

## Hipotireoidismo: Tratamento

*Autoria: Sociedade Brasileira de Endocrinologia e  
Metabolismo  
Sociedade Brasileira de Medicina de Família e  
Comunidade  
Associação Brasileira de Psiquiatria  
Federação Brasileira de Ginecologia e  
Obstetrícia*

---

**Elaboração Final:** 31 de janeiro de 2011

**Participantes:** Nogueira CR, Kimura ET, Carvalho GA,  
Sgarbi JA, Ward LS, Maciel LMZ, Silva MRD,  
Hetem LAB, Stein AT, Wagner HL, Nascimento DJ,  
Andrada NC

---

---

*As Diretrizes Clínicas na Saúde Suplementar, iniciativa conjunta Associação Médica Brasileira e Agência Nacional de Saúde Suplementar, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.*

## **DESCRIÇÃO DE MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA:**

Foram revisados artigos nas bases de dados do MEDLINE (PubMed) e outras fontes de pesquisa, sem limite de tempo. A estratégia de busca utilizada baseou-se em perguntas estruturadas na forma P.I.C.O. (das iniciais “Paciente”, “Intervenção”, “Controle”, “Outcome”). Foram utilizados como descritores: *hypothyroidism; Thyroid disease; thyroidites; thyroidites autoimmune; Hashimoto disease; postpartum thyroidites; Hypothyroidism and Pregnancy; thyroid nodule; hypothyroidism; subclinical hypothyroidism; Subclinical Hypothyroidism and female reproduction; Euthyroid Sick Syndromes; depression disorder; thyrotrophs, receptors, thyrotropin; thyrotropin-releasing hormone; prolactinoma; autoantibodies; Ultrasonography; lithium; treatment; therapy (subheading)*.

## **GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:**

- A:** Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
- B:** Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
- C:** Relatos de casos (estudos não controlados).
- D:** Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

## **OBJETIVO:**

Apresentar as melhores recomendações de tratamento e seguimento do hipotireoidismo e hipotireoidismo subclínico. Estudos foram analisados para as associações com outras condições: gravidez, depressão, infertilidade e síndrome do eutireoidismo doente.

## **CONFLITO DE INTERESSE:**

Os conflitos de interesse declarados pelos participantes da elaboração desta diretriz estão detalhados na página 12.

## INTRODUÇÃO

Desde 1950, a levotiroxina tem sido a droga de escolha para o tratamento do hipotireoidismo. A dose média de levotiroxina requerida para adultos é de 1,0 a 1,7  $\mu\text{g}/\text{kg}$  e, em idosos, 1,0 a 1,5  $\mu\text{g}/\text{kg}$ . Cuidados especiais devem ser observados para idosos e cardiopatas. Para monitorar o tratamento solicita-se o TSH sérico e não o hormônio tireoidiano. Quando o paciente atinge o eutireoidismo, o seguimento é feito a cada seis meses ou anualmente. Uma complicação do hipotireoidismo não tratado é o coma mixedematoso, nessa condição, o paciente apresenta hipotermia, bradicardia e grave hipotensão. Hipotireoidismo não tratado pode também ocasionar cardiomegalia.

### 1. QUAL É O TRATAMENTO INDICADO PARA HIPOTIREOIDISMO? COMO INICIAR E QUAL A DOSE PLENA?

O tratamento indicado para o hipotireoidismo consiste na reposição hormonal com levotiroxina sódica ( $L-T_4$ ), para a qual existem vários nomes comerciais, porém recomenda-se sempre manter o paciente com a mesma apresentação comercial, pelo menos, durante o período de ajuste de dose<sup>1</sup>(B).

A dose em adulto jovem pode variar entre 1,2 a 1,7  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dia}$  e, em idosos, entre 1 a 1,5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dia}$ , estando a dose de reposição plena média em torno de  $112 \pm 19 \mu\text{g}/\text{dia}^{2,3}$ (B).

A etiologia do hipotireoidismo pode influenciar o valor da dose necessária de levotiroxina. Pacientes cujo hipotireoidismo é resultante de tireoidite crônica autoimune, tireoidectomia total e gestante podem necessitar de doses mais altas de levotiroxina. Assim, a dose inicial de levotiroxina vai variar bastante no mesmo paciente ou entre pacientes diferentes, em função da idade, peso, condição cardíaca, gravidade e duração do hipotireoidismo<sup>4</sup>(D). Em especial, pacientes geriátricos e, aqueles com antecedentes de doença cardiovascular, recomenda-se iniciar o tratamento mais lentamente com dose de 12,5-25  $\mu\text{g}/\text{dia}$  durante 3-4 semanas<sup>5</sup>(D), aumentando em 25  $\mu\text{g}$  a cada quatro semanas até atingir a dose suficiente para normalização do TSH<sup>2</sup>(B). Importante notar que os idosos requerem doses menores para normalização do eixo hipotálamo-hipófise-

tireoide, o que nem sempre está relacionado a uma melhora clínica evidente<sup>6</sup>(B).

## Recomendação

Pode-se começar o tratamento de hipotireoidismo com a reposição de levotiroxina sódica na dose de 1,5 µg/kg/dia no adulto jovem e 1 µg/kg/dia total no idoso hígido abaixo dos 65 anos (sem antecedentes de cardiopatia<sup>3</sup>(B). Nos idosos acima de 65 anos e/ou com antecedentes cardiovasculares, pode-se iniciar cautelosamente com a dose de 12,5-25 µg total dia, aumentando somente 25 µg a cada quatro semanas até a dose suficiente para normalização do TSH<sup>2</sup>(B).

## 2. APÓS O INÍCIO DO TRATAMENTO, QUANDO SOLICITAR NOVO EXAME E QUAL SOLICITAR?

A medida do TSH sérico só deve ser solicitada para avaliar a reposição hormonal após seis semanas de início do tratamento regular, todavia, na prática ambulatorial é frequente esperarmos dois meses para uma nova reavaliação e subsequente reajuste de dose<sup>5</sup>(D).

Nos pacientes idosos, devido ao maior risco de desenvolver angina ou cardiarritmia, o reajuste de dose deve ser feito de forma mais cautelosa<sup>4</sup>(D). Além disso, os idosos hipotireoideos frequentemente normalizam o TSH com doses menores de levotiroxina - do que os adultos; recomendando-se, portanto, dose mais baixa, com retorno para reavaliação entre 4-6 semanas<sup>6</sup>(B). O TSH deve estar entre 0,3 e 3,0 µU/ml<sup>6</sup>(B).

Quando o nível de TSH estiver na faixa normal, deve-se estabelecer o controle médico e laboratorial pelo menos a cada ano<sup>7</sup>(D).

## Recomendação

Reavaliar com a medida de TSH a reposição com hormônio tireoidiano depois de, no mínimo, seis semanas<sup>5</sup>(D) e somente quando assegurada a tomada diária regular de levotiroxina. Quando o nível de TSH estiver normalizado, deve-se estabelecer o controle médico e laboratorial anual<sup>7</sup>(D).

## 3. COMO ACOMPANHAR O TRATAMENTO DO PACIENTE HIPOTIREOIDEO?

Em geral, a reposição hormonal não impõe dificuldades na maioria dos pacientes, desde que bem orientado quanto à necessidade do uso contínuo da Levotiroxina. O diálogo com esclarecimento fisiopatológico do hipotireoidismo, assim como de seu curso natural, é fundamental para se manter uma boa aderência ao tratamento. Além disso, a disponibilidade de levotiroxina em diversas doses (apresentação em comprimidos individualizados) facilitou muito a adesão, pois garante qualquer necessidade específica de dose<sup>4</sup>(D).

A queixa de intolerância à reposição hormonal é infrequente. Em cada retorno do paciente, deve-se realizar um exame físico apropriado, além da solicitação da dosagem hormonal de controle<sup>8</sup>(D). Deve-se estar atento para a superposição do hipotireoidismo com outras doenças autoimunes (vitiligo, diabetes mellitus tipo 1, lúpus eritematoso sistêmico) no curso natural da doença, assim como das medidas gerais de avaliação clínica recomendadas no programa de saúde do adulto<sup>8</sup>(D).

## Recomendação

Em cada retorno do paciente, deve-se realizar um exame físico apropriado, além da solicitação

da dosagem hormonal de controle. Neste acompanhamento, deve-se estar atento à possibilidade de aparecimento de outras doenças autoimunes, devido à frequente associação.

#### 4. QUAIS SÃO OS CUIDADOS QUE DEVEM SER TOMADOS NA ADMINISTRAÇÃO DA LEVOTIROXINA?

Poderá haver interferência da alimentação sobre a absorção da levotiroxina (L-  $T_4$ ) e, portanto, a tomada regular em jejum ao acordar deve ser recomendada, pelo menos 30 minutos antes do café da manhã, para garantir uma boa absorção do hormônio e estabelecer uma rotina. Recomenda-se pelo menos com quatro horas de antecedência em relação à tomada de outras medicações ou vitaminas<sup>2</sup>(B).

A absorção da levotiroxina pode ser afetada por doença de má absorção, pela idade do paciente<sup>3</sup>(B) e por algumas drogas, como colestiraminas, sulfato ferroso, cálcio, e alguns antiácidos que contêm hidróxido de alumínio<sup>9</sup>(B). Drogas como anticonvulsivantes, rifampicina e sertralina<sup>10</sup>(B) podem acelerar o metabolismo da levotiroxina e, neste caso, a dose precisa ser ajustada.

Pacientes idosos ou com elevado risco cardiovascular devem ser inicialmente tratados com baixas doses de levotiroxina, de 12,5 a 25  $\mu\text{g}/\text{dia}$ <sup>11</sup>(D).

Aproximadamente 20% dos pacientes sob uso de levotiroxina têm níveis baixos ou suprimidos do TSH sérico<sup>12</sup>(B), indicando uma dose excessiva. Dados do estudo de Framingham sugerem que um caso de fibrilação atrial pode ocorrer para cada 114

pacientes tratados com excessivas doses de levotiroxina<sup>13</sup>(B). A terapia supressiva com levotiroxina também está associada com significativa perda de massa óssea em mulheres pós-menopausadas<sup>14,15</sup>(A). Para evitar efeitos adversos associados ao hipertratamento, recomenda-se manter níveis séricos do TSH dentro dos seus limites da normalidade<sup>11</sup>(D).

#### Recomendação

A administração de levotiroxina (L- $T_4$ ) necessita de cuidados especiais: tomada regular em jejum ao acordar, com pelo menos 30 minutos antes do café da manhã, mantendo quatro horas de diferença entre sua tomada e outras medicações ou vitaminas<sup>2</sup>(B). A absorção é afetada por doença de má absorção, idade do paciente<sup>3</sup>(B) e por algumas drogas<sup>9,10</sup>(B); neste caso, a dose precisa ser ajustada.

Recomenda-se evitar nível baixo ou suprimido do TSH sérico<sup>12</sup>(B), pois isto indica dose excessiva, aumentando o risco de fibrilação atrial<sup>13</sup>(B) e de perda de massa óssea em mulheres menopausadas<sup>15</sup>(A).

#### 5. EXISTE BENEFÍCIO NA ADMINISTRAÇÃO DE LEVOTIROXINA ( $T_4$ ) ASSOCIADO A TRI- IODOTIRONINA ( $T_3$ )?

A levotiroxina sódica (L- $T_4$ ) tem sido a droga de escolha para o tratamento do hipotireoidismo<sup>16-18</sup>(A), embora 20% da secreção hormonal tireoidiana fisiológica seja de  $T_3$ .

A dose de L-tiroxina necessária para normalizar o TSH é muitas vezes suprafisiológica e alguns pacientes persistem sintomáticos, o que sugere necessidade de

reposição da fração circulante do  $T_3$  secretada pela glândula tireoide. Foram avaliados estudos aleatorizados que compararam a eficácia do tratamento do hipotireoidismo em monoterapia com L-tiroxina vs. tratamento combinado de  $T_4$ - $T_3$ <sup>16-18</sup>(A). Efeitos na qualidade de vida, função cognitiva, parâmetros psicômétricos e no perfil lipídico foram avaliados. Nenhum benefício adicional do tratamento combinado  $T_4$ - $T_3$  comparado à monoterapia com L- $T_4$  foi encontrado em nenhuma das meta-análises<sup>16-18</sup>(A).

## Recomendação

Não há benefício na administração de  $T_4$  associado com  $T_3$ . A monoterapia com L- $T_4$  deve permanecer como tratamento de escolha para o hipotireoidismo<sup>18</sup>(A).

## 6. QUANDO TRATAR O HIPOTIREODISMO SUBCLÍNICO E QUAL O BENEFÍCIO DO TRATAMENTO?

O tratamento de reposição do hipotireoidismo subclínico (hipoSC) com L- $T_4$  pode ser benéfico para impedir a progressão da doença subclínica ao hipotireoidismo instalado em pacientes com concentrações séricas do TSH superior a 10 mIU/L e com anticorpos antitireoidianos positivos, especialmente em mulheres e naqueles com idade superior a 55 anos<sup>19,20</sup>(B).

Há controvérsias no tratamento do hipotireoidismo subclínico em pacientes com níveis séricos do TSH entre 4,5 e 10 mIU/L. Um painel de especialistas capitaneado por três sociedades científicas norte-americanas recomendou o seguimento sem tratamento farmacológico desses pacientes com reavaliações

semestrais ou anuais<sup>7</sup>(D). No entanto, o tratamento poderia ser considerado em pacientes com anticorpos tireoidianos positivos, uma vez que está associada com maior risco de progressão a doença clínica<sup>21</sup>(A) e em pacientes com dislipidemia, pois a terapia com L- $T_4$  em pacientes com hipotireoidismo subclínico associou-se com redução dos níveis séricos do colesterol total, do colesterol LDL e com melhora da função endotelial<sup>22,23</sup>(A).

A presença de risco cardiovascular elevado deve ser ponderada no momento do julgamento clínico. O hipotireoidismo subclínico tem sido associado com maior risco de doença coronariana e mortalidade<sup>24,25</sup>(A), mas este risco parece estar restrito a pacientes relativamente jovens, com menos de 65 anos<sup>26</sup>(A). Em pacientes idosos, concentrações séricas do TSH < 10 mIU/L associaram-se com menor risco de eventos cardiovasculares e de mortalidade<sup>26</sup>(A). Assim, pacientes com risco cardiovascular elevado e com menos de 65 anos poderiam se beneficiar do tratamento do hipotireoidismo subclínico, mas não há estudos aleatorizados e controlados sobre os efeitos da terapia de reposição com L- $T_4$  na mortalidade ou morbidade cardiovascular em pacientes com hipotireoidismo subclínico. Pacientes com mais de 65 anos e com TSH entre 4,5 e 10 mIU/L devem manter-se sem tratamento farmacológico, com reavaliações semestrais ou anuais<sup>7</sup>(D).

O hipotireoidismo subclínico é duas a três vezes mais frequente nos portadores de hipercolesterolemia, além do nível de colesterol total ser ligeiramente elevado nestes pacientes. A terapia de substituição do hormônio da tireoide nos pacientes com o hipotireoidismo subclínico, restaurando os níveis de TSH ao

normal, diminuiu o colesterol total por 0,4 mmol/l (intervalo de confiança de 95% (IC) 0,2-0,6 mmol/l), independente do nível inicial do colesterol, sem mudança significativa no nível do HDL. Esta diminuição é pequena, o que faz com que o nível plasmático de colesterol permaneça elevado na maioria de pacientes, que necessitarão de tratamento adicional e específico para a dislipidemia<sup>27</sup>(A).

Compararam-se os efeitos da terapia de reposição com hormônios tireoidianos (L-T<sub>4</sub> e/ou T<sub>3</sub>) ao placebo ou a nenhum tratamento. Dados extraídos sobre a qualidade de vida e sintomas relacionados ao hipotireoidismo subclínico não demonstraram diferença significativa entre placebo e droga ativa<sup>28</sup>(A).

## Recomendação

Recomenda-se tratamento para pacientes com hipotireoidismo subclínico persistente e com níveis séricos de TSH  $\geq 10$  mIU/L<sup>19</sup>(B).

Em pacientes com níveis séricos do TSH  $< 10$  mIU/L, o tratamento deve ser considerado na presença de anticorpos positivos<sup>21</sup>(A), de dislipidemia<sup>23</sup>(A), de risco cardiovascular elevado<sup>24</sup>(A) ou quando há sintomas associados ao hipotireoidismo<sup>21</sup>(A). Nestas condições, o hipotireoidismo subclínico deve ser tratado, pois é associado com maior risco de doença arterial coronariana e mortalidade, principalmente em pessoas com menos de 65 anos<sup>24</sup>(A).

Recomenda-se para pacientes com níveis séricos do TSH  $< 10$  mIU/L, mas sem comorbidades e em idosos maiores de 65 anos, seguimento sem tratamento farmacológico com reavaliações semestrais ou anuais<sup>7</sup>(D).

## 7. QUAL É A DOSE DE LEVOTIROXINA UTILIZADA DURANTE O TRATAMENTO DO HIPOTIREOIDISMO SUBCLÍNICO?

Todos pacientes com hipotireoidismo subclínico com indicação para tratamento (TSH  $\geq 10$  mIU/L) ou para aqueles com TSH sérico  $> 4,5 < 10$  mIU/L, para os quais a opção de tratamento é feita, devem ser tratados com L-T<sub>4</sub>, pois não há evidência de benefício da terapia combinada com T<sub>3</sub> e T<sub>4</sub><sup>16,18</sup>(A).

Doses pequenas, entre 25 e 50  $\mu\text{g}/\text{dia}$ , são geralmente suficientes<sup>29</sup>(B). Ajustes devem ser feitos após 6–8 semanas, objetivando-se manter os níveis séricos do TSH sérico dentro dos valores de referência da normalidade<sup>7</sup>(D).

Não há evidência de benefício na manutenção de níveis séricos do TSH na metade inferior da referência da normalidade. Hipertireoidismo subclínico exógeno por doses excessivas de L-T<sub>4</sub> deve ser evitado, principalmente em pacientes idosos, pelo elevado risco de fibrilação atrial<sup>13</sup>(B). Alcançado o alvo para o TSH, reavaliações semestrais ou anuais para ajustes de dose devem ser programadas<sup>7</sup>(D).

## Recomendação

Recomendam-se doses pequenas de L-T<sub>4</sub> para tratamento de hipotireoidismo subclínico, entre 25-50  $\mu\text{g}/\text{dia}$ , pois estas doses geralmente são suficientes para normalizar os níveis do TSH<sup>29</sup>(B).

Não há evidência de benefício na manutenção de níveis séricos de TSH na metade inferior da referência de normalidade<sup>13</sup>(B). É

necessário evitar doses excessivas de L-T<sub>4</sub>, pelo risco de fibrilação atrial<sup>13</sup>(B).

## 8. O HIPOTIREOIDISMO SUBCLÍNICO DEVE SER TRATADO NA GESTAÇÃO?

Mulheres com hipotireoidismo subclínico (hipoSC) deverão ser tratadas na gestação, pois efeitos adversos têm sido observados nesta condição para a mãe e para o feto.

Observa-se duas a três vezes mais abortamentos e partos prematuros em gestantes com hipoSC<sup>30</sup>(A)<sup>31</sup>(B). Há redução importante de partos prematuros até em mulheres eutireoidianas com anticorpos antiperoxidase tireoidiana (ATPO) positivos que são tratadas com L-T<sub>4</sub> em comparação com as que apresentam anticorpos positivos e que não recebem este tratamento e que evoluem com uma gradual alteração hormonal condizente com hipoSC<sup>32</sup>(B).

Complicações fetais também foram observadas, com incidência maior da síndrome da angústia respiratória no neonato<sup>31</sup>(B). Além disto, os hormônios tireoidianos são determinantes para o desenvolvimento cerebral e suas deficiências podem causar déficits na diferenciação e migração dos neurônios, nos crescimentos axonal e dendrítico, na formação de mielina e na sinaptogênese. Estes riscos e efeitos adversos ocorrem em fetos de gestantes com hipotireoidismo declarado<sup>33</sup>(B), entretanto não está comprovado se as gestantes que apresentam hipoSC sofrem o mesmo risco. Considerando os benefícios em relação aos potenciais riscos para o desenvolvimento neurológico do concepto, o tratamento com L-T<sub>4</sub> é recomendado nas gestantes com hipoSC<sup>33</sup>(B).

## Recomendação

Recomenda-se o tratamento com L-T<sub>4</sub> nas gestantes com hipotireoidismo subclínico, para evitar trabalhos de parto prematuros e abortamentos<sup>30</sup>(A), síndrome da angústia respiratória do neonato<sup>31</sup>(B) e alterações no desenvolvimento neurológico do concepto<sup>33</sup>(B).

## 9. GESTANTE PREVIAMENTE HIPOTIREOIDIANA NECESSITA ALTERAR A DOSE DE LEVOTIROXINA? QUAL O NÍVEL DE TSH DESEJADO NA GESTAÇÃO E COMO ACOMPANHAR O PACIENTE?

As necessidades de L-T<sub>4</sub> na mulher hipotireoidiana aumentam na gestação e as razões para isto são: 1. aumento da TBG induzida pelo estrógeno; 2. alteração no volume de distribuição (para a unidade feto-placentária e fígado); 3. aumento da degradação placentária de T<sub>4</sub>.

Existem controvérsias quanto ao melhor manejo da gestante previamente hipotireoidiana, quanto à dose de L-T<sub>4</sub>.

Alguns estudos argumentam que estas gestantes não requerem ajustes na dose<sup>34</sup>(B), enquanto outros afirmam que reajustes de 20-60% na dose de L-T<sub>4</sub> são necessários<sup>35-37</sup>(B). Outros recomendam um aumento empírico de 30% na dose de L-T<sub>4</sub> no 1º trimestre e de 48% por volta da 16-20ª semana de gestação<sup>38</sup>(B).

As pacientes com hipotireoidismo após tratamento cirúrgico de carcinoma tireoidiano requerem doses maiores de L-T<sub>4</sub>, no sentido de manter os níveis de TSH abaixo da faixa da normalidade. Quando grávidas, estas mulheres

deverão manter os níveis de TSH supressos (0,1  $\mu\text{U/ml}$ ), sem induzir os sintomas de hipertireoidismo clínico. As concentrações de  $\text{T}_4$  livre deverão estar no limite superior da normalidade ou discretamente mais elevadas<sup>39</sup>(D).

## Recomendação

A etiologia do hipotireoidismo determina a magnitude dos ajustes dos hormônios tireoidianos durante a gravidez<sup>37</sup>(B). Grávidas após tireoidectomia por câncer de tireoide devem manter o TSH supresso, sem induzir sintomas de hipertireoidismo clínico<sup>39</sup>(D).

Apesar das controvérsias na literatura sobre a necessidade ou não de ajuste da dose do  $\text{L-T}_4$ , recomenda-se que a dose deva ser incrementada no início da gestação e este aumento chegará a 30-50% da dosagem habitual. As doses deverão ser ajustadas rapidamente para atingir concentrações de TSH inferiores a 2,5  $\mu\text{U/ml}$  ainda no 1º trimestre, mantendo este alvo durante toda a gestação<sup>39</sup>(D).

## 10. COMO TRATAR A GESTANTE QUE DESCOBRE O HIPOTIREOIDISMO DURANTE A GESTAÇÃO?

As mulheres, cujo diagnóstico tiver sido estabelecido durante a gestação, necessitam de normalização o mais rápido possível do quadro, com dose recomendada de  $\text{L-T}_4$  para o início da terapia de 2,0-2,4  $\mu\text{g/kg/dia}$  (ao invés da dose habitual de 1,2 a 1,7  $\mu\text{g/kg/dia}$ ). Os testes de função tireoidiana deverão ser realizados a cada 30-40 dias durante a gestação. A dose deve ser ajustada para alcançar valores de TSH < 2,5  $\mu\text{U/mL}$  no 1º trimestre e < 3,0  $\mu\text{U/mL}$  no 2º ou 3º trimestres<sup>39</sup>(D).

Após o parto, a dosagem de  $\text{L-T}_4$  deverá ser reduzida para os níveis pré-gestacionais e o TSH deve ser reavaliado aproximadamente após 6 a 8 semanas<sup>40</sup>(D). Deve ser lembrado que mulheres com evidências de autoimunidade tireoidiana têm maior risco de desenvolverem Tireoidite Pós-Parto, uma síndrome que pode justificar diferenças nas necessidades de  $\text{L-T}_4$  em relação às utilizadas no período pré-gestacional. Sendo assim, é importante monitorar a função tireoidiana nestas mulheres até seis meses após o parto<sup>39</sup>(D).

## Recomendação

Se o diagnóstico do hipotireoidismo for realizado na gestação, a função tireoidiana deverá ser normalizada o mais rapidamente possível<sup>39</sup>(D). A dose inicial recomendada de  $\text{L-T}_4$  para o início da terapia é de 2,0 a 2,5  $\mu\text{g/kg/dia}$ . Deve ser ajustada para alcançar valores de TSH < 2,5  $\mu\text{U/mL}$  no 1º trimestre e < 3,0  $\mu\text{U/mL}$  no 2º ou 3º trimestres<sup>39</sup>(D). Deve-se reduzir o  $\text{L-T}_4$  após o parto e reavaliar o TSH em 6 a 8 semanas<sup>40</sup>(D). É necessário fazer a monitorização da função tireoidiana até o sexto mês após o parto<sup>39</sup>(D).

## 11. QUAL É A INTERAÇÃO DA LEVOTIROXINA COM MEDICAMENTOS E ALIMENTOS DURANTE A GRAVIDEZ?

Muitas mulheres utilizam o sulfato ferroso e/ou cálcio, leite de soja durante a gestação. Essas substâncias formam complexos insolúveis com a tiroxina e reduzem a absorção do medicamento. Desta forma, é importante frisar que a ingestão destas medicações ou substâncias deverão ser feitas com intervalo de, no mínimo, duas horas<sup>34</sup>(B).

## Recomendação

Na gestação, a ingestão de medicamentos contendo ferro e/ou cálcio ou do leite de soja deverá ser feita com intervalo de, no mínimo, duas horas da ingestão da tiroxina, para não reduzir a absorção de L-T<sub>4</sub><sup>34</sup>(B).

## 12. QUAL É O RISCO DE UMA GESTANTE APRESENTAR A TIREOIDITE PÓS-PARTO? QUANDO SUSPEITAR DESTE DISTÚRBO? COMO SE TRATAR A TIREOIDITE PÓS-PARTO?

A Tireoidite Pós-Parto (TPP) é um distúrbio autoimune que cursa com a presença de hipertireoidismo e/ou hipotireoidismo durante o período pós-parto em mulheres que foram eutireoidianas previamente ou durante a gestação. Sua prevalência varia de 1,1 a 21,1% das gestações<sup>41</sup>(D), sendo três vezes maior na gestante com diabetes mellitus tipo 1 do que na população geral<sup>42</sup>(D).

A TPP está associada à presença de autoanticorpos antitireoidianos dirigidos contra a peroxidase tireoidiana (ATPO) e tireoglobulina (anti-Tg). Os títulos destes anticorpos são elevados no 1º trimestre e têm o menor valor no 3º trimestre, voltando a se elevar após o parto. O risco de uma paciente que apresenta títulos elevados de ATPO desenvolver a doença é de 40-60%<sup>43</sup>(A).

O caso clássico de TPP é a ocorrência no período pós-parto de hipertireoidismo, seguido de hipotireoidismo transitório e a volta para ao eutireoidismo no final de um ano após o parto. A fase tireotóxica sempre precede o hipotireoidismo. Tipicamente, a fase tireotóxica ocorre de 1-6 meses pós-parto e dura 1 a 2 meses. Esta fase é seguida pelo hipotireoidismo no período de 4 meses a 1 ano

pós-parto e dura de 4-6 meses. A maioria das mulheres fica eutireoidiana um ano após o parto. Vinte por cento das mulheres têm recorrência da TPP em outras gestações e também o risco de hipotireoidismo, em longo prazo, é em torno de 20%. As pacientes podem também não apresentar ambas as fases<sup>43</sup>(A).

Depressão ocorre com frequência em mulheres na fase hipotireoidiana do processo, o que justifica a avaliação da função tireoidiana com a determinação de TSH em mulheres com depressão pós-parto. A triagem para o distúrbio deverá ser realizada 3 e 6 meses após o parto, com a determinação do TSH nestas gestantes<sup>40</sup>(D).

A fase tireotóxica é transitória. Beta-bloqueadores podem ser utilizados para controlar a taquicardia. Se a fase persistir por mais meses, possivelmente a paciente pode ter desenvolvido a doença de Graves, a qual se manifestou no período pós-parto<sup>41</sup>(D).

Terapia com L-T<sub>4</sub> deve ser utilizada na fase hipotireoidiana, se apresentarem TSH > 10 µU/ml (ou TSH entre 4 – 10 µU/ml e desejem engravidar novamente) e empiricamente continuada por 6-8 meses, quando então deverá ser suspensa e o TSH reavaliado em 3-4 semanas para se assegurar do retorno da função tireoidiana ao normal<sup>41</sup>(D).

## Recomendação

Recomenda-se o tratamento da fase hipotireoidiana após TPP em pacientes sintomáticas ou que apresentarem TSH > 10 µU/ml, ou que apresentem TSH entre 4-10 µU/ml e que desejem engravidar<sup>41</sup>(D). Na fase tireotóxica, geralmente transitória, βbloqueadores podem ser utilizados para controlar a

taquicardia<sup>41</sup>(D). Recomenda-se a avaliação da função tireoidiana com a determinação de TSH em mulheres com depressão após o parto, frequentemente associada à fase hipotireoidiana da TPP<sup>40</sup>(D).

Não existem dados suficientes para que se recomende a triagem de gestantes quanto à TPP. Entretanto, ela deve ser considerada em gestantes que apresentam anticorpo-antiperoxidase positivo<sup>43</sup>(A) e em gestantes com Diabetes Mellitus tipo 1, três a seis meses após o parto<sup>42</sup>(D).

### 13. NOS CASOS DE INFERTILIDADE E HIPOTIREOIDISMO SUBCLÍNICO, QUAL É A MELHOR CONDUTA?

O tratamento das disfunções tireoidianas pode normalizar as alterações menstruais e com isto a fertilidade. Na mulher infértil, a prevalência de autoimunidade tireoidiana é maior quando comparada com as férteis de mesma idade, especialmente quando apresentam endometriose<sup>44</sup>(B) e ovários policísticos<sup>45</sup>(B).

Investigando infertilidade em casais, causas específicas foram encontradas em 45% das mulheres, decorrentes de disfunção ovariana (59%), doença tubária (30%) e endometriose (11%). Em mulheres portadoras de endometriose, observam-se alterações de TSH, porém não significativas quando comparadas às mulheres saudáveis pareadas por idade. A prevalência de 29% de anticorpos anti-tireoglobulina positivos foi significativa, com RR de infertilidade feminina de 2,25 (IC95% 1,02 - 5,12) com  $p < 0,045$  e RR de infertilidade relacionada à endometriose de 3,57 (IC 95% 1,09 - 11,8) com  $p < 0,036$ . Existe relação de risco de infertilidade feminina

relacionada com presença de anticorpos antitireoglobulina positivos e disfunção tireoidiana, principalmente hipotireoidismo. A dosagem de TSH, T<sub>4</sub>L e anticorpos deve ser realizada na investigação de causas de infertilidade feminina, principalmente em mulheres portadoras de endometriose<sup>44</sup>(B).

Mulheres portadoras de ovários policísticos têm prevalência três vezes maior de tireoidite autoimune quando comparadas a mulheres jovens pareadas por idade. Nestas mulheres, temos aumento do TSH em 10,9% dos casos ( $p < 0,001$ ), 26,9% de anticorpos antiperoxidase (ATPO) positivos ( $p < 0,001$ ) e 42,3% de hipocogenicidade à ultrassonografia ( $p < 0,001$ )<sup>45</sup>(B).

Pacientes com hipotireoidismo subclínico têm regulação do eixo da prolactina alterado e esta alteração é restaurada com o tratamento com levotiroxina, o que pode contribuir para correção da infertilidade feminina<sup>44</sup>(B). O tratamento do hipotireoidismo subclínico não corrige infertilidade por insuficiência de corpo lúteo, nem por doença tubária<sup>44</sup>(B).

#### Recomendação

Os autoanticorpos devem ser solicitados para todas as mulheres inférteis, principalmente se apresentarem endometriose<sup>44</sup>(B) e ovários policísticos<sup>45</sup>(B).

### 14. EM CASO DE HIPOTIREOIDISMO SUBCLÍNICO ASSOCIADO À DEPRESSÃO, QUAIS PACIENTES DEVEM SER TRATADOS?

O uso de T<sub>3</sub> como estratégia de potencialização do efeito terapêutico dos antidepressivos em casos de depressão refratária é proposto há anos, porém há poucos estudos controlados sobre o assunto<sup>46-48</sup>(B) <sup>49</sup>(C).

O STAR\*D (*Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression*), estudo que envolveu 4.000 adultos que não responderam adequadamente ao tratamento de depressão não-piscótica grave com vários medicamentos utilizados sequencialmente, mostrou remissão da depressão em 25% dos 75 indivíduos que usaram  $T_3$  por até 14 semanas em dose de 25 a 50  $\mu\text{g}/\text{dia}$ <sup>47</sup>(B). Doses maiores (13  $\mu\text{g}$ –188  $\mu\text{g}$ , média de 90,4  $\mu\text{g}/\text{dia}$ ) foram estudadas em indivíduos com alterações de humor resistentes a uma série de drogas antidepressivas e mostrou melhora em 84% e remissão em 33% dos pacientes<sup>48</sup>(B).

No entanto, não há evidência de efetividade no tratamento de sintomas depressivos com hormônio tireoidiano em indivíduos com hipotireoidismo subclínico<sup>50</sup>(A).

## Recomendação

Pacientes portadores de hipotireoidismo subclínico devem ser tratados como já descrito anteriormente, porém esse tratamento não é efetivo para correção dos sintomas depressivos associados, nos casos de existência da comorbidade<sup>50</sup>(A).

O uso de  $T_3$  como potencializador da eficácia terapêutica dos antidepressivos em pacientes com depressão refratária não é consensual, mas resultados preliminares indicam que o índice de remissão com esta prática pode atingir 25%<sup>47</sup>(B) até 33 %<sup>48</sup>(B).

## 15. DEVE SE TRATAR A SÍNDROME DO EUTIREOIDISMO DOENTE?

Apesar dos níveis baixos de  $T_3$  e  $T_4$ , nível elevado de rT3 e ausência de elevação do nível de TSH sérico nestes pacientes, tem se considerado que, na síndrome do eutireoidismo doente (SDE), não exista uma hipofunção

tireoidiana, portanto não há indicação de reposição de hormônio tireoidiano (HT)<sup>51</sup>(B).

Observam-se alguns benefícios na função miocárdica na utilização de  $T_3$  em pacientes cardíacos em tratamento intensivo<sup>52-54</sup>(A). Alguns autores observaram que em pacientes SDE a infusão de TRH (1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  por h) isoladamente ou em combinação com outros neurotransmissores (GHRH, GHRP-2, GNRH) restaura a resposta do eixo hipofisário-tireoidiano, elevando os níveis de HT, o que sugere um comprometimento da resposta hipotalâmica no SDE<sup>55</sup>(B).

No entanto, nos pacientes SDE, a conduta clínica mais difundida é de não reposição hormonal (hipotalâmica ou tireoidiana) e estimular o tratamento da doença de base, pois com a melhora clínica da doença grave, os níveis de HT se restabelecem<sup>51</sup>(B).

## Recomendação

Na SDE estimula-se o tratamento da etiologia desencadeante do quadro clínico grave e não há necessidade de reposição de hormônio tireoidiano, pois, após o restabelecimento do quadro clínico grave, os níveis de HT voltam à normalidade<sup>51</sup>(B).

## CONFLITO DE INTERESSE

Ward LS: Recebeu honorários por apresentação em conferência patrocinada pelo Laboratório Aché; Sgarbi JA: Recebeu honorários por apresentação em palestra, participação em simpósios e pesquisa patrocinados pelos Laboratórios Abbott, Aché, Merck, Merck Sharp Dhome, Glaxo, Novartis, Novo,-Nordisk, Sanofi-Aventis e Takeda.

## REFERÊNCIAS

1. Briesacher BA, Andrade SE, Fouayzi H, Chan KA. Medication adherence and use of generic drug therapies. *Am J Manag Care* 2009;15:450-6.
2. Fish LH, Schwartz HL, Cavanaugh J, Steffes MW, Bantle JP, Oppenheimer JH. Replacement dose, metabolism, and bioavailability of levothyroxine in the treatment of hypothyroidism. Role of triiodothyronine in pituitary feedback in humans. *N Engl J Med* 1987;316:764-70.
3. Hays MT, Nielsen KR. Human thyroxine absorption: age effects and methodological analyses. *Thyroid* 1994;4:55-64.
4. Allahabadia A, Razvi S, Abraham P, Franklyn J. Diagnosis and treatment of primary hypothyroidism. *BMJ* 2009;338:b725.
5. Guha B, Krishnaswamy G, Peiris A. The diagnosis and management of hypothyroidism. *South Med J* 2002;95:475-80.
6. Davis FB, LaMantia RS, Spaulding SW, Wehmann RE, Davis PJ. Estimation of a physiologic replacement dose of levothyroxine in elderly patients with hypothyroidism. *Arch Intern Med* 1984;144:1752-4.
7. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NF, Cobin RH, et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA* 2004;291:228-38.
8. Woebber KA. Update on the management of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Arch Intern Med* 2000;160:1067-71.
9. Singh N, Singh PN, Hershman JM. Effect of calcium carbonate on the absorption of levothyroxine. *JAMA* 2000;283:2822-5.
10. Liewendahl K, Helenius T, Majuri H, Ebeling P, Ahlfors UG. Effect of anticonvulsant and antidepressant drugs on iodothyronines in serum. *Scand J Clin Lab Invest* 1980;40:767-74.
11. Baskin HJ, Cobin RH, Duick DS, Gharib H, Guttler RB, Kaplan MM, et al. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Endocr Pract* 2002;8:457-69.
12. Parle JV, Franklyn JA, Cross KW, Jones SR, Sheppard MC. Thyroxine prescription in the community: serum thyroid stimulating hormone level assays as an indicator of undertreatment or overtreatment. *Br J Gen Pract* 1993;43:107-9.
13. Sawin CT, Geller A, Kaplan MM, Bacharach P, Wilson PW, Hershman JM. Low serum thyrotropin (thyroid stimulation hormone) in older persons without hyperthyroidism. *Arch Intern Med* 1991;151:165-8.
14. Faber J, Galloe AM. Changes in bone mass during prolonged subclinical hyperthyroidism due to L-thyroxine treatment: a meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 1994;130:350-6.

15. Uzzan B, Campos J, Cucherat M, Nony P, Boissel JP, Perret GY. Effects on bone mass of long term treatment with thyroid hormones: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:4278-89.
16. Escobar-Morreale HF, Botella-Carretero JJ, Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G. Treatment of hypothyroidism with combinations of levothyroxine plus liothyronine. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:4946-54.
17. Grozinsky-Glasberg S, Fraser A, Nahshoni E, Weizman A, Leibovici L. Thyroxine-triiodothyronine combination therapy versus thyroxine monotherapy for clinical hypothyroidism: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2592-9.
18. Joffe RT, Brimacombe M, Levitt AJ, Stagnaro-Green A. Treatment of clinical hypothyroidism with thyroxine and triiodothyronine: a literature review and meta-analysis. *Psychosomatics* 2007;48:379-84.
19. Huber G, Staub JJ, Meier C, Mitrache C, Guglielmetti M, Huber P, et al. Prospective study of the spontaneous course of subclinical hypothyroidism: prognostic value of thyrotropin, thyroid reserve, and thyroid antibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3221-6.
20. Diez JJ, Iglesias P. Spontaneous subclinical hypothyroidism in patients older than 55 years: an analysis of natural course and risk factors for the development of overt thyroid failure. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:4890-7.
21. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995;43:55-68.
22. Monzani F, Caraccio N, Kozakowa M, Dardano A, Vittone F, Viridis A, et al. Effect of levothyroxine replacement on lipid profile and intima-media thickness in subclinical hypothyroidism: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2099-106.
23. Razvi S, Ingoe L, Keeka G, Oates C, McMillan C, Weaver JU. The beneficial effect of L-thyroxine on cardiovascular risk factors, endothelial function, and quality of life in subclinical hypothyroidism: randomized, crossover trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1715-23.
24. Singh S, Duggal J, Molnar J, Maldonado F, Barsano CP, Arora R. Impact of subclinical thyroid disorders on coronary heart disease, cardiovascular and all-cause mortality: a meta-analysis. *Int J Cardiol* 2008;125:41-8.
25. Ochs N, Auer R, Bauer DC, Nanchen D, Gusekloo J, Cornuz J, et al. Meta-analysis: subclinical thyroid dysfunction and the risk for coronary heart disease and mortality. *Ann Intern Med* 2008;148:832-45.

26. Razvi S, Shakoor A, Vanderpump M, Weaver JU, Pearce SH. The influence of age on the relationship between subclinical hypothyroidism and ischemic heart disease: a metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:2998-3007.
27. Tanis BC, Westendorp GJ, Smelt HM. Effect of thyroid substitution on hypercholesterolaemia in patients with subclinical hypothyroidism: a reanalysis of intervention studies. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996;44:643-9.
28. Villar HC, Saconato H, Valente O, Atallah AN. Thyroid hormone replacement for subclinical hypothyroidism. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(3)CD003419.
29. Fatourechi V, Lankarani M, Schryver PG, Vanness DJ, Long KH, Klee GG. Factors influencing clinical decisions to initiate thyroxine therapy for patients with mildly increased serum thyrotropin (5.1-10.0 mIU/L). *Mayo Clin Proc* 2003;78:554-60.
30. Stagnaro-Green A, Chen X, Bogden JD, Davies TF, Scholl TO. The thyroid and pregnancy: a novel risk factor for very preterm delivery. *Thyroid* 2005;15:351-7.
31. Casey BM, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD, Byrd W, Leveno KJ, et al. Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol* 2005;105:239-45.
32. Negro R, Formoso G, Mangieri T, Pezzarossa A, Dazzi D, Hassan H. Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2587-91.
33. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* 1999;341:549-55.
34. Chopra IJ, Baber K. Treatment of primary hypothyroidism during pregnancy: Is there an increase in thyroxine dose requirement in pregnancy? *Metabolism* 2003;52:122-8.
35. Mandel SJ, Larsen PR, Seely EW, Brent GA. Increased need for thyroxine during pregnancy in women with primary hypothyroidism. *N Engl J Med* 1990;323:91-6.
36. Neto LV, Almeida CA, Costa SM, Vaisman M. Prospective evaluation of pregnant women with hypothyroidism: implications for treatment. *Gynecol Endocrinol* 2007;23:138-41.
37. Loh JA, Wartofsky L, Jonklaas J, Burman KD. The magnitude of increased levothyroxine requirements in hypothyroid pregnant women depends upon the etiology of the hypothyroidism. *Thyroid* 2009;19:269-75.
38. Alexander EK, Marqusee E, Lawrence J, Jarolim P, Fischer GA, Larsen PR. Timing and magnitude of increases in levothyroxine requirements during pregnancy in women with hypothyroidism. *N Engl J Med* 2004;351:241-9.

39. LeBeau SO, Mandel SJ. Thyroid disorders during pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2006;35:117-36.
40. Abalovich M, Amino N, Barbour LA, Cobin RH, De Groot LJ, Glinoe D, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(8 Suppl):S1-47.
41. Mandel SJ. Hypothyroidism and chronic autoimmune thyroiditis in the pregnant state: maternal aspects. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2004;18:213-24. Review.
42. Stagnaro-Green A. Postpartum thyroiditis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2004;18:303-16.
43. Premawardhana LD, Parkes AB, John R, Harris B, Lazarus JH. Thyroid peroxidase antibodies in early pregnancy: utility for prediction of postpartum thyroid dysfunction and implications for screening. *Thyroid* 2004;14:610-5.
44. Poppe K, Glinoe D, Van Steirteghem A, Tournaye H, Devroey P, Schiettecatte J, et al. Thyroid dysfunction and autoimmunity in infertile women. *Thyroid* 2002;12:997-1001.
45. Janssen OE, Mehlmauer N, Hahn S, Offner AH, Gärtner R. High prevalence of autoimmune thyroiditis in patients with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2004;150:363-9.
46. Abraham G, Milev R, Stuart Lawson J. T3 augmentation of SSRI resistant depression. *J Affect Disord* 2006;91:211-5.
47. Nierenberg AA, Fava M, Trivedi MH, Wisniewski SR, Thase ME, McGrath PJ, et al. A comparison of lithium and T(3) augmentation following two failed medication treatments for depression: a STAR\*D report. *Am J Psychiatry* 2006;163:1519-30.
48. Kelly T, Lieberman DZ. The use of triiodothyronine as an augmentation agent in treatment-resistant bipolar II and bipolar disorder NOS. *J Affect Disord* 2009;116:222-6.
49. Aojko D, Rybakowski JK. L-thyroxine augmentation of serotonergic antidepressants in female patients with refractory depression. *J Affect Disord* 2007;103:253-6.
50. Villar HC, Saconato H, Valente O, Atallah AN. Thyroid hormone replacement for subclinical hypothyroidism. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(3):CD003419.
51. Hamblin PS, Dyer SA, Mohr VS, Le Grand BA, Lim CF, Tuxen DV, et al. Relationship between thyrotropin and thyroxine changes during recovery from severe hypothyroxinemia of critical illness. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;62:717-22.
52. Bennett-Guerrero E, Jimenez JL, White WD, D'Amico EB, Baldwin BI, Schwinn DA. Cardiovascular effects of intravenous triiodothyronine in patients undergoing

- coronary artery bypass graft surgery. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Duke T3 study group. *JAMA* 1996;275:687-92.
53. Mullis-Jansson SL, Argenziano M, Corwin S, Homma S, Weinberg AD, Williams M, et al. A randomized double-blind study of the effect of triiodothyronine on cardiac function and morbidity after coronary bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;117:1128-34.
54. Klemperer JD, Klein I, Gomez M, Helm RE, Ojamaa K, Thomas SJ, et al. Thyroid hormone treatment after coronary-artery bypass Surgery. *N Engl J Med* 1995;333:1522-7.
55. Van den Berghe G, de Zegher F, Baxter RC, Veldhuis JD, Wouters P, Schetz M, et al. Neuroendocrinology of prolonged critical illness: effects of exogenous thyrotropin-releasing hormone and its combination with growth hormone secretagogues. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:309-19.

