

Desfechos clínicos das abordagens terapêuticas do hipotireoidismo subclínico: Uma revisão integrativa

Clinical outcomes of therapeutic approaches to subclinical hypothyroidism: An integrative review

Resultados clínicos de los enfoques terapéuticos para el hipotiroidismo subclínico: Una revisión integradora

Recebido: 05/11/2023 | Revisado: 17/11/2023 | Aceitado: 18/11/2023 | Publicado: 21/11/2023

Renan Martins Lopes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2105-4820>
Universidade Estadual do Ceará, Brasil
E-mail: renan.lopes@aluno.uece.br

João Guilherme de Mello Batista

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-7904-8378>
Universidade Estadual do Ceará, Brasil
E-mail: joao.mello@aluno.uece.br

Amarílis Cavalcante Monteiro

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1204-0133>
Universidade Estadual do Ceará, Brasil
E-mail: amarilis.cavalcante@aluno.uece.br

João Gabriel Ruschel de Souza

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-1322-1036>
Universidade Estadual do Ceará, Brasil
E-mail: joao.ruschel@aluno.uece.br

Chiara Gübel Portugal

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4795-9871>
Universidade Estadual do Ceará, Brasil
E-mail: chiara.portugal@aluno.uece.br

Felipe Jorge Medeiros Vieira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8087-5672>
Universidade Estadual do Ceará, Brasil
E-mail: felipe.medeiros@aluno.uece.br

João Lucas Nobre da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4258-799X>
Universidade Estadual do Ceará, Brasil
E-mail: joaolucas.nobre@aluno.uece.br

Cristina Micheletto Dallago

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7151-9681>
Universidade Estadual do Ceará, Brasil
E-mail: cristina.dallago@aluno.uece.br

Resumo

O hipotireoidismo subclínico é caracterizado por níveis elevados de hormônio estimulante da tireoide associados a níveis normais de T3 e T4 livre. Pacientes precisam ser monitorados para que se tenha uma abordagem clínica e terapêutica mais eficiente. A abordagem terapêutica mais comumente utilizada é feita com o uso de levotiroxina, a qual não possui evidências claras de seus benefícios. Nesse sentido, o presente estudo se trata de uma revisão integrativa de literatura, cujo objetivo é sintetizar os estudos relacionados aos possíveis benefícios ou não do uso de levotiroxina na abordagem terapêutica do hipotireoidismo subclínico avaliando diversos aspectos clínicos. Foram incluídas as bases de dados MEDLINE (via PubMed), EMBASE e SCIELO para a realização da pesquisa, com enfoque em artigos originais, sobretudo, ensaios clínicos randomizados em inglês e espanhol, abrangendo o recorte temporal dos últimos 5 anos, incluindo 2023. A partir dos resultados, foi possível discutir desfechos clínicos relacionados aos sistemas cardiovascular, musculoesquelético, hematopoiético, além de manifestações psiquiátricas e efeitos nos aspectos laboratoriais. Ademais, outras terapias de manejo da doença foram discutidas. A partir da análise feita, nota-se que a reposição com levotiroxina não apresenta resultados significativos para o tratamento de hipotireoidismo subclínico, bem como as outras opções terapêuticas abordadas.

Palavras-chave: Hipotireoidismo; Tratamento farmacológico; Levotiroxina.

Abstract

Subclinical hypothyroidism is characterized by high levels of thyroid-stimulating hormone in addition to normal levels of free thyroxine. Patients need to be monitored in order to find the most effective clinical and therapeutic

approach for each individual. The most commonly used therapeutic approach is levothyroxine, which has no clear evidence of its benefits. Therefore, this study is an integrative literature review, which aim to synthesize the studies related to the possible benefits or not of using levothyroxine in the therapeutic approach to subclinical hypothyroidism, evaluating various clinical aspects. The MEDLINE (via PubMed), EMBASE and SCIELO databases were included in the search, focusing on original articles, especially randomized clinical trials in English and Spanish, covering the last 5 years, including 2023. From the results, it was possible to discuss clinical outcomes related to the cardiovascular, musculoskeletal and hematopoietic systems, as well as psychiatric manifestations and effects on laboratory aspects. In addition, other therapies for managing the disease were discussed. The analysis made shows that levothyroxine replacement does not present significant results for the treatment of subclinical hypothyroidism, as well as the other therapeutic options discussed.

Keywords: Hypothyroidism; Pharmacological treatment; Levothyroxine.

Resumen

El hipotiroidismo subclínico se caracteriza por niveles elevados de hormona estimulante del tiroides combinados con niveles normales de tiroxina libre. Es necesario realizar un seguimiento de los pacientes para encontrar el enfoque clínico y terapéutico más eficaz para cada individuo. El enfoque terapéutico más utilizado es la levotiroxina, que no tiene pruebas claras de sus beneficios. Teniendo esto en cuenta, este estudio es una revisión bibliográfica integradora, cuyo objetivo es sintetizar los estudios relacionados con los posibles beneficios o no del uso de levotiroxina en el abordaje terapéutico del hipotiroidismo subclínico, valorando diversos aspectos clínicos. Para realizar la búsqueda se utilizaron las bases de datos MEDLINE (vía PubMed), EMBASE y SCIELO, centrándose en artículos originales, especialmente ensayos clínicos aleatorizados en inglés y español, que abarcaran los últimos 5 años, incluyendo 2023. A partir de los resultados, fue posible discutir los resultados clínicos relacionados con los sistemas cardiovascular, musculoesquelético y hematopoyético, así como las manifestaciones psiquiátricas y los efectos sobre los aspectos de laboratorio. También se analizaron otras terapias para el tratamiento de la enfermedad. El análisis muestra que el reemplazo con levotiroxina no proporciona resultados significativos para el tratamiento del hipotiroidismo subclínico, al igual que las otras opciones terapéuticas discutidas.

Palabras clave: Hipotiroidismo; Tratamiento farmacológico; Levotiroxina.

1. Introdução

O hipotireoidismo subclínico (HSC) é uma condição endocrinológica caracterizada por níveis elevados de hormônio estimulante da tireoide (TSH) associados a níveis normais de tri-iodotironina (T3) e tiroxina (T4) livre. No HSC, nem sempre são necessárias intervenções terapêuticas de imediato, entretanto, é preciso manter um acompanhamento do paciente e avaliação do grau de elevação de TSH, de comorbidades e de autoimunidade contra a tireoide, para que se tenha a decisão da melhor abordagem clínica e terapêutica para cada indivíduo. Quando necessária, a abordagem terapêutica geralmente adotada é a utilização de levotiroxina, contudo, ainda as evidências em relação aos seus benefícios permanecem incertas. Além disso, os desfechos clínicos de outras intervenções no manejo do HSC vêm sendo estudadas, assim como a interferência do tratamento do HSC em outras condições (Azim & Nasr, 2019; Calissendorff & Falhammar, 2020).

Essa doença possui grande incidência mundial, cerca de 4 a 10% da população geral, sendo mais prevalente em mulheres e idosos acima de 65 anos, e acarreta outros problemas tanto físicos quanto metabólicos. Sabe-se que altos níveis de TSH estão associados a doença coronariana, aumento da resistência vascular sistêmica, dislipidemia e outras condições. Diante disso, observa-se uma alta mortalidade por eventos cardiovasculares, principalmente para os pacientes com níveis séricos de TSH acima de 10 mU/L. Além disso, outras condições patológicas, como quadros depressivos e declínio cognitivo também são observadas em pacientes com HSC. Entretanto, ainda há muita divergência entre as abordagens terapêuticas e seus impactos. Um exemplo disso é o fato de que alguns estudos mostraram efeitos benéficos da levotiroxina e outros apontaram piora de efeitos adversos com o seu uso (Rodondi et al., 2010; Sgarbi et al., 2013; Azim & Nasr, 2019).

Assim, justifica-se a escolha do tema para este estudo, tendo em vista a importância da análise dos desdobramentos do tratamento de HSC, não só no curso dessa patologia, mas também na interferência em outras condições que o paciente possa ter. Ademais, cabe a investigação de outras alternativas terapêuticas no contexto do HSC.

2. Metodologia

O presente estudo é uma revisão integrativa de literatura baseada em artigos originais, com ênfase nos ensaios clínicos randomizados que partiu da seguinte pergunta de pesquisa: “Quais são as implicações clínicas do tratamento com levotiroxina em pacientes com hipotireoidismo subclínico e que outras abordagens terapêuticas podem ser utilizadas?”. Para responder este questionamento, utilizou-se uma versão adaptada dos passos descritos pelo Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA): identificação dos artigos nas bases de dados, triagem, elegibilidade e inclusão (Page et al., 2021).

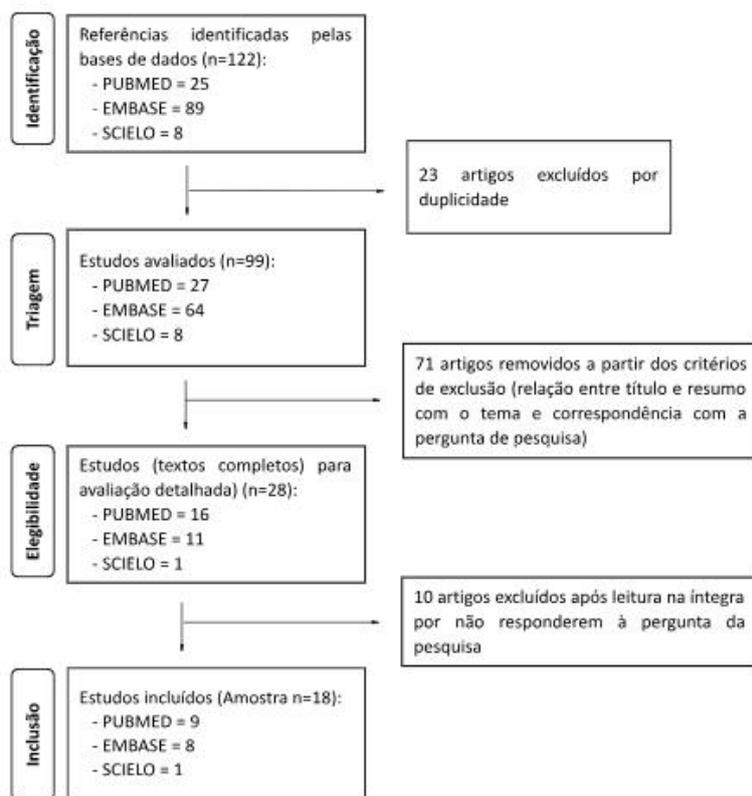
O objetivo da revisão foi sintetizar os estudos relacionados com as evidências de benefícios ou não da terapia de reposição com levotiroxina em pacientes com HSC, levando em consideração aspectos clínicos gerais, cardíacos, psiquiátricos, entre outros, além de descrever as outras opções disponíveis na literatura.

Ademais, o acrônimo PICO (Patient, Intervention, Comparison e Outcome) foi usado para a formulação da questão central da pesquisa. Assim, definiu-se: Patient: pacientes com hipotireoidismo subclínico submetidos aos ensaios clínicos; intervention: terapia com levotiroxina ou com outros fármacos; comparison: pacientes em uso de placebo e outcome: melhoras dos parâmetros clínicos e laboratoriais que dizem respeito à evolução da doença.

As bases de dados incluídas foram a MEDLINE (via pubmed), EMBASE e SCIELO, utilizando-se combinações dos descritores “subclinical hypothyroidism”, “treatment”, “therapy” e “levothyroxine” com base no operador booleano “AND”. Entraram no estudo artigos originais principalmente ensaios clínicos randomizados em inglês e espanhol relacionados ao tema e publicados nos últimos 5 anos, incluindo o ano de 2023. Os critérios de inclusão considerados foram a correspondência de título e resumo com o objeto de pesquisa e os determinantes de exclusão foram textos destoantes em relação à temática, duplicados ou que tivessem sido realizados em animais.

Inicialmente, 122 trabalhos foram encontrados nas bases de dados e 23 artigos foram excluídos por duplicidade. Após a busca geral, 99 artigos foram avaliados quanto à correspondência do título e resumo com a questão norteadora e 71 foram excluídos, restando 28 para a leitura integral. Por não responderem à pergunta de pesquisa, indisponibilidade ou pela presença apenas de dados preliminares, 10 artigos foram removidos. Assim, o montante de 18 artigos foi catalogado em um modelo autoral de instrumento de coleta de dados, no qual foram detalhados os seguintes tópicos: título, autores, periódico, metodologia e resultados (Figura 1).

Figura 1 - Fluxograma para seleção e inclusão dos artigos.



Fonte: Autores (2023).

3. Resultados e Discussão

No presente estudo, 18 artigos originais foram incluídos na revisão de literatura, sobretudo, ensaios clínicos controlados randomizados voltados aos efeitos da terapia de reposição com levotiroxina nos desfechos clínicos de pacientes com HSC e, além disso, 3 trabalhos foram selecionados por abordarem tratamentos alternativos. O Quadro 1 sintetiza suas principais informações.

Quadro 1 - Visão geral dos estudos incluídos sobre as implicações clínicas das opções terapêuticas do hipotireoidismo subclínico.

Estudo	Título	Metodologia do trabalho
Blum et al., 2018	Impact of thyroid hormone therapy on atherosclerosis in the elderly with subclinical hypothyroidism: a randomized trial	Ensaio clínico randomizado
Buchi et al., 2022	Bone geometry in older adults with subclinical hypothyroidism upon levothyroxine therapy: a nested study within a randomized placebo controlled trial	Ensaio clínico randomizado
Costantine et al., 2020	Effect of Thyroxine Therapy on Depressive Symptoms Among Women With Subclinical Hypothyroidism	Ensaio clínico randomizado
Du Puy et al., 2022	No effect of levothyroxine on hemoglobin in older adults with subclinical hypothyroidism: pooled results frontal 2 randomized controlled trials	Estudo com dois ensaios clínicos randomizados
Gencer et al., 2020	The Impact of Levothyroxine on Cardiac Function in Older Adults With Mild Subclinical Hypothyroidism: A Randomized Clinical Trial	Ensaio clínico randomizado
Han et al., 2021	Laboratory characteristics analysis of the efficacy of levothyroxine on subclinical hypothyroidism during pregnancy: a single center retrospective study	Estudo retrospectivo

Jabbar et al., 2020	Effect of levothyroxine on left ventricular ejection fraction in patients with subclinical hypothyroidism and acute myocardial infarction: a randomized clinical trial	Ensaio clínico randomizado
Lázaro et al., 2022	Efectos del tratamiento sustitutivo del hipotireoidismo subclínico en el grosor íntima-média carótida	Estudo de intervenção
Lyko et al., 2022	Thyroid antibodies and levothyroxine effects in subclinical hypothyroidism: A pooled analysis of two randomized controlled trials	Análise combinada de dois ensaios clínicos randomizados
Nokova et al., 2018	The effect of levothyroxine treatment on left ventricular function in subclinical hypothyroidism	Estudo prospectivo
Ouyang et al., 2023	Probiotics and Prebiotics in Subclinical Hypothyroidism of Pregnancy with Small Intestinal Bacterial Overgrowth	Ensaio clínico
Palui et al., 2019	Effect of metformin on thyroid function tests in patients with subclinical hypothyroidism: an open-label randomised controlled trial	Ensaio clínico randomizado
Pirola et al., 2020	Selenium supplementation in patients with subclinical hypothyroidism affected by autoimmune thyroiditis: Results of the SETI study	Estudo prospectivo
Rodriguez et al., 2020	Skeletal effects of levothyroxine for subclinical hypothyroidism in older adults: a TRUST randomized clinical trial	Ensaio clínico randomizado
Soto-garcía et al., 2020	Carotid intima-media thickness in patients with subclinical hypothyroidism: a prospective controlled study	Estudo prospectivo controlado
Stuber et al., 2020	Effect of thyroid hormone therapy on fatigability in older adults with subclinical hypothyroidism: a nested study within a randomized placebo-controlled trial	Ensaio clínico randomizado
Wildisen et al., 2021	Effect of Levothyroxine Therapy on the Development of Depressive Symptoms in Older Adults With Subclinical Hypothyroidism An Ancillary Study of a Randomized Clinical Trial	Ensaio clínico randomizado
Zijlstra et al., 2021	Levothyroxine Treatment and Cardiovascular Outcomes in Older People With Subclinical Hypothyroidism: Pooled Individual Results of Two Randomised Controlled Trials	Análise combinada de dois ensaios clínicos randomizados

Fonte: Autores (2023).

O hipotireoidismo, no geral, cursa com o alentecimento das funções fisiológicas do indivíduo, alguns sinais e sintomas marcantes incluem: astenia, sonolência, intolerância ao frio, voz lentificada, pele seca e áspera, redução dos reflexos profundos, edema periorbital, anemia e bradicardia. No entanto, uma porcentagem grande dos pacientes se apresenta de forma assintomática ou oligossintomática, percebendo apenas sua condição após o tratamento de reposição (Vilar & Kater, 2021).

O HSC pode ser classificado em graus 1 e 2 de acordo com os valores de TSH, sendo o grau 1 (leve a moderado) marcado por um TSH entre 4,5-9,9 mU/L e o 2 (grave) por valores maiores ou iguais a 10 mU/L. Por conseguinte, o HSC grau 1 raramente está relacionado aos sintomas clássicos de hipotireoidismo e neuropsiquiátricos. No surgimento de sintomas clássicos, especialmente quando numerosos e graves, geralmente sugere-se o diagnóstico de HSC grau 2 ou doença estabelecida. Embora a qualidade de vida não seja alterada em pacientes com HSC em comparação com eutireoidianos, um leve comprometimento da memória, trabalho e do humor foi relatado em pacientes de meia-idade com HSC grau 2 (Klaver et al., 2013; Livingston, 2019).

Quanto ao acometimento cardiovascular no HSC, algumas anormalidades foram relatadas na literatura, como disfunções sistólica e diastólica e aumento da resistência vascular periférica com consequente elevação da pressão arterial diastólica. Além disso, o HSC é uma causa secundária importante de dislipidemia (elevação do LDL e/ou dos triglicerídeos), favorecendo o surgimento de doença hepática gordurosa associada a disfunção metabólica. O HSC grau 2 foi associado ao aumento da espessura média-íntima da artéria carótida em uma meta-análise com 3602 pacientes (Gao et al., 2013).

A função vascular sugere que pacientes com HSC não tratado podem ter risco aumentado de eventos cardiovasculares. Por fim, o HSC não tem sido associado a desfechos ósseos ruins, como um aumento do risco de fraturas, mas essa relação ainda está sendo investigada (Blum et al., 2015).

O protocolo de tratamento consiste na reposição de levotiroxina e depende da idade, valores de TSH, sintomas, presenças de anticorpos anti-TPO e dos planos futuros do paciente, apesar de, na literatura, outras terapêuticas sejam citadas levando em consideração a fisiopatologia e as repercussões da doença. Assim, como no HSC a disfunção tireoidiana é leve, pequenas doses (25-75 µg) são suficientes para restaurar os níveis séricos normais de TSH na maioria das pacientes não-grávidas (Livingston, 2019).

A reavaliação deve ser feita com a dosagem de TSH a cada 6 semanas após o início da medicação e em intervalos de 6 semanas após alterações subsequentes na dose do medicamento. Os riscos de tratamento excessivo (tireotoxicose factícia) são particularmente problemáticos em idosos e em mulheres na pós-menopausa, incluindo complicações, como fibrilação atrial, osteoporose e fraturas (Sgarbi et al., 2013).

Um guideline americano publicado no British Medical Journal definiu que os hormônios tireoidianos não devem ser oferecidos rotineiramente para adultos com HSC, além de afirmar que tais medicações não trazem benefícios importantes para adultos com HSC em termos de qualidade de vida ou sintomas relacionados à tireoide, incluindo sintomas depressivos e fadiga. Em vez disso, sugere-se que os médicos devem monitorar a progressão ou resolução da disfunção tireoidiana nesses adultos, excetuando-se pacientes com sintomas severos, adultos jovens, mulheres com intenção de engravidar e pacientes com TSH > 20 mUI/L (Bekkering et al., 2019).

Em uma meta-análise com 2.192 adultos não gestantes com HSC randomizados avaliou os seguintes desfechos em no mínimo 3 meses de tratamento com levotiroxina: qualidade de vida geral, melhora dos sintomas de hipotireodismo, presença de depressão, fadiga, função cognitiva, dor, força muscular, pressão arterial, IMC, eventos cardiovasculares, mortalidade e efeitos adversos. Após o tratamento (intervalo de 3 a 18 meses), a terapia com levotiroxina foi associada à redução do valor médio de TSH para o intervalo de referência normal em comparação com o placebo, mas não foi associado ao benefício em relação à qualidade de vida geral (Feller et al., 2018).

Com base nos resultados e na discussão levantada, os sistemas considerados nos desfechos clínicos serão: sistemas cardiovascular, musculoesquelético, hematopoiético, manifestações psiquiátricas e efeitos da terapia nos aspectos laboratoriais da doença. Após isso, serão analisados os benefícios de outras terapias voltadas ao manejo do HSC.

3.1 Sistema Cardiovascular

Em um estudo com 185 pacientes de 65 anos ou mais com HSC estabelecido sem eventos cardiovasculares ou insuficiência cardíaca (NYHA 4) em uso de levotiroxina e placebo avaliou-se a relação ecocardiográfica entre a velocidade de pico do enchimento precoce do fluxo mitral (E) e a velocidade mitral diastólica inicial (E') para a função diastólica e a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (VE) para a sistólica nesses dois grupos. A levotiroxina foi iniciada na dose de 50 µg/dia (ou 25 µg em pacientes com peso corporal < 50 kg ou com doença coronariana) com grupo placebo. Através da ecocardiografia, a fração de ejeção do VE média foi de 62,7% ± 7,9 no grupo com levotiroxina e 62,5% ± 7,4 no grupo placebo. A faixa da fração de ejeção do ventrículo esquerdo foi de 38% a 80% no grupo de levotiroxina e de 20% a 77% no grupo do placebo. Entretanto, em relação à função diastólica e sistólica, não foram encontradas diferenças significativas, exceto para a pressão sistólica da artéria pulmonar. Nesse estudo, observou-se que apenas 9 pacientes tinham HSC grave, ou seja, seus resultados podem ser estendidos apenas a casos leves a moderados (Gencer et al., 2020).

Por outro lado, outro ensaio clínico prospectivo foi realizado com um grupo controle de 30 pessoas e um grupo de recém-diagnosticados com níveis de TSH entre 4,2 e 10 mU/L (n=54). Para valores de TSH acima de 10 µUI/mL, a terapia

com levotiroxina mostrou benefícios na função cardíaca. Após o tratamento por 5 meses, houve aumento da frequência cardíaca, da fração de ejeção e da pressão arterial dos pacientes que receberam a levotiroxina. Conseqüentemente, sugere-se que em valores maiores de TSH a terapia com levotiroxina melhora a função cardíaca, mas ainda não se sabe se a longo prazo há uma redução de eventos cardiovasculares, como acidente vascular cerebral (AVC) e infarto agudo do miocárdio (IAM) (Nakova et al., 2018).

Um ensaio clínico duplo cego comparado com placebo com 95 indivíduos acima de 18 anos e com níveis de TSH acima de 4 mU/L e IAM prévio com a duração de 52 semanas monitorou parâmetros como pressão arterial, frequência cardíaca, índice de massa corporal (IMC), fração de ejeção do VE e vascularização miocárdica via angiografia e demonstrou que a fração de ejeção teve aumento de 51,3% para 53,8% no grupo com levotiroxina e de 54% a 56,1% no grupo placebo. Esse aumento não foi significativo no grupo com levotiroxina. Além disso, não houve impacto na área de infarto ou na massa do ventrículo esquerdo entre os dois grupos. Em ambos os grupos houve declínio dos níveis de TSH, estando menor ainda no grupo que usou levotiroxina, fato associado ao caráter autolimitado do HSC. Por fim, não houve significativas mudanças na função do ventrículo esquerdo e na fração de ejeção nos pacientes com HSC e com infarto agudo do miocárdio, mas vale dizer que esse estudo utilizou uma dose menor em comparação com os outros (25 mcg) (Jabbar et al., 2020).

Ademais, quanto à espessura da camada média intimal, um estudo prospectivo controlado com 54 indivíduos, 18 do grupo controle eutireoidianos, 18 com hipotireoidismo e 18 com HSC sem nenhum tratamento prévio revelou que o grupo controle apresentou uma relação discretamente positiva entre níveis de anticorpos anti-TPO e o calibre da camada média intimal das referidas artérias. Após a intervenção com levotiroxina, houve redução significativa de TSH e redução da espessura da camada da túnica íntima-média nesses vasos, sugerindo haver redução do risco cardiovascular em pacientes com HSC após o uso de levotiroxina (Soto-Garcia et al., 2020).

Outro estudo avaliando o mesmo parâmetro, derivado no estudo TRUST realizado em 4 países europeus, com uma amostra final de 185 indivíduos acima de 65 anos demonstrou que não houve diferença estatisticamente significativa na espessura média da camada média intimal das carótidas entre o grupo intervenção e o placebo ($0,85 \pm 0,14$ mm versus $0,82 \pm 0,13$ mm). Algo importante que esse estudo trouxe foram os efeitos adversos, 30 dos 109 (28%) participantes do grupo levotiroxina tiveram pelo menos um evento adverso grave, assim como 35 dos 108 (32%) participantes do grupo placebo, e o número total de eventos adversos graves foi de 54 e 67 (Blum et al., 2018). Um estudo de análise combinada de 2 ensaios clínicos demonstrou que eventos cardiovasculares fatais e não fatais em um acompanhamento médio de 17 meses não diferiram entre o placebo e o grupo intervenção (Zijlstra et al., 2021).

Por fim, um estudo de intervenção cubano com uma coorte de 94 pacientes com HSC entre 18 a 50 anos de idade, de ambos os sexos, com mais de um ano de evolução observou que antes do tratamento a hipercolesterolemia foi encontrada em 87,2% dos pacientes e hipertrigliceridemia em 38,3%, enquanto valores elevados de colesterol LDL e diminuição do colesterol HDL foram encontrados em 55,3% e 19,3%. Após o tratamento com levotiroxina, todos os valores médios dos parâmetros estudados foram modificados, exceto no caso dos triglicédeos. Esse estudo sugeriu que o tratamento substitutivo do HSC apresenta efeitos benéficos sobre a espessura arterial e na incidência de aterosclerose que podem ser secundários, entre outros fatores, à melhora do perfil lipídico (Bernal de Lázaro & Díaz-Perera Fernandez, 2022).

3.2 Sistema Musculoesquelético

Um ensaio clínico com pacientes com idades igual ou acima de 65 anos sob tratamento ou não com levotiroxina avaliou a densidade mineral óssea (DMO), o índice trabecular ósseo (ITO) e os marcadores de turnover ósseo P1NP e CTX no início e no seguimento de 1 ano. Na densitometria basal, 19,6% dos participantes eram osteoporóticos e 20,5% eram osteopênicos, de acordo com a definição da Organização Mundial da Saúde (OMS). Na linha de base, a DMO no grupo

placebo foi de $1,122 \pm 0,204$ g/cm², $0,963 \pm 0,166$ g/cm², e $0,890 \pm 0,131$ g/cm² na coluna lombar, quadril total e colo do fêmur, respectivamente, e $1,133 \pm 0,150$ g/cm², $0,980 \pm 0,167$ g/cm², e $0,908 \pm 0,160$ g/cm², respectivamente, nos mesmos locais no grupo tratado com levotiroxina. No entanto, não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos. No início do estudo, o ITO da coluna lombar foi de $1,325 \pm 0,113$ no placebo versus $1,307 \pm 0,968$ no grupo tratado com levotiroxina e após 1 ano não houveram alterações percentuais estatisticamente significativas, indicando risco semelhante de fratura entre os 2 grupos. Por conseguinte, neste estudo as condições pré-analíticas da dosagem do CTX não foram padronizadas (não foi feito jejum pela manhã), o que levou a uma grande variação, mas o P1NP, que não depende dessas condições, não se alterou ao longo do tempo ou dependendo do tratamento, confirmando a ausência do efeito levotiroxina na remodelação óssea no acompanhamento de 1 ano (Gonzalez Rodriguez et al., 2020).

Outro estudo obteve resultados semelhantes, dessa vez utilizando tomografia computadorizada de região periférica de alta resolução, apesar de que houve uma tendência de aumento da densidade mineral óssea cortical, nenhuma diferença significativa pode ser mostrada entre os grupos placebo e intervenção em qualquer medição (Buchi et al., 2022).

Avaliando, por sua vez, a fadiga física e psicológica presente nesta condição, também derivada do estudo TRUST, observou que em 238 participantes, a fadigabilidade física e mental percebida na linha de base entre o grupo com levotiroxina e o placebo diferiu em 3,6 pontos e 2,3 pontos de acordo com a escala de Fadigabilidade de Pittsburgh, respectivamente. O desequilíbrio da fadigabilidade basal não foi associado ao desequilíbrio basal do diabetes. A análise secundária para resultados distinguindo entre participantes com menor fadigabilidade e aqueles com maior fadigabilidade resultou em achados não significativos, com uma razão de chances de 1,0 para a fadigabilidade física e uma razão de chances de 0,6 e para a fadigabilidade mental (Stuber et al., 2020).

3.3 Sistema Hematopoiético

O HSC é marcado por uma anemia normalmente normocítica e normocrômica que, por vezes, pode ser macrocítica. Diante disso, um estudo derivado de dois ensaios clínicos avaliou o aumento da hemoglobina decorrente do tratamento com levotiroxina. Nenhuma associação foi observada entre os níveis de TSH ou T4 livre e os níveis de hemoglobina em modelos de regressão univariados e multivariados. Embora uma pequena associação entre maior T4 livre e as chances de ter anemia foi observada no início do estudo, nos modelos multivariáveis, níveis mais elevados de TSH ou T4 livre não foram associados com maior probabilidade de ter anemia (Du Puy et al., 2022).

3.4 Sistema Neuropsiquiátrico

Diante da possível correlação entre hipotireoidismo e doenças psiquiátricas, com destaque ao transtorno depressivo maior (TDM), duas pesquisas foram realizadas com base no efeito da levotiroxina nesses casos. Um ensaio realizado em três países durante 12 meses com 427 participantes incluídos sugeriu que a terapia com levotiroxina por 12 meses não teve efeito clínico na depressão. Também não houve diferença na incidência de depressão leve no grupo levotiroxina em comparação ao placebo após 12 meses. Neste estudo, descobriu-se, adicionalmente, que os participantes com escores de depressão ligeiramente aumentados no início do estudo não melhoraram sob terapia com levotiroxina em comparação com placebo (Wildisen et al., 2021).

A confirmação dessa informação veio com um estudo, desta vez, com gestantes com transtornos depressivos em que tratamento com levotiroxina não foi associado com a melhora da mediana das pontuações da Escala de depressão do Center for Epidemiological Studies (CES-D) no 3º trimestre em comparação com aqueles que receberam placebo (Costantine et al., 2020).

3.5 Implicações Laboratoriais

Para comparar os efeitos da terapia de reposição com levotiroxina de forma mais específica, um estudo avaliou dois grupos com HSC: um com anticorpos anti-TPO positivos e outro com estes negativos. Ainda neste estudo, foram levados em consideração grupos de indivíduos com idade acima de 65 anos e acima de 80 anos. Após 12 meses de tratamento, os participantes anti-TPO positivos apresentaram uma diferença média ajustada entre os grupos da pontuação dos sintomas de hipotireoidismo entre o grupo levotiroxina e o grupo placebo de -2,07 (uma diferença positiva favorece o placebo, enquanto uma diferença negativa favorece o tratamento com levotiroxina). Em participantes com anti-TPO negativo, a diferença média ajustada entre os grupos de sintomas de hipotireoidismo entre levotiroxina e grupo placebo foi de 0,89. Não houve evidência de modificação do efeito pelo estado anti-TPO. Assim, constata-se que, na prática clínica, a utilidade da medição de anticorpos antitireoidianos permanece controversa (Lyko et al., 2022).

Em gestantes, um estudo retrospectivo de centro único avaliou os índices bioquímicos de mulheres grávidas nos estágios intermediário e final da gravidez, determinando as diferenças nos resultados da gravidez entre um grupo com HSC tratado e outro sob eutireoidismo. Além do TSH, os níveis médios de T4 total, T3 total, T4 livre e T3 livre não foram significativamente diferentes entre os dois grupos. O grupo com HSC apresentou uma taxa de parto prematuro mais alta. Especificamente, o HSC se correlacionou com um risco aumentado de parto prematuro <37 semanas. A mediana de ganho de peso gestacional no grupo HSC foi significativamente menor do que no grupo eutireodiano. Além disso, os comprimentos medianos dos recém-nascidos e os diâmetros biparietal medidos pela ultrassonografia pré-natal foram significativamente menores no HSC. No segundo trimestre, o HDL e LDL no grupo HSC foram significativamente menores do que no grupo eutireodiano. Portanto, preconiza-se que o método de tratamento atual pode ser melhorado pela suplementação de vitamina B12 e ácido fólico, e o monitoramento semestral dos índices bioquímicos é fundamental (Han et al., 2021).

3.6 Outras Opções Terapêuticas

Com relação às terapias alternativas, observou-se efeitos provindos do uso de probióticos e prebióticos em grávidas com HSC acometidas por supercrescimento bacteriano do intestino delgado. Esses resultados são evidenciados por meio da redução dos níveis de TSH após a introdução desses alimentos, ainda que não tenha ocorrido alteração dos níveis de T4 livre. Ocorreu também a melhora das funções intestinais, redução dos níveis de proteína C reativa de alta sensibilidade e dos gases metano e hidrogênio (Ouyang et al., 2023).

Outra opção de intervenção relacionada à dieta foi a suplementação de selênio no HSC afetado por tireoidites autoimunes, pois houve redução expressiva do TSH na parcela que respondeu à intervenção, alcançando o patamar eutireoidismo, mas houve redução do T4 livre e aumento das concentrações de selênio semelhantemente entre os que alcançaram o eutireoidismo e os que se mantiveram no hipotireoidismo. Ressalta-se a redução dos níveis do ligante de quimiocina-9 (CXCL9) nos pacientes com hipotireoidismo e HSC com a suplementação desse mineral, observando-se também a redução do TSH a longo prazo (Pirola et al., 2020).

Ademais, em outro trabalho houve o tratamento alternativo com metformina no intuito de analisar seus efeitos na função tireoidiana em acometidos por HSC. Após 6 meses, 34% dos que receberam o referido medicamento atingiram os índices normais de TSH, inclusive em participantes com anticorpos anti-TPO, ainda foi destacado os níveis de glicose, insulina, peso, IMC e pressão arterial melhorados. Todavia, não houveram mudanças significativas de T4 livre e T3 entre os grupos caso e controle (Palui et al., 2019).

4. Considerações Finais

A partir da análise dos resultados, é possível notar que a maioria dos estudos não apresentam parâmetros fidedignos em relação a reposição de levotiroxina para tratamento do HSC, principalmente nos desfechos dos sistemas cardiovascular, musculoesquelético, hematopoiético e neuropsiquiátrico. O presente estudo ratifica as recomendações da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) em relação ao manejo do HSC. Nesse cenário, o tratamento é considerado nas seguintes situações: risco de progressão ao hipotireoidismo franco; presença de sintomas atribuíveis ao hipotireoidismo; HSC persistente após confirmação pelos níveis séricos de TSH após 3 a 6 meses; pacientes com HSC persistente e com concentrações séricas do TSH ≥ 10 mU/L, em razão da maior probabilidade de progressão ao hipotireoidismo franco, maior risco de insuficiência cardíaca, doença arterial coronariana e de mortalidade. Para pacientes com HSC persistente e níveis séricos de TSH < 10 mU/L, o tratamento pode ser considerado para subgrupos de pacientes com características específicas: pacientes do sexo feminino, anti-TPO positivo e/ou com alterações ultrassonográficas sugestivas de tireoidite de Hashimoto com elevação progressiva dos níveis séricos do TSH, em razão do maior risco de progressão ao hipotireoidismo franco. Não há recomendação de tratamento de pacientes idosos (> 65 anos) e HSC com objetivo de alívio de sintomas e melhora da qualidade de vida (Mazeto et al., 2022).

Além disso, existe perspectiva para que se demonstre, em um futuro próximo, que a reposição de levotiroxina no tratamento do HSC venha se tornar um tratamento ineficaz, pois nos estudos com maior número de pacientes, não apresentaram resultados significativos quando se trata de aspectos laboratoriais, cardiovasculares, musculoesqueléticos e neuropsiquiátricos. Entretanto, alguns estudos demonstraram resultados positivos em relação a reposição de levotiroxina no tratamento de HSC, com melhora a função cardíaca, com efeitos no aumento da fração de ejeção do ventrículo esquerdo, aumento da frequência cardíaca e da pressão arterial dos pacientes que receberam a levotiroxina, além da melhora na fatigabilidade física e mental desses indivíduos. As outras opções terapêuticas, por exemplo suplementação de selênio na dieta e uso de metformina, também não demonstraram resultados significativos em relação à melhora dos desfechos clínicos dos pacientes acometidos com HSC.

Por fim, sugere-se para estudos futuros investigações mais aprofundadas no contexto do tratamento com levotiroxina no HSC e suas consequências clínicas levando em consideração efeitos colaterais, manifestações da doença, custo-benefício e melhora da qualidade de vida. Dessa forma, a partir de revisões sistemáticas e ensaios clínicos voltados para esta terapêutica, espera-se evidências mais robustas e protocolos mais aplicáveis dentro da prática médica nesta doença que é tão prevalente.

Referências

- Azim, S., & Nasr, C. (2019). Subclinical hypothyroidism: When to treat. *Cleve Clin J Med*, 86(2), 110-101-
- Bekkering, G. E., Agoritsas, T., Lytvyn, L., Heen, A. F., Feller, M., Moutzouri, E., & Vermandere, M. (2019). Thyroid hormones treatment for subclinical hypothyroidism: a clinical practice guideline. *Bmj*, 365.
- Bernal de Lázaro, E., & Díaz-Perera Fernández, G. (2022). Efectos del tratamiento sustitutivo del hipotireoidismo subclínico en el grosor íntima-media carotídeo. *Revista Cubana de Medicina*, 61(1).
- Blum, M. R., Bauer, D. C., Collet, T. H., Fink, H. A., Cappola, A. R., Da Costa, B. R., & Thyroid Studies Collaboration. (2015). Subclinical thyroid dysfunction and fracture risk: a meta-analysis. *Jama*, 313(20), 2055-2065.
- Blum, M. R., Gencer, B., Adam, L., Feller, M., Collet, T. H., da Costa, B. R., & Rodondi, N. (2018). Impact of thyroid hormone therapy on atherosclerosis in the elderly with subclinical hypothyroidism: a randomized trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 103(8), 2988-2997.
- Büchi, A. E., Feller, M., Netzer, S., Blum, M. R., Rodriguez, E. G., Collet, T. H., & Aeberli, D. (2022). Bone geometry in older adults with subclinical hypothyroidism upon levothyroxine therapy: A nested study within a randomized placebo controlled trial. *Bone*, 161, 116404.
- Calissendorff, J., & Falhammar, H. (2020). To treat or not to treat subclinical hypothyroidism, what is the evidence? *Medicina*, 56(1), 40.
- Costantine, M. M., Smith, K., Thom, E. A., Casey, B. M., Peaceman, A. M., Varner, M. W., & Human Development (NICHD) Maternal-Fetal Medicine Units (MFMU) Network. (2020). Effect of thyroxine therapy on depressive symptoms among women with subclinical hypothyroidism. *Obstetrics and gynecology*, 135(4), 812.

- Du Puy, R. S., Poortvliet, R. K., Mooijaart, S. P., Stott, D. J., Quinn, T., Sattar, N., & den Elzen, W. P. (2022). No effect of levothyroxine on hemoglobin in older adults with subclinical hypothyroidism: pooled results from 2 randomized controlled trials. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 107(6), e2339-e2347.
- Feller, M., Snel, M., Moutzouri, E., Bauer, D. C., de Montmollin, M., Aujesky, D., & Dekkers, O. M. (2018). Association of thyroid hormone therapy with quality of life and thyroid-related symptoms in patients with subclinical hypothyroidism: a systematic review and meta-analysis. *Jama*, 320(13), 1349-1359.
- Gao, N., Zhang, W., Zhang, Y. Z., Yang, Q., & Chen, S. H. (2013). Carotid intima-media thickness in patients with subclinical hypothyroidism: a meta-analysis. *Atherosclerosis*, 227(1), 18-25.
- Gencer, B., Moutzouri, E., Blum, M. R., Feller, M., Collet, T. H., Delgiovane, C., & Rodondi, N. (2020). The impact of levothyroxine on cardiac function in older adults with mild subclinical hypothyroidism: a randomized clinical trial. *The American journal of medicine*, 133(7), 848-856.
- Gonzalez Rodriguez, E., Stuber, M., Del Giovane, C., Feller, M., Collet, T. H., Löwe, A. L., & Rodondi, N. (2020). Skeletal effects of levothyroxine for subclinical hypothyroidism in older adults: a TRUST randomized trial nested study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 105(1), 336-343.
- Han, L., Ma, Y., Liang, Z., & Chen, D. (2021). Laboratory characteristics analysis of the efficacy of levothyroxine on subclinical hypothyroidism during pregnancy: a single-center retrospective study. *Bioengineered*, 12(1), 4183-4190.
- Jabbar, A., Ingoe, L., Junejo, S., Carey, P., Addison, C., Thomas, H., & Razvi, S. (2020). Effect of levothyroxine on left ventricular ejection fraction in patients with subclinical hypothyroidism and acute myocardial infarction: a randomized clinical trial. *Jama*, 324(3), 249-258.
- Klaver, E. I., van Loon, H. C., Stienstra, R., Links, T. P., Keers, J. C., Kema, I. P., & Wolffenbuttel, B. H. (2013). Thyroid hormone status and health-related quality of life in the LifeLines Cohort Study. *Thyroid*, 23(9), 1066-1073.
- Livingston, E. H. (2019). Subclinical hypothyroidism. *Jama*, 322(2), 180-180.
- Lyko, C., Blum, M. R., Abolhassani, N., Stuber, M. J., Del Giovane, C., Feller, M., & Rodondi, N. (2022). Thyroid antibodies and levothyroxine effects in subclinical hypothyroidism: A pooled analysis of two randomized controlled trials. *Journal of internal medicine*, 292(6), 892-903.
- Mazeto, G. M. F. D. S., Sgarbi, J. A., Ramos, H. E., Villagelin Neto, D. G. P., Nogueira, C. R., Vaisman, M., & Carvalho, G. A. D. (2022). Approach to adult patients with primary hypothyroidism in some special situations: a position statement from the Thyroid Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism (SBEM). *Archives of Endocrinology and Metabolism*, 66, 871-882.
- Nakova, V. V., Krstevska, B., Kostovska, E. S., Vaskova, O., & Ismail, L. G. (2018). The effect of levothyroxine treatment on left ventricular function in subclinical hypothyroidism. *Archives of endocrinology and metabolism*, 62, 392-398.
- Ouyang, Q., Xu, Y., Ban, Y., Li, J., Cai, Y., Wu, B., & Zhao, Y. (2023). Probiotics and Prebiotics in Subclinical Hypothyroidism of Pregnancy with Small Intestinal Bacterial Overgrowth. *Probiotics and Antimicrobial Proteins*, 1-10.
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., & Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *International journal of surgery*, 88, 105906.
- Palui, R., Sahoo, J., Kamalanathan, S., Kar, S. S., Sridharan, K., Durgja, H., & Patil, M. (2019). Effect of metformin on thyroid function tests in patients with subclinical hypothyroidism: an open-label randomised controlled trial. *Journal of Endocrinological Investigation*, 42, 1451-1458.
- Pirola, I., Rotondi, M., Cristiano, A., Maffezzoni, F., Pasquali, D., Marini, F., & Cappelli, C. (2020). Selenium supplementation in patients with subclinical hypothyroidism affected by autoimmune thyroiditis: Results of the SETI study. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición (English ed.)*, 67(1), 28-35.
- Rodondi, N., den Elzen, W. P., Bauer, D. C., Cappola, A. R., Razvi, S., Walsh, J. P., & Thyroid Studies Collaboration, F. T. (2010). Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *Jama*, 304(12), 1365-1374.
- Sgarbi, J. A., Teixeira, P. F., Maciel, L. M., Mazeto, G. M., Vaisman, M., Montenegro Junior, R. M., & Ward, L. S. (2013). Consenso brasileiro para a abordagem clínica e tratamento do hipotireoidismo subclínico em adultos: recomendações do Departamento de Tiroide da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 57, 166-183.
- Soto-García, A., Elizondo-Riojas, G., Rodríguez-Gutiérrez, R., Mancillas-Adame, L., & Gonzalez-Gonzalez, J. G. (2020). Carotid intima-media thickness in patients with subclinical hypothyroidism: A prospective controlled study. *Authorea Preprints*.
- Stuber, M. J., Moutzouri, E., Feller, M., Del Giovane, C., Bauer, D. C., Blum, M. R., & Rodondi, N. (2020). Effect of thyroid hormone therapy on fatigability in older adults with subclinical hypothyroidism: a nested study within a randomized placebo-controlled trial. *The Journals of Gerontology: Series A*, 75(9), e89-e94.
- Vilar, L., & Kater, C. E. (2021). *Endocrinologia Clínica. (7a ed.)*. Editora Guanabara.
- Wildisen, L., Feller, M., Del Giovane, C., Moutzouri, E., Du Puy, R. S., Mooijaart, S. P., & Rodondi, N. (2021). Effect of levothyroxine therapy on the development of depressive symptoms in older adults with subclinical hypothyroidism: an ancillary study of a randomized clinical trial. *JAMA network Open*, 4(2), e2036645-e2036645.
- Zijlstra, L. E., Jukema, J. W., Westendorp, R. G., Du Puy, R. S., Poortvliet, R. K., Kearney, P. M., & Mooijaart, S. P. (2021). Levothyroxine treatment and cardiovascular outcomes in older people with subclinical hypothyroidism: pooled individual results of two randomised controlled trials. *Frontiers in endocrinology*, 12, 674841.