



Hipotireoidismo subclínico é doença?

Prof. Ms. Tiago Schuch
Julho/2018

Hipotireoidismo subclínico é doença?

- O que é doença? Quais as particularidades do doente endócrino?
- Hipotireoidismo subclínico no contexto da doença cardiovascular
- Hipotireoidismo subclínico no contexto da gestação

O que é doença?

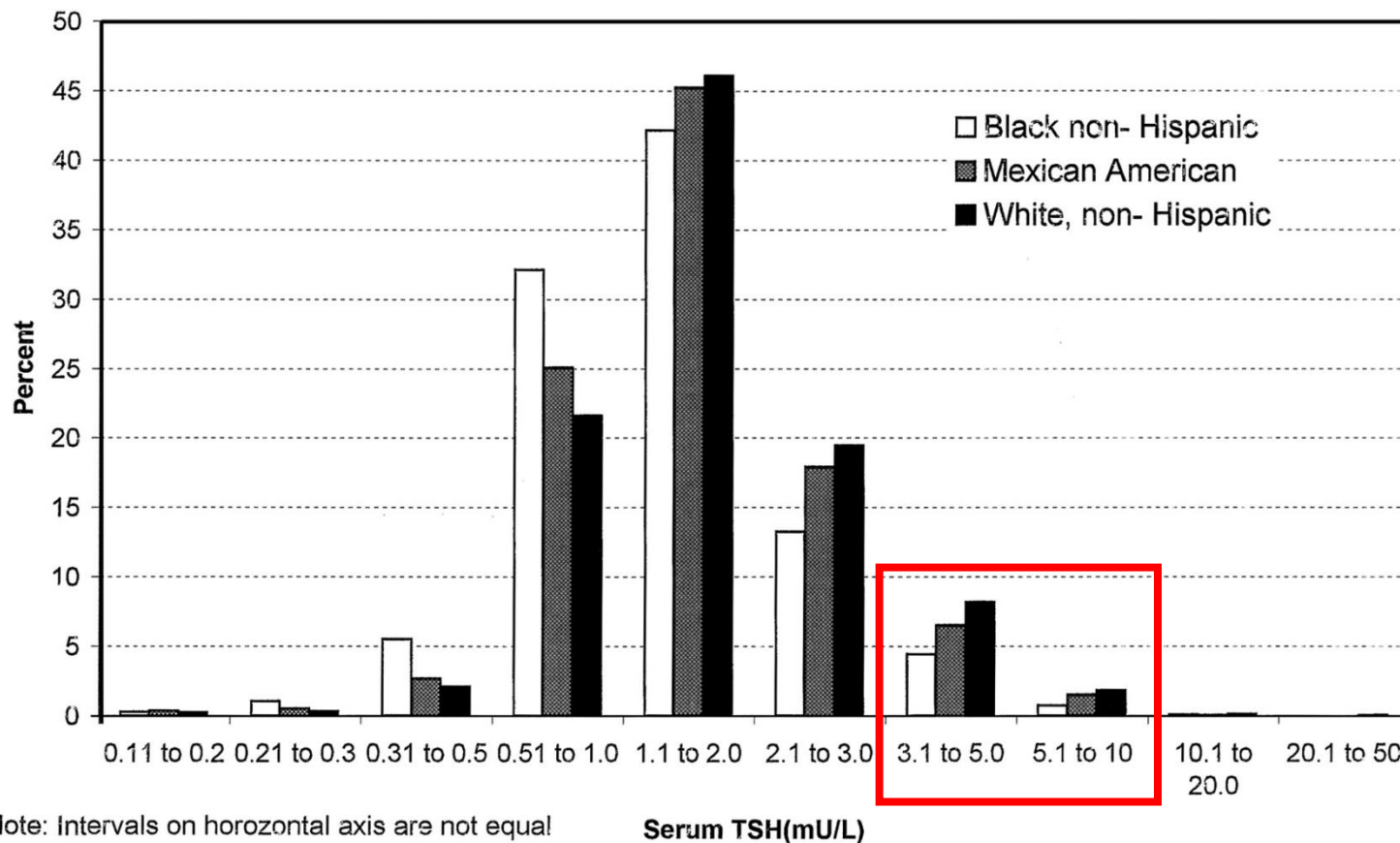


*“uma condição de um corpo ou parte de um corpo de um animal vivo ou planta **que debilita seu funcionamento normal e é tipicamente manifestado por sinais e sintomas distintos**”*

Particularidades das doenças endócrinas

- ***Descoberta por rastreamento***
- ***Anormalidades quantitativas ao invés de qualitativas***
- ***Sobreposição com outras doenças***

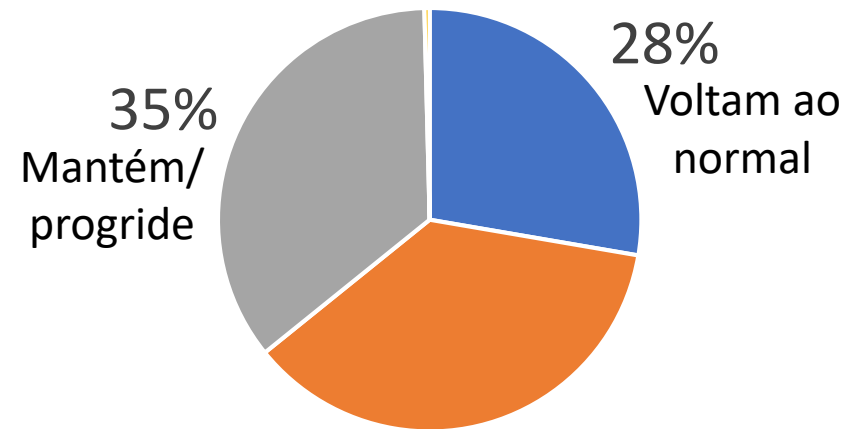
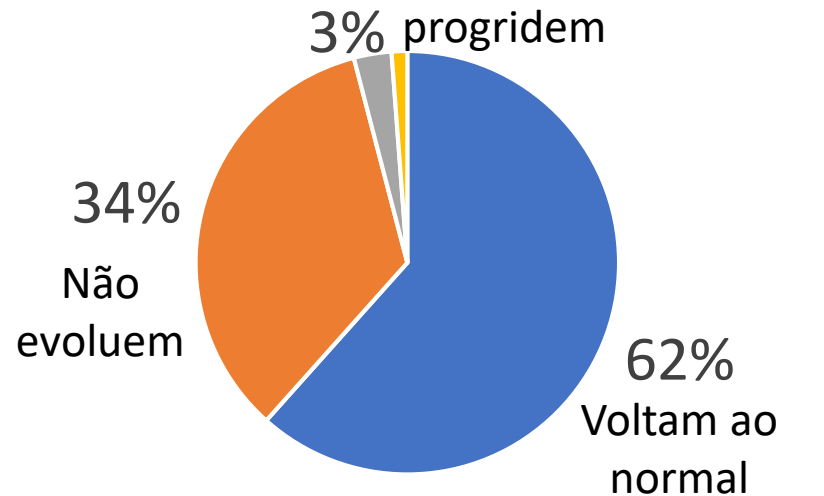
Qual o valor normal de TSH?



Qual a evolução natural do hipotireoidismo subclínico?

TSH inicial entre 5,5 e 10mUI/L (n= 12.815)

TSH inicial entre > 10mUI/L (n= 3.063)



■ TSH normal

■ TSH entre 5,5 e 10mUI/L

■ TSH normal

■ TSH entre 5,5 e 10mUI/L

■ TSH > 10

■ TSH < 0,35

■ TSH > 10

■ TSH < 0,35

Sintomas

Risco de
progressão

Hipotireoidismo
subclínico

Saúde
cardiovascular

Desfechos
gestacionais

Hipotireoidismo subclínico no contexto da doença cardiovascular

Associação hipotireoidismo subclínico e risco de doença cardiovascular depende da faixa de TSH

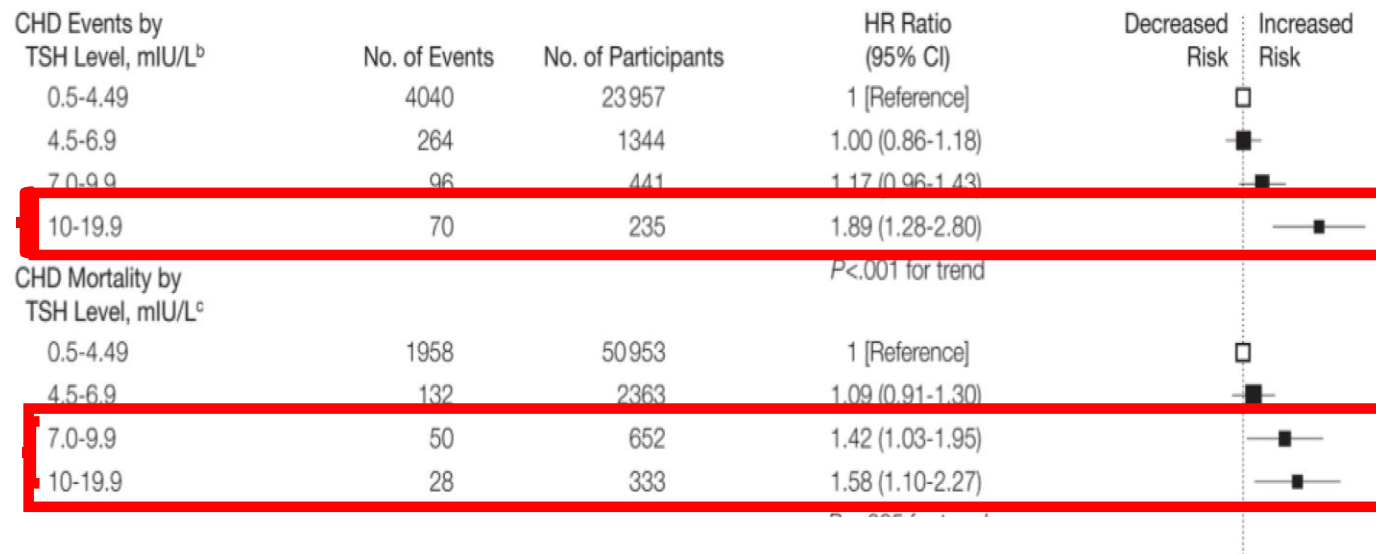
Eventos CV

HR = 1,89
para TSH > 10

Morte CV

HR = 1.42
para TSH 7 a 9,9

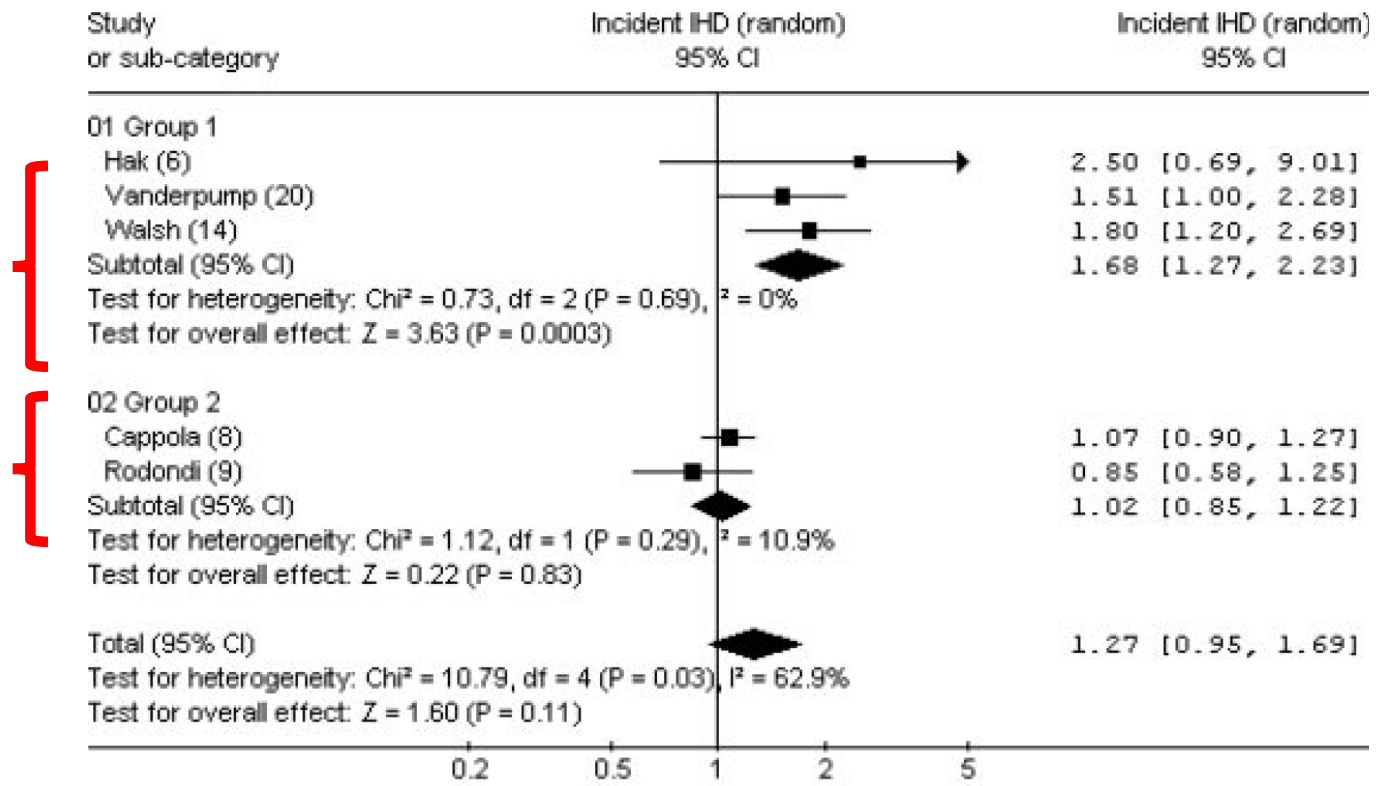
HR = 1.58
para TSH > 10



Associação entre hipotireoidismo subclínico e cardiopatia isquêmica depende da faixa etária

< 65 anos
OR = 1,68

> 65 anos
NS



Há evidência de redução de eventos cardiovasculares com suplementação de levotiroxina?



SEARCHING



Há evidência para redução de desfecho CV?

*“Owing to the lack of evidence from prospective, randomized, controlled trials in subclinical hypothyroidism, international guidelines indicate that treatment should be considered only in those individuals with severe disease (*serum TSH >10 mU/l*), with *symptoms of hypothyroidism*, or in *individuals aged <70 years, particularly if they also have other cardiovascular risk factors*”*

Hipotireoidismo subclínico no contexto da gestação

Hipotireoidismo subclínico no contexto da gestação

#1: qual o valor de TSH normal na gestação?

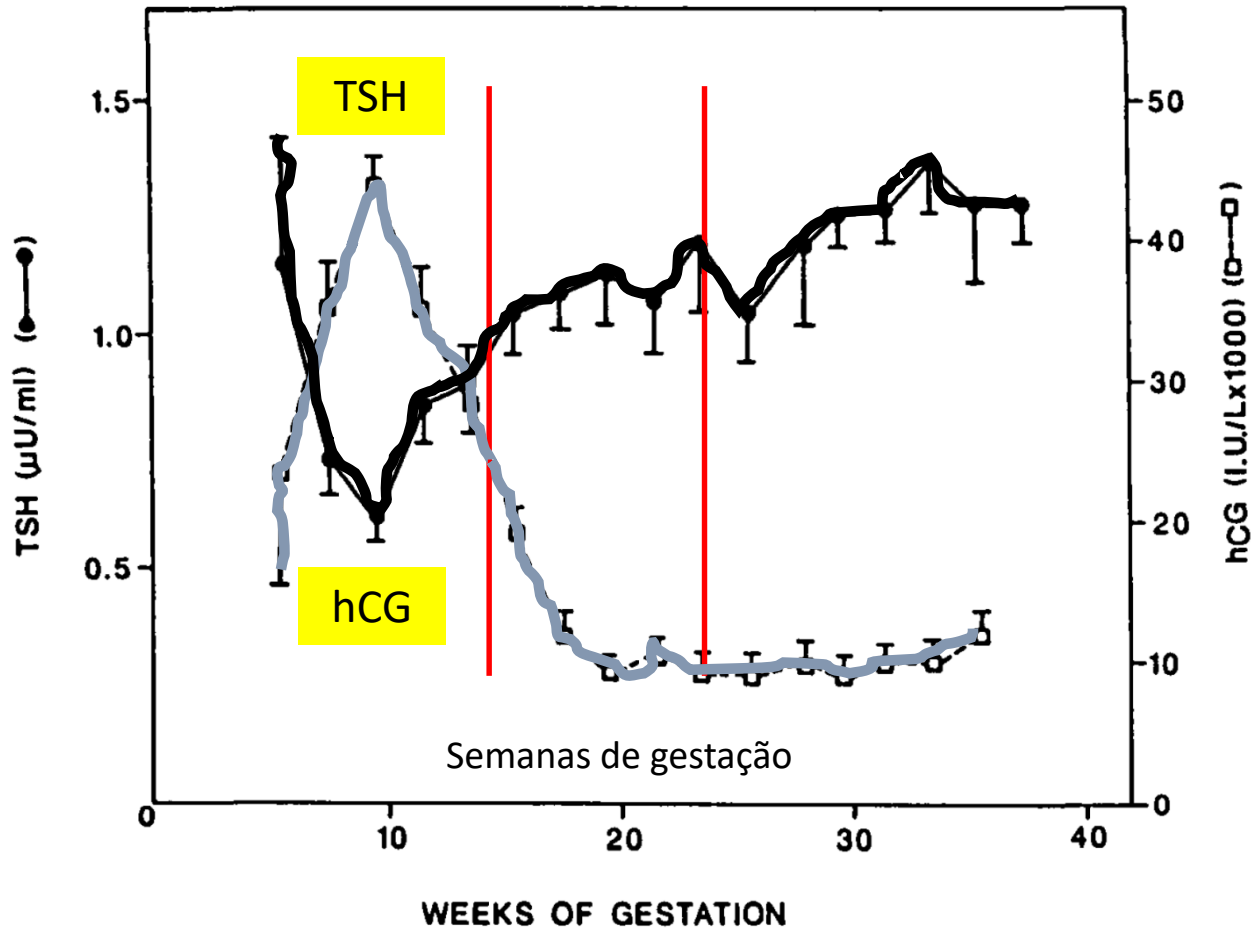
#2: quem deve ser rastreada?

#3: quais os riscos associados ao hipotireoidismo subclínico?
- autoimunidade tireoidiana influencia desfechos?

#4: quais as indicações de tratamento?
- e quais as metas de TSH?

#1: qual o valor de TSH normal na gestação?

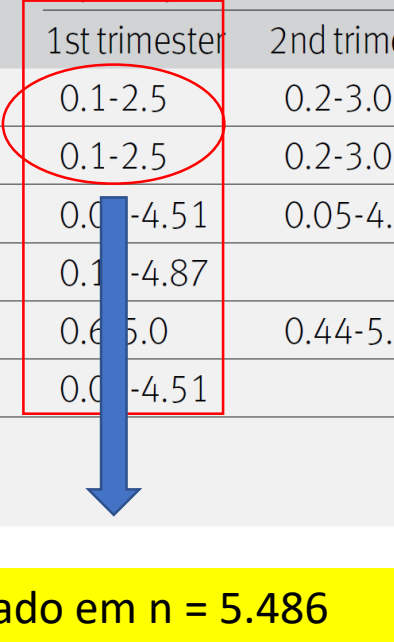
O TSH no primeiro trimestre é inversamente proporcional ao HCG



Os valores de TSH são trimestre-específicos

Thyrotropin reference ranges in different populations		Thyrotropin reference range (mIU/L)		
Reference	Population	1st trimester	2nd trimester	3rd trimester
Stagnaro-Green ⁸	US*	0.1-2.5	0.2-3.0	0.3-3.0
De Groot ⁹	US†	0.1-2.5	0.2-3.0	0.3-3.5
Yan ¹⁹	Chinese	0.01-4.51	0.05-4.50	0.47-4.54
Li ²⁰	Chinese	0.1-4.87		
Marwaha ²¹	Indian	0.6-5.0	0.44-5.78	0.74-5.7
Korevaar ²²	Mixed (Dutch, Moroccan, Turkish, Surinamese)	0.01-4.51		

*American Thyroid Association guideline recommendations.
†Endocrine Society guideline recommendations.



Baseado em n = 5.486

Qual é a recomendação brasileira?

“During pregnancy, TSH values up to 2.5 mU/L in the first trimester and 3.5 mU/L in the following two trimesters should be considered the normal upper limits in the absence of a local laboratory reference” (27) (B)

“...and there is no evidence of benefit from the levothyroxine treatment in pregnant women with SCH” (148)

De 2014 até 2017 o volume de informação cresceu

TABLE 4. REFERENCE RANGES FOR THYROTROPIN AND FREE THYROXINE DURING EARLY PREGNANCY WORLDWIDE

Author, country (reference) (analyzing method)	N	Gestation (week)	TSH, mU/L		FT4, pmol/L (ng/dL)			Iodine insufficiency	Mean BMI	Population characteristics Ethnicities
			Median	2.5th– 97.5th	Median	2.5th– 97.5th	(Median, 2.5th–97.5th)			
Bestwick <i>et al.</i> , Italy (24) (AutoDELFLIA)	5505	<16	1.07	0.04–3.19	9.3	7.4–12.2	(0.73, 0.58–0.95)	Moderate-mild ^a	NR	NR
Bestwick <i>et al.</i> , UK (24) (Advia Centaur)									NR	Caucasian (93%)
Bocos-Terraz <i>et al.</i> , Spain (264) (Architect)									NR	Australian
Gilbert <i>et al.</i> , Australia (271) ^b (Architect)									NR	Caucasian (67%) and Hispanic (23%) ^d
Lambert-Messerlian <i>et al.</i> , USA (270) ^c (Immolute 2000)									NR	Hispanic (37%), Caucasian (29%), African American (27%), Asian (8%)
La'ulu <i>et al.</i> , USA (139,265) ^e									NR	Chinese (presumed)
Li <i>et al.</i> , China (17) (Cobas Elesys 601)								sufficient ^t		
Männistö <i>et al.</i> , Finland (266) (Architect i2000)	4333 747							Sufficient	22.4	Finnish (presumed)
Medici <i>et al.</i> , the Netherlands (267) (Vitros ECI)	5186	8–						Proven sufficient ^f	24.5	Dutch (52%), Surinamese/Antillean (12%), Turkish (8%), Moroccan (6%)
Pearce <i>et al.</i> , USA (142) (Advia Centaur)	585	<14	1.1	0.04–3.60	2.1 ^h	1.5–2.9 ^g	—	Borderline	NR	White (77%) and African American (10%)
Quinn <i>et al.</i> , Russia (272) (Abbott AxSYM)	380 549	T1 T2	1.66 2.00	0.09–4.67 0.20–4.68	— —	— —	— —	Moderate	NR	Russian (presumed)
Springer <i>et al.</i> , Czech Republic (268) ^h (ADVIA Centaur)	4337	9–11	1.21	0.06–3.67	—	—	—	Mild	NR	Caucasian (99%)
Stricker <i>et al.</i> , Switzerland (262) (Architect i2000SR)	575 528	6–12 T2	0.95 1.02	0.07–2.82 0.20–2.79	13.9 12.2	10.5–18.5 9.5–15.7	(1.08, 0.82–1.44) (0.95, 0.74–1.22)	Sufficient	NR	Swiss (presumed)
Vaidya <i>et al.</i> , UK (Modular E 170) (274)	1089	<12	1.08	0.14–3.19	14.6	10.7–19.4	(1.12, 0.83–1.59)	Mild-moderate	NR	Caucasian (91) and South Asian (4)

Limites para do TSH para início da gestação
0,02 – 4,68 mU/L

n = 51.785

Qual o TSH é considerado normal hoje?

“Se não houver intervalo de referência interna ou gravidez-específico, um limite de referência de cerca de 4 mUI/L pode ser usado. Para a maioria dos ensaios, isto representa uma redução em relação aos valores fora da gravidez de cerca de -0,5 mUI/L.”

ATA Guideline 2017

Definições de hipotireoidismo na gravidez segundo o novo guideline

- Hipotireoidismo na gravidez: TSH elevado
 - “evidente” se T4 baixo
 - subclínico se T4 normal
- Hipotiroxinemia isolada
 - T4 livre abaixo do p5 + TSH normal

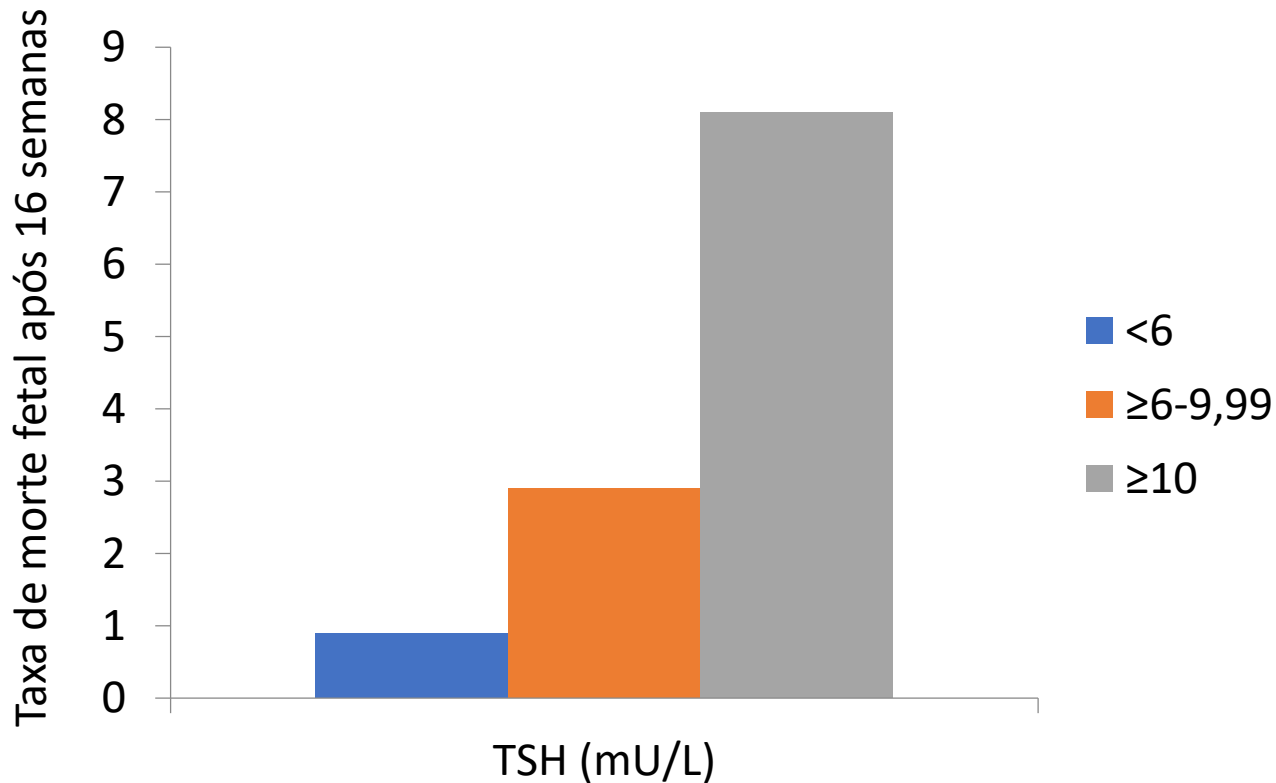
#2: quem deve ser rastreada?

Quando rastrear? O que é considerado alto risco?

- História prévia de disfunção tireoidiana
- Sinais ou sintomas de disfunção tireoidiana
- Presença de bócio
- Autoimunidade tireoidiana conhecida
- Idade >30 anos
- Hx de DM tipo 1
- Hx de doenças autoimunes
- Hx de abortamento
- Hx de parto prematuro ou infertilidade
- Hx de irradiação de cabeça e pescoço
- Hx familiar de disfunção tireoidiana
- Obesidade mórbida
- Uso de amiodarona, lítio ou contraste iodado recente
- Multiparidade
- Área com deficiência endêmica de iodo

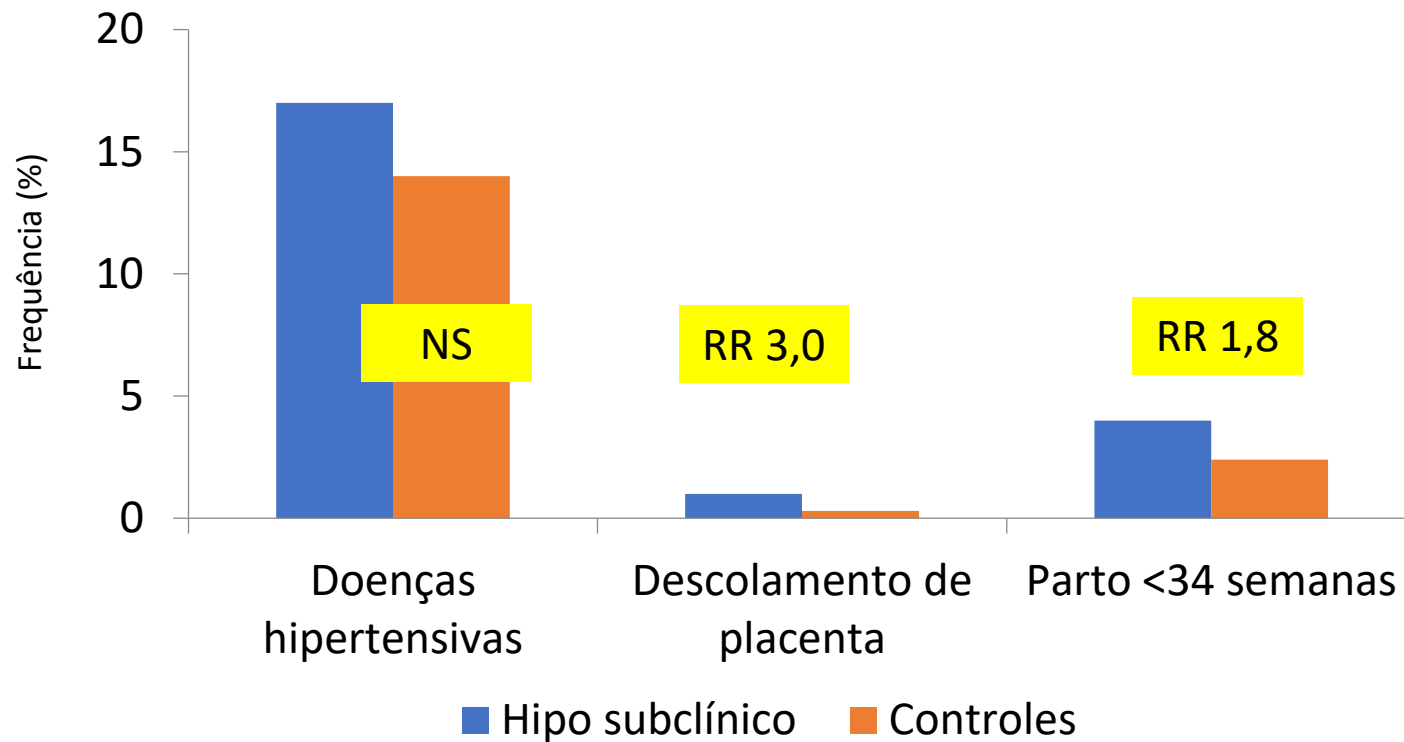
#3: quais os riscos associados ao hipotireoidismo subclínico?
(autoimunidade tireoidiana influencia desfechos?)

Consequências do hipotireoidismo leve: morte fetal



- TSH ≥ 6 mU/L em 2,2% das mães com gestação única (n = 9403)
- Sem outras complicações gestacionais

Hipotireoidismo subclínico e desfechos gestacionais



- Gestantes recrutadas antes de 20 semanas
- TSH acima do p97,5 (n = 436) vs. TSH entre p5 e p95 (n = 15.689)

Hipotireoidismo subclínico e desfechos gestacionais: ampla inconsistência nos achados

Author (year) (reference)	Number of women with thyroid dysfunction in the study	Early fetal loss (spontaneous abortion)	Anemia	Gestation-induced hypertension and pre-eclampsia	Placental abruption	Congenital anomalies	Preterm Delivery and/or Low Birth Weight	Fetal distress in labour	Stillbirths/Perinatal Death	Postpartum Hemorrhage	Increased frequency of Caesarian section
Jones & Man (1969) (242)	33 (OH)	●				●	●		●		
Niswander (1972) (288)	244 (OH)								●		
Montoro (1981) (243)	11 (OH)						○		○		
Davis (1988) (283)	28 (OH: 16; SCH: 12)		●□	●■	●□		●		●	●■	
Leung (1993) (244)	68 (OH: 23; SCH: 45)			●■		●	●■		●	■	
Wasserstrum (1995) (284)	42 (OH: 9; SCH: 33)		○□				○□	●■			●
Allan (2000) (247)	209 (OH: 37; SCH: 172)	●■		○□	○□		○□		●		○□
Abalovich (2002) (282)	51 (OH: 16; SCH: 35)	●■				●	●■		●		
Blazer (2003) (289)	259 (treated HO)					●	●				
Pop (2004) (287)	135 (hypo-T4)										▲
Casey (2005) (250)	404 (SCH)				■	□	■	■			□
Idris (2005) (290)	40 (OH)						●				●
Tan (2006) (285)	419 (treated HO)			○	○		○				○
Matalon (2006) (291)	1.102 (treated HO)				○		○			○	●
Casey (2007) (261)	831 (SCH: 598; Hypo-T4: 233)				■△		■△				
Cleary-Goldman (2008) (252)	490 (SCH: 247; Hypo-T4: 243)	□△		□	□▲		□▲	□	□		
Mannisto (2009) (207)	278 (OH: 54; SCH: 224)	○□				○□	○□	○□	●■		
Benhadi (2009) (208)	11 (SCH)	■							■		

Por que os achados seriam inconsistentes?

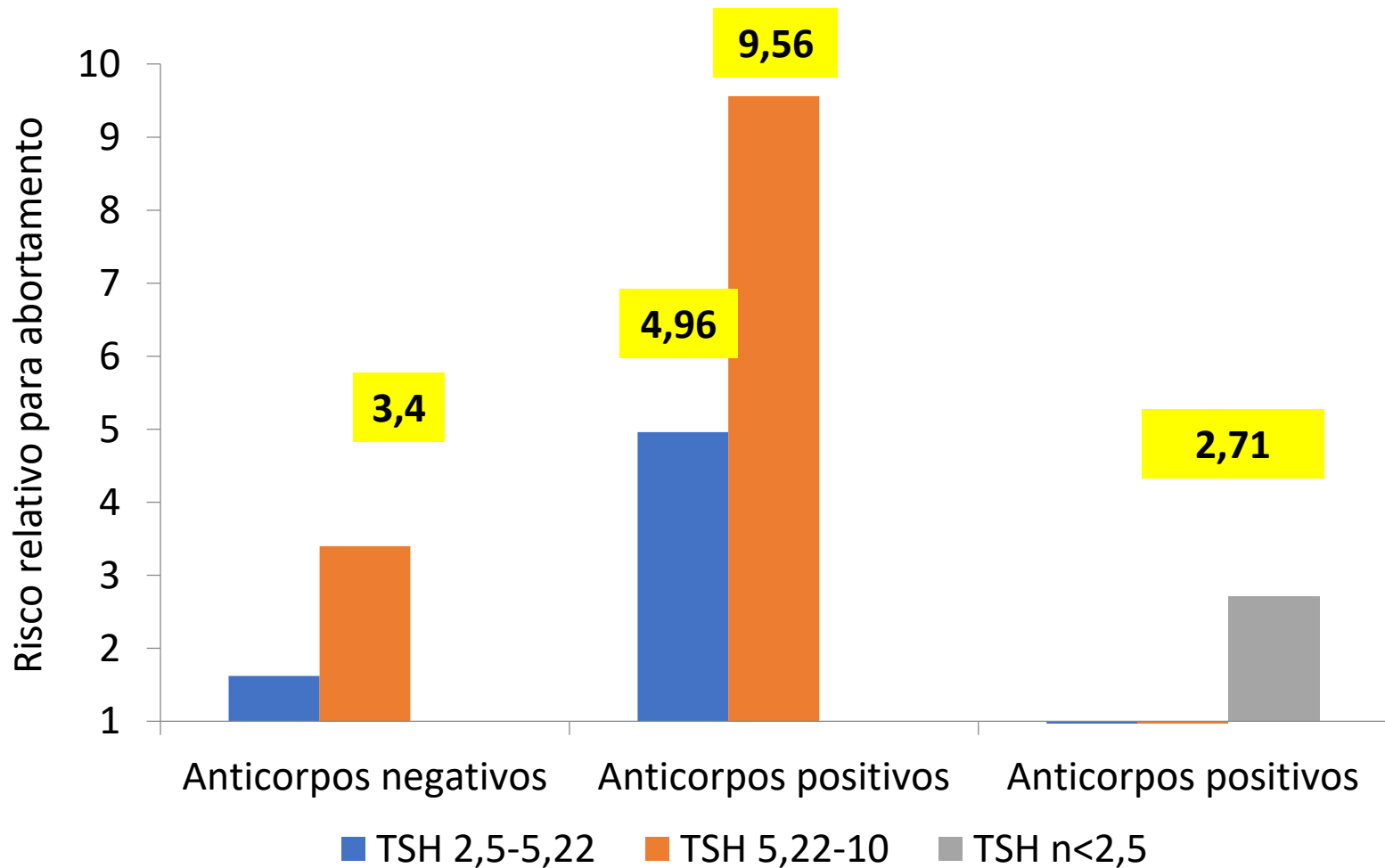
- Diferentes momentos de rastreamento
- Diferentes *cutoffs* de TSH
- Alguns estudos não excluíram as com anticorpos positivos
- Alguns estudos com amostras pequenas
- Diferentes *setpoints* individuais do eixo tireoideo

Desfecho gestacional	RR agrupado (IC 95%)
Descolamento de placenta	2,14 (1,2-3,7)
Perda gestacional	2,01 (1,6-2,4)
Morte neonatal	2,58 (1,4-4,7)
Rupreme	1,43 (1,0-1,9)
Trabalho de parto prematuro	NS
Parto prematuro	NS
Hipertensão gestacional	NS
Pré-eclâmpsia	NS
Diabetes gestacional	NS
Placenta prévia	NS
Parto cesareana	NS
RCIU	NS
Baixo peso ao nascer	NS
Baixo APGAR	NS
PIG	NS

Revisão sistemática das coortes de hipotireoidismo subclínico gestacional

- 18 coortes
- 3995 mulheres com hipotireoidismo subclínico

Mas e se houver anticorpos positivos?



- Coorte prospectiva chinesa (n=3.315)

Por que autoimunidade tireoidiana é associada a piores desfechos? (hipóteses)

- Associação com progressão do hipotireoidismo leve
- Reação cruzada com receptores do hCG
- Aumento de citocinas endometriais
- Autoimunidade inespecífica concorrente

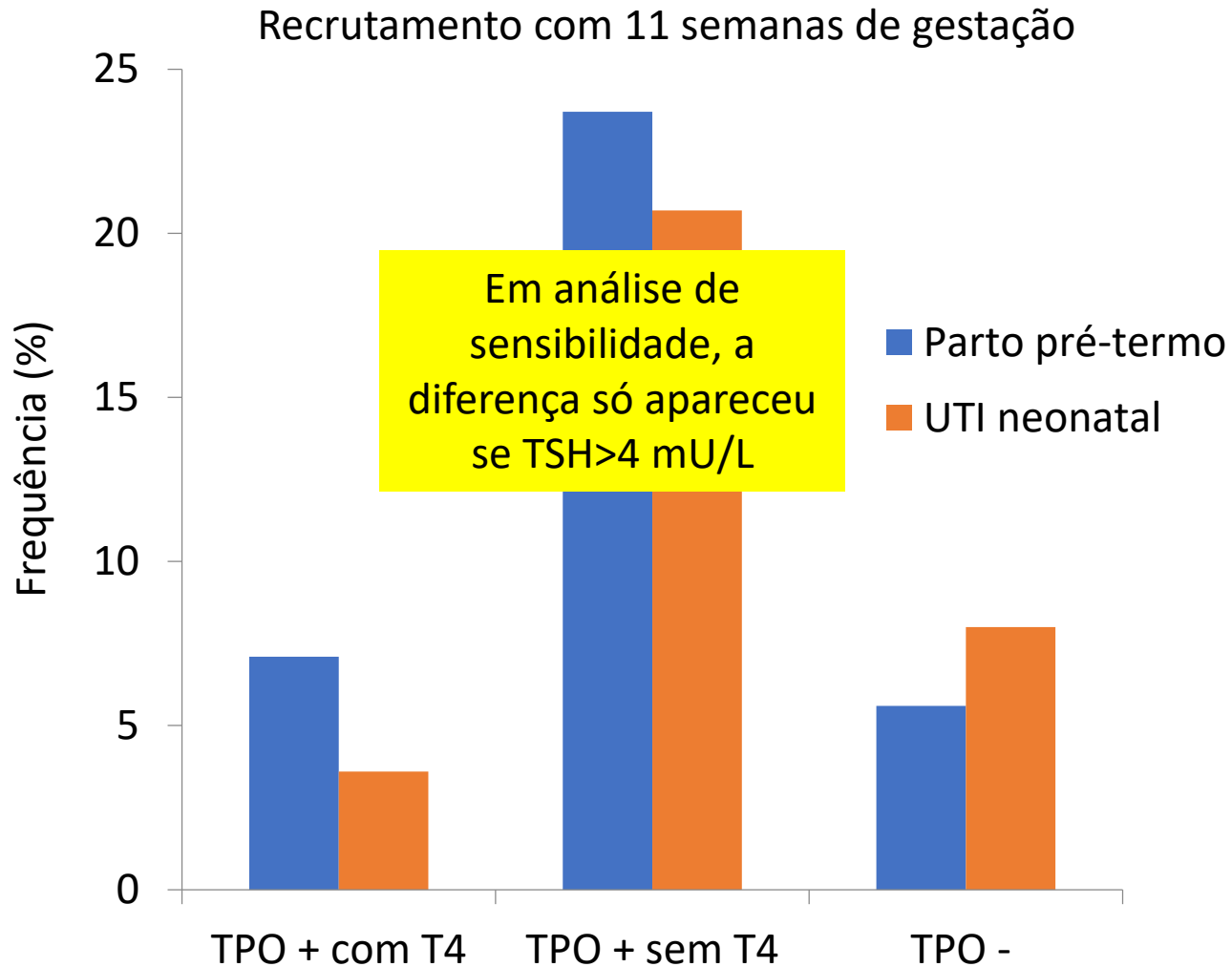
#4: quais as indicações de tratamento?

(e quais as metas de TSH?)

O que o consenso brasileiro de hipotireoidismo subclínico 2013 referia

- Não há RCTs para guiar o manejo
- Uso de LT4 é seguro quando usado com cuidado
- Se optado por usar LT4, usar doses mais baixas
- Controle de TSH a cada 4 semanas até as 32
- Meta de TSH: primeiro trimestre até 2,5 mU/L, segundo e terceiro até 3,5 mU/L

ECR: LT4 para anti-TPO + e TSH<10



Iniciar tratamento do hipotireoidismo subclínico no segundo trimestre não melhorou desfechos



Treatment of Subclinical Hypothyroidism or Hypothyroxinemia in Pregnancy

- ECR com rastreamento de 97.228 gestantes
- Hipotireoidismo subclínico definido como **TSH \geq 4 mU/L** e T4I normal
- 677 gestantes randomizadas para T4 vs. Placebo

(IG média 16 semanas)

- Avaliação dos mesmos desfechos obstétricos das coortes

- Sem benefício em nenhum

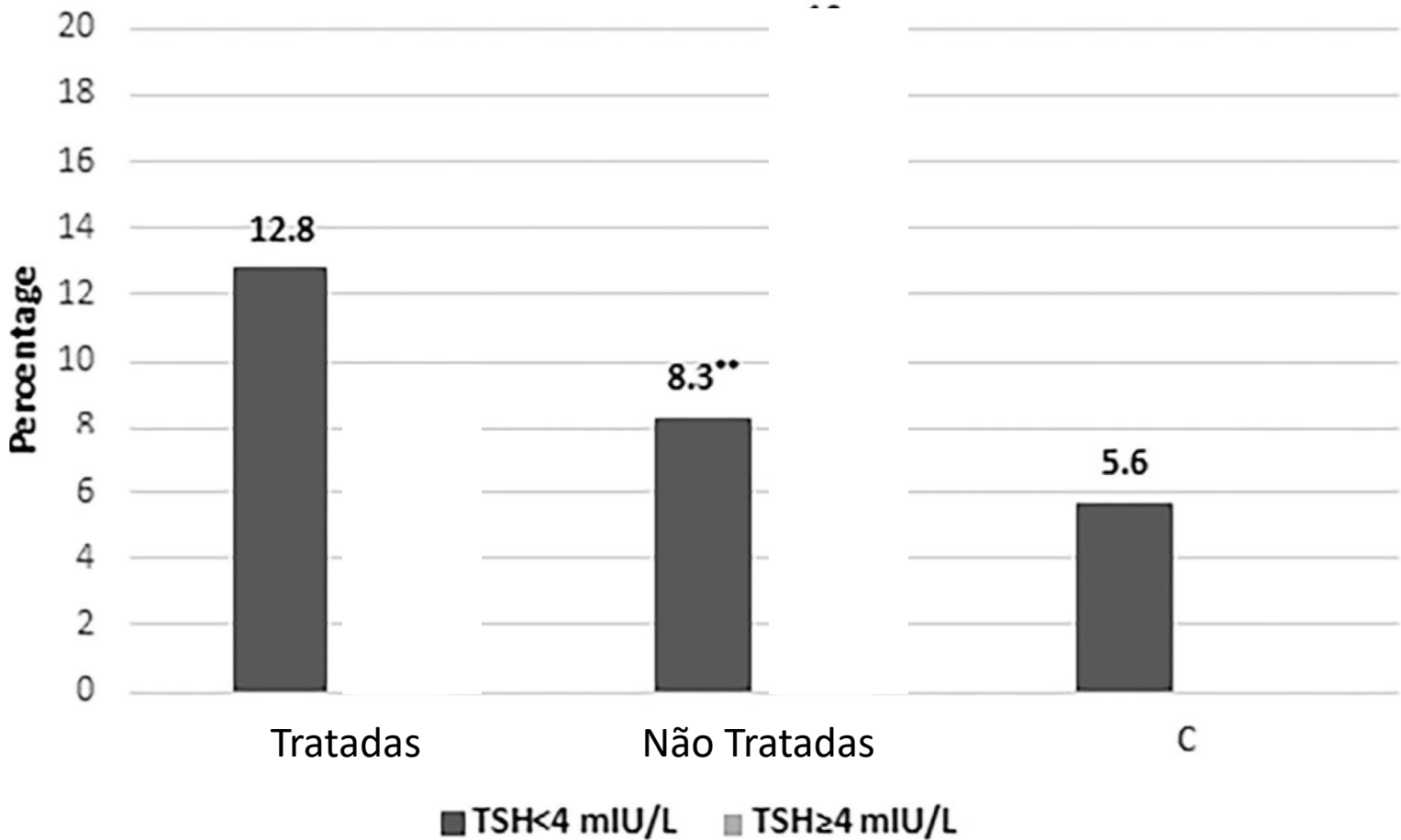
- *tratamento tardio em relação aos ensaios anteriores

- *mediana do TSH pré-tto: 4,3 a 4,5mUI/L

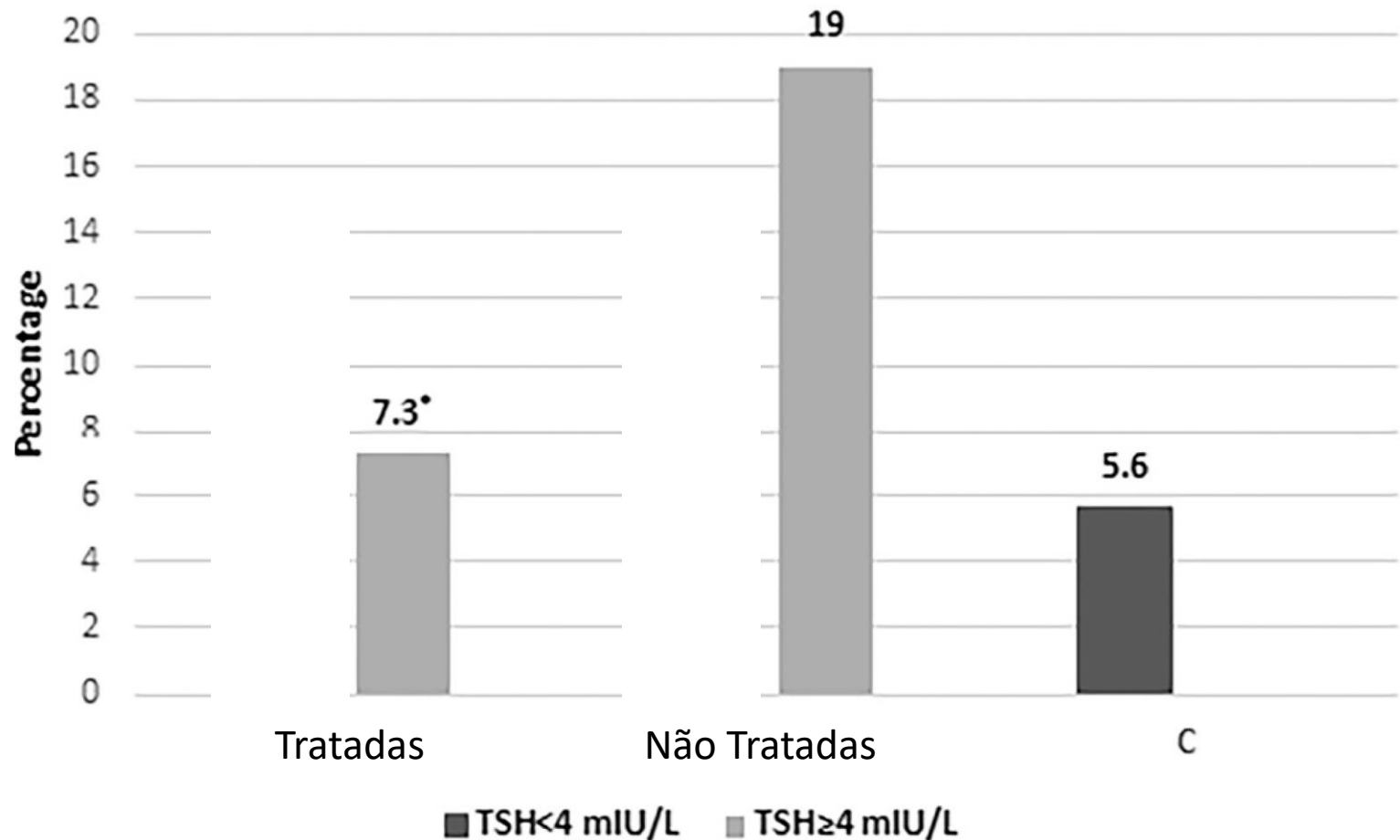
Table 2. Pregnancy and Neonatal Outcomes.*

Outcome	Subclinical Hypothyroidism			L
	Levothyroxine (N=339)	Placebo (N=338)	P Value	
Maternal				
Week of gestation at delivery	39.1±2.5	38.9±3.1	0.57	
Preterm birth — no. (%)				
At <34 wk	9 (3)	10 (3)	0.81	
At <37 wk	31 (9)	37 (11)	0.44	
Placental abruption — no. (%)	1 (<1)	5 (1)	0.12	
Gestational hypertension — no. (%)	33 (10)	36 (11)	0.69	
Preeclampsia — no. (%)	22 (6)	20 (6)	0.76	
Gestational diabetes — no. (%)	25 (7)	22 (7)	0.66	
Fetal or neonatal†				
Stillbirth or miscarriage — no. (%)	4 (1)	7 (2)	0.36	
Neonatal death — no. (%)	0	1 (<1)	0.50	
Apgar score at 1 min <4 — no. (%)	6 (2)	7 (2)	0.76	
Apgar score at 5 min <7 — no. (%)	2 (1)	3 (1)	0.69	
Admission to NICU — no. (%)	29 (9)	21 (6)	0.24	
Birth weight <10th percentile — no. (%)	33 (10)	27 (8)	0.45	
Head circumference — cm	33.9±1.8	33.9±1.7	0.46	
Respiratory distress syndrome — no. (%)	9 (3)	6 (2)	0.45	
Retinopathy of prematurity — no. (%)	1 (<1)	0	1.00	
Necrotizing enterocolitis — no. (%)	1 (<1)	1 (<1)	1.00	
Bronchopulmonary dysplasia — no. (%)	0	1 (<1)	0.50	
Composite neonatal outcome — no. (%)‡	7 (2)	12 (4)	0.24	
Respiratory therapy ≥1 day — no. (%)	11 (3)	11 (3)	0.99	
No. of days in hospital nursery			0.43	
Median	2	2		
95% CI	2–2	2–2		

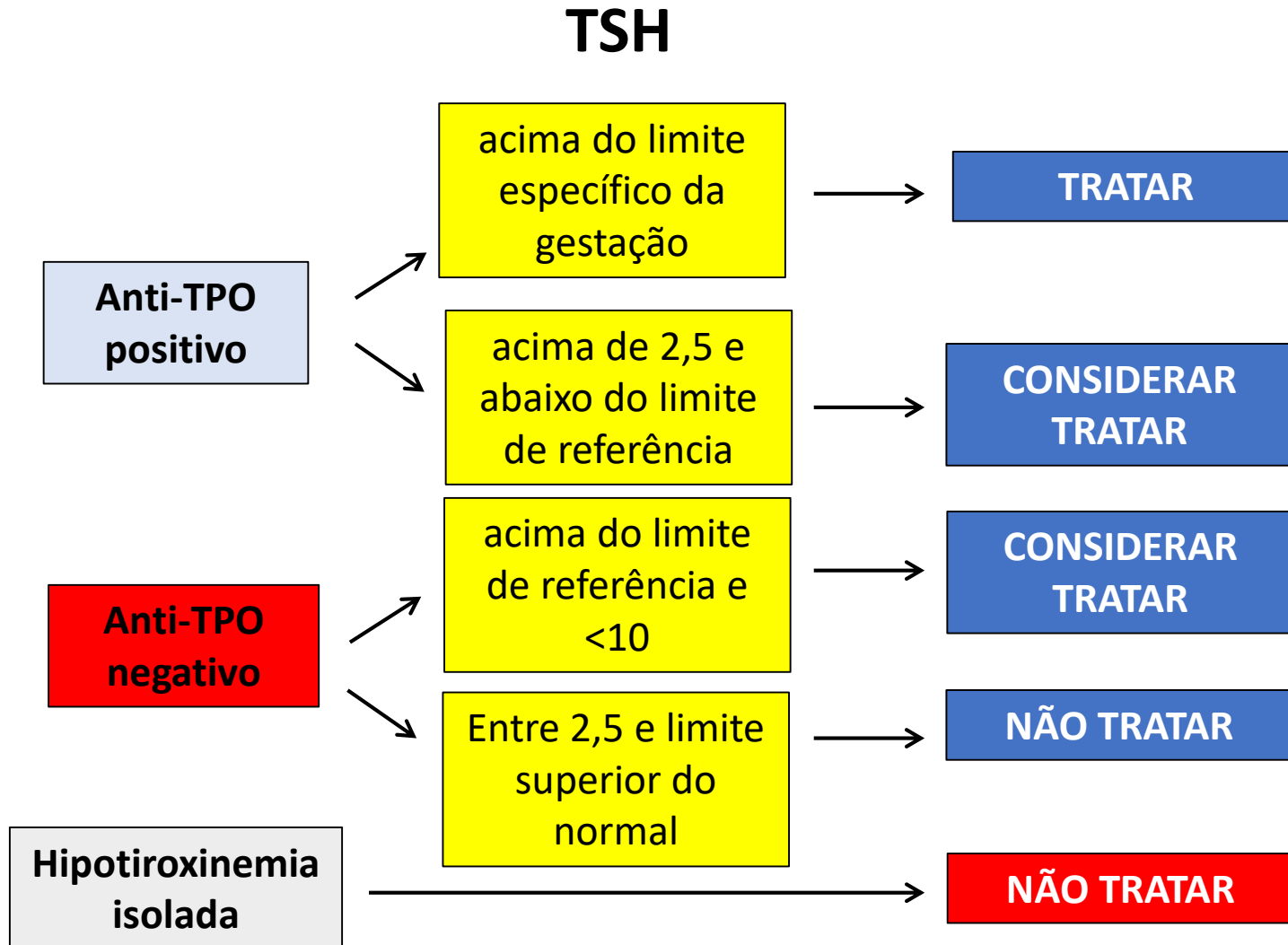
ECR: LT4 para prevenção de parto pré-termo anti-TPO negativo e TSH < 2,5 OU < 4



ECR: LT4 para prevenção de parto pré-termo
anti-TPO negativo
e TSH < 2,5 OU < 4



Quem deve receber tratamento?



Se optar por tratamento, qual a meta de TSH?

“Em paralelo com o tratamento do hipotireoidismo na população geral, é razoável ter meta de TSH na metade inferior do limite para o trimestre da gestação. Se este não for disponível, então é **razoável ter como meta TSH abaixo de 2,5mUI/L**”

(Recomendação fraca, Nível moderado de evidência)

Áreas de incerteza: futuro

Suplementação pré-gestacional de levotiroxina para mulheres eutireoideas com TPO positivo

- TSH entre 0,4 e 3,6mUI/L
- Abortamento prévio ou clínica de fertilidade



TABLET TRIAL - UK

Suplementação iniciada no período pré-gestacional

- Deficiência de iodo
- Hipotireoidismo subclínico
- TPO positivo

SHEP TRIAL - CHINA