



PROTOCOLO DE HIPOTIREOIDISMO (NO ADULTO)

METODOLOGIA DE BUSCA DA LITERATURA: Base de dados Medline/Pubmed utilizando-se a estratégia de busca com os termos “Hypothyroidism” e restringindo-se para estudos em humanos adultos, publicados nos últimos 10 anos. Os artigos foram revisados e identificados como de interesse para a elaboração deste protocolo. Também foram consultados livros-texto de Endocrinologia.

INTRODUÇÃO¹⁻⁶:

O hipotireoidismo é uma síndrome clínica resultante da produção ou ação deficiente dos hormônios tireoidianos, resultando em lentificação dos processos metabólicos. Pode ocorrer em todas as faixas etárias - na idade adulta acomete 2% das mulheres e 0,2% dos homens - e nos indivíduos com mais de 65 anos, a prevalência é de 6% em mulheres e de 2% nos homens.

Cerca de 95% dos casos de hipotireoidismo são de origem tireoidiana (hipotireoidismo primário), sendo a tireoidite de Hashimoto (tireoidite crônica autoimune) a causa mais comum. Outras causas de hipotireoidismo primário são o tratamento do hipertireoidismo com radioiodo, tireoidectomia, evolução de tireoidites (subaguda, de Riedel, pós-parto), deficiência grave de iodo, drogas interferentes com a síntese / liberação de hormônios tireoidianos (antitireoidianos, amiodarona, iodo, lítio, contrastes iodados, interferon alfa, sunitinibe, sorafenibe, valproato de sódio), doenças infiltrativas, ectopia ou agenesia da tireoide, disormonogênese. Menos frequentemente, o hipotireoidismo pode ter origem na hipófise [tumor, trauma, cirurgia, radioterapia hipofisária, apoplexia/vascular (síndrome de Seehan), doenças infiltrativas, infecções, hipofisite linfocítica crônica, lesões congênitas, drogas interferentes na biossíntese e liberação do TSH (glicocorticoide em altas doses, dopamina, dobutamina, análogos da somatostatina, bexaroteno; interrupção da terapia com L-tiroxina)] ou hipotálamo (cirurgia, tumor, traumatismo crânio-encefálico), recebendo a denominação de hipotireoidismo central. Ainda menos frequente é a ocorrência de hipotireoidismo por resistência ao hormônio tireoidiano ou ao TSH, assim como mutações em genes envolvidos com TSH e TRH (mutações em receptores ou hormonais).

CLASSIFICAÇÃO INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE:

Engloba as classificações de CID 10: E03.

RASTREAMENTO DE PACIENTES SUSPEITOS PARA HIPOTIREOIDISMO (tabela 1):

Tabela 1. Condições clínicas a serem consideradas para avaliação tireoidiana¹.

Mulheres na idade fértil ou mais idosas, especialmente acima de 60 anos
Mulheres grávidas
Tratamento anterior de radiação da tiroide (iodo radioativo ou radiação terapêutica externa)
Cirurgia tireoidiana ou disfunção tireoidiana prévia
<i>Diabetes mellitus</i> tipo 1
História pessoal de doença autoimune (vitiligo, síndrome de Sjögren, lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide)
Síndrome de Down
Síndrome de Turner
História familiar de doença tireoidiana
Presença de bócio e/ou positividade para ATPO
Sintomas clínicos de hipotireoidismo
Uso de drogas, tais como lítio, amiodarona, interferon alfa, sunitinib e sorafenib
Hiperprolactinemia
Dislipemia
Anemia
Insuficiência cardíaca

DIAGNÓSTICO¹⁻⁶:

A- CLÍNICO:

Praticamente todos os órgãos e sistemas podem ser comprometidos pela deficiência de hormônios tireoidianos, sendo as manifestações marcantes (quadro 1):

- sintomas gerais: fadiga, letargia, déficits cognitivos (concentração, memória, raciocínio), sonolência, depressão, fraqueza muscular, mialgias e artralgias, intolerância

ao frio, rouquidão, aumento de peso, palidez cutânea, apneia do sono e, raramente, coma mixedematoso;

- pele e fâneros: pele seca e fria, unhas quebradiças, queda de cabelos, edema palpebral;
- gastrointestinal: constipação;
- sistema reprodutivo: distúrbios menstruais (podendo variar de amenorreia à menorragia), anovulação, infertilidade, disfunção erétil, redução da libido;
- cardiopulmonar: bradicardia, hipertensão arterial diastólica, Em alguns casos podem ser encontradas dor anginosa, bulhas hipofonéticas, cardiomegalia (por derrame pericárdico), dispneia, derrame pleural;
- sistema nervoso: parestesias, hiporreflexia, retardo no relaxamento do reflexo Aquileu, síndrome do túnel do carpo.

A presença de bócio (pequeno a moderado) sugere a presença de tireoidite de Hashimoto. Nos casos de hipotireoidismo central, ectopias, hipoplasias e aplasias tireoidianas, não há bócio. O hipotireoidismo relacionado às tireoidites subagudas (granulomatosa, linfocítica e pós-parto) é, em geral, transitório.

B- LABORATORIAL / EXAMES COMPLEMENTARES:

O diagnóstico laboratorial do hipotireoidismo é feito através da dosagem sérica de TSH e T4 livre (T4L). O TSH é padrão-ouro para avaliação da função tireoidiana, com sensibilidade de 98% e especificidade de 92% para definição do diagnóstico. No hipotireoidismo primário (95% dos casos) há inicialmente a elevação de TSH e, na evolução, redução dos níveis de T4 e, posteriormente, de T3. No caso de ser improvável a presença do hipotireoidismo, mas devendo esta possibilidade ser descartada, há necessidade apenas da dosagem de TSH. Na suspeita de hipotireoidismo, devem ser dosados TSH e T4L (este não sofre interferências pelos fatores que afetam as proteínas ligadoras). TSH elevado com T4L baixo define a presença de hipotireoidismo primário. No hipotireoidismo central observa-se TSH baixo ou normal e T4L baixo. A dosagem de anticorpos antitireoidianos, mais especificamente antitireoperoxidase (ATPO) auxilia na definição da etiologia autoimune (tireoidite de Hashimoto).

Outras possíveis alterações laboratoriais (quadro 2) são anemia leve a moderada, podendo ser normocítica, macrocítica (associada ou não à anemia perniciosa) e microcítica e hipocrômica (por deficiência de ferro, secundária à menorragia), aumento do colesterol total (por aumento do LDL), alterações enzimáticas (aumento das transaminases e creatinofosfoquinase), bem como hiperprolactinemia (com ou sem galactorreia) nos casos de hipotireoidismo primário. O hipotireoidismo central pode estar associado à deficiência de outros hormônios hipofisários – neste caso, deve ser solicitada ressonância magnética da hipófise para definição da etiologia. Cintilografia de tireoide com ¹³¹I não está indicada na investigação do hipotireoidismo – a captação será baixa ou ausente, independentemente da etiologia, tanto nos casos de origem primária como central.

A ultrassonografia de rotina da tireoide não é recomendada, exceção em casos de pacientes com anticorpos antitireoidianos negativos para identificar pacientes com tireoidite autoimune ou com palpação tireoidiana anormal e também pode ser considerada para pacientes com hipotireoidismo subclínico para ajudar na avaliação do risco de progressão para hipotireoidismo.

Deve haver grande cuidado na interpretação de testes de função tireoidiana em pacientes com doenças sistêmicas graves. Estas condições comumente levam a alterações nestes testes, sem que haja doença tireoidiana de fato. Em geral há inicialmente redução de T3, com ou sem elevação do T4, e, posteriormente, redução do T4 com TSH normal. Na fase de recuperação, o T3 e o T4 normalizam-se, e o TSH

transitoriamente se eleva. Esse quadro, chamado de síndrome da doença não tireoidiana (SDNT), pode confundir o clínico e não há evidências de que os pacientes se beneficiem de intervenção.

A investigação de hipotireoidismo deve ser realizada em pacientes com quadro clínico sugestivo de tal condição e em pacientes considerados de risco para hipotireoidismo (tabela 1).

DINÂMICA DE ATENDIMENTO (figura 1):

Nome: _____

Registro: _____ **DN:** ____/____/____ **Raça:** _____

Anamnese / exame físico geral: (Registrar sintomas / sinais)

Diagnóstico laboratorial: (No HU/UFSC usamos dosagens imunoquimioluminométricas):

TSH

T4L

Anti TPO / (Antitireoglobulina)

Diagnóstico por Imagem: USG de tireoide (c/ Doppler): solicitado em casos específicos (vide acima).

Seguimento: (Veja abaixo em Monitorização).

Quadro 1- Sintomas e sinais do hipotireoidismo².

HIPOTIREOIDISMO	
Sintomas	Sinais
Sensação de frio, sudorese ↓	Pele seca, áspera, fria
Fraqueza; ↓ apetite	Letargia, fala lenta, hiporreflexia
Déficit de memória, cognição e concentração	Edema palpebral, facial, periférico
Depressão; psicoses; distúrbios bipolares; demência	Língua grossa
Constipação intestinal	Cabelos ásperos
Ganho de peso	Palidez cutânea
Queda de cabelos	Bradycardia
Dispneia, tolerância ↓ aos exercícios	Hipertensão arterial diastólica
Rouquidão	
Anorexia	Cardiomegalia
Menorragia	Derrame pericárdico
Palpitações	↓ da motilidade gastrointestinal ↓ absorção intestinal hipotonia da vesícula biliar
Surdez	Doença hepática gordurosa não alcoólica
Dor precordial	Apneia do sono
Cefaleia, tonturas, zumbidos	Ataxia cerebelar
Parestesias	Ascite
Cegueira noturna	Coma mixedematoso

Quadro 2- Possíveis alterações laboratoriais, do eletrocardiograma (ECG) e hormonais do hipotireoidismo².

HIPOTIREOIDISMO	
Alterações laboratoriais/ECG	Alterações hormonais
Colesterol total e LDL: ↑	Prolactina, ADH, PTH e 1,25(OH) ₂ D: ↑
HDL-2: ↑ modesto; HDL-3: sem alteração	Resposta do GH aos testes de estímulo: ↓
Triglicerídeos: sem alteração ou ↑ modesto	IGF-1 e IGFBP3: ↓
Transaminases, CPK, DHL e CEA: ↑	SHBG, testosterona e estradiol totais: ↓
PCR, homocisteína, lipoproteína (a): ↑	Resposta do LH/FSH ao GnRH: ↓
Sódio sérico: ↓	
Proteínas do líquido: ↑	
ECG: baixa voltagem; distúrbios de condução e mudanças inespecíficas do ST-T	

CPK (creatinofosfoquinase); DHL (desidrogenas láctica); CEA (antígeno carcinoembrionário); ADH (hormônio antidiurético); PTH (paratormônio); GH (hormônio do crescimento); IGF-1 (fator de crescimento semelhante à insulina); IGFBP3 (proteína ligadora-3 do IGF); SHBG (globulina ligadora dos hormônios sexuais); GnRH (hormônio liberador de gonadotrofinas).

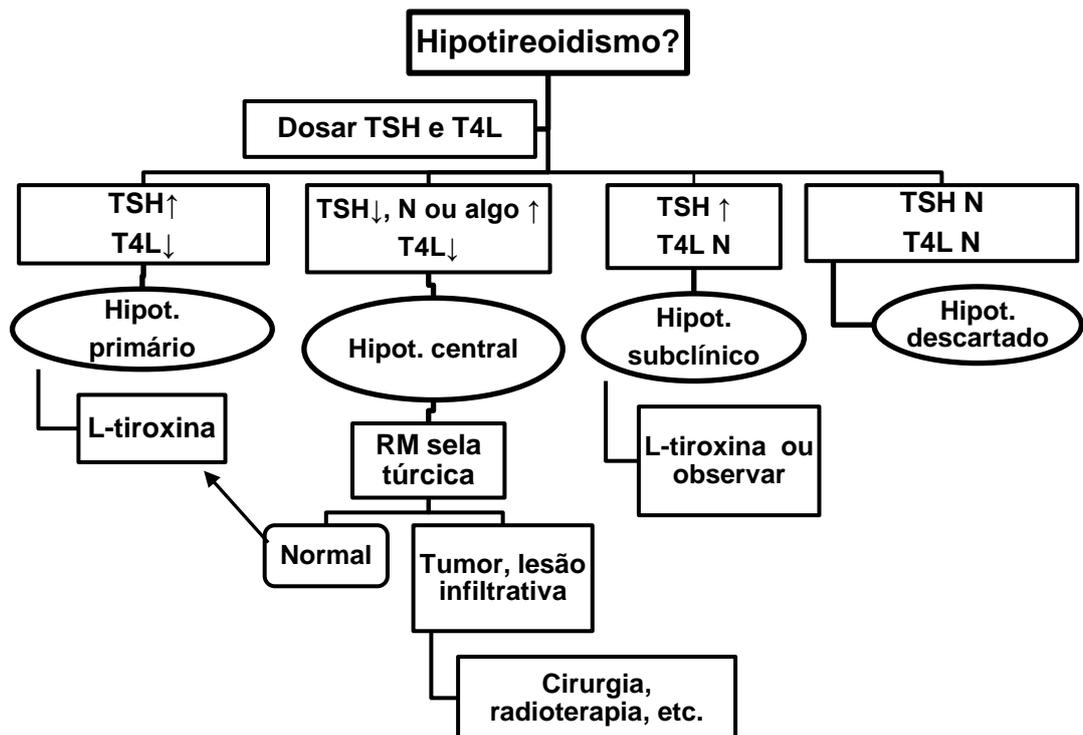


Figura 1- Fluxograma para avaliação diagnóstica (Hipot.= hipotireoidismo; N= normal; RM= ressonância magnética; ↑ = aumentado; ↓ = baixo)².

DINÂMICA DE TRATAMENTO^{4,7-9}:

Consiste na reposição de levotiroxina (LT4), que na grande maioria dos casos precisa ser mantida indefinidamente (exceto nos casos de hipotireoidismo transitório que pode ocorrer nas tireoidites). Nos adultos, a dose diária inicialmente programada deve ser de 1,6 a 1,8 µg/kg de peso ideal/dia e 1 ug/Kg/dia para indivíduos com mais de 65 anos, devendo ser administrada em dose única diária pela manhã, 30' a 1 h antes do desjejum. Permite-se também a administração noturna, desde que 2 a 3 ou mais horas após a última refeição⁸. Pacientes adultos saudáveis podem começar a reposição com dose plena. Pacientes idosos não cardiopatas (> 60 anos) devem começar a reposição com 50 µg/dia. Pacientes cardiopatas ou com hipotireoidismo grave de longa duração devem iniciar a reposição da LT4 com 12,5-25µg/dia e fazer aumento mais lento da dose de LT4. O ajuste da dose deve ser feito de acordo com os níveis de TSH, a cada 6-8 semanas de acordo com a idade, peso e condições cardíacas. A normalização do TSH em níveis entre 0,45 a 4,5µUI/mL^{1,3,5,8}, (havendo discussão sobre considerar-se o valor superior ≤ 2,5 a 3 uUI/mL como meta terapêutica), define a compensação do quadro no hipotireoidismo primário. No hipotireoidismo central, a avaliação é feita com a dosagem de TSH e T4L, tendo como meta manter este último na metade superior da normalidade. Nos casos de pan-hipopituitarismo ou de insuficiência adrenal primária associada, a reposição de corticosteroide deve preceder a introdução de LT4 (uma semana antes em pacientes ambulatoriais).

Levotiroxina disponível no comércio, além dos medicamentos genéricos:

Euthyrox (Merck) - comprimidos de: 25; 50; 75; 88; 100; 112; 125; 137; 150; 175; 200 mcg.

Levoid (Aché) - comprimidos de: 25; 38; 50; 75; 88; 100; 112; 125; 150; 175; 200 mcg.

Puran T4 (Sanofi) - comprimidos de: 12,5; 25; 37,5; 50; 62,5; 75; 88; 100; 112; 125; 150; 175; 200; 300 mcg.

Synthroid (Abbott) - comprimidos de: 25; 50; 75; 88; 100; 112; 125; 137; 150; 175; 200 mcg.

Condições especiais

Hipotireoidismo subclínico^{1,10-12} (figura 2; tabela 2): É definido bioquimicamente pela presença de TSH elevado com T4L normal. Estima-se que a prevalência na população geral seja de 4 a 10%, sendo maior em mulheres e idosos. Deve-se sempre repetir a dosagem do TSH [já associada ou não com dosagem de T4L e de ATPO (para avaliar autoimunidade)] em 3-6 meses para confirmar diagnóstico. Embora vários estudos descrevam repercussões clínicas do hipotireoidismo subclínico, especialmente sobre doença arterial coronariana e mortalidade em indivíduos com menos de 65 anos, há controvérsias quanto ao benefício da instituição de tratamento. Este deve ser indicado para todos os pacientes com TSH > 10µUI/mL e para aqueles com TSH < 10 µUI/mL, que tenham risco de progressão para hipotireoidismo franco, doença cardiovascular pré-existente ou risco cardiovascular. Indicação de tratamento também pode ser feita com base no julgamento individual do clínico, em pacientes com sintomas de hipotireoidismo, quando seria feita prova terapêutica. Uma vez optado por tratamento, a dose inicial de LT4 é habitualmente um pouco mais baixa que a usada no hipotireoidismo, de 25 a 75 µg/dia, dependendo do nível do TSH. Se for detectado hipotireoidismo subclínico e se decide pela observação, o TSH deve ser repetido anualmente nos pacientes ATPO positivos e a cada 3 anos nos ATPO negativos. Não há consenso sobre determinar inicialmente ATPO junto com TSH para rastreamento, exceto em alguns casos específicos, tais como a gravidez.

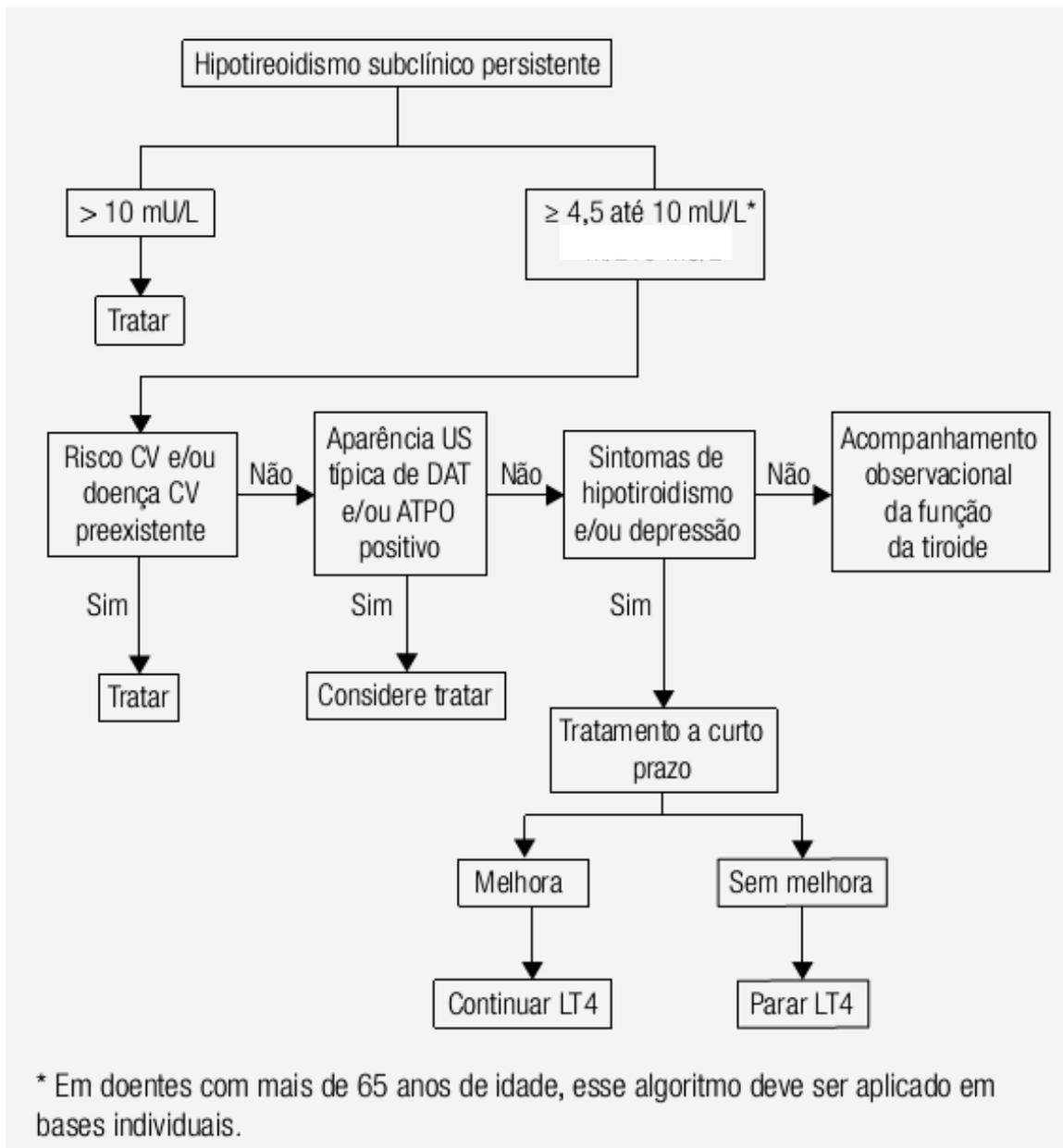


Figura 2- Fluxograma para o tratamento de hipotireoidismo subclínico em adultos (exceto para mulheres inférteis e grávidas)¹.

Tabela 2- Recomendações para o tratamento de pacientes com hipotireoidismo subclínico¹¹.

	TSH 4,5 -10 mU/L	TSH ≥ 10 mU/L
Idade ≤ 65 anos		
Sem comorbidades	Não	Sim
Com risco de progressão p/ hipotireoidismo	Considerar tratamento	Sim
Doença cardiovascular preexistente ou risco cardiovascular	Considerar tratamento se TSH ≥ 7 mU/L	Sim
Sintomas de hipotireoidismo	Considerar teste terapêutico	Sim
Idade > 65 anos	Não	Sim
Mulheres grávidas		
Com ATPO positivo	Dados insuficientes; considerar tratamento	Sim
Com ATPO negativo	Dados insuficientes; considerar tratamento	Sim

Idosos^{1-3,6,8,9} (tabela 3): O processo de envelhecimento cursa com alterações na fisiologia tireoidiana, podendo haver elevações fisiológicas nos níveis de TSH. Postula-se que hipotireoidismo subclínico com TSH ≤ 10 µUI/mL em idosos possa estar associado a benefícios, seja como fator de proteção cardiovascular e de mortalidade, seja por demonstrações de que tais pacientes apresentem melhor função física. O tratamento do hipotireoidismo subclínico em pacientes idosos > 65 anos é recomendado apenas em face de níveis sustentados de TSH > 10 µUI/mL, quando há maior risco de insuficiência cardíaca. Com níveis de TSH < 10 µUI/mL há ausência de associação com o risco cardiovascular e de mortalidade nesta faixa etária e não há efeitos favoráveis do tratamento. Os riscos do tratamento são inerentes ao uso de doses excessivas de LT₄, de particular relevância clínica em idosos, pelo maior risco de fibrilação atrial e em mulheres pós-menopausadas, pelo risco de osteoporose.

Gestação¹³⁻¹⁹ (tabela 3): Em função das necessidades aumentadas dos hormônios tireoidianos na gestação, a avaliação dos níveis de TSH deve ser feita com base em valores de referência específicos para a gestação, e mesmo para cada trimestre:

	1º trimestre	2º trimestre	3º trimestre
TSH (µUI/mL)	0,1 – 2,5	0,2 – 3,0	0,3 – 3,0

O diagnóstico de hipotireoidismo é definido com TSH acima destes níveis e T4L baixo, ou TSH acima de 10 µUI/mL, com qualquer valor de T4L. Temos o diagnóstico de hipotireoidismo subclínico, com TSH entre estes limites superiores e 10 µUI/mL, com T4L normal. Nas duas condições está indicada a reposição de LT₄, tendo-se como meta terapêutica manter TSH dentro da faixa de referência trimestre-específica. Mulheres já com diagnóstico de hipotireoidismo que desejam engravidar, devem estar compensadas, com TSH abaixo de 2,5 µUI/mL para a fecundação e toda a gestação, havendo necessidade de aumento da dose de LT₄ em 30 a 50% ou mais, com relação à dose pré-gestação.

Tabela 3- Hipotireoidismo em condições especiais^{5,7,8,10,14-16,18,19}.

	GESTANTES	IDOSOS
SINTOMAS / SINAIS	Obstétricos e fetais	Relacionados: ↓cognição, demência, anemia, depressão, insuficiência cardíaca, coronariopatia; interferência por comorbidades e polifarmácia.
DOSE DE LT4 (Manter marca)	<p>Maior (↑ da dose em 25% a 50%) Ajustes mais frequentes 2-2,4 ug/Kg/d: TSH ≤ 4,2 uIU/mL= 1,2 (ug/Kg/d) TSH > 4,2-10= 1,42 TSH > 10= 2,33 Iodo: 250 ug/d</p>	<p>Menor: 1,0 ug/Kg/d (p/ alguns, idem adultos jovens: 1,6-1,8 ug/Kg/d) 25-50 ug/d c/ ↑ cada 2-3 sem (12,5 ug/d c/ ↑ cada 4-6 sem p/ DAC severa e muito idoso c/ hipot. severo)</p>
ALVO TSH (uIU/mL)	<p>Trimestre específico: 1º: 0,1-2,5 2º: 0,2-3,0 3º: 0,3-3,0 (3,5)</p>	<p>Idade específico: ≤ 65 anos: 1-2,5 (0,5-4,5) 60-70 anos: 3-4 (2-6) 70-80 anos: 4-6 (2-8); >80 anos: 2-10 (> 70 a: 1-5 - ETA)</p>
Hipotireoidismo Subclínico (HSC): TRATO?*	<p>Tratar HSC: associado c/ perda fetal, diabetes mellitus e hipertensão arterial gestacionais, pré-eclâmpsia, parto prematuro Hipotiroxinemia isolada: tratar (no 1º trimestre)**</p>	<p>>65 a e TSH até 10: Não tratar*</p>
HIPERTRATAMENTO	<p>Suportam mais (protegidos pela desidase-3 placentária)</p>	<p>Menos sintomáticos / mais danos (TSH < 0,1: ↑risco de fibrilação atrial, doença cardiovascular, osteoporose)</p>

*Se não tratar: reavaliar em 6 a 12 meses. **Associação de hipotiroxinemia no 1º trimestre c/ prejuízo neuropsicológico da criança.

MONITORIZAÇÃO^{1,3,5,8}

Uma vez atingida a dose de manutenção, faz-se reavaliação da função tireoidiana a cada 6-12 meses. A dose de LT4 pode precisar de reajuste frente a determinadas situações clínicas e/ou uso concomitante de substâncias que interferem com a sua absorção, metabolização ou relação com a TBG - proteína ligadora de hormônios tireoidianos (quadro 3). A ingestão de suplementos de ferro, cálcio, vitaminas e fibras deve ser espaçada em, pelo menos, 4h da tomada de LT4. Por não haver bioequivalência entre as várias apresentações comerciais de LT4, os

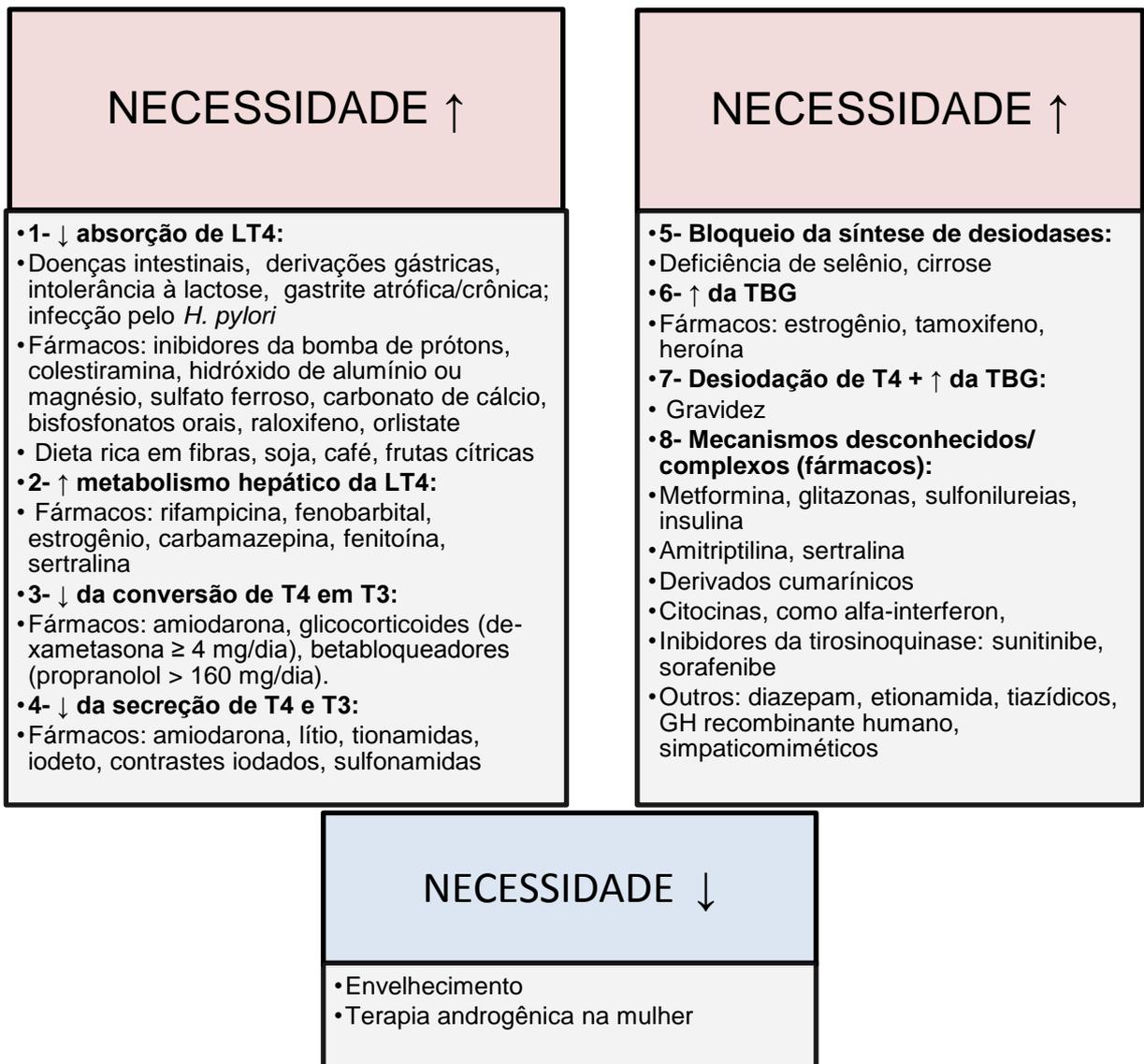
pacientes devem ser orientados a evitar trocas de apresentação. Doses excessivas de LT4 podem ocasionar tireotoxicose, com risco de fibrilação atrial (especialmente em idosos), elevação da pressão arterial, hipertrofia ventricular esquerda, doença miocárdica isquêmica e redução da densidade mineral óssea.

Na suspeita de má adesão ao tratamento (pseudodisabsorção), quando, em geral, o paciente está fazendo uso de LT4 de mais do que 2 ug/Kg, com aumento persistente do TSH), o paciente deve ser internado, e indica-se administrar 1.000 ug de LT4 VO em jejum e dosar o T4L nas três horas seguintes, ou dosar T4L em 0h, 2h, 4h e 6h após administração do LT4, sendo um aumento do T4L maior que 1,5 ng/dL ou maior do que o seu limite superior da normalidade considerado como absorção normal; este teste ainda não é padronizado na literatura^{6,20}.

O seguimento do hipotireoidismo na gestação deve ser feito com especial atenção para o primeiro trimestre, com acompanhamento a cada 4 semanas até a primeira metade da gestação e depois na 26^a e 32^a semanas¹³⁻¹⁹.

Após o parto, a maioria das pacientes deve reduzir a dose de LT4 em 2 a 4 semanas até alcançar doses semelhantes às da pré-concepção. Mulheres com ATPO positivo podem apresentar tireoidite pós-parto e justificar diferenças nos requerimentos de LT4; assim mantêm-se a monitorização dos níveis hormonais até, pelo menos, 6 meses após o parto¹³⁻¹⁹.

Quadro 3- Situações em que as necessidades diárias de levotiroxina (LT4) podem estar alteradas².



CONDIÇÕES CLÍNICAS QUE INDICAM A NECESSIDADE DE ENCAMINHAMENTO PARA ENDOCRINOLOGIA:

- Suspeita de hipotireoidismo central (TSH normal ou baixo e T4L ou total baixo);
ou
- Paciente com hipotireoidismo usando mais de 2,0 a 2,5 ug/Kg/dia de LT4.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Brenta G, Vaisman M, Sgarbi JA, et al. Diretrizes clínicas práticas para o manejo do hipotireoidismo. Arq Bras Endocrinol Metab. 2013; 57 (4): 265-99.
2. Freitas MC, Lima LHC. Diagnóstico e Tratamento do Hipotireoidismo. In: Vilar L. Endocrinologia Clínica. 5a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2013. p. 297-309.
3. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Thyroid Association Taskforce on Hypothyroidism in Adults. Clinical Practice Guidelines for Hypothyroidism in Adults: Cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. Thyroid 2012; 22(12): 1200-35.
4. Okosieme O, Gilbert J, Abraham P, et al. Management of primary hypothyroidism: statement by the British Thyroid Association Executive Committee. Clin Endocrinol (Oxf). 2015 May 23. doi:10.1111/cen.12824.
5. Paz-Filho G, Graf H, Ward LS. Comparative analysis of the new guidelines and consensuses for the management of hypothyroidism, thyroid nodules, and differentiated thyroid cancer. Arq Bras Endocrinol Metab. 2013 Jun; 57(4): 233-39.
6. Wiersinga WM. Adult Hypothyroidism. In: De Groot LJ: Thyroid Disease Manager [homepage on the internet]. South Dartmouth: Endocrine Education, Inc. [cited 2015 Jul 23]. Available from: <http://www.thyroidmanager.org/wp-content/uploads/chapters/adult-hypothyroidism.pdf>.
7. Biondi B, Wartofsky L. Treatment with thyroid hormone. Endocr Rev. 2014 Jun; 35(3):433-512.
8. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the american thyroid association task force on thyroid hormone replacement. Thyroid. 2014 Dec; 24(12):1670-751.
9. Ross DS. Treatment of hypothyroidism. WoltersKluwer Health (Filadélfia, PA): UpToDate, Inc., 2015. Disponível em:<http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-hypothyroidism>. Acesso em: 21 jul. 2015.
10. Pearce SHS, Brabant G, Duntas LH, et al. 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism. Eur Thyroid J. 2013 Dec; 2(4): 215-28.
11. Sgarbi JA, Teixeira PFS, Maciel LMZ, et al. Consenso brasileiro para a abordagem clínica e tratamento do hipotireoidismo subclínico em adultos: recomendações do Departamento de Tireoide da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. Arq Bras Endocrinol Metab. 2013; 57(3): 166-83.
12. Sgarbi JA, Ward LS. Manuseio da Disfunção Tireoidiana Subclínica. In: Vilar L. Endocrinologia Clínica. 5a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2013. cap. 32, p. 358-65.

13. Abalovich MS, Alcaraz G, Gutiérrez S. Doenças Tireoidianas e Gravidez. In: Vilar L. *Endocrinologia Clínica*. 5a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2013. p. 347-57.
14. Abalovich M, Vásquez A, Alcaraz G, et al. Adequate levothyroxine doses for the treatment of hypothyroidism newly discovered during pregnancy. *Thyroid*. 2013 Nov; 23(11):1479-83.
15. Chan S, Boelaert K. Optimal management of hypothyroidism, hypothyroxinaemia and euthyroid TPO antibody positivity preconception and in pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015 Mar; 82(3): 313-26.
16. Chen LM, DU WJ, Dai J, et al. Effects of subclinical hypothyroidism on maternal and perinatal outcomes during pregnancy: a single-center cohort study of a Chinese population. [PLoS One](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0109364). 2014 Oct 29;9(10):e109364. doi: 10.1371/journal.pone.0109364.
17. De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 2543–2565.
18. Lazarus J, Brown RS, Daumerie C, et al. 2014 European Thyroid Association Guidelines for the Management of Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy and in Children. *Eur Thyroid J*. 2014;3:76-94.
19. Stagnaro-Green S, Abalovich M, Alexander E, et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid*. 2011 Oct; 21(10): 1081–1125.
20. Srinivas V, Oyibo SO. Levothyroxine pseudomalabsorption and thyroxine absorption testing with use of high-dose levothyroxine: case report and discussion. *Endocr Pract*. 2010 Nov-Dec;16(6):1012-5.