidite de Hashimoto (32)

Durante a revisão de artigos, em relação aos sintomas, muitos dos artigos citam alterações no ciclo menstrual como um desses sintomas. O ciclo menstrual é regulado por uma grande rede de interações hormonais onde os hormônios tireoidianos também podem desempenhar papel importante na cadeia. Desordens menstruais são uma das maiores reclamações ginecológicas feitas pelas mulheres, e é um problema comum que se estende da menarca até a menopausa. Como se sabe, o ciclo menstrual inclui os ciclos ovariano e endometrial, nos quais a resposta cíclica à produção de hormônios do eixo hipotálamo, hipófise e gônadas (HPG) leva à ocorrência do ciclo menstrual (36, 37).

O eixo hipotálamo-hipófise-tireoide e o eixo hipotálamo-hipófise-gônadas trabalham juntos (36, 37), e qualquer disfunção na tireoide pode afetar os níveis séricos de esteroides sexuais, da globulina ligadora de hormônio sexual (SHBG), do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) e da prolactina. A disfunção tireoidiana pode afetar o ciclo menstrual normal, às vezes apresentando-se como sangramento uterino anormal (AUB). Mudanças na duração do ciclo menstrual e na quantidade de sangramento frequentemente ocorrem em mulheres com hipotireoidismo. Em geral, o hipotireoidismo causa diferentes condições menstruais, como menstruação irregular, sangramento intenso, oligomenorreia, amenorreia e sangramento de escape. Em Marzieh *et al.*, 2020 é informado que manifestação menstrual mais comum no hipotireoidismo é a polimenorreia (ciclo menstrual inferior a 24 dias), entretanto, há artigos que mencionam que a manifestação mais comum é a oligomenorreia (ciclo menstrual superior a 35 dias) (34, 37), como também a amenorreia (ausência da menstruação) e menorragia (sangramento uterino intenso durante o período menstrual) (37). Além disso, no próprio artigo de Marzieh *et al.*, 2020, há uma menção da oligomenorreia como principal manifestação no hipotireoidismo (36).

Adicionalmente, há relatos de mulheres eutireoidianas onde a irregularidade menstrual foi melhorada com o uso de levotiroxina, tratamento padrão utilizado por mulher hipotireoidianas (36).

Um estudo transversal comparativo foi realizado no Departamento de Obstetrícia e Ginecologia com a colaboração do Departamento de Endocrinologia da Bangabandhu Sheikh Mujib Medical University (BSMMU), de julho de 2006 a junho de 2008, onde os casos foram coletados na clínica de tireoide deste hospital. O total de sujeitos do estudo foram 139, onde os casos de hipotireoidismo foram 79 e eutireoidismo foram 60. Entre o grupo de hipotireoidismo 62,0% (n = 49) tinha ciclo menstrual normal, 21,5% (n = 16) tinha oligomenorreia, 10,1% (n = 8) teve polimenorreia e 6,3% (n = 6) teve amenorreia. Ao contrário, no grupo eutireoidiano 86,7% (n = 52) tinham ciclo menstrual normal, 6,7% (n = 4) tinham oligomenorreia, 5,0% (n = 3) tinham polimenorreia e 1,7% (n = 1) tinha amenorreia. A proporção de história menstrual anormal foi mais alta entre o grupo com hipotireoidismo quase 34% (n = 27) em comparação com o grupo eutireoidiano 13,4% (n = 8). Em relação à fertilidade, a proporção de subfertilidade primária no grupo com hipotireoidismo foi de 11,4% (n = 9) enquanto em casos eutireoidianos 1,7% (n = 1) e subfertilidade secundária no grupo com hipotireoidismo foi de 7,6% (n = 6) e, nos casos eutireoidianos, 5,0% (n = 3). A subfertilidade foi maior entre o grupo com hipotireoidismo em comparação com o grupo com eutireoidismo, porém a diferença não foi estatisticamente significativa ($p > 0,05$). Entre o grupo com hipotireoidismo total, 60,7% (n = 48) eram hipotireoideanos e 39,20% (n = 31) eram hipotireoidianos subclínico. Com esse estudo, foi possível observar que o efeito do hipotireoidismo é significativo no padrão menstrual e na fertilidade e que as mulheres com hipotireoidismo tinham mais distúrbios menstruais e também sofriam de subfertilidade (38).

Sendo assim, as glândulas endócrinas (hipófise, tireoide, pâncreas, adrenal e ovários) desempenham um papel funcional na regulação endócrina do ciclo menstrual de uma mulher. Como resultado, os distúrbios endocrinológicos são gatilhos do início dos distúrbios menstruais ao longo da vida reprodutiva das mulheres. A frequência de distúrbios menstruais em mulheres hipotireoidianas pode ser até três vezes maior do que na população em geral (34). Mais estudos são altamente necessários para melhor esclarecimento das vias subjacentes da associação entre distúrbios endócrinos e o ciclo menstrual (36).

Outro tópico muito retornado durante as pesquisas foram os efeitos sobre os riscos cardiovasculares e alterações no perfil lipídico em indivíduos hipotireoidianos, e principalmente na população com hipotireoidismo subclínico.

Doenças cardiovasculares são multifatoriais e muitos esforços têm sido feitos para avaliar os precipitantes para uma prevenção primária e secundária baseada em diretrizes estabelecidas. Receptores do hormônio tireoidiano estão presentes no miocárdio e no endotélio, e pequenas alterações em seus níveis podem ter efeitos significativos na função cardíaca. Especificamente, o hipotireoidismo manifesto está associado a um risco aumentado de doença cardiovascular aterosclerótica devido aos efeitos metabólicos e hemodinâmicos. Vários fatores concomitantes, como perfil lipídico prejudicado, estado inflamatório crônico de baixo grau, aumento do estresse oxidativo e aumento da resistência à insulina reforçam essa relação (39). A disfunção tireoidiana afeta o sistema cardiovascular em todos os aspectos, desde hipotireoidismo subclínico até hipotireoidismo manifesto. Estudos documentaram que hipotireoidismo manifesto e hipotireoidismo subclínico estão associados ao risco aumentado de doença cardíaca coronária, aterosclerose e mortalidade proporcionalmente à gravidade da insuficiência tireoidiana, particularmente entre os pacientes com um nível de TSH ≥ 10 mIU / L (39).

Na revisão realizada por Stamatouli *et al.*, 2020, foram observados os efeitos da reposição do hormônio da tireoide em parâmetros cardiovasculares, como pressão arterial e distúrbios no painel lipídico (39).

A hipertensão sanguínea é um problema global e é um dos fatores de risco mais variáveis para as morbidades cardiovasculares e mortalidade. O hipotireoidismo manifesto e o hipotireoidismo subclínico estão diretamente relacionados à hipertensão diastólica (39,40,41).

Um grande estudo transversal de população de mais de 30.000 pacientes mostrou um aumento linear da pressão sanguínea com aumento dos valores de TSH, mesmo que todos estivessem dentro da faixa de referência normal. Além disso, o aumento do risco de pré-eclâmpsia foi relatado em um estudo em mulheres grávidas com hipotireoidismo subclínico em comparação com mulheres eutireoidianas. Em resumo, o hipotireoidismo em todos os

espectros pode contribuir para a hipertensão e a avaliação detalhada da função tireoidiana é essencial como parte de uma investigação apropriada (39, 40).

Sobre o perfil lipídico, ambas as formas do hipotireoidismo podem causar impacto nesse sistema (39, 40). Essa relação está bem descrita na literatura desde 1930 e implica no aumento do risco cardiovascular observado nesses pacientes. É relatado que a prevalência de hipotireoidismo em pacientes com hipercolesterolemia é de 4,3%. Além disso, as diretrizes atuais do *National Cholesterol Education Program*, da *American Association of Clinical Endocrinologists* e da *American Thyroid Association* recomendam o rastreamento de hipotireoidismo em pacientes com hiperlipidemia recém-diagnosticada antes de iniciar o tratamento com um agente hipolipemiante (39).

O hipotireoidismo manifesto está associado ao perfil lipídico aterogênico com níveis elevados de colesterol total devido a níveis elevados de Lipoproteína de Baixa Densidade (LDL) e Lipoproteína de Densidade Intermediária (IDL), hipertrigliceridemia e níveis aumentados de Apo A1 e B1-lipoproteína (39). Na hipotireoidismo subclínico, uma pequena porcentagem de pacientes está sob risco de desenvolver dislipidemia, embora essa associação seja controversa e os estudos sejam inconsistentes. Alguns dos estudos demonstraram que os níveis de colesterol total e LDL-C estão elevados em pacientes com hipotireoidismo subclínico e diminuem após o início do uso de levotiroxina. O efeito dos níveis de TSH sobre os níveis de colesterol total e LDL-C foi mais forte nas idades de 40-49 e 60-69 anos, em comparação com indivíduos mais jovens, sugerindo que o hipotireoidismo subclínico pode piorar os efeitos do envelhecimento no perfil lipídico (39). Assim, o hormônio tireoidiano interage e influencia a maioria das vias metabólicas em praticamente todos os sistemas orgânicos ao longo de toda a vida do organismo por meio de ações genômicas e não genômicas. Não apenas mudanças importantes, mas também alterações sutis no reservatório circulante de hormônios tireoidianos podem causar ou contribuir para o risco cardiovascular. Os dados atuais são limitados por pequenos ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais e pequenos estudos experimentais. O desenvolvimento de ensaios clínicos longitudinais bem planejados, grandes e prospectivos para identificar a relação dose-efeito e populações específicas que podem se beneficiar de LT4, LT3 ou terapia combinada deve estar na agenda dos pesquisadores de tireoide e saúde cardiovascular (39).

Em *Xu, 2014*, foi realizado uma meta análise na tentativa de ser chegar a uma conclusão sobre a alteração de cada parâmetro lipídico em pacientes com a forma subclínica da doença, com 41 931 adultos envolvidos (42). Neste estudo foram constatados que, em paciente com hipotireoidismo subclínico, o colesterol total (CT), o nível de LDL e o nível de triglicérides (TG) foram significativamente maiores do que nos pacientes eutireoidianos e que para os níveis de HDL o mesmo significativamente menor em pacientes com hipotireoidismo subclínico do que nos pacientes eutireoidianos (42).

Acredita-se que perfis lipídicos alterados, que incluem níveis elevados de CT, TG, LDL-C e / ou um nível mais baixo de HDL-C, conferem o risco de desenvolvimento de doença cardiovascular e hipotireoidismo manifesto está associado a um perfil lipídico alterado. Essa análise sugere que os níveis séricos de CT, LDL-C e TG aumentaram sob hipotireoidismo subclínico. Níveis séricos mais elevados de TC, LDL-C e TG aumentaram o risco de doenças cardiovasculares; portanto, o estado cardiovascular dos pacientes com HS deve ser monitorado cuidadosamente (42).

Outro artigo que traz os impactos da alteração de lipídios é *Kotwal et al. 2020*, onde é mencionado que tanto o hipotireoidismo manifesto quanto o subclínico estão associados ao perfil desfavorável, na elevação de colesterol total (CT), LDL, HDL e Triglicérides (TG) quando comparados à indivíduos eutireoidianos, trazendo impactos para as doenças cardiovasculares. No artigo também é mencionada o impacto não só para doenças ateroscleróticas, como também sobre o aumento de falha cardíaca (insuficiência cardíaca), aumento da pressão diastólica, redução da função endotelial, aumento da rigidez arterial e função ventricular esquerda sistólica e diastólica prejudicada no estado de repouso e durante o exercício em hipotireoidianos (41). Os estudos avaliaram que o tratamento com levotiroxina para pacientes com hipotireoidismo manifesto resultaram em redução dos níveis de colesterol total e LDL e uma modesta redução sobre o HDL. Ao contrário, para indivíduos subclínicos, os resultados são inconclusivos (41).

Após a revisão do tema, pode-se notar a importância do acompanhamento periódico dos níveis dos hormônios tireoidianos, visto seu impacto em diversos sistemas e tecidos humanos, podendo trazer consequências a longo prazo quando não tratado. A importância do acompanhamento periódico é mais importante ainda pois a chance da doença se

desenvolver aumenta conforme a idade, portanto o escaneamento da doença deve ser realizado a fim de se aplicar o tratamento correto para uma melhor qualidade de vida do paciente.

4.4 Grupo 4 – Hipotireoidismo durante a gestação

Chegado ao grupo 4, serão abordados tópicos sobre a importância de uma boa manutenção dos níveis séricos dos hormônios tireoidianos para uma gestação adequada e perfeito desenvolvimento do feto. Como foi visto no primeiro grupo, o embrião é extremamente dependente do hormônio tireoidiano materno, e é de importância vital após o nascimento para o desenvolvimento do cérebro do bebê.

O hipotireoidismo na gravidez é geralmente definido como a presença de um hormônio estimulador da tireoide (TSH) elevado e uma concentração sérica reduzida de FT4 durante a gestação, com ambas as concentrações fora dos intervalos de referência específicos de cada trimestre da gestação (43, 44). Durante a gestação, cada trimestre permite o desenvolvimento de diferentes órgãos e sistemas, assim, os níveis séricos tireoidianos serão medidos e analisados a partir desta partição.

A causa mais comum de hipotireoidismo manifesto em mulheres grávidas, quando em países suficientes em iodo, são as doenças autoimunes (Tireoidite de Hashimoto). Os autoanticorpos da tireoide podem ser detectados em aproximadamente 30% a 60% das mulheres grávidas com uma concentração elevada de TSH (43, 44, 45,46). Estudos epidemiológicos realizados durante a primeira metade da gestação mostraram que o TPOAb positivo estava presente em 70-90% das mulheres com hipotireoidismo evidente e em 30-60% das mulheres com hipotireoidismo subclínico (46).

Muitos dos artigos revisados e instituições pesquisadoras sobre o assunto, como a Sociedade Brasileira de Endocrinologia, embasam suas evidências e os principais pontos pesquisados nas Diretrizes da Associação Americana de Tireoide (American Thyroid Association - ATA). Essa associação revisou suas diretrizes em 2017 para o diagnóstico e gerenciamentos de doenças da tireoide durante a gestação e pós-parto, sendo assim, grande parte das informações e recomendações desse grupo foram extraídas da nova publicação, como também artigos que embasam suas informações nesse guia (43, 45, 47, 48). A nova publicação contou com a participação de especialistas da *European Thyroid Association*

(ETA), o *American College of Obstetricians and Gynecologists*, a *Society for Maternal Fetal Medicine* e a *Iodine Global Network*. Assim, foi realizado um apanhado de informações dessa associação tão importante na descrição do hipotireoidismo durante a gravidez.

A seguir estão descritas as principais informações delineadas pela Associação Americana de Tireoide, em sua última revisão de 2017 (44) que estão representadas no Quadro 01 – Diretrizes estabelecidas pela Associação Americana de Tireoide em 2017.

Cenários	Valor de corte para TSH	Indicação de Tratamento	Eventos Adversos	Papel da Placenta
Cenário 1 - Hipotireoidismo Manifesto	A) Institutos e laboratórios devem estabelecer intervalos específicos da população e dos trimestres para TSH sérico. Os valores devem representar a população típica*	Todos os casos devem ser tratados com Levotiroxina por via oral	Risco aumentado de complicações adversas na gravidez: Nascimento prematuro e Aborto espontâneo	1) Secreção da Gonadotrofina Coriônica Humana Placentária (hCG): Estimula a secreção do hormônio tireoidiano, diminuindo as secreções maternas de TSH
	B) Caso não seja possível delimitar os valores de acordo com o item A, intervalos de referência de TSH específicos da gravidez obtidos de populações semelhantes e realizados com ensaios de TSH semelhantes devem ser substituídos		Efeitos prejudiciais sobre o desenvolvimento neurocognitivo fetal: Menor QI da prole	
	C) Se os intervalos de referência de TSH específicos para gravidez internos ou transferíveis não estiverem disponíveis, um limite de referência superior de 4,0 mU /L pode ser usado		Baixo Peso ao nascimento	2) Permeabilidade a T4 (presença de deiodinase placentária (D3)): D3 inativa a maior parte do hormônio tireoidiano presente da circulação materna. O iodeto liberado por esse processo é usado como substrato para a síntese do hormônio tireoidiano fetal
Cenário 2 - Hipotireoidismo Subclínico	O processo delimitado para o cenário 1 deve ser seguido, adicionado de que toda gestante com concentrações de TSH > 2,5 mU / L devem ser avaliadas para o status de TPOAb, a fim de evitar os eventos adversos.	A) LT recomendada para: - Mulheres positivas para TPOAb com TSH maior que o intervalo de referência específico do trimestre; - Mulheres negativas para TPOAb com TSH maior que 10,0 mU / L	<u>Perda da Gravidez</u> - Há uma relação entre níveis elevados de TSH materno e perda da gravidez. A taxa de perda na foi significativamente maior em mulheres negativas para TPOAb com concentrações de TSH entre 2,5 e 5,0 mU / L em comparação com aquelas com concentrações de TSH abaixo de 2,5 mU / L	

Quadro 1: Diretrizes estabelecidas pela Associação Americana de Tireoide em 2017 (44).

		<p>B) LT deve ser considerada:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mulheres positivas para TPOAb com concentrações de TSH > 2,5 mU / L e abaixo do limite superior do intervalo de referência específico do trimestre; - Mulheres negativas para TPOAb e mulheres negativas para TPOAb com concentrações de TSH maiores do que o intervalo de referência específico do trimestre e abaixo de 10,0 mU / L. 	<p><u>Parto Prematuro</u> - Risco aumentado em <34 semanas, mas não com partos prematuros em <32 semanas ou em <36 semanas. Esta falta de efeito contínuo aumenta as perguntas sobre os achados de 34 semanas.</p>	<p>3) Passagem de Imunoglobulinas (IgG) e Tireoidite de Hashimoto*: Transportados desde o meio da gestação em diante por um receptor celular denominado receptor Fc neonatal, fornecendo assim ao feto proteção imune. Autoanticorpos para TPO, TG e para o receptor de TSH podem ser transmitidos, podendo bloquear a hormogênese como também ser a causa de hipotireoidismo congênito.</p>
		<p>C) LT4 não é recomendada:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mulheres negativas para TPOAb com TSH normal (TSH dentro do intervalo de referência específico da gravidez ou <4,0 mU / L se indisponível). 	<p><u>Complicações e efeito neurocognitivo na prole</u> - Pré-eclâmpsia e distúrbios hipertensivos. O efeito é exacerbado pela presença de TPOAb elevado adicionado de TSH maior que 2,5mU/L. Pode haver redução de até 7 pontos no QI entre crianças nascidas de mulheres não tratadas, além de atraso no desenvolvimento de habilidades motoras, desenvolvimento da linguagem e atenção aos 7–9 anos de idade.</p>	
<p>Cenário 3 - Mulheres Hipotireoidianas prévia à gestação</p>	<p>Deve ser seguido os valores delimitados para mulheres adultas</p>	<p>Ajuste da oferta de LT4 exógeno, pois a demanda aumenta de 40 a 50% durante a gestação **</p>	<p>Determinado nos cenários 1 e 2</p>	<p>4) Expressar uma variedade de transportadores do hormônio tireoidiano, proteínas de ligação, sulfotransferases e sulfatases: Determinação da quantidade de T4 que atravessa a placenta até o feto.</p>
<p>*Nota: Os valores devem ser estabelecidos com base em mulheres grávidas saudáveis com TPOAb negativo, com ingestão ideal de iodo e sem doenças da tireoide.</p>				

Quadro 1: Diretrizes estabelecidas pela Associação Americana de Tireoide em 2017 (44).

Na primeira metade da gravidez, antes da maturação da tireoide fetal, o T4 é detectável no cérebro fetal, indicando que existem mecanismos para uma transferência pequena, mas significativa, de T4 materno para a circulação fetal. Essa transferência do hormônio tireoidiano materno é particularmente importante quando o feto é hipotireoidiano e provavelmente explica os resultados cognitivos normais ou quase normais de bebês diagnosticados com hipotireoidismo congênito grave no nascimento e tratados de forma adequada e suficientemente cedo após o nascimento (44).

Muitos artigos ainda se utilizam do intervalo de referência publicada pela ATA em 2011, versão anterior à diretriz atual, principalmente os publicados entre 2011 e 2017, que determinava que o índice de TSH para o primeiro trimestre deveriam ser de 2,5 mU / L e no segundo e terceiro trimestre de 3,0 mU /L (49), como o Consenso Brasileiro para a Abordagem Clínica e tratamento do hipotireoidismo subclínico em adultos, publicado em 2013 (50). O Consenso Brasileiro para a Abordagem Clínica e tratamento do hipotireoidismo subclínico em adultos é o documento mais recente quando se trata de diretrizes para tratamento, diagnóstico e acompanhamento da doença no Brasil, porém, como podemos ver, é um documento de importância que necessita de atualização, visto que as diretrizes internacionais sobre o assunto estão trazendo novas abordagens.

Em relação ao tratamento de hipotireoidismo na gravidez, o mesmo deve ser feito já que o mesmo causa efeitos prejudiciais tanto na gravidez quanto na saúde fetal, seguindo o tratamento padrão com a administração de levotiroxina por via oral (44, 45,47, 48).

O hipotireoidismo subclínico está associado de forma variável a um risco aumentado de resultados adversos da gravidez na maioria, mas não em todos os estudos, em parte porque estudos separados usam pontos de corte diferentes para definir uma concentração elevada de TSH. Além disso, muitos estudos não levam em consideração o status de TPOAb (44).

Por este grupo, vemos como é de alta importância que os hormônios tireoidianos maternos estejam regulares para correto desenvolvimento do embrião, como também no futuro, após o parto. Para gravidez, os parâmetros para TSH e FT4 são melhores definidos, porém vemos que a diretriz brasileira precisa de atualização, visto que segue diretrizes globais anteriores.

Os grupos 1 e 4 convergem entre si, mostrando que a relação mãe e feto precisa estar em sincronia para que tanto a gestante como o bebê fiquem em ótimo estado de saúde antes, durante e após o parto.

4.5 Grupo 5 – Hipotireoidismo em idosos

O último grupo avalia o impacto do hipotireoidismo em idosos. A população global está envelhecendo com milhões de pessoas vivendo até os 90 anos. As doenças da tireoide, particularmente o hipotireoidismo, estão disseminadas entre todas as faixas etárias e espera-se que aumentem continuamente à medida que a população envelhece. O diagnóstico clínico de hipotireoidismo é desafiador, pois o intervalo de referência do TSH precisa ser avaliado de acordo com a idade, enquanto a avaliação dos níveis de TSH também deve levar em consideração o peso corporal e outras variantes, como polifarmácia, comorbidades e estado geral de saúde. Uma vez que o hormônio tireoidiano tem um efeito regulador potente sobre o metabolismo do colesterol, a possibilidade de disfunção tireoidiana deve ser considerada em casos de dislipidemia inexplicada. Uma vez que o hipotireoidismo foi confirmado, o tratamento requer cautela, monitoramento cardiovascular frequente e medicina individualizada (51). O hipotireoidismo é uma doença frequente entre os idosos, afetando 5–20% das mulheres e 3–8% dos homens e sua gravidade depende do grau de insuficiência tireoidiana (51). Estudos epidemiológicos revelaram que várias alterações nas concentrações do hormônio tireoidiano ocorrem com o envelhecimento (52). Atualmente, os valores normais de TSH, que são baseados em uma faixa de referência derivada da população geral, são usados rotineiramente para identificar disfunção tireoidiana em adultos idosos. No entanto, valores aceitos para o limite superior da normalidade de TSH podem ser inadequados para o diagnóstico de HSC em indivíduos com 65 anos ou mais, resultando em uma possível superestimação da prevalência de HSC nesta população (51).

Os sintomas e sinais de hipotireoidismo podem ser leves ou até ausentes em idosos, enquanto alguns idosos apresentam sintomas atípicos, tornando o diagnóstico ainda mais difícil. No entanto, uma vez que mesmo os sintomas leves de hipotireoidismo podem ter um impacto profundo na saúde geral e no bem-estar dessa população, a identificação oportuna dos sintomas e sinais da doença é essencial para o diagnóstico e para a implementação do tratamento ideal. Visto que o colesterol elevado pode ser o único sinal de insuficiência

tireoidiana em uma pessoa idosa, sua presença sempre justifica uma avaliação da tireoide. O hipotireoidismo leva à redução do volume sanguíneo, disfunção sistólica e frequência cardíaca mais lenta, que podem contribuir para a insuficiência cardíaca. Alguns pacientes idosos apresentam constipação devido a evacuações infrequentes, enquanto em outros, o único sintoma de hipotireoidismo pode ser uma vaga dor nas articulações. A depressão pode frequentemente afetar pacientes mais velhos com hipotireoidismo, enquanto a perda de memória debilitante, muitas vezes acompanhada de depressão ou psicose, pode ser o único sintoma. O hipotireoidismo em idosos pode causar ou exacerbar anemia macrocítica, hipercolesterolemia e disfunção renal, portanto, uma avaliação clínica e bioquímica cuidadosa é necessária (50). Muitos dos sintomas apresentados pelo idosos são confundidos com características inerentes do processo de envelhecimento, como fadiga, falta de concentração, pele seca, depressão e anemia, assim, métodos aprimorados para diagnosticar hipotireoidismo manifesto e subclínico são cruciais (52, 54, 55, 56).

É difícil confirmar o diagnóstico de doenças da tireoide com base apenas nos sintomas, mas a presença de sintomas pode ser um indicador de quem deve ser avaliado quanto à função tireoidiana. As razões mais importantes para tratar o hipotireoidismo manifesto são para aliviar os sintomas e evitar a progressão para mixedema (52).

O hipotireoidismo nos idosos é acompanhado por alterações no metabolismo lipídico, aumentando o risco de cardiomiopatia não isquêmica (51) e não isquêmica (54). O hipotireoidismo é caracterizado por níveis séricos de LDL-C e triglicerídeos aumentados, enquanto existe uma forte correlação entre os valores de TSH e a gravidade endócrina da dislipidemia em pacientes com hipotireoidismo. Não apenas o hipotireoidismo, mas também o HSC pode gerar hipercolesterolemia e aumentar o risco de doença cardíaca coronária. Em particular, o aumento do LDL-C pode levar a um acúmulo na íntima arterial, onde sofre peroxidação lipídica por espécies reativas de oxigênio e causa estresse oxidativo, inflamação e recrutamento de macrófagos, levando ao desenvolvimento e progressão da placa aterosclerótica. O fato de que a insuficiência tireoidiana tem efeitos deletérios genômicos e não genômicos no metabolismo lipídico, deve ser levado em consideração quando as decisões de tratamento são feitas em pacientes mais velhos com TSH pelo menos > 7 mIU / L e concomitantemente altas concentrações no plasma de CT e LDL. Além disso, o teste de função da tireoide é recomendado em idosos com altos níveis de lipídios (51, 54, 56).

Sobre o tratamento do hipotireoidismo nessa população, a escolha farmacológica de primeira linha permanece sendo a levotiroxina, porém o cuidado deve prevalecer. Por exemplo, quando o TSH alto é confirmado em idosos e muito idosos, um segundo exame dentro de algumas semanas após o primeiro deve ser iniciado com uma dose de LT4 de cerca de 50 µg / dia, ou 25 µg / dia quando o paciente está abaixo do peso ou doença cardiovascular é detectada, enquanto o estado geral do paciente, comorbidades e medicamentos também devem ser levados em consideração, como medicações que aumentam o metabolismo de fármacos como carbamazepina e fenitoína, ou medicações que diminuem o metabolismo de fármacos como colestiramina e sulfato ferroso (51, 55).

Recentemente, a associação entre os níveis de TSH e FT4 e mortalidade em pacientes com hipotireoidismo foi avaliada em 611 pacientes com idade entre 60–80 anos tratados com LT4. O estudo relatou aumento da mortalidade em pacientes com níveis medianos de TSH de 5–10 IU/ L, mas nenhum efeito adverso foi relacionado aos níveis de FT4. Os autores propuseram que o tratamento deveria ter como objetivo o eutireoidismo para melhorar a sobrevida (51). Porém há artigos que mencionam que níveis elevados de TSH estão relacionados à uma vida prolongada, enquanto concentrações altas de FT4 estejam relacionados com uma maior taxa de mortalidade (52, 53, 54, 55).

Uma condição comum entre os idosos é o HSC. No entanto, como os níveis séricos de TSH aumentam fisiologicamente com o envelhecimento, independentemente de qualquer condição tireoidiana associada, os níveis de TSH podem exceder o limite superior da faixa de referência de 4-5 mIU / L em pacientes idosos. As recomendações de tratamento do HSC são baseadas no grau em que as concentrações do hormônio TSH se desviaram do normal de acordo com a idade do paciente, bem como na presença de comorbidades. Em idade avançada, o tratamento do HSC deve ser cuidadosamente considerado após a reavaliação do TSH em conjunto com biomarcadores de autoimunidade, análises bioquímicas e a condição geral de saúde do paciente (51, 55).

O tratamento do HSC em idosos é controverso pois dados sobre a segurança do tratamento ainda não estão solidificados (54, 55, 56). O tratamento deve ser individualizado e orientado pelo grau de HSC, com um TSH maior que 10 mIU / L provavelmente sendo um limite razoável, a fim de se evitar a progressão para o hipotireoidismo manifesto, prevenir riscos

cardiovasculares e a mortalidade (51, 52, 53, 55). A *European Thyroid Association* recomenda o tratamento em pacientes acima de 70 anos que apresentam TSH > 10 mIU / L e sinais e / ou sintomas de hipotireoidismo, ou que apresentam alto risco de DCV (51). A dose de LT4 precisa ser ajustada, visando um nível de TSH entre 4 e 10 mIU / L, enquanto o estado de saúde do paciente e a presença potencial de dislipidemia e outros distúrbios metabólicos devem ser considerados (51, 55).

Como o hipotireoidismo subclínico tem sido associado a um pior perfil de fatores de risco cardiovascular, como alterações lipídicas, uma possível complicação do não tratamento do HSC pode ser um aumento do risco cardiovascular (52). Porém, alguns artigos mencionam que embora o hipotireoidismo subclínico esteja associado a uma maior frequência de fatores de risco cardiovascular, a maioria das evidências indica que o efeito não é suficiente para aumentar a mortalidade cardiovascular ou a mortalidade por todas as causas (52), entretanto, durante esta revisão literária, vários foram os artigos que mencionam uma relação direta entre o HSC e riscos cardiovasculares. Quando o hipotireoidismo subclínico é tratado, uma dose inicial de L-tiroxina de 0,05 µg a 0,075 µg por dia é suficiente para normalizar a função tireoidiana. Pacientes com doença cardiovascular devem receber doses menores de 0,0125 µg a 0,025 µg por dia. As medições dos níveis de tireotropina devem ser repetidas 4 a 6 semanas após o início da terapia (52)

Além disso, é aconselhável que a função tireoidiana de cada paciente seja avaliada periodicamente em uma base individual, com todo o quadro clínico do sujeito mantido em mente, enquanto o TSH é monitorado em intervalos regulares são recomendados para evitar o tratamento excessivo (51).

Novamente, as diretrizes publicadas pela Associação Americana de Tireoide (ATA) são em grande parte mencionadas através dos artigos científicos revisados. A diretriz publicada para o hipotireoidismo em geral, levando em conta diversas faixas etárias e situações (diferente da diretriz citada no grupo 4 que se referia exclusivamente ao grupo de gestantes) traz como deve ser feito o gerenciamento do tratamento em idosos (53).

A ATA estabelece que a levotiroxina deve ser iniciada com doses baixas e a dose titulada lentamente com base nas medições de tireotropina sérica. Deve-se reconhecer que os intervalos normais de tireotropina sérica são maiores em populações mais velhas (como

aquelas com mais de 65 anos), e que alvos de tireotropina sérica mais elevados podem ser apropriados. Em pessoas idosas (aqueles com mais de 65-70 anos) sem doença cardíaca conhecida ou sem fatores de risco importantes para doença cardíaca, a terapia com LT4 pode ser iniciada com a dose completa, embora o método iniciado com uma dose baixa e aumentá-lo lentamente ainda é preferido por alguns especialistas para evitar riscos cardiovasculares. Outros fatores em idosos, como diminuição da absorção do hormônio da tireoide; uso concomitante de drogas, mais comum em idosos; e outras comorbidades podem servir para anular os efeitos da diminuição do metabolismo de T4, levando a uma dose de LT4 mais próxima do que seria previsto em uma pessoa mais jovem (53, 55).

Além dos requisitos de dose mais baixos relacionados ao metabolismo de T4, o TSH sérico alvo provavelmente deve ser aumentado em pessoas mais velhas, especialmente os mais velhos (pacientes > 80 anos), pois os níveis séricos de TSH aumentam com a idade em indivíduos normais livre de doenças da tireoide. De fato, o intervalo de confiança de 97,5% para o TSH sérico em idosos saudáveis é de 7,5 mIU / L e 4–6 mIU / L em pessoas com idade superior a 70–80 anos. Existem dados observacionais que mostram taxas de mortalidade diminuídas e medidas melhoradas de bem-estar em idosos com níveis de TSH que estão acima do intervalo de referência tradicional (ou seja, 0,5–4,5 mIU / L) para a população em geral (53).

O hipotireoidismo é generalizado entre a população idosa e aumenta constantemente com a idade, enquanto os sintomas podem ser extremamente variados e até atípicos. Diante desse desafio, esforços devem ser feitos para manter a função tireoidiana ideal, individualizando o tratamento de acordo com a idade do sujeito, o grau de HSC, comorbidades e outros fatores essenciais como a polifarmácia, enquanto o acompanhamento ao longo da vida é fortemente indicado (51, 55). Mais estudos são necessários em pacientes mais velhos com hipotireoidismo para detectar níveis séricos alvo de TSH mais precisos e para melhorar a abordagem diagnóstica e terapêutica (55).

5. CONCLUSÕES

Esta revisão bibliográfica fez um apanhado de toda a manifestação do hipotireoidismo e o impacto da doença na saúde da mulher. Como descrito, os sinais/sintomas podem ser diversos, porém sua manifestação nem sempre ocorre, e quando ocorrem, dificilmente são

atrelados a um diagnóstico direto de hipotireoidismo, sendo considerados fatores de confusão para outras doenças.

Profissionais de saúde devem estar atentos aos sinais quando manifestados, como também a solicitação de exames laboratoriais frequentes quando pacientes, principalmente as do sexo feminino, se demonstrarem anti-TPO positivas, grávidas (ou em planejamento para gestação) e em idades avançadas acima dos 60 anos, pois esses são os grupos mais destacados a terem valores elevados de TSH, já que recém-nascidos são obrigatoriamente escaneados para a doença. Além disso, o uso de medicamentos, como a amiodarona, pode gerar um estado de hipotireoidismo transitório, que deve ser monitorado pelo profissional de saúde responsável onde o farmacêutico pode desempenhar papel fundamental no monitoramento desse possível evento adverso.

Adicionalmente, dentro da comunidade científica, são necessários mais estudos em diversos pontos que ainda não possuem consenso como valores de corte definidos para diagnóstico de hipotireoidismo congênito, sobre o tratamento do hipotireoidismo subclínico e seus impactos no perfil lipídico, na saúde cardiovascular e no desenvolvimento intelectual de crianças e adolescentes.

Outro ponto observado é a falta de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) no Brasil, visto que apenas o hipotireoidismo congênito possui um PCDT com a última revisão de 2015, a última revisão *Consenso Brasileiro para a Abordagem Clínica e tratamento do hipotireoidismo subclínico em adultos e da Diretrizes clínicas práticas para o manejo do hipotireoidismo* é de 2013, assim, novas revisões são recomendadas visto que já tivemos atualizações em 2017.

Finalmente, este trabalho demonstra a relevância do assunto dentro das Políticas Públicas de Saúde da Mulher, as maneiras pelas quais o hipotireoidismo pode ser desenvolvido, e como as alterações nas funções tireoidianas podem causar desequilíbrios no desenvolvimento do corpo e nas funções, por meio de uma leitura para cada etapa do ciclo de vida da mulher, fazendo uma comparação entre a idade e a importância do papel a tireoide. Também demonstra a importância do diagnóstico assertivo e da leitura dos sintomas

de forma correta a fim de evitar diagnósticos incorretos e que possam postergar os efeitos indesejados causados pelo desequilíbrio hormonal desta glândula, levantando os principais conceitos, parâmetros relevantes, terapias praticadas, além de divulgar dados e alertar sobre a doença.

6. BIBLIOGRAFIA

1. Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. Tireoide. 14/11/2008. Disponível em: <<https://www.endocrino.org.br/tireoide/>>. Acesso em: 30 de agosto de 2020
2. Departamento de Tireoide da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. O que é a Tireoide. Disponível em: <<http://www.tireoide.org.br/o-que-e-a-tireoide/>>. Acesso em: 30 de agosto de 2020
3. CHAKER, Layal; BIANCO, Antonio C; JONKLAAS, Jacqueline; PEETERS, Robin P. Hypothyroidism. *Lancet*, [S. l.], p. 2-3, 23 set. 2017. DOI 10.1016/S0140-6736(17)30703-1.
4. Ministério da Saúde. Biblioteca Virtual em Saúde. Hipotireoidismo. 11/01/2016. Disponível em: <<https://bvsms.saude.gov.br/dicas-em-saude/2197-hipotireoidismo>>.
5. MOURA, Egberto G.; MOURA, Carmen C. P. Regulação da síntese e secreção de tireotrofina. *Arq Bras Endocrinol Metab*, [S. l.], v. 48, n. 1, p. 40-43, 1 fev. 2004.
6. CHIOVATO L, MAGRI F, CARLÉ A. Hypothyroidism in Context: Where We've Been and Where We're Going. *Advances in Therapy*. Setembro de 2019. Volume 36. Versão 2. Páginas 47-58
7. GUIMARÃES, J M, LOPES, C S, BAIMA, J, SICHERI R. Depression symptoms and hypothyroidism in a population-based study of middle-aged Brazilian women. *Journal of Affective Disorders*. 2009. Volume 117. Versão 1-2. Páginas 120-123
8. UDOVIC, M. *et al.* Hypothyroidism and the heart. *Methodist DeBakey Cardiovascular Journey*. 2017. Volume13. Versão 2. Páginas 55-59
9. WASSNER, Ari J., Congenital Hypothyroidism, *Clinics in Perinatology*, v. 45, n. 1, 2018
10. BRASIL. Ministério da Saúde. Triagem Neonatal Biológica. Manual Técnico. Brasília. 2016. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/triagem_neonatal_biologica_manual_tecnico.pdf>. Acessado em 13 de fevereiro de 2021.
11. HEYERDAHL, Sonja; OERBECK, Beate, Congenital Hypothyroidism: Developmental Outcome in Relation to Levothyroxine Treatment Variables, *Thyroid*, v. 13, n. 11, 2003
12. Sociedade Brasileira de Pediatria. 09 de novembro de 2018. Disponível em: <<https://www.sbp.com.br/imprensa/detalhe/nid/sbp-divulga-documento-cientifico-sobre-hipotireoidismo-congenito/>>. Acesso em: 02 de março de 2021.
13. BAUER, Andrew J.; WASSNER, Ari J., Thyroid hormone therapy in congenital hypothyroidism and pediatric hypothyroidism, *Endocrine*, v. 66, n. 1, 2019
14. BRASIL. Ministério da saúde. Portaria Nº 1.161, de 18 de novembro de 2015. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Hipotireoidismo Congênito. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2015/prt1161_18_11_2015.html>. Acessado em 09 de março de 2021.
15. ABDULJABBAR, Mohammad A.; AFIFI, Ashraf M., Congenital hypothyroidism, *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, v. 25, n. 1–2, 2012

16. PREZIOSO, Giovanni; GIANNINI, Cosimo; CHIARELLI, Francesco, Effect of Thyroid Hormones on Neurons and Neurodevelopment, *Hormone Research in Paediatrics*, v. 90, n. 2, 2018
17. DORREH, Fatemeh et al, Determining the TSH reference range in national newborn screening program for congenital hypothyroidism, *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, v. 33, n. 19, 2020
18. MENGRELI, Chryssanthi *et al*, Screening for Congenital Hypothyroidism: The Significance of Threshold Limit in False-Negative Results, **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 95, n. 9, 2010
19. HEATHER, Natasha L. *et al*, The impact of demographic factors on newborn TSH levels and congenital hypothyroidism screening, **Clinical Endocrinology**, v. 91, n. 3, 2019
20. OLIVEIRA, Taíse. Caracterização clínica e molecular de pacientes com hipotireoidismo congênito de Monte Santo - Bahia-Brasil. **Fundação Oswaldo Cruz**. Salvado. 2010. Disponível em: <<https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/4308>>. Acessado em 11 de março de 2021.
21. BRASIL. Casa Civil. Lei Nº 8.069, de 13 de julho de 1990. Dispõe sobre o Estatuto da Criança e do Adolescente e dá outras providências. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/18069.htm>. Acessado em 17 de abril de 2021.
22. WASSNER, Ari J., Pediatric Hypothyroidism: Diagnosis and Treatment, **Pediatric Drugs**, v. 19, n. 4, 2017.
23. LEUNG, Alexander K. C.; LEUNG, Alexander A. C., Evaluation and management of the child with hypothyroidism, **World Journal of Pediatrics**, v. 15, n. 2, 2019;
- 24 - HANLEY, Patrick; LORD, Katherine; BAUER, Andrew J., Thyroid Disorders in Children and Adolescents, **JAMA Pediatrics**, v. 170, n. 10, 2016;
25. Mincer DL, Jialal I. Hashimoto Thyroiditis. 2020 Aug 10. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan–. PMID: 29083758.
26. SHRIRAM, M.; SRIDHAR, M., Subclinical hypothyroidism in children, **Indian Pediatrics**, v. 51, n. 11, 2014
27. DIAZ, A.; LIPMAN DIAZ, E. G., Hypothyroidism, **Pediatrics in Review**, v. 35, n. 8, 2014
28. PRETE, Alessandro; PARAGLIOLA, Rosa Maria; CORSELLO, Salvatore Maria, Iodine Supplementation: Usage “with a Grain of Salt,” **International Journal of Endocrinology**, v. 2015, 2015
29. SETIAN, Nuvarte, Hypothyroidism in children: diagnosis and treatment, **Jornal de Pediatria**, v. 0, n. 0, 2007;
30. MONZANI, Alice et al, ENDOCRINE DISORDERS IN CHILDHOOD AND ADOLESCENCE: Natural history of subclinical hypothyroidism in children and adolescents and potential effects of replacement therapy: a review, **European Journal of Endocrinology**, v. 168, n. 1, 2013;
31. JIN, Hye Young, Prevalence of subclinical hypothyroidism in obese children or adolescents and association between thyroid hormone and the components of metabolic syndrome, **Journal of Paediatrics and Child Health**, v. 54, n. 9, 2018
32. SCHÜBEL, Jeannine et al, Latent Hypothyroidism in Adults, **Deutsches Aerzteblatt Online**, 2017
33. VAIDYA, B.; PEARCE, S. H S, Management of hypothyroidism in adults, **BMJ**, v. 337, n. jul28 1, 2008
34. KRASSAS, G. E.; POPPE, K.; GLINOER, D., Thyroid Function and Human Reproductive Health, **Endocrine Reviews**, v. 31, n. 5, 2010;

35. Dunn, D., & Turner, C. (2016). Hypothyroidism in Women. **Nursing for Women's Health**, 20(1), 93–98. doi:10.1016/j.nwh.2015.12.002
36. SAEI GHARE NAZ, Marzieh; ROSTAMI DOVOM, Marzieh; RAMEZANI TEHRANI, Fahimeh, The Menstrual Disturbances in Endocrine Disorders: A Narrative Review, **International Journal of Endocrinology and Metabolism**, v. 18, n. 4, 2020
- 37 - JACOBSON, Melanie H. et al, Thyroid hormones and menstrual cycle function in a longitudinal cohort of premenopausal women, **Paediatric and Perinatal Epidemiology**, v. 32, n. 3, 2018
38. Urmi SJ, Begum SR, Fariduddin M, Begum SA, Mahmud T, Banu J, Chowdhury S, Khanam A. Hypothyroidism and its Effect on Menstrual Pattern and Fertility. **Mymensingh Med J**. 2015 Oct;24(4):765-9
39. STAMATOULI, Angeliki; BEDOYA, Pablo; YAVUZ, Sahzene, Hypothyroidism: Cardiovascular Endpoints of Thyroid Hormone Replacement, **Frontiers in Endocrinology**, v. 10, 2020
40. INOUE, Kosuke et al, Association of Subclinical Hypothyroidism and Cardiovascular Disease With Mortality, **JAMA Network Open**, v. 3, n. 2, 2020;
41. KOTWAL, Anupam et al, Treatment of Thyroid Dysfunction and Serum Lipids: A Systematic Review and Meta-analysis, **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 105, n. 12, 2020;
42. XU, Jian, Alteration of Lipid Profile in Subclinical Hypothyroidism: A Meta-Analysis, **Medical Science Monitor**, v. 20, 2014
43. SULLIVAN, SCOTT A., Hypothyroidism in Pregnancy, **Clinical Obstetrics & Gynecology**, v. 62, n. 2, 2019
- 44.ALEXANDER, Erik K. *et al*, 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum, **Thyroid**, v. 27, n. 3, 2017
45. YALAMANCHI, Swaytha; COOPER, David S., Thyroid disorders in pregnancy, **Current Opinion in Obstetrics & Gynecology**, v. 27, n. 6, 2015
46. TENG, Weiping et al, Hypothyroidism in pregnancy, **The Lancet Diabetes & Endocrinology**, v. 1, n. 3, 2013
47. TAYLOR, Peter N.; LAZARUS, John H., Hypothyroidism in Pregnancy, **Endocrinology and Metabolism Clinics of North America**, v. 48, n. 3, 2019
48. SHAN, Zhongyan; TENG, Weiping, Thyroid hormone therapy of hypothyroidism in pregnancy, **Endocrine**, v. 66, n. 1, 2019
49. STAGNARO-GREEN, Alex et al, Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum, **Thyroid**, v. 21, n. 10, 2011.
50. SGARBI, Jose A. et al, Consenso brasileiro para a abordagem clínica e tratamento do hipotireoidismo subclínico em adultos: recomendações do Departamento de Tireoide da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 57, n. 3, 2013.
51. DUNTAS, Leonidas H.; YEN, Paul Michael, Diagnosis and treatment of hypothyroidism in the elderly, **Endocrine**, v. 66, n. 1, 2019
52. BENSENOR, Isabela; LOTUFO, Paulo; DIAZ-OLMOS, Hypothyroidism in the elderly: diagnosis and management, **Clinical Interventions in Aging**, 2012
53. JONKLAAS, Jacqueline et al, Guidelines for the Treatment of Hypothyroidism: Prepared by the American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement, **Thyroid**, v. 24, n. 12, 2014.

54. MACEDO SILVA, Sofia *et al*, Hipotireoidismo Subclínico no Idoso, **Acta Médica Portuguesa**, v. 31, n. 12, 2018
55. BORZÌ, Antonio Maria *et al*, Diagnosis and treatment of hypothyroidism in old people, **Wiener klinische Wochenschrift**, v. 132, n. 5–6, 2020
56. MOORADIAN, Arshag D, Subclinical Hypothyroidism in the Elderly: To Treat or Not to Treat?, **American Journal of Therapeutics**, v. 18, n. 6, 2011

08/06/2021 Luana Bufalari Soares da Silva

Luana Bufalari Soares da Silva

11/06/21 
Maria Aparecida Nicoletti

Dra. Maria Aparecida Nicoletti
Universidade de São Paulo - USP
Faculdade de Ciências Farmacêuticas
CRF - SP: 08.457