

Hipotireoidismo subclínico e cefaleias

Subclinical hypothyroidism and headaches

Marise de Farias Lima Carvalho¹, Pedro Henrique Muniz Falcão do Espírito Santo²,
Raphaella Von Sohsten Calabria Lima², Helena Mello de Godoy Donato²

¹Médica endocrinologista e docente do Curso de Medicina da Universidade Católica de Pernambuco (UNICAP), Recife, PE, Brasil

²Discente do Curso de Medicina da Universidade Católica de Pernambuco (UNICAP), Recife, PE, Brasil

Lima Carvalho MF, Espírito Santo PHMF, Lima RVSC, Donato HMG. Hipotireoidismo subclínico e cefaleias. *Headache Medicine*. 2018;9(1):24-28

RESUMO

Introdução: Nos últimos anos, diversas disfunções hormonais têm sido investigadas como causa de cefaleia, dentre elas o hipotireoidismo. A cefaleia atribuída ao hipotireoidismo é uma das cefaleias secundárias aos distúrbios da homeostase, em torno de um terço dos hipotireoideos podem referir cefaleia, mas poucos trabalhos avaliaram a prevalência de cefaleia nos pacientes com hipotireoidismo subclínico, uma condição classicamente referida como mais leve e de importância questionável. **Objetivo:** O objetivo de nosso trabalho foi revisar a literatura acerca do tema hipotireoidismo subclínico e cefaleia. **Material e Métodos:** Realizou-se uma pesquisa nos sites de busca da Pubmed e Scielo por artigos relacionados ao tema utilizando os descritores *Hypothyroidism*, *subclinical hypothyroidism*, *headache* and *migraine*. **Resultados:** Estudos recentes ajudaram a clarear a relação cefaleia e hipotireoidismo como real e impactante. Considerando especificamente o hipotireoidismo subclínico, é possível que o impacto do sintoma seja igualmente relevante neste grupo. A frequência de migrânea parece ser maior entre os pacientes com hipotireoidismo subclínico ao compará-los com indivíduos eutireoideos; os resultados são, entretanto, conflitantes para a população pediátrica. Pode haver um efeito benéfico do tratamento do hipotireoidismo subclínico sobre o sintoma. **Conclusão:** Cefaleia é um sintoma comum e relevante entre pacientes com hipotireoidismo. Essa relação parece também presente nos pacientes com hipotireoidismo subclínico, e mais estudos são necessários para entender os mecanismos e a importância do tratamento da disfunção hormonal nestes casos.

Palavras-chave: Hipotireoidismo; Cefaleia; Migrânea

ABSTRACT

Introduction: In the last years, many hormonal dysfunctions have been investigated as causes of headache, among them the hypothyroidism. The headache attributed to hypothyroidism is one of the headaches secondary to homeostasis disorders, around one third of hypothyroid patients may refer headache, but a few works have evaluated the prevalence of headache in subclinical hypothyroid patients, a condition traditionally referred as milder and of questionable importance. **Objective:** The aim of our work was to review the medical literature about the theme subclinical hypothyroidism and headache. **Methods:** A research has been performed in search sites as PubMed and SciELO for articles related to the theme using the descriptors "Hypothyroidism", "subclinical hypothyroidism", "headache" and "migraine". **Results:** Recent studies have helped to clarify the relation between headache and hypothyroidism as real and striking. Considering specifically the subclinical hypothyroidism, it is possible that the impact of the symptom may be equally relevant in this group. The frequency of migraine seems to be higher among subclinical hypothyroid patients when compared to euthyroid individuals, the results, however, are conflicting for the pediatric population. There must be a benefic effect of the subclinical hypothyroidism treatment over the symptom. **Conclusion:** Headache is a common and relevant symptom among hypothyroid patients. This relation seems to be also present in subclinical hypothyroid patients, more studies are needed to understand the mechanisms and the importance of the treatment in these cases.

Keywords: Hypothyroidism; Headache; Migraine

INTRODUÇÃO

Um dos possíveis sintomas do Hipotireoidismo Clínico (HC), a cefaleia acomete cerca de um terço destes pacientes⁽¹⁾ e sua relevância nessa condição foi ressaltada pela Classificação Internacional das Cefaleias desde a sua segunda edição (ICHD II) quando foram estabelecidos os critérios para a cefaleia atribuída ao hipotireoidismo (CAH), capítulo das cefaleias secundárias aos distúrbios da homeostase, critérios estes que foram recentemente revisados na sua edição em 2018 (Tabela 1). A patogênese da CAH ainda é incerta e advoga-se uma possível relação entre sensibilidade aumentada à dor e disfunção tireoidiana.⁽²⁾ Dentro do universo das cefaleias, a influência da disfunção tireoidiana sobre a frequência de crises de migrânea também é motivo de estudo e o seu elo com a CAH foi também investigado em estudos preliminares.⁽³⁾

O hipotireoidismo subclínico (HSC) é uma condição descrita como um hipotireoidismo menos sintomático e impactante.⁽⁴⁾ O reconhecimento de que a cefaleia é um sintoma igualmente possível no grupo de pacientes com HSC é ainda uma ideia recente e com poucos estudos, os quais vêm destacando essa possibilidade, o que é particularmente interessante num momento acadêmico de ebulição na discussão de indicações de tratamento hormonal da disfunção tireoidiana subclínica com propostas tímidas nos *guidelines* mais recentes e uma necessidade real de mais estudos nesta investigação.⁽⁵⁾

Objetivo

O presente estudo possui como principal objetivo realizar uma revisão de literatura atualizada relacionada ao hipotireoidismo subclínico e cefaleia com enfoque em seus aspectos diagnósticos e terapêuticos.

Headache attributed to hypothyroidism
Coded elsewhere In the presence of hypothyroidism, headache can also be a manifestation of pituitary adenoma, coded as 7.4.3 <i>Headache attributed to hypothalamic or pituitary hyper- or hyposecretion.</i>
Description Headache, usually bilateral and non pulsatile, in patients with hypothyroidism and remitting after normalization of thyroid hormone levels.
Diagnostic criteria A. Headache fulfilling criterion C B. Hypothyroidism has been demonstrated C. Evidence of causation demonstrated by at least two of the following 1. Headache has developed in temporal relation the onset of the hypothyroidism, or led its discovery 2. either or both of the following: a) headache has significantly worsened in parallel with worsening of the hypothyroidism b) headache has significantly improved or resolved in parallel with improvement in or resolution of the hypothyroidism 3. headache has either or both of the following characteristics: a) bilateral location b) constant over time D. No better accounted for by another ICHD-3 diagnosis.
Comments It has been estimated that approximately 30% of patients with hypothyroidism suffer from 10.4 <i>Headache attributed to hypothyroidism</i> . Its mechanism is unclear. There is a female preponderance and often a history of migraine. While 10.4 <i>Headache attributed to hypothyroidism</i> is not understood to be associated with nausea or vomiting, a recent study found that patients with hypothyroidism may present with unilateral, episodic, pulsating headache accompanied by nausea and/or vomiting. Half of the patients studied had a history of one migraine, so the significance of these results is unclear and they require confirmation in future studies.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizada uma revisão que utilizou como base de dados as plataformas SciELO e Pubmed a partir dos descritores "Hypothyroidism", "Subclinical hypothyroidism", "Headache" and "Migraine", e restringiu-se para estudos em humanos. Os artigos encontrados foram avaliados e uma revisão dos seu principais achados foi realizada pelo grupo.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Diversos distúrbios endócrinos vêm sendo pesquisados em relação a suas possíveis implicações com migrêneas e cefaleias.⁽⁶⁾ Dentre eles, a obesidade, a resistência insulínica e o hipotireoidismo, em particular nos pacientes com migrânea crônica e migrânea com aura. A sensibilidade à insulina parece estar prejudicada e níveis elevados de glicose e insulina são mais frequentes nestes pacientes.⁽⁷⁾ Embora procure-se evidenciar um link metabólico para a etiologia da cefaleia e de outras dores, ou uma evidência de um mecanismo hormonal envolvido, a resposta para essa frequente associação ainda não está clara.

A associação entre cefaleia e hipotireoidismo tornou-se um tema de pesquisas nos últimos anos, e uma das primeiras descrições deste binômio partiu de uma série com 102 pacientes com diagnóstico de hipotireoidismo "novo" avaliados por Moreau e colaboradores.⁽⁸⁾ O estudo identificou que 31 pacientes apresentaram a queixa cefaleia, o antecedente de migrânea foi marcante neste grupo e a remissão do sintoma foi descrita em todos os casos após o tratamento efetivo da condição hormonal. O estudo não descreve o percentual de indivíduos com diagnóstico de HSC dentre os pesquisados, apenas apresenta uma média geral de TSH de 19 mUI/L. Os achados desses autores foram de tal importância que, em 2004, foi incluída na segunda edição da Classificação Internacional das Cefaleias, a CAH, contemplando as características por eles encontradas: bilateral, não pulsátil e contínua.⁽⁹⁾

A investigação de disfunções tireoidianas em pacientes com dores de cabeça também foi contemplada numa análise retrospectiva, a frequência de hipotireoidismo foi avaliada em 3.727 pacientes com cefaleias primárias e os autores concluíram que a prevalência desta disfunção hormonal foi superior dentre os migranosos quando comparados à população geral.⁽¹⁰⁾ Esses achados foram semelhantes aos de um estudo longitudinal, que acompanhou a função tireoideana de uma população de 8.412 indivíduos durante vinte anos e monitorou

a frequência de cefaleia nesses indivíduos. O estudo concluiu que a presença de cefaleia poderia estar associada a um aumento do risco para desenvolvimento de hipotireoidismo.⁽¹¹⁾ Em um outro estudo, pacientes com cefaleia do tipo nova, diária e persistente, também foram avaliados, e a presença de disfunção tireoidiana sugeriu que testes de função tireoidiana deveriam ser realizados nestes pacientes.⁽¹²⁾

HSC é uma condição laboratorial cuja significância clínica tem sido debatida.^(5,13,14) Tradicionalmente atribuímos essa denominação aos pacientes cuja função tireoidiana se mostra alterada pela elevação isolada do hormônio tireoestimulante (TSH) com frações periféricas (T3 e T4) normais.⁽¹⁵⁾ Embora se reconheça que a disfunção laboratorial desses pacientes seja fator de risco determinante de progressão para a condição de HC,⁽¹⁶⁾ hoje a ciência tem revelado que sua importância extrapolou o *status* de condição laboratorial para uma entidade com sintomatologia similar ao HC e complicações obstétricas e cardiovasculares extensamente estudadas.^(17,18) Apesar de o diagnóstico do HSC já ser amplamente conhecido, as questões relacionadas à importância de seus sintomas e de seu tratamento ainda são controversas, há poucas indicações formais para o tratamento do HSC nos consensos publicados a este respeito,⁽⁵⁾ o que reflete um questionamento ainda existente acerca de quais pacientes seriam efetivamente beneficiados. Os estudos têm sugerido o tratamento do HSC com levotiroxina para aqueles com maior risco de progressão para o HC (o que inclui pacientes com autoimunidade para tireoide e aqueles com níveis de TSH acima de 10 mUI/L),⁽⁵⁾ e para grupos mais vulneráveis às complicações mais fortemente associadas; neste grupo temos as mulheres grávidas com TSH acima de 4,0 pelo risco de abortamento⁽¹⁷⁾ e aqueles com risco cardiovascular mais evidente.⁽¹⁸⁾ Uma outra possibilidade inclui os indivíduos sintomáticos, e a administração de levotiroxina pode ser considerada para esse grupo na forma de teste terapêutico por três meses com reavaliação após este período.⁽⁵⁾ O tratamento, por outro lado, tem mostrado resultados mais favoráveis em indivíduos mais jovens e tem sido sugerida uma possível proteção conferida pelo HSC em idosos,⁽¹⁹⁾ em particular acima de 80 anos, de forma que a indicação de tratamento para esse grupo permanece restrita. Não há descrição nos consensos atuais acerca da indicação de tratamento para remissão de sintomas neurológicos em pacientes com HSC.

A presença de sintomas em pacientes com HSC é motivo de discussão, no entanto já foi descrito que este grupo de pacientes tem sintomas numa frequência relacio-

nada ao nível de TSH e superior aos controles.⁽¹⁶⁾ Sintomas neuropsiquiátricos, como alterações de memória e de funções cognitivas, depressão e sua repercussão nos escores de qualidade de vida também foram relatados como significativos neste grupo em estudos prévios.^(15,20,21) A pesquisa da frequência do sintoma cefaleia entre hipotireoideos (tanto clínico quanto subclínico) é pouco encontrada na literatura, um estudo publicado em 2008 evidenciou que a descrição do sintoma "cefaleia" nos registros de consulta do paciente com hipotireoidismo é pouco lembrada entre os especialistas.⁽¹⁾

A prevalência da cefaleia no grupo de pacientes com HSC tem uma história mais recente na literatura médica. Um capítulo importante foi o impacto da associação HSC e migrânea na população pediátrica quando um debate foi levantado pelos achados antagônicos de dois trabalhos. Conforme Fallah,⁽²²⁾ em um estudo feito com crianças e adolescentes de 5 a 15 anos com história de migrânea, o HSC seria um fator de exacerbação da migrânea nestes indivíduos, propondo em seu trabalho a inclusão de testes de função tireoidiana em crianças migranosas. Em 2014, outros autores pesquisaram crianças com migrânea e na contramão do estudo precedente encontraram uma frequência baixa de HSC neste grupo, de forma a considerar irrelevante a pesquisa de função tireoidiana ou qualquer investigação endócrina em crianças com migrânea.⁽²³⁾

A associação entre migrânea e HSC foi investigada em adultos em um trabalho recentemente publicado. Rubino e colaboradores realizaram um estudo do tipo caso-controle, em que recrutaram pacientes com HSC, e controles, para entrevistá-los quanto à presença de migrânea; no mesmo trabalho, características clínicas e laboratoriais do grupo HSC foram comparadas entre os migranosos e não migranosos. Os resultados mostraram que a frequência de migrânea foi significativamente maior no grupo de HSC em relação aos controles. Não houve diferenças significativas entre os pacientes com ou sem migrânea no grupo de pacientes com HSC no que se referia aos níveis de TSH e a presença de autoimunidade direcionada para a tireoide. A prevalência de outras doenças autoimunes foi superior entre os migranosos com HSC. Os autores concluíram que os pacientes com HSC têm risco aumentado para migrânea e que essa associação não parece estar relacionada diretamente aos níveis de TSH ou de anticorpos antitireoidianos.⁽²⁴⁾

Nosso grupo investigou a cefaleia em indivíduos com diagnóstico de hipotireoidismo recente. A frequência do sintoma encontrada em pacientes com HSC foi similar à

dos pacientes com HC (35% vs 32%, respectivamente, $p < 0,05$) avaliando uma coorte de 213 pacientes. Neste estudo, as características da cefaleia evidenciaram um perfil diferente dos critérios até então propostos para a CAH. Os 73 pacientes que apresentavam cefaleia (considerando HSC e HC) experimentaram em sua maioria cefaleia bilateral, pulsátil, associada a náusea ou vômito e de moderada intensidade, o que levantou o questionamento dos critérios propostos até então no ICHD.⁽³⁾ A frequência de migrânea prévia dentre os pacientes com cefaleia foi de 53%, superior ao grupo sem cefaleia (38%). Um fato igualmente relevante neste estudo foi a melhora reportada pelo grupo de pacientes com hipotireoidismo subclínico que referiu alívio ou remissão do sintoma em um percentual de 82% dos casos após o tratamento da condição hormonal, o que ressalta a validade em considerar o tratamento do HSC em pacientes queixosos de cefaleia.⁽¹⁾

Estudos levantaram a presença de um potencial efeito neuromodulatório dos hormônios tireoidianos sobre o sistema GABAérgico.⁽²⁵⁾ É possível que alguns indivíduos apresentem esta sensibilidade mesmo em uma fase muito precoce de disfunção tireoidiana, o que poderia justificar a dor dos pacientes com HSC, e o efeito do tratamento desses pacientes poderia virtualmente exercer impacto sobre esse sistema, ocasionando alívio da dor e sensação de bem-estar geral. Estudos têm defendido o tratamento de pacientes com HSC porque admitem que esses pacientes podem experimentar melhores escores de qualidade de vida e melhora de sintomas.⁽²⁶⁾ Um estudo evidenciou o impacto negativo do HC sobre o escore de satisfação com sua saúde em mulheres quando comparadas àquelas com HSC e as do grupo controle; este estudo, no entanto, mostrou que no quesito "dor corporal", a insatisfação foi similar entre mulheres com HC, HSC e controles.⁽²¹⁾ É possível que mais estudos evidenciem se esses dados se repercutem para os pacientes com cefaleia e HSC, como foi previamente proposto por nosso grupo e citado anteriormente.

Conclui-se que a associação cefaleia e hipotireoidismo é uma realidade, no entanto é escassa a literatura que a investiga no grupo de pacientes com HSC. Dentre os achados dos poucos trabalhos que se debruçaram sobre o tema, observa-se que cefaleia é uma queixa frequente em pacientes com hipotireoidismo subclínico, em particular naqueles com migrânea. O tratamento da disfunção hormonal pode proporcionar alívio ou remissão do sintoma e novos estudos devem investigar os mecanismos responsáveis por essa associação.

REFERÊNCIAS

1. Lima Carvalho MF, de Medeiros JS, Valença MM. Headache in recent onset hypothyroidism: Prevalence, characteristics and outcome after treatment with levothyroxine. *Cephalalgia*. 2017;37(10):938-46.
2. Yi J, Zheng JY, Zhang W, Wang S, Yang ZF1, Dou KF. Decreased pain threshold and enhanced synaptic transmission in the anterior cingulate cortex of experimental hypothyroidism mice. *Mol Pain*. 2014;10:38.
3. Tepper DE, Tepper SJ, Sheftell FD, Bigal ME. Headache attributed to hypothyroidism. *Curr Pain Headache Rep*. 2007; 11(4):304-9.
4. Biondi B, Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocr Rev*. 2008;29(1):76-131.
5. Pearce SH, Brabant G, Duntas LH, Monzani F, Peeters RP, Razvi S, et al. 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism. *Eur Thyroid J*. 2013;2(4):215-28.
6. Grewal P, Smith JH. When Headache Warns of Homeostatic Threat: the Metabolic Headaches. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2017;17(1):1.
7. Rainero I, Govone F, Gai A, Vacca A, Rubino E. Is Migraine Primarily a Metaboloendocrine Disorder?. *Curr Pain Headache Rep*. 2018;22(5):36.
8. Moreau T, Manceau E, Giroud-Baleyrier F, Dumas R, Giroud M. Headache in hypothyroidism. Prevalence and outcome under thyroid hormone therapy. *Cephalalgia*. 1998;18(10): 687-9.
9. Olesen Jes, et al. The international classification of headache disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018;38(6):144-145.
10. Lisotto C, Mainardi F, Maggioni F, Zanchin G. The comorbidity between migraine and hypothyroidism. *J Headache Pain*. 2013; 14(Suppl 1): P138.
11. Martin AT, Pinney SM, Xie C, Herrick RL, Bai Y, Buckholz J, et al. Headache disorders maybe a risk factor for the development of new onset hypothyroidism. *Headache*. 2017; 57(1):21-30.
12. Evans RW, Timm JS. New daily persistent headache caused by a multinodular goiter and headaches associated with thyroid disease. *Headache*. 2017;57(2):285-9.
13. Cooper DS, Biondi B. Subclinical thyroid disease. *Lancet*. 2012; 379(9821):1142-54.
14. TNG EL. The debate on treating subclinical hypothyroidism. *Singapore Med J*. 2016;57(10):539-45.
15. Peeters RP. Subclinical Hypothyroidism. *N Engl J Med*. 2017; 376(26):2556-65.
16. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med*. 2000;160(4):526-34.
17. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R, et al; American Thyroid Association Taskforce on Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid*. 2011;21(10):1081-125.
18. Rodondi N, den Elzen WP, Bauer DC, Cappola AR, Razvi S, Walsh JP, et al; Thyroid Studies Collaboration. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *JAMA*. 2010 Sep 22;304(12):1365-74.
19. Stott DJ, Rodondi N, Kearney PM, Ford I, Westendorp RGJ, Mooijjaart SP, et al; TRUST Study Group. Thyroid hormone therapy for older adults with subclinical hypothyroidism. *N Engl J Med*. 2017 Jun 29;376(26):2534-44.
20. Jorde R, Waterloo K, Storhaug H, Nymes A, Sundsfjord J, Jenssen TG. Neuropsychological function and symptoms in subjects with subclinical hypothyroidism and the effect of thyroxine treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Jan;91(1):145-53.
21. Vigário P, Teixeira P, Reuters V, Almeida C, Maia M, Silva M, et al. Perceived health status of women with overt and subclinical hypothyroidism. *Med Princ Pract*. 2009;18(4):317-22.
22. Fallah R, Mirouliaei M, Bashardoost N, Partovee M. Frequency of subclinical hypothyroidism in 5-to 15-year-old children with migraine headache. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2012;25(9-10):859-62.
23. Ekici B, Cebeci AN. The debate on the link between subclinical hypothyroidism and childhood migraine: is initial endocrinological evaluation necessary for children with migraine? *Acta Neurol Belg*. 2015 Jun;115(2):123-7.
24. Rubino E, Rainero I, Garino F, Vicentini C, Govone F, Vacca A, et al. Subclinical hypothyroidism is associated with migraine: A case-control study. *Cephalalgia*. 2018 Jan 1: 333102418769917.
25. Chen X, Zhang J, Wang X. Hormones in pain modulation and their clinical implications for pain control: a critical review. *Hormones (Athens)*. 2016 Jul;15(3):313-20.
26. Reuters VS, Almeida Cde P, Teixeira Pde F, Vigário Pdos S, Ferreira MM, Castro CL, et al. Effects of subclinical hypothyroidism treatment on psychiatric symptoms, muscular complaints, and quality of life. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2012 Mar;56(2): 128-36.

Correspondência

Marise de Farias Lima Carvalho
 Av. República do Líbano, 251
 Empresarial Riomar Trade Center, sala 2005
 Boa Viagem, Recife-PE, Brasil

Recebido: 27 de fevereiro de 2018

Aceito: 25 de março de 2018