

Hipotiroidismo Subclínico no Idoso

Subclinical Hypothyroidism on the Elderly



Sofia MACEDO SILVA¹, Alexandra CARVALHO¹, Maria LOPES-PEREIRA², Vera FERNANDES²
Acta Med Port 2018 Dec;31(12):766-773 • <https://doi.org/10.20344/amp.10991>

RESUMO

Introdução: O hipotiroidismo subclínico, definido como um aumento da hormona estimulante da tiróide com níveis normais de hormonas tiroideias, poderá ter um impacto multiorgânico. No idoso (acima de 65 anos) parece haver diferenças que corroboram uma abordagem diagnóstica e terapêutica distintas.

Material e Métodos: Revisão bibliográfica através das bases de dados eletrónicas.

Resultados: Foram apresentados diferentes estudos que demonstram as consequências multiorgânicas do hipotiroidismo subclínico no idoso e que sugerem um impacto menor ou até ausente nesta população, principalmente acima dos 80 - 85 anos. Adicionalmente, estudos evidenciam que os valores de hormona estimulante da tiróide aumentam à medida que a idade avança. É consensual o início do tratamento com baixa dose de levotiroxina para valores de hormona estimulante da tiróide superiores a 10,0 mUI/L, presença de sintomas ou anticorpos anti-tiroideus positivos. O tratamento é discutível para hormona estimulante da tiróide entre 4,5 e 10,0 mUI/L, de tal forma que o estudo TRUST concluiu não haver benefícios no tratamento destes doentes.

Discussão: A indefinição do intervalo de referência e da faixa etária são os fatores de enviesamento que mais dificultam a objetividade dos resultados. Todavia parece haver consenso em não tratar a disfunção tiroideia ligeira (4,5 - 7,0 mUI/L) no idoso, particularmente acima dos 80 anos. No entanto, se anticorpos anti-tiroideus positivos, alterações ecográficas sugestivas de tireoidite ou iatrogenia, deve ser considerado o limiar de 4,5 mUI/L.

Conclusão: O impacto global do hipotiroidismo subclínico é diferente no idoso, pelo que uma abordagem terapêutica individualizada e monitorizada ao longo do tempo é a estratégia mais adequada.

Palavras-chave: Hipotiroidismo/diagnóstico; Idoso; Valores de Referência; Testes de Função Tiroideia

ABSTRACT

Introduction: Subclinical hypothyroidism, defined as an increase of thyroid stimulating hormone levels with normal levels of thyroid hormones, could have a multiorgan impact. There seem to be differences in the elderly (over 65 years of age) which indicate that there should be a different approach in terms of diagnosis and the treatment.

Material and Methods: Electronic database search and narrative bibliographical review.

Results: Different case studies showing the multiorgan consequences of subclinical hypothyroidism suggest that, in the elderly, there is a minor impact or even a lack of repercussion, especially in those over 80 - 85 years old. Additionally, there is evidence indicating that the levels of thyroid stimulating hormone rise with the age of the patient. The standard treatment, in the beginning, is a low dose of levothyroxine when the levels of thyroid stimulating hormone are over 10.0 mIU/L, when there are noticeable symptoms or positive anti-thyroid antibodies. However, the treatment is not consensual when the levels of thyroid stimulating hormone are between 4.5 and 10.0 mIU/L, in such a way that the TRUST study concluded that no benefits have outcome from treating these patients.

Discussion: The non-definition of the reference range and the age gap are the key factors that contribute the most to biased results. However, there is consensus regarding non-treatment of mild thyroid dysfunctions (4.5 - 7.0 mIU/L) in the elderly, particularly above 80 years of age. Nevertheless, for positive anti-thyroid antibodies, suggestive ultrasound changes or iatrogenic side effects, the reference level should be 4.5 mIU/L.

Conclusion: The general impact of subclinical hypothyroidism is different in elderly people, meaning that an individualized therapeutic approach and long-term monitoring is the appropriate strategy.

Keywords: Aged; Hypothyroidism/diagnosis; Reference Values; Thyroid Function Tests

INTRODUÇÃO

O hipotiroidismo subclínico (HSC) é definido como uma elevação da hormona estimulante da tiroide (TSH) com T4 livre normal.¹ O intervalo de referência da TSH varia entre laboratórios e populações, porém 0,4 - 4,5 mUI/L é o mais habitualmente usado.²

Está bem estabelecido que se pode associar a alterações do perfil lipídico, eventos cardiovasculares, disfunção cardíaca e neuromuscular, distúrbios psiquiátricos e cognitivos, podendo mesmo progredir para hipotiroidismo clínico, principalmente em doentes com anticorpos anti-tiroideus positivos.³

No entanto, no idoso (idade superior a 65 anos), estudos sugerem que o HSC parece ter um impacto diferente na sobrevivência global, comparativamente à população jovem.⁴ Além disso, o tratamento com levotiroxina (LT4) pode associar-se a alguns riscos como o hipertiroidismo iatrogénico e as consequências inerentes. Assim, é importante reconhecer os doentes que poderão beneficiar do tratamento com LT4. Nesta perspetiva, algumas orientações internacionais sugerem uma abordagem diagnóstica e terapêutica diferenciada no doente idoso.

1. Unidade de Saúde Familiar Esposende Norte. Esposende. Portugal.

2. Serviço de Endocrinologia. Hospital de Braga. Braga. Portugal.

✉ Autor correspondente: Sofia Macedo Silva. sofiamedosilva@gmail.com

Recebido: 26 de junho de 2018 - Aceite: 02 de outubro de 2018 | Copyright © Ordem dos Médicos 2018



O objetivo geral desta revisão assenta nas particularidades do HSC no idoso, nomeadamente no seu diagnóstico e tratamento.

MATERIAL E MÉTODOS

A revisão bibliográfica resultou da pesquisa de artigos publicados na Pubmed/Medline (palavras-chave: 'elderly'; 'subclinical hypotiroidism'; 'serum TSH') e na European Thyroid Association (ETA). A pesquisa inicial incluía artigos publicados na língua inglesa ou portuguesa entre 2002 e 2018. A sua seleção foi feita em função da sua pertinência, atualidade da publicação e disponibilidade do artigo completo.

RESULTADOS

HSC e mortalidade no idoso

Apesar da relação entre o HSC no indivíduo jovem e a mortalidade global estar comprovada, no indivíduo idoso, esta associação é contraditória, tendo em consideração os resultados de estudos recentes.

Em 2016, Grossman *et al*⁴ verificaram, através de um grande estudo retrospectivo em indivíduos com 65 anos ou mais de idade, que esta população apresentava um aumento da mortalidade global, quando os valores de TSH eram superiores a 6,35 mUI/L.

Por outro lado, estudos em humanos e em modelos animais demonstraram uma correlação inversa entre os níveis de hormona tiroideia e a longevidade. Adicionalmente, Bowers *et al*,⁵ em 2013, verificaram que, num grupo de indivíduos com mais de 90 anos de idade, com valores de TSH dentro do intervalo de referência (0,3 - 4,6 mUI/L), níveis mais elevados de TSH estavam associados a uma melhor sobrevida durante o seguimento do estudo.

No mesmo seguimento, em 2017 Grossman *et al*⁶ concluíram, noutro estudo em indivíduos com mais de 65 anos e valores de TSH compreendidos entre 4,2 e 10,0 mUI/L, que o tratamento com LT4 estava associado a um aumento da mortalidade, particularmente no grupo de idosos com mais de 80 anos.

Da mesma forma, o HSC no idoso não parece ter o mesmo impacto relativamente ao indivíduo jovem a nível cardiovascular, capacidade funcional e cognitiva, no humor, na função renal e na densidade mineral óssea.^{1,7-9}

HSC e patologia cardiovascular

Patologia coronária

Vários estudos têm sido realizados no sentido de compreender as implicações do HSC no risco de eventos e mortalidade cardiovascular (CV) tendo em conta a idade dos doentes e nível de TSH.¹

Uma meta-análise que reuniu os resultados de 15 estudos, e cujos valores de TSH variavam entre 2,8 e 10,0 mUI/L, concluiu que indivíduos com idade inferior a 65 anos têm maior risco de eventos cardíacos isquémicos e mortalidade CV, contrariamente a indivíduos com idade igual ou superior a 65 anos, cujo risco não estava aumentado.⁷

Outra meta-análise de 11 estudos constatou que doentes (65 - 79 anos) com níveis de TSH mais elevados (principalmente superiores a 10,0 mUI/L) apresentavam maior risco de eventos cardíacos isquémicos e mortalidade associada, comparativamente a indivíduos eutiroideos. No entanto, verificou-se que em indivíduos com HSC e idade igual ou superior a 80 anos este risco não estava aumentado em comparação com o eutiroidismo.⁸

Um estudo retrospectivo que avaliou os efeitos do tratamento com LT4 em doentes com HSC (para valores de TSH entre 5,0 - 10,0 mUI/L e superior a 10,0 mUI/L) relativamente ao enfarte agudo do miocárdio (EAM), mortalidade CV e mortalidade global, não demonstrou qualquer benefício, à exceção dos registados em indivíduos com idade inferior a 65 anos, nos quais se verificou um efeito protector marginal.⁹

Insuficiência cardíaca

As alterações da função tiroideia, hipo ou hipertiroidismo clínico, são frequentemente causas de descompensação de insuficiência cardíaca (IC).¹⁰ Assim, é importante perceber se o HSC também pode influenciar a ocorrência de eventos adversos associados à IC.

Em 2012, Gencer *et al*¹⁰ concluíram, através de uma meta-análise de seis estudos prospectivos (TSH entre 4,5 - 19,9 mUI/L), que há um aumento do risco de eventos adversos associados à IC para valores elevados de TSH, principalmente superiores a 10,0 mUI/L. Todavia, no grupo de doentes com idade superior a 80 anos, não se verificou risco aumentado relativamente aos eutiroideos.

Doença cerebrovascular

Chaker *et al*¹¹ avaliaram, através de uma meta-análise recente que englobou 17 estudos, o risco de eventos cerebrovasculares fatais e não-fatais em doentes com HSC. Os autores concluíram existir um risco superior no grupo de doentes com idade inferior a 65 anos, comparativamente ao grupo com idade superior a 65 anos, no qual não se verificou risco acrescido. Adicionalmente, os resultados do estudo sugeriram uma associação do HSC a eventos cerebrovasculares independente de outros fatores de risco cardiovasculares tradicionais.

Dislipidemia

O hipotiroidismo clínico pode ter um impacto significativo no perfil lipídico, nomeadamente por aumento do colesterol total e colesterol LDL, podendo o colesterol VLDL, colesterol HDL e triglicérides estarem normais ou aumentados. Habitualmente, estas alterações são reversíveis com o tratamento com LT4, exceto em caso de dislipidemia prévia. Em contrapartida, e apesar dos vários estudos realizados, a relação entre o HSC e a dislipidemia não está tão bem estabelecida, assim como não está demonstrado benefício significativo do tratamento com LT4.¹² É necessário investigação adicional destes aspectos na população idosa.¹

HSC e capacidade funcional

Na população geral, o HSC está associado a uma diminuição da capacidade funcional e a alterações neuromusculares.¹³ Contudo, esta relação não está tão bem definida no doente idoso. Em 2014, Virgini *et al*,¹³ num estudo de coorte prospectivo com 5182 participantes com idade compreendida entre 70 e 82 anos, não encontraram evidência capaz de suportar a associação anterior. Em contrapartida, verificaram que indivíduos com elevações ligeiras da TSH (4,5 - 7,0 mUI/L) apresentavam melhor desempenho CV e maior agilidade na marcha.

HSC e função renal

O declínio da função renal é um processo próprio do envelhecimento, estando muitas vezes associado a patologias crónicas como diabetes *mellitus* e hipertensão arterial.¹⁴

Alguns estudos demonstraram que o tratamento de substituição com hormona tiroideia em indivíduos com HSC atenua o declínio da taxa de filtração glomerular em indivíduos com doença renal crónica pré-existente.¹⁴ Neste sentido, coloca-se a hipótese de um agravamento da função renal inerente ao HSC no idoso.

Para analisar esta associação, Meuwese *et al*, em 2014,¹⁴ realizaram um estudo com 558 indivíduos de idade superior a 85 anos e valores TSH superiores a 4,5 mUI/L, concluíram que a hipofunção da tiróide não agravava o declínio da função renal, a longo prazo, não sendo possível estabelecer uma relação causal.

HSC e alterações do humor e cognitivas

A associação entre o hipotiroidismo clínico e as perturbações do humor ou função cognitiva está bem documentada na literatura.¹ No entanto, a influência do HSC, principalmente na população idosa, não está completamente esclarecida.

Relativamente às perturbações do humor, os estudos que avaliam a relação com o HSC no idoso são escassos e com resultados controversos.^{15,16} Apesar de alguns autores, como Chueire *et al*¹⁶ em 2007, reportarem um aumento da prevalência de sintomas depressivos nos idosos com HSC comparativamente aos eutiroideus, não é possível estabelecer uma relação causal direta entre estas duas condições clínicas.¹⁷ De referir que a população idosa está mais predisposta a alterações do humor, facto que pode condicionar um enviesamento dos resultados.¹

Os poucos estudos recentes que investigaram a relação entre o HSC e a função cognitiva no idoso não apresentavam resultados concordantes e consistentes.^{15,18,19} Em 2015, Akintola *et al*²⁰ concluíram, através de uma meta-análise de 15 estudos, que não existia evidência da associação entre HSC e alterações cognitivas em idosos aparentemente saudáveis. Estas conclusões podem resultar do enviesamento dos resultados, associado ao declínio das capacidades cognitivas no decorrer do processo de envelhecimento. Adicionalmente, vários estudos utilizaram, como método de avaliação da função cognitiva, o *Mini*

Mental State Examination, escala com menor sensibilidade para alterações subtis.¹⁷

Para além disso, não há evidência suficiente do benefício do tratamento com LT4 na melhoria ou reversão dos sintomas depressivos ou neurocognitivos no idoso.^{21,22}

HSC e densidade óssea

A osteoporose é uma patologia cuja prevalência aumenta com a idade, podendo levar a fraturas atraumáticas com risco de mortalidade aumentado.²³ Dado o hipotiroidismo clínico ser um fator de diminuição da densidade mineral óssea (DMO), é importante também perceber se o HSC terá o mesmo prejuízo. Em 2014, Garin *et al*²³ investigaram esta hipótese através de um estudo de coorte com 5201 idosos, que demonstrou não existir relação entre HSC persistente, diminuição da DMO e aumento do risco de fracturas da bacia.

Intervalo de referência de TSH

Como tem vindo a ser relatado por diversos autores, a concentração sérica da TSH parece aumentar com a idade.¹ Se por um lado se poderá tratar de uma disfunção tiroideia eventualmente relacionada com a exposição das células tiroideias ao stress oxidativo, por outro pode corresponder a uma resposta adaptativa associada ao processo de envelhecimento.¹ Neste processo ocorre um conjunto de alterações na estrutura e função tiroideia que afetam não só a produção mas também o metabolismo, transporte e ação hormonal.²

Para além disso, foi observado no estudo NHANES III - entre outros - um aumento do nível de anticorpos anti-peroxidase (anti-TPO) e anti-tireoglobulina (anti-TG) com o avançar da idade.²⁴ Nos resultados publicados em 2007 este estudo evidenciava que esse aumento ocorria em todos os grupos étnicos, sendo contudo inferior na raça negra comparativamente à caucasiana e aos mexicano-americanos. Esses dados sugeriam ainda que, em populações onde a patologia dominante da tiróide era a tiroidite de Hashimoto, se observaria com a idade uma tendência de aumento no limite superior da TSH. Todavia, mesmo na ausência de anticorpos anti-tiroideus, essa relação foi evidente nas faixas etárias mais avançadas de cada etnia. Os autores acreditam que, dada a associação entre anticorpos anti-tiroideus e valores de TSH, a relação com a idade parece dever-se à auto-imunidade. Porém poderá também ser justificado por outros mecanismos fisiológicos não identificados.²⁵

Diferentes estudos realizados até à data não apresentam resultados consistentes, nomeadamente os mais antigos. Estas diferenças parecem ser decorrentes da distinta ingestão de iodo entre o passado e o presente assim como dos critérios de seleção menos rigorosos adotados pelos estudos mais antigos.²

No entanto, a maioria parece apontar para a necessidade de adaptar os intervalos de referência na disfunção tiroideia ligeira na população idosa.¹

De acordo com as orientações da European Thyroid

Association (ETA), valores de TSH compreendidos entre 4,0 - 7,0 mUI/L correspondem a uma adaptação fisiológica à idade.²⁶

No estudo populacional NHANES III, os autores acrescentam que a disfunção tireoideia oculta dificulta a definição de um limite superior de TSH. Esta indefinição tem implicação no sobrediagnóstico do HSC e condiciona uma dicotomia entre o risco de sobretratamento e o controlo adequado de patologias associadas ao envelhecimento.^{1,25}

Diagnóstico

O HSC pode surgir no idoso sem sintomas ou sinais clássicos. Contudo pode também manifestar-se clinicamente de modo inespecífico, sendo frequentemente um fator de confundimento na abordagem clínica. Entre as principais manifestações enumeram-se a fadiga, humor deprimido, anorexia, intolerância ao frio, obstipação, mialgias, alopecia ou xerostomia.²⁶ De ressaltar que na população idosa muitos destes sintomas são parte integrante do processo de envelhecimento, podendo assim mascarar a suspeição clínica.²⁷

A prevalência do HSC na população em geral é de 3% a 15% sendo que nos adultos com mais de 65 anos pode variar entre 8% - 18%.²⁸

Para além da população idosa, a maior prevalência do HSC é também observada no sexo feminino e raça caucasiana.^{1,24} Na abordagem diagnóstica diferencial de disfunção tireoideia na população idosa salienta-se a tiroidite de Hashimoto, ineficácia ou má adesão terapêutica, tratamento prévio com iodo radioativo, tireoidectomia, radioterapia ou fármacos como a amiodarona, por exemplo (Fig. 1).^{1,29}

Dada a ambiguidade da sintomatologia, o diagnóstico do HSC é sobretudo laboratorial e através do doseamento da TSH e T4 livre. Na medida em que a tiroidite auto-imune é a causa mais comum de HSC, o doseamento dos anticorpos anti-tiroideus, nomeadamente anti-TPO e/ou anti-TG, permite estabelecer um diagnóstico etiológico e estimar a

taxa de progressão para hipotiroidismo clínico. No caso de positividade para anti-TPO (anticorpo com maior sensibilidade), essa taxa parece ser superior (4,3% /ano vs 2,6% /ano). Porém a sua monitorização periódica não parece ser vantajosa no seguimento destes doentes. O estudo ecológico deve complementar o diagnóstico, pois essas alterações podem surgir mais precocemente.²⁶

O impacto clínico do HSC é diferente consoante a idade.¹ No que concerne à definição do limite cronológico para o ajuste do intervalo de referência, há evidência de diferenças significativas entre as idades 'inferior a 60 - 65 anos' e 'superior a 70 anos'. Entre os 60 - 70 anos, a abordagem diagnóstica será variável consoante o risco cardiovascular prévio, grau de elevação da TSH, assim como a presença de comorbilidades e critérios de fragilidade.²⁶ O objetivo desta divisão prende-se com a redução do sobrediagnóstico e consequente sobretratamento.

Para excluir uma possível elevação transitória da TSH é recomendada reavaliação analítica posterior, num período de 6 - 12 meses.¹

Devido ao aumento da prevalência do HSC com a idade e considerando que o seu diagnóstico é necessariamente laboratorial, seria expectável a implementação de um rastreio nesta população através do doseamento da TSH. A deteção e tratamento precoce do HSC podem eventualmente trazer benefícios na melhoria da qualidade de vida e no impacto multiorgânico. Todavia, esta questão é ainda controversa entre as diferentes sociedades, principalmente por ausência de evidência quanto à sua relação custo-efetividade.²⁷ No entanto, um consenso decorrido em 2012 entre a Associação Americana de Endocrinologistas Clínicos e a Associação Americana da Tiróide recomenda o rastreio em doentes com mais de 60 anos de idade.³⁰ Adicionalmente, o risco de sobrediagnóstico e consequente sobretratamento contrariam a sistematização de um método de rastreio.²⁷

- Tiroidite autoimune.
- Tratamento prévio com iodo radioativo.
- Tireoidectomia.
- Radioterapia da cabeça ou pescoço.
- Iodo e fármacos contendo iodo (amiodarona, agente de contraste radiográfico), lítio, interferon-alfa, etionamida, sulfonamidas, sulfonilureias.
- Ineficácia ou má adesão terapêutica com LT4.
- Interações medicamentosas (ferro, carbonato de cálcio, colestiramina, dieta de soja e fibras, fenitoína, carbamazepina e fenobarbital).
- Doenças infiltrativas da tireoide.
- Hipotiroidismo central.
- Exposição a substâncias tóxicas, agentes industriais ou ambientais.
- Mutações do receptor da TSH.

Figura 1 – Principais causas de hipotiroidismo no idoso^{1,29}

Tratamento

A ponderação prévia dos potenciais riscos e benefícios orienta a decisão terapêutica.

Relativamente às suas indicações, dados recentes apontam o início de tratamento para valores de TSH superiores a 10 mUI/L, presença de sintomas ou anticorpos anti-tiroideus positivos.¹

Em consonância com o referido anteriormente, para valores de TSH entre 4,5 – 10 mUI/L, o tratamento é também controverso, dependendo do risco inicial de progressão da doença, existência de doença cardiovascular prévia ou outras comorbilidades¹.

Uma alternativa proposta pela ETA, nomeadamente para idades superiores a 80 - 85 anos, é a estratégia do *wait and see*.²⁶

A determinação da dose ótima de tratamento deve ser individualizada, gradual e estritamente monitorizada. A ETA²⁶ sugere que em doentes sem antecedentes de doença CV, a dose inicial de LT4 seja entre 75 - 100 ug/dia para as mulheres e 100 - 125 ug/dia para os homens. Ou seja, na maior parte das situações, começar desde logo com a dose total diária adequada é mais eficiente e seguro. Contudo, a doença isquémica cardíaca é uma exceção. Na presença de doença DCV, a dose inicial deverá ser reduzida para 25 - 50ug/dia com um aumento progressivo de 25 ug/dia a cada 14 - 21 dias, até se atingir a dose adequada.²⁶

Em ambas as situações, Hennessey *et al*¹ sugerem doses mais baixas de LT4, na ordem dos 50 ug/dia, para idades superiores a 50 anos, e 12,5 - 25 ug/dia na DCV. Em concordância, estes autores defendem uma monitorização

cuidadosa, com valores - alvo de TSH após o início do tratamento entre 3,0 - 4,0 mUI/L, para doentes entre os 60 e 75 anos, e entre 4 - 6mUI/L em se tratando de doentes com idade superior 75 anos¹.

Em termos de monitorização, a ETA²⁶ propõe que uma vez iniciado o tratamento os pacientes repitam o doseamento de TSH após 8 - 12 semanas, com eventual ajuste de dose se necessário. Para idosos com idade superior a 70 - 75 anos, um intervalo de referência entre 1,0 - 5,0 mUI/L é aceitável. Perante um diagnóstico de dislipidemia é consensual reavaliar o perfil lipídico e ponderar a necessidade de terapia adicional.²⁶

No caso do tratamento ser iniciado pela presença de sintomas, a sua resposta deve ser monitorizada 3 a 4 meses após a normalização da TSH. Caso não se verifique essa melhoria sintomática deve ser ponderada a interrupção terapêutica. Contudo, a persistência do HSC implica uma avaliação semestral durante dois anos e depois anualmente (Fig. 2).²⁶

A toma de LT4 deve ser feita em jejum, já que determinados alimentos (café, soja, papaia, leite), fármacos (anti-ácidos, colestiramina e raloxifeno) e outras condições gastrointestinais interferem com a sua absorção. A terapia combinada de LT4 e liotironina (LT3) não demonstrou benefícios na população idosa.²⁶

Neste momento está em curso o estudo TRUST,²⁸ um grande estudo randomizado e controlado que inclui um total de 3000 doentes e que avaliou, como primeiro *outcome* em 2017, o impacto na qualidade de vida do tratamento com LT4. Os doentes selecionados tinham idade superior

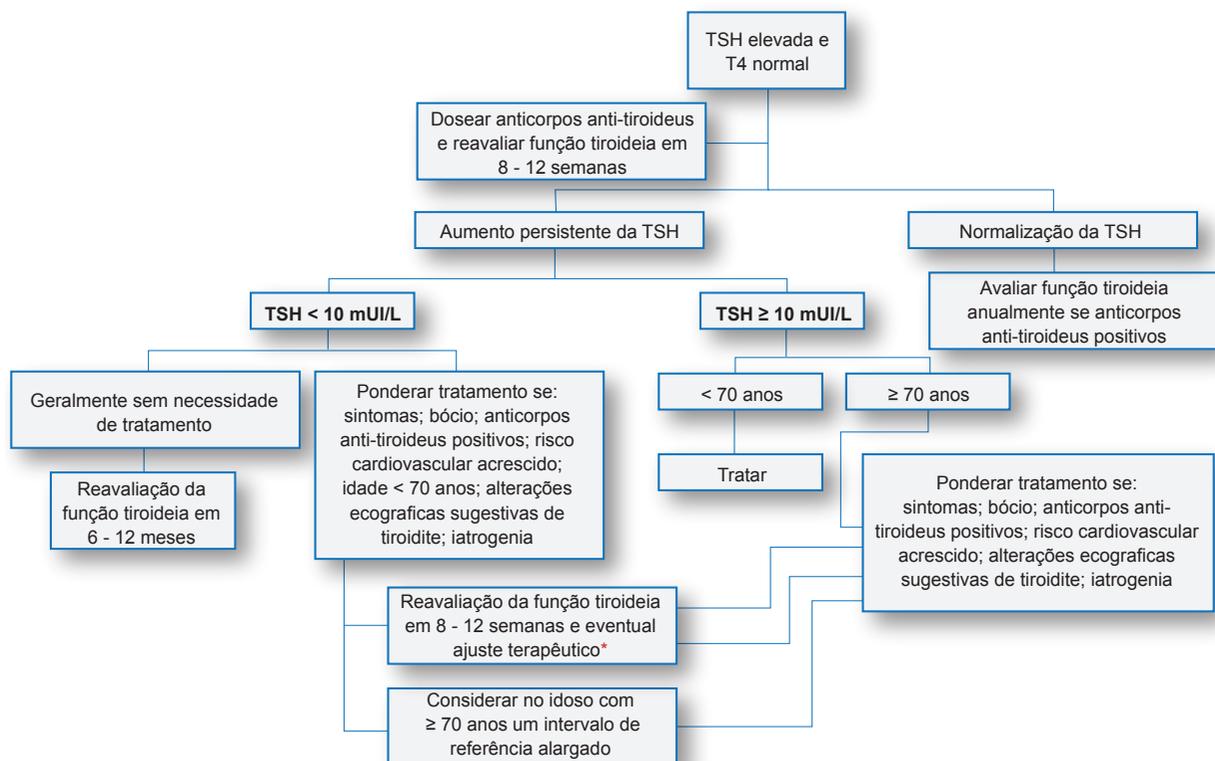


Figura 2 – Algoritmo de tratamento do hipotiroidismo subclínico

* Se tratamento iniciado por sintomas: reavaliação em 3 - 4 meses após normalização da TSH e interrupção terapêutica se ausência de melhoria; se persistência do HSC, monitorização semestral da TSH nos primeiros 2 anos e depois anualmente.

ou igual a 65 anos e apresentavam um valor de TSH médio de 6,4 +- 2,01 mUI/L. Neste estudo não foram observadas diferenças significativas nos scores avaliados em termos de força muscular, rapidez de pensamento, peso corporal ou pressão arterial, concluindo-se assim que a LT4 não apresentava benefícios aparentes nos idosos com HSC, especialmente se assintomáticos ou com disfunção ligeira.² Estes resultados foram observados em ambos os sexos e para os diferentes níveis basais de TSH incluídos no estudo.²⁸ No entanto, os autores referem que não pode ser excluída a possibilidade do tratamento providenciar uma maior proteção cardiovascular. Mais estudos serão necessários, nomeadamente para formas mais severas e sintomáticas de HSC, subgrupos específicos com anticorpos anti-tiroideus positivos, e idosos com idade superior a 80 anos.² Ainda neste estudo, 3 em cada 5 doentes com valores de TSH inicialmente elevados reverteram espontaneamente para eutiroidismo bioquímico durante o período de estudo, tal como observado previamente por outros investigadores.²⁸ Neste seguimento, a ETA relata taxas de regressão espontânea entre 6% a 35% e de progressão para hipotiroidismo clínico na ordem dos 3% a 8%, em doentes idosos não tratados com LT4.²⁶

No que concerne à suplementação de iodo no idoso, a informação disponível é muito escassa. Contudo, a deficiência em iodo é uma problemática a nível mundial e em toda a população.³¹ Em Portugal não existe nenhum estudo até à data nesta faixa etária,³² no entanto estudos realizados noutros países demonstram carência nesta população.^{33,34} O idoso é mais suscetível tanto à sua carência como ao seu consumo excessivo, dadas as alterações tiroideias subjacentes ao envelhecimento.³³ O baixo aporte em iodo está associado a hipotiroidismo pelo que várias medidas têm sido sugeridas em diferentes países, tais como fortificação do sal com iodo e inclusão de sal iodado na confeção de determinados alimentos.³¹ Estas medidas parecem ser suficientes para colmatar as carências na população. Por outro lado, a suplementação no idoso com iodeto de potássio acarreta risco associados à polifarmácia, interações

medicamentosas e adesão à terapêutica. Para além disso, devido aos riscos associados, mesmo em baixas doses é necessária uma monitorização laboratorial apertada.³³

DISCUSSÃO

Os estudos que abordam o impacto clínico do HSC no idoso, nomeadamente na área da patologia cardiovascular, renal, óssea, neuropsiquiátrica e funcional, apresentam muitas limitações que podem justificar a inconsistência dos resultados. Entre estes, são de referir a ausência de reavaliação analítica para exclusão de elevações transitórias da TSH, a definição de diferentes intervalos de referência com valores de TSH não ajustados à idade, assim como um número reduzido de participantes. Não menos importante são as alterações fisiológicas associadas ao processo de envelhecimento e eventuais comorbilidades, que apesar de constituírem fatores de enviesamento dificilmente poderão ser excluídos dos estudos.

Tal como exposto anteriormente relativamente à indefinição do intervalo de referência da TSH, concordamos que há necessidade de o ajustar à idade, nomeadamente na população idosa. Apesar das limitações referidas, parece consensual entre os diferentes autores não existir benefício no tratamento com LT4 para alterações discretas da função tiroideia (4,5 - 7,0 mUI/L), na medida em que, de acordo com o estudo TRUST, 3 em cada 5 doentes com valores de TSH inicialmente elevados apresentaram reversão espontânea, posteriormente. Neste sentido, evita-se a exposição aos riscos inerentes da LT4, na ausência de efeito terapêutico acrescido. Todavia, em situações de positividade para os anticorpos anti-tiroideus e/ou alterações ecográficas sugestivas de tiroidite, ou em caso de iatrogenia, deve ser equacionado um limiar de 4,5 mUI/mL.

Para valores de TSH entre 7,0 e 10,0 mUI/L, a abordagem não está definida, pelo que é importante avaliar caso a caso. A presença de outros fatores, como risco inicial de progressão da doença, doenças cardiovasculares ou outras comorbilidades, condiciona a decisão terapêutica (Tabela 1).

Tabela 1 – Terapêutica com LT4 na população idoso – evidências a favor e contra

A Favor	Contra
1. A função tiroideia não se encontra completamente compensada pelo elevado valor de TSH, e a T4 livre não é 'normal' para o doente.	1. Uma considerável percentagem de doentes não refere melhoria clínica com o tratamento.
2. O HSC pode estar associado com perda de função multiorgânica, que é reversível pela terapêutica.	2. Normalmente a terapêutica é para toda a vida.
3. O HSC pode aumentar o risco de aterosclerose a longo prazo.	3. Se não for bem controlado, o tratamento excessivo pode envolver mais riscos do que benefícios.
4. A terapêutica usualmente não tem complicações e é barata.	4. O risco a longo termo no HSC pode depender de outros fatores de risco e pode ser baixo em alguns subgrupos de doentes.
5. A probabilidade de resolução espontânea é baixa com a maioria dos tipos de HSC.	5. Mais estudos são necessários para determinar precisamente a magnitude das anormalidades clínicas, benefícios e riscos terapêuticos associados.
	6. O HSC é muito comum, ou seja, mais evidência é necessária antes que a terapêutica generalizada esteja recomendada.

Esta prática é válida sobretudo para as idades mais avançadas, acima dos 80 anos. Todavia é prudente, em estudos futuros, esclarecer o limiar cronológico a partir do qual esta abordagem se torna adequada.

Por fim, e no que concerne às doses terapêuticas iniciais, uma atitude cautelosa é a mais viável no idoso, devendo-se optar por doses inicialmente baixas com titulação progressiva.

CONCLUSÃO

Embora com resultados discordantes, a evidência global dos estudos sugere que as consequências do HSC são diferentes nos idosos. Nesta ordem de ideias, a decisão de tratar deve ser individualizada. A seleção criteriosa dos doentes candidatos a tratamento com LT4, assim como a

vigilância apertada, é a melhor abordagem do HSC no idoso.

CONFIDENCIALIDADE DOS DADOS:

Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação de dados.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não terem qualquer conflito de interesse relativamente ao presente artigo.

FONTES DE FINANCIAMENTO

Os autores declaram não ter recebido subsídios ou bolsas para a elaboração do artigo.

REFERÊNCIAS

- Hennessey JV, Espaillet R. Diagnosis and management of subclinical hypothyroidism in elderly adults: a review of the literature. *J Am Geriatr Soc.* 2015;63:1663-73.
- Chaker L, Cappola AR, Mooijart SP, Peeters RP. Clinical aspects of thyroid function during ageing. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6:733-42.
- Fatourechi V. Subclinical hypothyroidism: an update for primary care physicians. *Mayo Clin Proc.* 2009;84:65-71.
- Grossman A, Weiss A, Koren-Morag N, Shimon I, Beloosesky Y, Meyerovitch J. Subclinical thyroid disease and mortality in the elderly: a retrospective cohort study. *Am J Med.* 2016;129:423-30.
- Bowers J, Terrien J, Clerget-Froidevaux MS, Gothié JD, Rozing MP, Westendorp RGJ, et al. Thyroid hormone signaling and homeostasis during aging. *Endocr Rev.* 2013;34:556-89.
- Grossman A, Feldhamer I, Meyerovitch J. Treatment with levothyroxin in subclinical hypothyroidism is associated with increased mortality in the elderly. *Eur J Intern Med.* 2017;S0953-6205:30468-5.
- 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.
- Rodondi N, den Elzen WP, Bauer DC, Cappola AR, Ravzi S, Walsh JP, et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *JAMA.* 2010;304:1365-74.
- Andersen MN, Olsen AM, Madsen JC, Faber J, Torp-Pedersen C, Gislason GH, et al. Levothyroxine substitution in patients with subclinical hypothyroidism and the risk of myocardial infarction and mortality. *PLoS One.* 2015;10:1-17.
- Gencer B, Collet TH, Virgini V, Bauer DC, Gussekloo J, Cappola AR, et al. Subclinical thyroid dysfunction and the risk of heart failure events: an individual participant data analysis from six prospective cohorts. *Circulation.* 2012;126:1-21.
- Chaker L, Baumgartner C, Den Elzen WP, Ikram MA, Blum MR, Collet TH, et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of stroke events and fatal stroke: An individual participant data analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100:2181-91.
- Pearce EN. Update in lipid alterations in subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:326-33.
- Virgini VS, Wijsman LW, Rodondi N, Bauer CD, Kearney PM, Gussekloo J, et al. Subclinical thyroid dysfunction and functional capacity among elderly. *Thyroid.* 2014;24:208-14.
- Meuwese CL, Gussekloo J, de Craen AJ, Dekker FW, den Elzen WP. Thyroid status and renal function in older persons in the general population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:2689-96.
- Roberts L, Pattison H, Roalfe A, Franklyn J. Is subclinical thyroid dysfunction in the elderly associated with depression or cognitive dysfunction? *Ann Intern Med.* 2006;145:573-81.
- Chueire VB, Romaldini JH, Ward LS. Subclinical hypothyroidism increases the risk for depression in the elderly. *Arch Gerontol Geriatr.* 2007;44:21-8.
- Joffe RT, Pearce EN, Hennessey JV, Joseph J, Stern RA. Subclinical hypothyroidism, mood, and cognition in the elderly: a review. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2013;28:111-8.
- Samuels MH. Health status, psychological symptoms, mood, and cognition in L-Thyroxine-treated hypothyroid subjects. *Thyroid.* 2007;17.
- Park YJ, Lee EJ, Lee YJ, Lee SB, Lim S, Lee WW, et al. Subclinical hypothyroidism (SCH) is not associated with metabolic derangement, cognitive impairment, depression or poor quality of life (QoL) in elderly subjects. *Arch Gerontol Geriatr.* 2010;50:e68-73.
- Akintola AA, Jansen SW, van Bodegom D, van der Grond J, Westendorp RG, Craen AJ, et al. Subclinical hypothyroidism and cognitive function in people over 60 years: a systematic review and meta-analysis. *Front Aging Neurosci.* 2015;7.
- Jorde R, Waterloo K, Storhaug H, Nyrnes 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;91:145-53.
- Parle J, Roberts L, Wilson S, Pattison H, Roalfe A, Haque MS, et al. A randomized controlled trial of the effect of thyroxine replacement on cognitive function in community-living elderly subjects with subclinical hypothyroidism: The Birmingham elderly thyroid study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:3623-32.
- Garin MC, Arnold AM, Lee JS, Robbins J, Cappola AR. Subclinical thyroid dysfunction and hip fracture and bone mineral density in older adults: the cardiovascular health study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:2657-64.
- Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum TSH, T4, and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:489-99.
- Spencer CA, Hollowell JG, Kazarosyan M, Braverman LE. National Health and Nutrition Examination Survey III Thyroid-Stimulating Hormone (TSH)-thyroperoxidase antibody relationships demonstrate that TSH upper reference limits may be skewed by occult thyroid dysfunction. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:4236-40.
- Pearce SH, Brabant G, Duntas LH, Monzani F, Preeters RP, Razvi S, et al. 2013 ETA Guideline: management of subclinical Hypothyroidism. *Eur Thyroid J.* 2013;2:215-28.
- Bensenor IM, Olmos RD, Lotufo PA. Hypothyroidism in the elderly: diagnosis and management. *Clin Interv Aging.* 2012;7:97-111.
- Scott DJ, Rodondi N, Kearney PM, Ford I, Westendorp RG, Mooijart SP, et al. Thyroid hormone therapy for older adults with subclinical hypothyroidism. *N Engl J Med.* 2017;376.
- Biondi B, Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocr Rev.* 2008;29:76-131.
- Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanick JL. ATA / AACE Guidelines - Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Am Assoc Clin Endocrinol.* 2012;18:988-1029.
- World Health Organization. Assessment of the iodine deficiency disorders and monitoring their elimination. 2007:1-107.
- Direção-Geral da Saúde. Iodo - importância para a saúde e o papel

- da alimentação. Programa Nacional para a Promoção da Alimentação Saudável. Lisboa: DGS; 2014.
33. Miller JC, MacDonell SO, Gray AR, Reid MR, Barr DJ, Thomson CD, et al. Iodine status of New Zealand elderly residents in long-term residential care. *Nutrients*. 2016;8:11-2.
34. Brantsæter AL, Knutsen HK, Johansen NC, Nyheim KA, Erlund IM, Helle M, et al. Inadequate iodine intake in population groups defined by age, life stage and vegetarian dietary practice in a norwegian convenience sample. *Nutrients*. 2018;10.