

Fisiologia Tireoidiana e Hipotireoidismo

Eixo Hipotálamo-Hipófise-Tireoide e Regulação Hormonal

Regulação Neuroendócrina da Função Tireoidiana

A função tireoidiana é regulada pelo eixo **hipotálamo-hipófise-tireoide**, com ação subsequente dos hormônios tireoidianos nos tecidos periféricos. Este sistema opera por meio de **retroalimentação negativa** (feedback negativo). O **hormônio liberador de tireotrofina (TRH)**, secretado pelo hipotálamo, estimula a **hipófise** anterior a produzir o **hormônio tireoestimulante (TSH)**. O TSH, por sua vez, atua sobre as **células foliculares** da tireoide, ligando-se a receptores específicos e estimulando processos como a **captação de iodo**, a proliferação celular e a síntese e liberação de **hormônios tireoidianos (T4 e T3)**. Os hormônios tireoidianos circulantes exercem então seus efeitos nos diversos tecidos-alvo. Níveis elevados de hormônios tireoidianos inibem a secreção de TSH pela hipófise e de TRH pelo hipotálamo, completando o circuito de feedback negativo.

Receptor de TSH e Mecanismo de Ação Intracelular

O **receptor de TSH** é uma proteína transmembrana localizada na superfície das células foliculares tireoidianas. Possui um domínio extracelular para ligação do TSH, múltiplas alças transmembrânicas e um domínio intracelular. A ligação do TSH ao seu receptor induz uma alteração conformacional na proteína receptora, o que desencadeia a ativação de diversas vias de sinalização intracelular. Este mecanismo de ligação hormônio-receptor e subsequente ativação de vias intracelulares é um princípio fundamental da ação hormonal, mediando os efeitos estimulatórios do TSH sobre a célula folicular.

Biossíntese dos Hormônios Tireoidianos

Estrutura Folicular e Captação de Iodeto

A tireoide é composta por unidades funcionais denominadas **folículos tireoidianos**, que consistem em uma camada única de **células foliculares** epiteliais circundando um lúmen central preenchido por **coloide**, uma substância rica na glicoproteína **tireoglobulina**. A síntese dos hormônios tireoidianos inicia-se com a captação ativa de **iodeto (I⁻)** da circulação sanguínea para o interior da célula folicular. Este transporte é mediado pelo **simportador sódio-iodeto (NIS)**, localizado na membrana basolateral da célula folicular. A expressão e a atividade do NIS são estimuladas pelo TSH. A tireoide é o órgão com maior capacidade de captação de iodo no organismo, essencial para a hormonogênese.

Transporte Intracelular, Oxidação e Organificação do Iodeto

Após entrar na célula folicular via NIS, o iodeto atravessa a célula e é transportado através da membrana apical para o lúmen folicular (coloide) por meio de outro transportador, a **pendrina**. No lúmen, o iodeto sofre **oxidação**, reação que é catalisada pela enzima **tireoperoxidase (TPO)**, localizada na membrana apical, e requer a presença de **peróxido de hidrogênio (H₂O₂)** como agente oxidante. O H₂O₂ é gerado pela ação da enzima **DuOx (Dual Oxidase)**, também na membrana apical. Subsequentemente, o iodo oxidado é incorporado a resíduos de tirosina presentes na molécula de **tireoglobulina (Tg)**, um processo denominado **organificação**. A TPO também catalisa esta etapa.

Formação de Iodotirosinas e Acoplamento

A organificação resulta na formação de **monoiodotirosina (MIT)**, se um átomo de iodo for adicionado a um resíduo de tirosina, ou **di-iodotirosina (DIT)**, se dois átomos de iodo forem adicionados. Ainda sob a catálise da TPO, ocorre o **acoplamento** de moléculas de iodotirosinas. O acoplamento de duas moléculas de DIT forma a **tetraiodotironina (T₄)**, também conhecida como tiroxina. O acoplamento de uma molécula de MIT com uma molécula de DIT forma a **tri-iodotironina (T₃)**. A reação de acoplamento que forma T₄ (DIT + DIT) é cineticamente mais favorável e ocorre com maior intensidade do que a que forma T₃ (MIT + DIT). Conseqüentemente, a tireoide sintetiza e armazena quantidades significativamente maiores de T₄ em relação ao T₃, ambos ligados à tireoglobulina no coloide.

Liberação e Reciclagem dos Hormônios Tireoidianos

Para a liberação dos hormônios, porções do coloide contendo tireoglobulina iodada são endocitadas pelas células foliculares através de **pinocitose**, formando **fagolisossomos**. Dentro destes, **proteases** lisossômicas clivam a tireoglobulina, liberando T4, T3, MIT e DIT no citoplasma da célula folicular. T4 e T3, sendo lipossolúveis, difundem-se através da membrana basolateral para a corrente sanguínea. As moléculas de MIT e DIT que não foram acopladas permanecem na célula e são desiodadas pela enzima **dehalogenase**. O iodo liberado neste processo é então reutilizado (reciclado) para a síntese de novos hormônios.

Efeito do Excesso de Iodo (Efeito Wolff-Chaikoff)

A exposição a quantidades excessivas de iodo pode inibir agudamente a síntese e liberação de hormônios tireoidianos. Este fenômeno, conhecido como **efeito Wolff-Chaikoff**, ocorre devido à inibição da expressão do NIS, da atividade da TPO e da enzima DuOx pelo excesso de iodeto intracelular. Conseqüentemente, a captação de iodo, a organificação e o acoplamento são reduzidos. Tipicamente, este efeito inibitório é transitório, com a tireoide desenvolvendo um "fenômeno de escape" após alguns dias ou semanas, permitindo a retomada da síntese hormonal mesmo na presença contínua de excesso de iodo. No entanto, o consumo excessivo e crônico de iodo (como em suplementos de **Lugol**, que contém altas concentrações de iodo, muito acima das necessidades diárias de 150 mcg) pode ser deletério para a função tireoidiana em indivíduos susceptíveis.

Disormonogênese e Hipotireoidismo Congênito

Defeitos Genéticos na Síntese Hormonal (Disormonogênese)

Defeitos genéticos em qualquer uma das etapas da biossíntese dos hormônios tireoidianos podem levar ao **hipotireoidismo congênito** por **disormonogênese**. Mutações foram identificadas em genes que codificam para o receptor de TSH, o NIS, a pendrina, a tireoperoxidase (TPO), a tireoglobulina (Tg), a DuOx e a dehalogenase. Cada um desses defeitos compromete a produção hormonal adequada, resultando em hipotireoidismo desde o nascimento. Embora representem uma causa menos comum de hipotireoidismo congênito em comparação com as disgenesias tireoidianas, a compreensão dessas vias é crucial para o diagnóstico etiológico.

Causas e Prevalência do Hipotireoidismo Congênito

O **hipotireoidismo congênito** é uma condição importante devido ao seu impacto no desenvolvimento neurológico. As causas mais comuns são as **disgenesias tireoidianas** (problemas na formação da glândula), respondendo por 80-85% dos casos. Estas incluem **agenesia** (ausência da glândula), **hipoplasia** (glândula subdesenvolvida) e **ectopia** (localização anormal da glândula, frequentemente sublingual). Os 10-15% restantes dos casos são devidos a **disormonogêneses**, ou seja, defeitos na síntese hormonal. Causas mais raras incluem o **hipotireoidismo congênito central** (deficiência de TSH ou TRH) e o **hipotireoidismo transitório**, que pode ser causado pela passagem transplacentária de anticorpos maternos bloqueadores do receptor de TSH, uso materno de **drogas antitireoidianas** ou exposição a excesso de iodo. A **deficiência de iodo** materna grave também pode causar hipotireoidismo congênito endêmico.

Triagem Neonatal ("Teste do Pezinho")

A **triagem neonatal** para hipotireoidismo congênito, realizada através da coleta de sangue em **papel-filtro** ("teste do pezinho"), é fundamental para a detecção precoce. No Brasil, e especificamente no estado do Paraná, programas de triagem neonatal são bem estabelecidos. A coleta é idealmente realizada entre o terceiro e o quinto dia de vida. Este período é escolhido para evitar resultados falso-positivos devido ao pico fisiológico de TSH que ocorre nas primeiras 48 horas após o nascimento. Um valor elevado de TSH na triagem inicial desencadeia a reconvocação do recém-nascido para confirmação diagnóstica com dosagem sérica de TSH e T4 livre, e início imediato do tratamento, se confirmado.

Importância do Diagnóstico e Tratamento Precoce

O hipotireoidismo congênito é a causa mais comum de **retardo mental prevenível (cretinismo)**. O tratamento precoce com **levotiroxina** (L-T4) é crucial para garantir o desenvolvimento neurológico normal. O início do tratamento deve ocorrer idealmente antes dos 15 dias de vida, e no máximo até os 20 dias. Atrasos no início da terapia podem resultar em déficits cognitivos e de desenvolvimento permanentes. A triagem neonatal eficaz permite identificar e tratar a condição antes que danos irreversíveis ocorram. Valores de TSH na triagem abaixo de 10 mUI/L são considerados normais, entre 10 e 20 mUI/L exigem repetição, e valores acima de 20 mUI/L indicam necessidade de convocação urgente para confirmação e início do tratamento.

Manifestações Clínicas do Hipotireoidismo Congênito

Embora a triagem neonatal seja essencial porque muitos recém-nascidos podem apresentar poucos ou nenhum sintoma ao nascimento, algumas manifestações clínicas podem estar presentes ou surgir precocemente. Estas incluem **icterícia prolongada**, dificuldade de sucção, **letargia**, **hérnia umbilical**, **macroglossia**, **constipação intestinal**, pele seca e fria, **choro rouco**, edema generalizado, **hipotonia muscular**, **hipotermia e bócio visível**. A detecção e tratamento precoces são vitais para prevenir as sequelas neurológicas graves associadas ao hipotireoidismo congênito não tratado (**cretinismo**).

Transporte, Metabolismo e Ação dos Hormônios Tireoidianos

Secreção e Transporte Plasmático de T4 e T3

A tireoide secreta primariamente **T4 (tiroxina)** e, em menor quantidade, **T3 (tri-iodotironina)**. A produção diária de T4 é de aproximadamente 90-100 microgramas, enquanto a de T3 é de cerca de 5-6 microgramas (cerca de 20% da necessidade diária). A maior parte dos hormônios tireoidianos circula no plasma ligada a proteínas transportadoras, principalmente a **Thyroxine-Binding Globulin (TBG)**, e em menor grau à transtirretina (TTR) e à albumina. Apenas uma pequena fração (aproximadamente 0,04% do T4 e 0,4% do T3) circula na forma livre (não ligada), que é a biologicamente ativa. A tireoide é responsável por 100% da secreção de T4, mas apenas por cerca de 20% das necessidades diárias de T3.

Conversão Periférica de T4 em T3

O T4 funciona em grande parte como um **pró-hormônio**, sendo convertido em T3 nos tecidos periféricos. Esta conversão, denominada **deiodinação periférica**, é catalisada por enzimas chamadas **deiodinases**. A **deiodinase tipo 1 (D1)** está presente principalmente no fígado, **rim** e tireoide, enquanto a **deiodinase tipo 2 (D2)** é encontrada na **hipófise**, **cérebro**, tecido adiposo marrom e músculo esquelético. A D2 é particularmente importante para a regulação local dos níveis de T3 no cérebro e hipófise (participando do feedback negativo). Cerca de 80% do T3 biologicamente ativo deriva da conversão periférica do T4, destacando a importância deste processo para a ação hormonal tireoidiana.

Mecanismo de Ação Celular dos Hormônios Tireoidianos

Os hormônios tireoidianos (principalmente T3) exercem seus efeitos biológicos ao entrar nas células-alvo e ligar-se a **receptores nucleares específicos**, conhecidos como **receptores do hormônio tireoidiano (TRs)**. Estes receptores pertencem à superfamília de receptores nucleares. O T3 livre entra na célula e, subsequentemente, no núcleo, onde se liga ao TR. O complexo T3-TR geralmente se **heterodimeriza** com o **receptor do ácido retinoico (RXR)**. Este complexo heterodimérico liga-se a sequências específicas no DNA chamadas **elementos de resposta ao hormônio tireoidiano (TRES)**, localizadas nas regiões promotoras de genes-alvo.

Regulação da Transcrição Gênica

Na ausência de T3, o dímero TR/RXR ligado ao TRE geralmente está associado a **correpressores** que inibem a **transcrição basal** do gene. A ligação do T3 ao TR induz uma mudança conformacional que leva à dissociação dos correpressores e ao recrutamento de **coativadores**. Os coativadores interagem com a **maquinaria de transcrição basal**, ativando a transcrição do **gene** alvo. Isso resulta na produção de **RNA mensageiro (mRNA)** específico, que é então traduzido em **proteína no citoplasma**. A proteína resultante medeia o efeito biológico específico do hormônio tireoidiano naquele tecido. A regulação pode ser positiva (ativação da transcrição) ou negativa (repressão da transcrição), dependendo do gene específico e do contexto celular.

Avaliação da Função Tireoidiana e Definições de Hipotireoidismo

Testes Laboratoriais Primários

Os testes mais robustos e comumente utilizados para avaliar a função tireoidiana são a dosagem do **hormônio tireoestimulante (TSH)** sérico e do **T4 livre (T4L)**. O TSH, produzido pela hipófise, é o indicador mais sensível de alterações primárias na função tireoidiana. A faixa de referência normal para o TSH na maioria dos ensaios situa-se entre aproximadamente 0,4 ou 0,5 mUI/L e 4,0 ou 4,5 mUI/L. O T4L mede a fração biologicamente ativa da tiroxina, não influenciada por variações nas proteínas transportadoras. Em geral, a dosagem de **anticorpos antitireoidianos** (principalmente **antitireoperoxidase - Anti-TPO** e **antitireoglobulina - Anti-Tg**) não é rotineira para avaliação funcional, mas é solicitada para investigação

etiológica quando há suspeita de doença autoimune. Cerca de 10% da população geral pode ter anticorpos positivos sem disfunção tireoidiana manifesta.

Interpretação dos Níveis de TSH e T4 Livre

A interpretação conjunta dos níveis de TSH e T4L permite classificar o estado funcional da tireoide:

- **Eutireoidismo:** TSH e T4L dentro dos limites da normalidade.
- **Hipotireoidismo primário franco (clínico ou manifesto):** TSH elevado e T4L baixo. A causa reside na própria tireoide.
- **Hipotireoidismo primário subclínico (insuficiência tireoidiana mínima):** TSH elevado e T4L dentro dos limites da normalidade. Indica falência tireoidiana incipiente.
- **Hipertireoidismo primário franco (clínico):** TSH suprimido (baixo) e T4L (e/ou T3L) elevado. A causa reside na própria tireoide.
- **Hipertireoidismo primário subclínico:** TSH suprimido (baixo) e T4L e T3L dentro dos limites da normalidade.
- **Hipotireoidismo central:** TSH baixo ou "inapropriadamente normal" na presença de T4L baixo. A causa reside na hipófise ou hipotálamo.
- **Hipertireoidismo central:** TSH normal ou elevado na presença de T4L (e/ou T3L) elevado. Causa rara, geralmente tumores hipofisários secretores de TSH.

Achados Ecográficos na Doença Tireoidiana Autoimune

A **ecografia** da tireoide em um indivíduo saudável revela uma glândula com ecotextura **homogênea**. Em contraste, em pacientes com doença tireoidiana autoimune, como a **tireoidite de Hashimoto** ou a **doença de Graves**, a ecografia tipicamente mostra uma glândula com ecotextura **heterogênea**, frequentemente descrita como micronodular ou pseudonodular, com áreas hipoeoicas

(escuras) entremeadas com áreas isoecoicas ou hiperecoicas (claras). A avaliação com **Doppler colorido** pode auxiliar na diferenciação: na doença de Graves (hipertireoidismo), a vascularização costuma estar acentuadamente aumentada ("inferno tireoidiano"), enquanto na tireoidite de Hashimoto (que leva ao hipotireoidismo), a vascularização tende a ser normal ou diminuída, refletindo o processo destrutivo e fibrótico.

Hipotireoidismo Primário

Etiologia do Hipotireoidismo Primário

A causa predominante de **hipotireoidismo primário** (falência da própria glândula tireoide) em áreas suficientes em iodo é a **tireoidite de Hashimoto**, uma doença autoimune crônica. Nesta condição, ocorre a produção de **autoanticorpos** direcionados contra componentes da tireoide, sendo os mais relevantes o anticorpo **antitireoperoxidase (Anti-TPO)**, que é o mais prevalente, e o anticorpo **antitireoglobulina (Anti-Tg)**. Estes anticorpos, juntamente com a infiltração linfocitária da glândula, levam à destruição progressiva das células foliculares e à redução da produção hormonal.

Outras causas incluem **hipotireoidismo congênito** (disgenesia ou disormonogênese), tireoidectomia, terapia com iodo radioativo, radioterapia cervical, e hipotireoidismo induzido por medicamentos (ex: **amiodarona, lítio, interferon**, inibidores de tirosina quinase). A **deficiência de iodo** ainda é uma causa importante em algumas regiões do mundo, levando ao **bócio endêmico** e hipotireoidismo, mas rara no Brasil devido à iodação do sal iniciada na década de 1970. Causas raras incluem doenças infiltrativas e a **resistência aos hormônios tireoidianos** (defeito no receptor).

Prevalência e Fatores de Risco

O **hipotireoidismo** é a **disfunção** tireoidiana mais comum. Sua prevalência aumenta significativamente com a idade e é consideravelmente maior em mulheres do que em homens. Estima-se que a prevalência possa atingir até 15% em mulheres após a menopausa. A presença de outras doenças autoimunes, história familiar de doença tireoidiana e síndromes genéticas como Down e Turner são fatores de risco conhecidos.

Progressão da Tireoidite de Hashimoto para Hipotireoidismo

Na **tireoidite de Hashimoto**, o processo autoimune geralmente progride lentamente ao longo de anos. Inicialmente, a agressão à tireoide pode levar a uma leve redução na capacidade de produção hormonal. O **tireotrofo** hipofisário, sendo extremamente sensível a pequenas quedas nos níveis de hormônios tireoidianos (mesmo dentro da faixa de normalidade laboratorial), responde aumentando a secreção de TSH. Esta elevação do TSH com níveis normais de T4L caracteriza o **hipotireoidismo subclínico** ou **insuficiência tireoidiana mínima**.

Com a progressão da destruição glandular, a capacidade de produção hormonal diminui ainda mais, resultando em níveis de T4L abaixo do limite inferior da normalidade, enquanto o TSH se eleva ainda mais. Esta fase corresponde ao **hipotireoidismo franco** ou **clínico**. A relação entre T4L e TSH é **log-linear**: pequenas reduções no T4L provocam aumentos exponenciais no TSH.

Manifestações Clínicas do Hipotireoidismo

Os sintomas e sinais de hipotireoidismo são frequentemente **inespecíficos** e podem se desenvolver insidiosamente. As manifestações resultam da redução generalizada do metabolismo basal e dos efeitos hormonais em múltiplos órgãos e sistemas. Sintomas comuns incluem **fadiga**, **sonolência diurna** (apesar de possível sono não reparador), **intolerância ao frio**, ganho de peso discreto (geralmente 6% do peso corporal, devido à retenção hídrica e redução metabólica, não obesidade severa), **constipação intestinal**, **pele seca com prurido**, áspera e fria, **cabelos secos**, quebradiços e **queda de cabelo** (eflúvio telógeno), **unhas frágeis** e quebradiças. Sintomas neuropsiquiátricos são frequentes, incluindo **lentificação psicomotora**, dificuldade de concentração, **diminuição da memória**, **humor depressivo** ou **depressão** franca. Com o tratamento do hipotireoidismo, o paciente retorna ao estado eutireoideo. Portanto, se a depressão e o ganho de peso persistirem após a normalização da função tireoidiana, é provável que essas condições não estejam relacionadas ao hipotireoidismo.

Outros Sinais e Sintomas Relevantes

Outras manifestações podem incluir **edema** (mixedema), especialmente periorbital e em extremidades (não depressível), **rouquidão**, **macroglossia**, **bradicardia**, **dispneia** aos esforços, **mialgia**,

artralgia, câibras musculares, reflexos tendinosos profundos com fase de relaxamento lentificada. Em mulheres, pode ocorrer **irregularidade menstrual** (oligomenorreia, menorragia ou **amenorreia**) e **diminuição da libido**. Nos homens, também pode haver **diminuição da libido** e disfunção erétil.

Estas alterações reprodutivas podem estar relacionadas a um aumento secundário da **prolactina**, pois o **TRH** elevado no hipotireoidismo primário pode estimular os **lactotrofos** hipofisários, levando a um estado de **hiperprolactinemia** e **hipogonadismo** funcional. A tireoide pode estar atrófica, de tamanho normal ou aumentada (**bócio**), dependendo da fase e do tipo de tireoidite. **Dislipidemia** (aumento do colesterol total e LDL) e **anemia** (normocítica ou macrocítica) também são achados comuns.

Diagnóstico Diferencial com Depressão

Existe uma sobreposição significativa entre os sintomas de hipotireoidismo e depressão, como **fadiga, ganho de peso, humor depressivo, diminuição da libido**, problemas de concentração e alterações do sono. Estima-se que até 50% dos pacientes com hipotireoidismo apresentam sintomas depressivos e que cerca de 30% dos pacientes avaliados em serviços de psiquiatria por depressão possam ter alterações na função tireoidiana.

Portanto, é fundamental avaliar a função tireoidiana em pacientes com sintomas depressivos, especialmente se refratários ao tratamento antidepressivo, e vice-versa, considerar a possibilidade de depressão comórbida em pacientes com hipotireoidismo, mesmo após a normalização hormonal. A confirmação diagnóstica do hipotireoidismo requer sempre avaliação laboratorial (TSH e T4L).

Diagnóstico Laboratorial e Etiológico

O diagnóstico do **hipotireoidismo primário** baseia-se na demonstração de **TSH elevado** com **T4L baixo** (hipotireoidismo franco) ou **TSH elevado** com **T4L normal** (hipotireoidismo subclínico). Uma vez confirmado o diagnóstico bioquímico, a investigação etiológica é realizada principalmente através da dosagem de anticorpos **Anti-TPO**. A positividade do Anti-TPO confirma a etiologia autoimune (tireoidite de Hashimoto) na grande maioria dos casos em áreas suficientes em iodo. A ecografia tireoidiana pode complementar a avaliação, mostrando a característica ecotextura heterogênea da tireoidite autoimune (seja hipertireoidismo ou hipotireoidismo auto-imune).

Hipotireoidismo Subclínico

Definição e Classificação

O **hipotireoidismo subclínico** é definido bioquimicamente por níveis séricos de **TSH acima do limite superior da normalidade** (geralmente > 4,0-4,5 mUI/L) na presença de níveis normais de **T4 livre (T4L)**. Pode ser classificado com base no nível de TSH:

- **Hipotireoidismo subclínico leve (Grau 1):** TSH entre o limite superior da normalidade (e.g., 4,5 mUI/L) e 7,0.
- **Hipotireoidismo subclínico moderado a severo (Grau 2):** TSH acima de 7,0 ou 10,0 mUI/L. Esta distinção é relevante porque o risco de progressão para hipotireoidismo franco e a associação com desfechos cardiovasculares parecem ser maiores com níveis mais elevados de TSH, particularmente acima de 7,0 mUI/L.

Repercussões Clínicas e Cardiovasculares

Embora por definição os níveis de T4L estejam normais, o hipotireoidismo subclínico pode estar associado a sintomas sutis de hipotireoidismo, alterações na qualidade de vida, **dislipidemia**, aumento de marcadores **pró-aterogênicos** e disfunção endotelial. Estudos e **metanálises** demonstraram que o hipotireoidismo subclínico, especialmente com **TSH > 7,0 mUI/L**, está associado a um risco aumentado de **doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca** e mortalidade cardiovascular em indivíduos com menos de 65-70 anos. Em pacientes idosos (> 70-80 anos), essa associação é menos clara ou inexistente, e alguns estudos sugerem que um TSH levemente elevado pode ser até protetor.

Indicações de Tratamento

A decisão de tratar o hipotireoidismo subclínico é individualizada. O tratamento com **levotiroxina** é geralmente recomendado para pacientes com **TSH persistentemente > 10 mUI/L**, independentemente da idade ou sintomas, devido ao alto risco de progressão e potenciais benefícios. Para pacientes com **TSH entre 4,5 e 10 mUI/L**, o tratamento é considerado com base em fatores como:

- Idade do paciente (< 65-70 anos).
- Presença de sintomas sugestivos de hipotireoidismo.
- Presença de **anticorpos Anti-TPO positivos** (maior risco de progressão).
- Presença de **doença cardiovascular** estabelecida ou fatores de risco cardiovascular.
- Presença de bócio.
- Infertilidade ou gravidez planejada. Na prática, muitos pacientes com TSH nesta faixa, especialmente se sintomáticos ou com Anti-TPO positivo, acabam recebendo tratamento. Pacientes assintomáticos, especialmente idosos, podem ser apenas observados com monitoramento periódico do TSH.

Hipotireoidismo em Populações Específicas

Hipotireoidismo no Idoso

A prevalência de hipotireoidismo, especialmente subclínico, aumenta com a idade. No entanto, a interpretação do TSH em idosos requer cautela. Observa-se um **desvio fisiológico da curva de distribuição do TSH para a direita** com o envelhecimento, ou seja, níveis de TSH ligeiramente mais elevados podem ser considerados normais em populações mais velhas (e.g., > 80 anos).

Estudos em populações longevas (acima de 85 anos) sugeriram que o **hipotireoidismo subclínico** leve pode estar associado a **menor mortalidade**, possivelmente conferindo um efeito **cardioprotetor**. Portanto, o tratamento do hipotireoidismo subclínico em idosos muito idosos (> 80-85 anos) deve ser abordado com cautela, geralmente reservado para casos sintomáticos ou com TSH > 10 mUI/L, e iniciado com doses baixas. O excesso de tratamento (hipertireoidismo iatrogênico) é particularmente deletério em idosos.

Hipotireoidismo na Gestação

A gestação impõe um **estresse** significativo sobre a tireoide materna. O **beta-hCG**, hormônio produzido em altas concentrações no início da gestação, possui homologia estrutural com o TSH e pode estimular fracamente o receptor de TSH, levando a um leve **hipertireoidismo fisiológico** e supressão do TSH no primeiro trimestre.

O feto é totalmente dependente dos **hormônios tireoidianos maternos** para seu desenvolvimento neurológico durante a primeira metade da **gestação**. Por isso, o controle adequado da função tireoidiana materna é crucial. Mulheres com hipotireoidismo pré-existente geralmente necessitam de um aumento na dose de **levotiroxina** (cerca de 30-50%) logo no início da gestação.

As diretrizes atuais recomendam faixas de TSH específicas para cada trimestre da gestação (geralmente mais baixas que na população não gestante, e.g., < 2,5 mUI/L no primeiro trimestre). O tratamento do hipotireoidismo subclínico (TSH > 4,0 mUI/L ou TSH > 2,5 mUI/L com Anti-TPO positivo) também é recomendado durante a gestação.

Hipotireoidismo Central

Etiologia e Contexto Clínico

O **hipotireoidismo central** resulta de uma produção ou secreção deficiente de TSH pela hipófise (secundário) ou de TRH pelo hipotálamo (terciário). É uma causa rara de hipotireoidismo, respondendo por menos de 1% dos casos. Raramente ocorre de forma isolada. Mais frequentemente, manifesta-se no contexto de **pan-hipopituitarismo**, ou seja, deficiência de múltiplos hormônios hipofisários, geralmente causada por tumores hipofisários ou hipotalâmicos (adenomas, craniofaringiomas), cirurgia ou radioterapia na região selar, traumatismo craniano, ou doenças infiltrativas/inflamatórias (hipofisite).

Os pacientes frequentemente apresentam sinais e sintomas de outras deficiências hormonais (ex: **hipogonadismo**, insuficiência adrenal) além dos de hipotireoidismo. Efeitos de massa do tumor (cefaléia, alterações visuais) também podem estar presentes.

Diagnóstico do Hipotireoidismo Central

O diagnóstico bioquímico do hipotireoidismo central é suspeitado pela presença de **T4 livre (T4L) baixo** com níveis de **TSH que são baixos ou "inapropriadamente normais"**. Ou seja, na presença de T4L baixo, esperar-se-ia um TSH elevado (resposta primária); um TSH normal ou baixo indica falha na resposta hipofisária. A confirmação requer investigação da causa subjacente, geralmente com **ressonância magnética da sela túrcica**, e avaliação completa da **reserva hipofisária** com dosagem de outros hormônios hipofisários e seus hormônios-alvo (e.g., **cortisol**, LH, FSH, testosterona/estradiol, GH/IGF-1, prolactina). O

tratamento envolve a reposição de levotiroxina, com o T4L (e não o TSH) sendo usado como principal parâmetro de monitoramento da dose.

Tratamento do Hipotireoidismo

Terapia de Reposição com Levotiroxina

O tratamento de escolha para o hipotireoidismo é a monoterapia com **levotiroxina (L-T4) sódica sintética**, que é estruturalmente idêntica ao hormônio T4 endógeno (considerada **bioidêntica**). O objetivo principal do tratamento no hipotireoidismo primário é normalizar os níveis de **TSH** e aliviar os sinais e sintomas da deficiência hormonal, restaurando o estado **eutireóideo**.

A levotiroxina é um medicamento com **intervalo terapêutico estreito**, o que significa que pequenas variações na dose podem levar a alterações significativas nos níveis hormonais e no estado clínico (hipotireoidismo ou hipertireoidismo iatrogênico). Por esta razão, é crucial o uso de preparações de L-T4 de fontes confiáveis e com biodisponibilidade consistente. Formulações manipuladas não são recomendadas devido à dificuldade em garantir a precisão da dosagem e a bioequivalência.

Farmacocinética e Administração da Levotiroxina

A **levotiroxina** é primariamente absorvida no jejuno e íleo (intestino delgado). Sua absorção é variável (60-80%) e significativamente influenciada pela presença de alimentos, medicamentos e condições gastrointestinais. A **acidez gástrica** é necessária para a dissolução adequada do comprimido antes da absorção intestinal. Portanto, a recomendação padrão é administrar a L-T4 **em jejum**, 30 a 60 minutos **antes da primeira refeição** (café da manhã), apenas com água, ou em 2 horas de jejum.

Deve-se também evitar a administração concomitante com outros medicamentos, especialmente suplementos de cálcio, ferro, antiácidos, inibidores de bomba de prótons, vitaminas, soja e fibras, que podem interferir na absorção. A **meia-vida** da levotiroxina é longa, aproximadamente 7 dias, o que permite flexibilidade na administração e contribui para níveis séricos estáveis com dose única diária.

Estratégias Alternativas de Administração

Embora a administração matinal em jejum seja a mais estudada e recomendada, alternativas podem ser consideradas para melhorar a adesão ou em situações específicas. A administração **ao deitar (bedtime)**, pelo menos 2 a 4 horas após a última refeição, demonstrou ser eficaz e pode ser uma opção conveniente para alguns pacientes. Estudos também avaliaram a administração junto com o café da manhã, com resultados variáveis, mas potencialmente viáveis com ajuste de dose se necessário.

Para crianças com **hipotireoidismo congênito**, que não podem esperar em jejum, a administração noturna ou misturada a uma pequena quantidade de leite (não soja) pode ser utilizada. A chave é a consistência no horário e na forma de administração em relação às refeições para garantir absorção previsível. Novas formulações, como cápsulas de gelatina mole e solução líquida, que podem ter absorção menos dependente do pH gástrico, estão disponíveis em alguns países.

Dose Inicial e Ajuste Terapêutico

A dose inicial de levotiroxina depende da etiologia e severidade do hipotireoidismo, idade do paciente, peso corporal e presença de comorbidades (especialmente doença cardíaca). No **hipotireoidismo franco** em adultos jovens e saudáveis, a dose de reposição plena é geralmente de **1,6 a 1,7 mcg/kg/dia**. No **hipotireoidismo subclínico**, ou em pacientes idosos ou com doença cardíaca, inicia-se com doses mais baixas (1 mcg/kg/dia no subclínico) e titula-se gradualmente.

Após iniciar ou ajustar a dose, a reavaliação da função tireoidiana (TSH e/ou T4L) deve ser feita após **2 - 3 meses (6 a 8 semanas)**, pois este é o tempo necessário para que o TSH atinja um novo estado de equilíbrio devido à sua resposta mais lenta e à longa meia-vida da L-T4. O objetivo é manter o TSH dentro da faixa de referência normal (idealmente entre 0,4 e 2,5 mUI/L em pacientes mais jovens) e o paciente clinicamente eutireóideo.

Fatores que Alteram a Necessidade de Levotiroxina

Diversas situações podem alterar a necessidade de levotiroxina. A necessidade **aumenta** durante a **gravidez** (ajuste precoce é crucial), com ganho de peso significativo, na **menopausa** (possivelmente), e com o uso de medicamentos que aumentam a depuração de T4 (e.g., fenitoína, carbamazepina, rifampicina) ou interferem na sua ação (e.g., **sertralina, fluoxetina** - ISRS).

Condições que causam **má absorção** (doença celíaca, gastrite atrófica com **hipocloridria**, intolerância à lactose com inflamação, **síndrome do intestino curto**, cirurgia de **bypass** gástrico) também aumentam a necessidade da dose. A necessidade pode **diminuir** com o envelhecimento, após o parto, com perda de peso significativa, ou após a interrupção de medicamentos que interferiam na absorção ou metabolismo.

Desafios no Tratamento: Adesão e Variações

Apesar da aparente simplicidade, atingir e manter o **alvo terapêutico** do TSH pode ser desafiador. Estudos indicam que até **40%** dos pacientes em tratamento para hipotireoidismo estão fora do alvo (subtratados ou supertratados). A causa mais comum para a falha em atingir o alvo é a **má adesão** ao tratamento, devido à necessidade de administração diária crônica, jejum e espaçamento de outros medicamentos.

Outros fatores incluem problemas de **má absorção** não diagnosticados, interações medicamentosas e inconsistências na potência ou biodisponibilidade entre diferentes formulações de levotiroxina, incluindo a troca entre marcas ou para **genéricos**. Como a levotiroxina tem um índice terapêutico estreito, a bioequivalência permitida para genéricos (variação de até 20-25% na dose) pode ser clinicamente significativa, sendo prudente monitorar o TSH após qualquer troca de formulação.

Riscos do “Sobretreamento” (Hipertireoidismo Iatrogênico)

É fundamental evitar o sobretreamento (hipertireoidismo iatrogênico), especialmente em **idosos**, nos quais um TSH suprimido aumenta o risco de **fibrilação atrial** e **osteoporose/fraturas**. Em **gestantes**, o controle preciso é essencial para o desenvolvimento fetal. Em pacientes com **câncer de tireoide** diferenciado, pode ser necessário manter o TSH suprimido ou no limite inferior da normalidade como parte da terapia, exigindo monitoramento cuidadoso. A atenção à prescrição, orientação detalhada ao paciente sobre a forma correta de administração e monitoramento regular são essenciais para otimizar o tratamento e evitar sub ou supertratamento.

Coma Mixedematoso

Definição e Epidemiologia

O **coma mixedematoso** representa a forma mais grave e potencialmente fatal de **hipotireoidismo severo** descompensado. Caracteriza-se por alteração do estado mental (desde letargia até coma profundo), **hipotermia** e evidências de disfunção de múltiplos órgãos. Atualmente, é uma condição rara, ocorrendo mais frequentemente em pacientes idosos, muitas vezes institucionalizados, com hipotireoidismo de longa data não diagnosticado ou não tratado (frequentemente por interrupção da medicação). Geralmente é precipitado por um fator desencadeante, como infecções (pneumonia, urosepse), medicamentos (sedativos, opióides), exposição ao frio, cirurgia, ou outras doenças agudas (IAM, AVC).

Manifestações Clínicas do Coma Mixedematoso

O quadro clínico é dramático e inclui **hipotermia** acentuada ($<35.5^{\circ}\text{C}$), **alteração do nível de consciência** (letargia, apatia, torpor, coma), **hipoventilação** com **hipercapnia** e hipoxemia, **bradicardia** sinusal severa, **hipotensão** e, paradoxalmente, pode haver **hipertensão diastólica** inicial. Outros achados incluem pele pálida, fria e seca, **edema** generalizado (anasarca), **macroglossia**, **íleo paralítico**, **atonia vesical** com retenção urinária. Pode haver **derrames serosos** (pleural, pericárdico, ascite). Achados laboratoriais comuns incluem **hiponatremia** (devido à SIADH ou diminuição da excreção de água livre), hipoglicemia e TSH muito elevado com T4L indetectável (no hipotireoidismo primário). **Crises convulsivas** podem ocorrer. O **derrame pericárdico** pode levar a tamponamento cardíaco e **choque cardiogênico**.