



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE COIMBRA

TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM
VISTA A ATRIBUIÇÃO DO GRAU DE MESTRE NO
ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DO MESTRADO
INTEGRADO EM MEDICINA

ANTÓNIO AMADEU VALENTIM GONÇALVES

Hipotiroidismo no Idoso

Artigo de Revisão

Área Científica de Geriatria

Trabalho realizado sobre a orientação de:

Prof. Doutor Manuel Teixeira Veríssimo

Janeiro/2014

Agradecimentos:

Gostaria de agradecer ao Sr. Professor Doutor Manuel Veríssimo pela disponibilidade e orientação fornecidas para a realização deste trabalho.

	Pág.
ÍNDICE	
1. INTRODUÇÃO E IDENTIFICAÇÃO DO TEMA A ESTUDAR	9
2. METODOLOGIA	17
3. RESULTADOS	18
4. DISCUSSÃO E INTERPRETAÇÃO DOS RESULTADOS	60
5. CONCLUSÕES	76
6. BIBLIOGRAFIA	79

Siglas:

HT-SC – hipotiroidismo subclínico;

HT-C – hipotiroidismo clínico;

Lt-Na – Levotiroxina sódica;

THST – Terapêutica hormonal de substituição com Tiroxina;

T_{4t} – T₄ total;

T_{4l} – T₄ livre;

T_{3t} – T₃ total;

T_{3l} – T₃ livre;

CV – Cardiovascular;

RCT – *Randomized Controlled Trial*;

TPOA_b – Anticorpos antiperoxidase;

Resumo:

Introdução: As doenças da tireoide são muito prevalentes, ocorrendo mais frequentemente em mulheres idosas. Como os sintomas associados à disfunção tireoideia são semelhantes aos que ocorrem no envelhecimento, bons métodos de diagnóstico para o hipotireoidismo clínico e subclínico são cruciais em idosos. Enquanto a evidência científica é clara na indicação para tratamento no hipotireoidismo clínico, a indicação para tratamento no hipotireoidismo subclínico deve ser revista, especialmente na população geriátrica.

Objetivo: O objetivo desta revisão científica é analisar se o hipotireoidismo tem sido abordado de acordo com a evidência científica atual para a população geriátrica. Como a maioria das dúvidas se prendem com o benefício em tratar o hipotireoidismo subclínico, foi efetuada uma extensa revisão de associações entre o hipotireoidismo subclínico e mortalidade, qualidade de vida, reversão sintomática, doença cardiovascular, mobilidade funcional, função cognitiva, depressão, entre outras.

Resultados: A terapêutica hormonal substitutiva recomendada no hipotireoidismo é a levotiroxina sódica. A dose inicial de substituição deve ser inferior na suspeita de doença cardíaca concomitante. O maior risco da terapêutica com levotiroxina sódica é a sobredosagem, havendo como efeitos adversos possíveis a ansiedade, fraqueza muscular, osteoporose e fibrilhação auricular.

Os resultados para a associação na população geriátrica entre o hipotireoidismo subclínico e mortalidade total, progressão para hipotireoidismo clínico, doença cardiovascular, dislipidemia, mobilidade funcional, função cognitiva, depressão e qualidade de vida são variáveis entre vários estudos. Esta variação nos resultados pode refletir diferenças nos participantes – idade, sexo, valores de TSH ou doença cardiovascular pré-existente.

Contudo, os resultados sugeriram que o hipotireoidismo subclínico não parece associado com alterações metabólicas e neuropsiquiátricas nos indivíduos mais idosos dos

idosos, não dando suporte científico a uma diminuição do limite superior de referência da normalidade do TSH ou a uma diminuição do valor ótimo a atingir de TSH com a terapêutica hormonal de substituição, como *guidelines* anteriores recomendaram.

Apenas um estudo recente indicou que o rastreio do hipotireoidismo pode ser útil, com aproximadamente 1% dos indivíduos rastreados a obterem uma melhoria na qualidade de vida.

No entanto, o hipotireoidismo subclínico foi associado a um aumento do risco de eventos coronários e de mortalidade por causas cardiovasculares nos indivíduos com valores superiores de TSH, particularmente quando a concentração de TSH era superior a 10mU/L.

Conclusão: Em doentes com um elevado risco de progressão para hipotireoidismo clínico, uma monitorização apertada da função tiroideia pode ser a melhor opção, sendo razoável não recomendar o rastreio da doença tiroideia em indivíduos idosos assintomáticos.

Palavras-Chave:

Hipotireoidismo subclínico; Hipotireoidismo clínico; Envelhecimento; Diagnóstico; Terapêutica Hormonal de Substituição com Tiroxina; Doença Cardíaca;

Abstract:

Introduction: Thyroid disorders are highly prevalent, occurring most frequently in aging women. Thyroid-associated symptoms are very similar to symptoms of the aging process; thus, improved methods for diagnosing overt and subclinical hypothyroidism in elderly people are crucial. There is no doubt about the indication for treatment of overt hypothyroidism, but indications for treatment of subclinical disease should be revised, especially in old people.

Objective: The aim of this study was to analyze how the hypothyroidism is being managed in elderly people. Since there are more doubts in the treatment of subclinical hypothyroidism, I performed an extended revision of the associations between subclinical hypothyroidism and mortality, life satisfaction, symptoms, cardiovascular disease, lipid abnormalities, functional mobility, cognitive function, depression and others.

Results: The recommended and appropriate replacement therapy for hypothyroidism is levothyroxine sodium. The initial replacement dose should be low if heart disease is suspected. The major risk of levothyroxine sodium therapy is over-replacement, with anxiety, muscle wasting, osteoporosis and atrial fibrillation as adverse effects.

Data regarding the association in old people between subclinical hypothyroidism and total mortality, progression to overt hypothyroidism, cardiovascular disease, abnormalities in serum cholesterol or triglyceride levels, functional mobility, cognitive function, depression and quality of life were conflicting among large prospective cohort studies. This might reflect differences in participants – age, sex, thyroid-stimulating hormone levels, or preexisting cardiovascular disease.

However, the findings may suggest that subclinical hypothyroidism does not appear to be associated with metabolic and neuropsychiatric derangement in the oldest old subjects, giving no support to decrease the upper reference limit for TSH or to lower the optimal TSH target in levothyroxine treatment in older adults, as recommended in previous guidelines.

Only one recent study indicated that screening for hypothyroidism would be worthwhile with approximately 1% of people screened with an improvement in quality of life.

Nonetheless, subclinical hypothyroidism is associated with an increased risk of coronary heart disease events and coronary heart mortality in those with higher TSH levels, particularly in those with a TSH concentration of 10mU/L or greater.

Conclusion: In patients with a high risk of progression to overt disease, close monitoring of thyroid function could be the best option and it is reasonable to recommend against screening for thyroid disease in asymptomatic elderly individuals.

Key words:

Subclinical hypothyroidism; Clinical hypothyroidism; Elderly Patients; Diagnosis; Hormonal Substitution Therapy with Levotiroxine ; Cardiac Disease;

Introdução:

Envelhecer tem sido descrito como uma mudança geneticamente programada, lentamente progressiva e irreversível envolvendo perda celular e eventos de substituição e adaptação a estes [1].

Identificar as mudanças associadas com o envelhecimento é uma tarefa desafiante, já que os mecanismos não se encontram bem definidos e há várias doenças que podem influenciar este processo, assim como o envelhecimento pode influenciar a progressão da doença.

Definiu-se envelhecimento primário como o efeito causado pelo tempo na função celular e envelhecimento secundário como o efeito causado pelas doenças no envelhecimento. Esta distinção não é perfeita, já que o efeito do envelhecimento na progressão de doenças não é claro [2].

Embora haja algum trabalho feito, o processo e a fisiologia do envelhecimento e o seu efeito na função do eixo hipotálamo-hipófise-tiroide ainda não se encontra completamente caracterizado. Para analisar estas alterações, serão abordadas as alterações que têm sido descritas no eixo hipotálamo-hipófise-tiroide ao longo do envelhecimento.

A doença tiroideia nos idosos pode surgir sem sintomas e sinais clássicos. Para além disso, sintomas não-específicos podem surgir no idoso, sendo comuns mesmo na ausência de qualquer lesão tiroideia, incluindo fadiga, perda de motivação, anorexia, perda de peso, depressão, incapacidade de *thrive* e dificuldades de concentração [3]. Estes sintomas não específicos frequentemente confundem os clínicos, que os podem interpretar incorretamente como sendo relacionados com a função tiroideia, sendo que nas últimas décadas o decréscimo na função tiroideia era assinalado como uma das características do envelhecimento.

A interpretação dos testes de função tiroideia são também um desafio já que não é fácil diferenciar alterações fisiológicas devidas à idade, de alterações secundárias por doenças

crônicas ou medicamentos [2]. Com a melhoria nos testes bioquímicos e o aumento do número de indivíduos assintomáticos sujeitos a análises sanguíneas, as doenças tiroideias subclínicas tornaram-se a causa mais frequente de patologia na tiróide, sendo 2-5 vezes mais frequentes que as doenças clínicas [4].

A) Redução da mortalidade a longo prazo
B) Prevenção da progressão para hipotiroidismo clínico (HT-C)
C) Reversão de sintomas de hipotiroidismo
D) Prevenção do surgimento de eventos de doença isquêmica cardíaca
E) Prevenção do surgimento de insuficiência cardíaca
F) Controlo dos valores de lípidos séricos
G) Prevenção do surgimento de anemia
H) Relação entre HT-SC e AVCs
I) Prevenção da sarcopenia e consequente perda de mobilidade no idoso
J) Prevenção do surgimento de fraturas osteoporóticas
K) Prevenção e reversão da disfunção cognitiva
L) Prevenção do surgimento de depressão
M) Melhorar a qualidade de vida dos doentes
N) Outras associações

Tabela 1 – Potenciais benefícios da THST no HT-SC

De acordo com a minha pesquisa, vários potenciais benefícios foram teorizados para a Terapêutica Hormonal de Substituição com Tiroxina (THST) no hipotiroidismo subclínico (HT-SC) (Tabela 1).

A sugestão de várias relações teóricas benéficas com o tratamento do HT-SC levou várias associações internacionais a recomendarem o rastreio da população [5]:

- Em 1996, a *American College of Pathologists* recomendava o rastreio em mulheres com mais de 50 anos com um ou mais sintomas gerais [6];
- Em 1998, a *American College of Physicians* recomendava o rastreio em pessoas com mais de 50 anos com queixas não-específicas [7];
- Em 2002, a *American Association of Clinical Endocrinologists* e a *American Academy of Family Physicians* recomendavam o rastreio em doentes idosos, em especial nas mulheres [8];

Estas recomendações levaram o *American Institute of Medicine* a avaliar a possibilidade de rastrear os valores de TSH em toda a população abrangida pelo *Medicare*. Depois de realizar uma análise custo-benefício, chegou-se à conclusão que não havia

vantagens em se realizar este rastreio, e como tal, não deveria ser oferecido como um benefício da *Medicare* [9].

Uma conclusão semelhante contra o rastreio do hipotireoidismo não severo na população idosa foi obtida por um painel de especialistas patrocinados pelas três maiores sociedades profissionais americanas ligadas a esta área (*American Thyroid Association, The American Association of Clinical Endocrinologists* e a *Endocrine Society*), publicado em Janeiro de 2004 [10]. Esta publicação chegou mais longe e recomendou contra o tratamento de rotina do HT-SC, levando as sociedades que patrocinaram o estudo, a colocar de lado o seu apoio ao rastreio da população em geral [10]. Outras instituições recomendaram contra o rastreio nos adultos e idosos:

- *British Royal College of Physicians* [11];

- *US Preventive Service Task Force* [12];

De sete *Randomized Controlled Trials* (RCT) com THST em pessoas com elevação da TSH, três reportaram melhoria sintomática [13-15], enquanto quatro não [16-19]. Uma meta-análise destes RCTs não encontrou nenhum efeito estatisticamente significativo [20].

Para esclarecer se o rastreio do HT-SC deve ser recomendado/não recomendado será analisado neste artigo um RCT realizado em 2010 [21], que traz informações relevantes para a melhor compreensão desta situação.

Um dos argumentos usados a favor da detecção ativa e tratamento do HT-SC, prende-se com a disfunção tiroideia poder direta ou indiretamente atuar no processo de envelhecimento e/ou na patogénese de várias doenças idade-dependentes, com particular relevo para a aterosclerose [22].

As hormonas tiroideias têm um efeito profundo no coração e vasculatura periférica. Os efeitos no coração são principalmente mediados pela T_3 , já que os miócitos não têm atividade de deiodinase. Através de um recetor nuclear, a T_3 consegue controlar a expressão de

importantes genes reguladores e estruturais, mediando o aumento da função contrátil do coração e da sua capacidade de dilatação na fase diastólica [23]. A diminuição da resistência vascular periférica, deve-se a uma ação genômica e não-genômica nas células musculares lisas vasculares, incluindo o aumento de atividade da NO sintetase e o aumento da expressão de adrenomedulina. Esta diminuição na resistência vascular periférica ativa o sistema renina-angiotensina-aldosterona, provocando um aumento do volume intravascular [24].

Vários estudos têm sugerido uma prevalência superior de doença coronária no HT-SC, mas nenhum consenso foi atingido até agora. Os resultados apresentados nesta área focam-se apenas em estudos epidemiológicos de grande dimensão [25], e em particular numa meta-análise conduzida para avaliar a relação entre HT-SC e o surgimento de eventos cardiovasculares (CVs) [26].

O objetivo da terapêutica com T₄ em doentes com hipotiroidismo é de restaurar a taxa metabólica basal. Em alguns doentes, contudo, o aumento da necessidade de trabalho do coração, pode desmascarar uma doença cardíaca isquémica pré-existente compensada [27]. Assim, o início da THST pode trazer efeitos adversos especialmente em idosos e pessoas com doença coronária subjacente. Saber como tratar corretamente estes doentes tem assim uma inegável importância, e será analisada neste trabalho [28].

Enquanto que a associação entre dislipidémias e HT-C está bem documentada [29], o papel do HT-SC permanece por definir [25]. Embora alguns estudos epidemiológicos tenham encontrado uma frequência mais elevada de doenças cardiovasculares em indivíduos com hipotiroidismo subclínico, estes não demonstraram necessariamente o aumento dos níveis séricos lipídicos concomitantes [30]. Se a associação entre doenças CVs e HT-SC existir, poderá dever-se não só à dislipidémia, mas também a fatores de risco menos tradicionais como a elevação da PCR, homocisteína e Lp(a) [31].

A anemia é uma condição comum em idosos e pode ter múltiplas etiologias, incluindo deficiências nutricionais e doenças crônicas [32]. No entanto, a causa de aproximadamente um terço dos casos permanece inexplicada [33].

A anemia é diagnosticada em 23-60% dos doentes com hipotireoidismo [34], sendo na maioria destes casos reversível com o THST. Embora seja uma achado comum em jovens e adultos com hipotireoidismo, não houveram ainda estudos sistemáticos que mostrassem qualquer associação entre anemia e hipotireoidismo em idosos e, por isso, nenhuma conclusão pode ser retirada sobre a necessidade de proceder ao rastreio de hipotireoidismo em idosos com anemia [33].

A capacidade de mobilização funcional é considerado um marcador de saúde muito importante, e está relacionado com futuros problemas de saúde nos idosos [35].

O músculo-esquelético é um órgão alvo da ação das hormonas tiroideias, surgindo défices neuromusculares no hipotireoidismo. Contudo, a associação entre diminuição da massa muscular e força nos idosos com HT-SC não foi reportada. Como tal, irá ser abordado nesta revisão a prevalência de sarcopenia, força muscular e qualidade de vida num grupo de indivíduos com HT-SC com idade superior a 65 anos, bem como a relação entre o HT-SC e a capacidade de mobilidade funcional [36].

Em relação ao risco de fraturas osteoporóticas, o hipertireoidismo clínico é há muito tempo reconhecido como um fator de risco para fraturas osteoporóticas em mulheres idosas [37]. Contudo a relação destas fraturas com HT-SC e hipertireoidismo subclínico é desconhecida [38]. Alguns estudos biológicos demonstram que a ausência de função das hormonas tiroideias pode diminuir a formação de osso, diminuir o turnover ósseo e levar a fragilidade óssea [39].

Nos resultados está incluído um estudo que pretende determinar se o hipertireoidismo subclínico e o HT-SC são fatores de risco para subsequente fratura da anca no homem e mulher, bem como o risco associado entre fraturas e a THST.

Tal como a capacidade de mobilidade funcional e a depressão, a disfunção cognitiva é um comum e reconhecido fator de relevo na saúde pública, com especial incidência nos idosos, já que mais de 16,8% dos idosos tem alterações cognitivas suficientes para impedir a realização de atividades da vida diária (AVDs), mesmo não sendo associados a um diagnóstico formal de demência [40]. Os impactos do HT-C nas funções metabólicas e neuropsiquiátricas estão relativamente bem documentadas [41]. Na verdade, alguns estudos com imagens funcionais por ressonância magnética (RM) sugeriram defeitos cognitivos reversíveis no hipotireoidismo [42]. Contudo, a extensão deste problema para os doentes com HT-SC não é clara, assim como não é claro a reversão destas situações com o uso de terapêutica [43]. Como a melhoria na função cognitiva em idosos pode ser um fator decisivo na manutenção da sua independência, é importante determinar se o THST confere algum benefício cognitivo [44].

Pelo menos, 6-8% dos doentes em cuidados primários cumprem, em algum momento, os critérios para depressão major [45].

A sobreposição de sintomas entre hipotireoidismo e depressão dificulta a clarificação da relação entre estas duas patologias, já que doentes com hipotireoidismo ou depressão podem ter fadiga, perda de força, disforia, atraso psicomotor, diminuição do apetite, alterações de peso e alterações no sono. Num doente com anormal função tiroideia que experimenta alguns destes sintomas deve-se exclusivamente ao hipotireoidismo, ou pode ser acompanhado de depressão clínica como um distinto ou conseqüente diagnóstico? [46]

Resumindo, alguns argumentos foram apontadas a favor e contra a THST no HT-SC (Tabela 2 - [47]).

A favor:

1. A função tiroideia não se encontra completamente compensada pelo elevado valor de TSH, e a T₄ livre (T₄l) não é “normal” para o doente;
2. O HT-SC pode estar associado com perda de função multiorgânica, que é reversível pela terapêutica;
3. O HT-SC pode aumentar o risco de aterosclerose a longo prazo;
4. A terapêutica usualmente não tem complicações e é barata;
5. A probabilidade de resolução espontânea é baixa com a maioria dos tipos de HT-SC;

Contra:

1. Uma considerável percentagem de doentes não refere melhoria clínica com o tratamento.
2. Normalmente a terapêutica é para toda a vida.
3. Se não for bem controlado, o tratamento excessivo pode envolver mais riscos do que benefícios.
4. O risco a longo termo no HT-SC pode depender de outros fatores de risco e pode ser baixo em alguns subgrupos de doentes.
5. Mais estudos são necessários para determinar precisamente a magnitude das anormalidades clínicas, benefícios e riscos terapêuticos associados.
6. O HT-SC é muito comum, ou seja, mais evidência é necessária antes que a terapêutica generalizada esteja recomendada.

Tabela 2 - Argumentos a favor e contra a THST no hipotiroidismo subclínico

O objetivo deste artigo é providenciar evidência científica atualizada, de forma a atuar corretamente perante um idoso com hipotireoidismo, tendo presente que se trata não só da competência de um médico especialista, mas também de um médico geral.

Material e Métodos:

Para elaborar este artigo de revisão, realizou-se uma pesquisa nas bases de dados *Pubmed/MedLine* recorrendo ao serviço de pesquisa da biblioteca do CHUC (Centro Hospitalar Universitário de Coimbra), com a utilização de palavras-chave - Hipotiroidismo no idoso. A pesquisa inicial incluía artigos publicados em inglês ou português entre Janeiro de 2004 a Fevereiro de 2013.

Foi fornecida uma listagem de artigos (contendo título, *abstract*, autores, datas e revistas onde foram publicados), e de seguida foram selecionados em função da atualidade da publicação e da potencial relevância para o fim em causa.

Mais tarde foi realizada uma pesquisa na internet nas páginas das várias sociedades de endocrinologia e geriatria, algumas referências de artigos que tinha lido anteriormente e atualizada a pesquisa até Outubro de 2013.

O presente artigo de revisão foi redigido com recurso à literatura publicada até ao momento, e as fontes de informação utilizadas encontram-se devidamente referenciadas.

Resultados:

Várias alterações acontecem nas hormonas tiroideias durante o envelhecimento, sendo que genericamente, a TSH diminui em idosos saudáveis, a T₃ total (T_{3t}) e T₃ livre (T_{3l}) diminuem claramente com o aumento da idade, enquanto a T₄ total (T_{4t}) e a T₄ livre (T_{4l}) mantêm-se inalteráveis [22]. A T₃ reversa (rT₃), um metabolito inativo da T₄ parece aumentar com a idade [48].

Numa população geriátrica cuidadosamente selecionada (indivíduos centenários comparados a indivíduos entre os 65-80 anos), a função tiroideia encontrava-se bem preservada até à oitava década de vida [49], embora a T_{3l} e TSH fossem significativamente inferiores com o avançar da idade [31].

As concentrações baixas de TSH, resultam em clara diminuição da T_{3t} e T_{3l}, enquanto que a redução da secreção de T₄ e da degradação periférica de T₄ não resulta em mudanças na concentração de T_{4t} e T_{4l} [50, 51].

A evidência sugere que há diminuição da resposta hipotalâmica e da hipófise na regulação do eixo hipotálamo-hipófise-tiroide com a idade. Vários grupos concordaram que indivíduos de todas as idades respondem a estimulação com TRH, mas as pessoas idosas respondem menos [52]. A modulação circadiana da secreção de TSH foi encontrada preservada até à oitava década de vida, embora provavelmente a um nível inferior na população idosa, e perdida posteriormente [52].

Um estudo de 2005 confirma a elevação da rT₃ sérica com a idade, enquanto a TSH e a T_{4l} não tiveram relações estatisticamente significativas. Houve uma tendência para o aumento da tireoglobulina (TBG), para a diminuição dos níveis de T₃ e, embora os níveis de T_{4t} tenham sido positivamente relacionados com a idade, nenhum dos indivíduos tinha níveis de T₄ acima do normal para indivíduos saudáveis [53].

Uma relação estatisticamente significativa foi estabelecida entre o diagnóstico de hipertireoidismo subclínico e o aumento do número de doenças, não havendo essa relação em indivíduos com HT-SC e eutiroideos [53].

Os indivíduos com critérios bioquímicos para Síndrome de T_3 reduzido (T_3 diminuído, T_4 normal ou baixo, TSH normal ou baixo e T_3 reversa aumentada [2]) eram estatisticamente mais velhos que aqueles com T_3 normal e sem elevação do rT_3 . Para além disso, estes indivíduos tinham significativamente mais doenças, sarcopenia e menor força muscular que o grupo sem elevação de rT_3 , relação que se manteve após ajuste para a idade. Após ajuste para as doenças concomitantes, a força das relações tornou-se um pouco inferior, mas ainda se mantinha estatisticamente significativa [53].

Os valores hormonais normais encontram-se na Tabela 3:

<u>Valores Normais</u>		
	SI	Convencionais
TSH	0,5-4,7mU\L	0,5-4,7mU\L
T_4 total	58-140mmol\L	4,5-10,9 mcg\dL
T_3 total	0,92-2,78mmol\L	60-181ng\dL
T_4 livre	10,3-35pmol\L	0,8-2,7 ng\dL
T_3 livre	0,22-6,78pmol\L	1,4-4,4 pg\ml

Tabela 3 – Valores normais das hormonas tiroideias

Incidência:

O hipotireoidismo é uma doença comum em todas as populações, com algumas diferenças epidemiológicas a deverem-se a fatores genéticos e ambientais.

Alguns estudos apontam que aos 90 anos de idade, o risco de durante a vida se ter o diagnóstico de HT-C varia aproximadamente entre 6,4% nas mulheres e 3,4% nos homens [47]. O hipotireoidismo é mais frequente no sexo feminino e a maioria dos casos são diagnosticados na população geriátrica [54].

Na população geriátrica está reportado uma prevalência clínica elevada de 1,6% [55]. Um estudo epidemiológico realizado no Brasil em 2011 demonstrou prevalências superiores de HT-C na população geriátrica, com 5,9% em mulheres e 5,4% em homens [56].

Um estudo baseado na população escocesa reportou uma incidência de 300 novos casos de hipotireoidismo por cada 100.000 habitantes/ano [57], contrastando com outro estudo baseado na população dinamarquesa que reportou uma incidência de 33 novos casos de hipotireoidismo por cada 100.000 habitantes/ano [54].

Uma hipótese levantada seria que o consumo de iodo é superior na Escócia em relação ao consumo na Dinamarca. Esta hipótese é confirmada por outro estudo baseado na população islandesa (com relativamente elevado consumo de iodo) que demonstrou uma elevação de TSH na população geriátrica em 20% das mulheres e 8% dos homens, enquanto que na população geriátrica dinamarquesa (com relativamente baixo consumo de iodo) a elevação da TSH estava presente em apenas 5% das mulheres e em 3% dos homens [54, 58]. Contudo, a percentagem da população a receber THST é superior aos valores anteriores, já que alguns doentes com HT-SC, hipotireoidismo pós-ablação e pós-tireoidectomia encontram-se a receber THST [47].

A prevalência de indivíduos com HT-SC varia entre 3,4-21%, como reportado em vários *cohorts* baseados em populações geriátricas [30, 56, 59-63].

A prevalência de indivíduos com anticorpos antiperoxidase (TPOA_b) positivos mostrou resultados similares em vários estudos na população geriátrica (11,9% [62], 10,4% [61], 10,7% em mulheres e 9,2% em homens [56]).

Etiologia:

Tiroidite auto-imune:

Como em indivíduos jovens, a tiroidite auto-imune é a causa mais comum de hipotireoidismo em idosos [47].

Na população geriátrica, a infiltração linfocítica da glândula tiroideia é encontrada em aproximadamente 50% das mulheres caucasianas autopsiadas [64]. Nesta mesma população, anticorpos antiperoxidase (TPO) ou antitireoglobulina (TG) podem ser encontrados em análises sanguíneas de aproximadamente 30% das mulheres e 10% dos homens [65]. Estes valores são superiores numa população caucasiana em relação à população japonesa ou de raça negra americana[47].

Contudo, a importância patogénica destes marcadores de tiroidite auto-imune, será reduzida na população geriátrica, já que a transição de eutireoidismo para hipotireoidismo por etiologia auto-imune é um processo gradual que pode durar anos, ao contrário da transição para hipertireoidismo [66].

Deficiência e excesso de consumo de iodo:

O défice severo de iodo é uma causa clássica de hipotireoidismo. Contudo, a implementação de programas nacionais de suplementação de iodo guiadas pela *International Council for the Control of Iodine Deficiency Disorders*, a *WHO* e a *United Nations Children's Fund* tornou-a uma causa rara de hipotireoidismo [47].

O consumo diário de iodo recomendado é de 150µg [47]. Cerca de 90% do iodo é excretado na urina, correspondendo a uma excreção de 135µg na urina das 24 horas [67]. Contudo, um consumo diário de 25-130µg não irá levar a um aumento da incidência de hipotireoidismo na população. Pelo contrário, poderá estar associado com o surgimento de bócio endémico e hipertireoidismo causado por nódulos tiroideus autónomos [68].

O consumo excessivo de iodo (entre 500-1000µg/dia) induz alguma supressão da função tiroideia em indivíduos normais [69], sendo que a glândula tiroide afetada por auto-imunidade é mais sensível a este efeito inibitório do iodo, e a progressão de eutiroidismo para hipotiroidismo clínico pode ocorrer [69]. Como algum grau de tiroidite auto-imune é comum em sujeitos idosos, o consumo excessivo de iodo deve ser desencorajado [47].

Estes resultados demonstram a necessidade de proceder a uma monitorização apertada do consumo de iodo, em especial na população geriátrica, mantendo valores próximos dos 150µg diários [47].

A nodularidade da tiroide aumenta com a idade, sendo que nódulos palpáveis são encontrados em 5% dos doentes aos 60 anos, mas estudos de autópsias revelam que 90% das mulheres acima dos 70 anos e 60% dos homens acima dos 80 anos têm pelo menos um nódulo tiroideu [22]. O risco de malignização em nódulos frios e únicos é de aproximadamente 10%, mas é superior em homens acima dos 70 anos [70].

Hipotiroidismo pós-ablação:

Os indivíduos tratados com tireoidectomia e elevada dose de iodo radioativo por carcinoma da tiroide desenvolvem hipotiroidismo.

A incidência de carcinoma da tiroide difere consideravelmente entre algumas áreas, sugerindo um efeito conjunto do ambiente, e é mais frequente nos indivíduos idosos. Como o prognóstico a longo prazo destes indivíduos é favorável, a terapêutica e o controlo do hipotiroidismo são bastantes comuns após carcinoma da tiroide [47].

Após doença de Graves, a frequência de hipotiroidismo depende da escolha terapêutica, sendo que o uso de iodo radioativo envolve um risco considerável [47]. No passado, foi advogado o uso de doses ablativas de I₁₃₁, considerando-se cura clínica a transformação em hipotiroidismo. Contudo, um uso mais controlado de I₁₃₁, de forma a transformar o hipertiroidismo em eutiroidismo, induz hipotiroidismo imediato em apenas 10-

20% dos casos [71], seguindo-se um aumento gradual na prevalência até 75% após 10 anos de observação [71]. O mecanismo associa-se provavelmente a uma redução da capacidade das células tiroideias se multiplicarem devido ao uso de radiação, a que acresce algum grau de tiroidite auto-imune presente nestes doentes. A percentagem de doentes que desenvolvem hipotiroidismo após o uso de fármacos anti-tiroideus é inferior [71].

O risco de desenvolver hipotiroidismo após terapêutica radioativa de bócio multinodular tóxico ou não tóxico e adenoma solitário tóxico é inferior à da doença de Graves. Estima-se que possa atingir os 20-40% após 10 anos do tratamento dependendo do tipo de bócio tratado e da dose de iodo radioativo utilizada [47].

A análise anterior reforça a importância da função tiroideia ser investigada, no mínimo uma vez por ano, em doentes idosos com (Tabela 4 - [47]):

- Diagnóstico anterior de doença de Graves;
- Tratamento com iodo radioativo anterior;
- Cirurgia tiroideia anterior;
- Tratamento com radioterapia externa no pescoço;

Tabela 4 – Fatores que obrigam a investigar a função tiroideia em idosos

Hipotiroidismo induzido por fármacos:

Vários fármacos podem interferir com a função tiroideia, especialmente em indivíduos com tiroidite auto-imune. Além do hipotiroidismo causado pelo tratamento excessivo do hipertiroidismo usando fármacos bloqueadores da função tiroideia, três tipos de fármacos são comumente associados com o surgimento de hipotiroidismo em idosos: Amiodarona [72], citocinas [73] e Lítio [74].

A Amiodarona é um anti-arritmico de classe III usado no tratamento de doentes com fibrilhação auricular e outras arritmias, muito comuns em idosos. Como contém iodo, a

Amiodarona interfere com a ação e metabolismo das hormonas tiroideias de diversas maneiras [72]. A terapêutica com Amiodarona é normalmente seguida por um aumento moderado dos níveis de T₄ sérica, um ligeiro aumento dos níveis de TSH e uma diminuição ligeira dos níveis de T₃ sérica, tendo sido reportado hipotiroidismo em 32-38% dos idosos medicados com Amiodarona [75]. Contudo, resultados de um estudo em idosos com hipotiroidismo induzido pela medicação com Amiodarona indicam que em idosos com história de doença cardíaca, a THST parece só ser necessária naqueles com sintomas de hipotiroidismo severos [76].

O Lítio tem um mecanismo semelhante ao do excesso de Iodo, inibindo os processos envolvidos na secreção das hormonas tiroideias. Em indivíduos medicados com Lítio, estima-se que 5-10% desenvolvam hipotiroidismo, sendo superior em doentes com anticorpos tiroideus circulantes [74].

O Interferão-alfa utilizado no tratamento da Hepatite C é seguido de hipotiroidismo em 5-10% dos casos. O risco calculado para o desenvolvimento de hipotiroidismo foi quatro vezes superior em mulheres e em indivíduos com anticorpos tiroideus circulantes pré-tratamento [73].

Em doentes idosos com hipotiroidismo incorretamente tratado, o metabolismo e excreção de alguns fármacos encontram-se retardados, o que pode levar a uma superior acumulação com efeitos adversos. São exemplos a insulina, vitamina K, morfina, digoxina e esteróides. Por isso, uma história farmacológica completa é fulcral na avaliação da disfunção tiroideia em indivíduos idosos [2].

Hipotiroidismo Secundário (Central):

Em indivíduos com o eixo hipotálamo-hipófise-tiroide intacto, um mecanismo de feedback negativo controla o metabolismo da glândula tiroide. A hipófise serve como biossensor dos níveis de hormonas da tiroide e regula os valores de TSH de acordo com o

feedback dos níveis de T₄l e T₃l. A diminuição da produção de T₄ e T₃ estimula a secreção de TSH[5]. Contudo, este sistema de controlo tem um tempo de resposta relativamente lento e durante períodos de desequilíbrio, como no início do hipotiroidismo, é possível encontrar alguma discordância entre os valores plasmáticos de T₄l e os de TSH [5].

O hipotiroidismo central é raro, com uma incidência aproximada de 5 casos por milhão de pessoas, sendo que a maioria dos casos são diagnosticados na evolução pré ou pós-terapêutica de doentes com doença hipofisária [77].

Hipotiroidismo transitório:

Antes de iniciar a THST no hipotiroidismo, é fulcral excluir a possibilidade de hipotiroidismo transitório. Várias causas são possíveis: Tiroidite subaguda, tiroidite silenciosa, recuperação de doença tiroideia severa, follow-up de tiroidectomia subtotal, follow-up de terapêutica radioativa com Iodo, tratamento com Lítio, deficiência severa em Iodo, Insuficiência adrenal e cessação de THST, bem como as *non-thyroidal-illness* (NTI) [47].

Nestes casos, a THST por alguns meses pode estar indicada [78].

Hipotiroidismo subclínico (HT-SC):

A bioquímica e a clínica do espectro do hipotiroidismo é bastante abrangente, sendo que o grau mais ligeiro de anormalidade bioquímica corresponde a uma elevação da TSH sérica com T₄l dentro dos parâmetros de normalidade laboratorial [47]. O HT-SC é muito comum nos idosos, mas a sua prevalência difere entre populações. Esta diferença pode ser devida a diferenças genéticas na suscetibilidade de desenvolvimento de auto-imunidade tiroideia e no nível de consumo de iodo já que o HT-SC é mais comum em países com elevado consumo de iodo [68].

Para um correto diagnóstico diferencial de HT-SC é necessário incluir várias hipóteses diagnósticas (Tabela 5 - [79]):

Tiroidite de Hashimoto;
Medicação atual e prévia;
Recuperação de tiroidite subaguda;
Resistência à TSH;
Mutação germinativa do recetor de TSH; Resistência à tiroxina;
Tumor hipofisário produtor de TSH;
Efeitos da terapêutica radioativa com iodo; Cirurgia à tiroide;

Tabela 5 – Diagnósticos diferenciais do HT-SC

Diagnóstico:

Os sintomas e sinais clínicos de hipotiroidismo podem ser muito claros num doente, mas muitos desses sintomas e sinais podem estar presentes em indivíduos idosos eutiroideos [63]. A distinção faz-se pela boa resposta na fadiga, intolerância ao frio, pele seca, obstipação, aumento de peso, artralgias, mialgias, depressão, alopecia, dispneia e edema causadas por hipotiroidismo com a THST, enquanto que não haverá qualquer efeito (à parte do efeito placebo) em indivíduos eutiroideos [80].

Podem também haver alterações bioquímicas como hiponatremia, anemia e hipercolesterolemia, mas estes dados são normalmente encontrados em idosos com outras comorbidades. O derrame pleural e o tamponamento cardíaco podem ser sinais de hipotiroidismo, devido ao aumento da permeabilidade capilar sem compensação pela drenagem linfática bem como um aumento do VEGF [81].

Outros sinais que podem estar presentes incluem a bradicardia (muitas vezes associado a bloqueio atrioventricular, com risco de síncope), a insuficiência respiratória (a hipoxemia e hipercapnia parecem responder bem à THST) e a insuficiência renal (através da redução do

débito cardíaco e secundariamente por um aumento da creatinina devido à miopatia [82], devendo as pessoas idosas com insuficiência renal ter a sua função tiroideia avaliada [83]).

Um ensaio clínico foi criado para avaliar se havia um *likelihood ratio* positivo entre vários sintomas para identificar hipotiroidismo, tendo-se aplicado um questionário em indivíduos eutiroideus e com hipotiroidismo.

Uma relação estatisticamente significativa foi encontrada ($p < 0,0001$) com os indivíduos eutiroideus a reportarem uma média de 16,5% dos sintomas listados e os indivíduos com hipotiroidismo uma média de 30,2%. Os sintomas com diferenças estatisticamente significativas entre o grupo com hipotiroidismo e o grupo eutiroideu foram a voz rouca (17% Vs 4%, LR, 4.2), pele seca (71% Vs 54%, LR, 1.3) e câibras musculares (34% Vs 15%, LR, 2.2).

Em relação à alteração sintomática no último ano, frequência aumentada de sintomas foi estatisticamente significativa no grupo com hipotiroidismo em 13 sintomas: voz rouca, *deeper voice*, xerose, frio, astenia, olhos afundados, câibras musculares, fraqueza muscular, obstipação, depressão, pensamento mais lento, perda de memória e maior dificuldade com matemática [84].

Testes para avaliar a função tiroideia:

A avaliação da TSH sérica é o *gold-standart* para pesquisar anormalidades na função tiroideia em idosos, especialmente no HT-SC e HT-C [47]. Três razões principais são indicadas [5]:

- 1) Há uma relação inversa logarítmica-linear entre TSH e T_4I . Consequentemente, uma redução pequena na T_4I está associada a um aumento exponencial na concentração de TSH.
- 2) Na prática clínica, a maioria dos casos de hipotiroidismo são primários.

3) Os *immunometric assays* para detetar TSH têm sensibilidade e especificidade superiores a 99% [85].

Até ao início dos anos 80, o diagnóstico de disfunção tiroideia laboratorial era realizado usando *radioimmunoassay* para a TSH. Contudo, este método não detetava valores reduzidos de TSH, não sendo um bom teste para detetar hipertiroidismo. Após 1980, emergiram os *immunometric assays* para a TSH, obtendo-se melhor relação custo-benefício na deteção de disfunção tiroideia [85]. A segunda-geração deste *immunoassays* pode detetar valores de TSH até 0,1mU/L e os de terceira geração valores até 0,01mU/L [5].

O resultado da TSH distingue claramente o elevado valor de TSH presente no hipotiroidismo e o reduzido valor presente no hipertiroidismo.

Se a TSH sérica se encontrar dentro dos parâmetros de referência para o ensaio, podemos excluir a presença de hipotiroidismo à excepção de hipotiroidismo de causa central. Doentes com anormalidades no eixo hipotálamo/hipófise podem ter TSH normal, baixa ou mesmo ligeiramente aumentada [86], apesar do hipotiroidismo com baixo valor de T₄ sérico.

Outro ponto que deve ser realçado é que a variação dos valores de TSH num indivíduo é parecida com a variação observada numa população normal. Assim, num indivíduo idoso, um valor de TSH no limite superior de normalidade indica a necessidade de repetir a medição 3-6 meses depois [87].

A *National Academy of Clinical Biochemistry* publicou um consenso em 2002 sugerindo que o limite superior da normalidade da TSH deveria ser reduzido de 4-4,5mU/L para 2,5mU/L [8]. Porém, estudos posteriores reviram doentes com HT-SC entre 4,5-10mU/L e não encontraram razões para que o limite superior de normalidade da TSH fosse alterado [10].

De seguida deve ser medido a T₄l, que tem um custo-benefício superior comparado aos anteriormente realizados (T₄t e T₃t) [5].

A T_4 sérica está em mais de 99% ligada a proteínas, mas o parâmetro biológico mais importante é a concentração de T_4I . O seu valor é normalmente estimado indiretamente, através do valor de T_4t , pelo T_3 -test ou pela medição da TBG [47]. Contudo, apenas os testes baseados na ultrafiltração ou diálise dão valores verdadeiros de T_4I , e este tipo de testes raramente são executados [88]. Assim, em doentes com anormalidades proteicas ou polimedicados, os ensaios indiretos podem dar valores falsos de T_4I [89].

Em relação à T_4t , a maioria dos ensaios dão resultados fidedignos, contudo o seu valor depende da ligação às proteínas plasmáticas (TBG, albumina e transtiretina) e pode ser influenciado pela medicação [88].

As causas mais importantes de uma T_4t elevada num idoso eutiroideu são a medicação com Estrogénios ou Amiodarona, ao passo que uma T_4t reduzida se observa na terapêutica com Carbamazepina [47].

Cada indivíduo tem o seu próprio valor normal de T_4t , e o grau de insuficiência tiroideia que leva a uma diminuição da T_4 sérica para limites inferiores aos de referência laboratorial podem variar, dependendo de o seu valor normal ser alto ou baixo no intervalo de referência normal [87].

A T_3t não é um marcador sensível, já que tende a manter-se normal até uma fase adiantada do hipotiroidismo [90]. Isto deve-se, provavelmente, a uma elevação da síntese de T_3 catalizada pela Deiodinase tipo 2 [47]. Por outro lado, doença severa, jejum prolongado e alguns fármacos levam a uma diminuição da T_3t não relacionada com o hipotiroidismo. Assim, a função tiroideia pode ser muito difícil de avaliar na presença de doença severa e em doentes hospitalizados [88].

Investigações suplementares:

A THST na maior parte das situações é necessária para o resto da vida, por isso, a possibilidade de hipotiroidismo transitório deve ser cuidadosamente avaliada. Se há suspeita

de um consumo excessivo de iodo , a medição da excreção urinária de iodo deve ser realizada para a confirmar/excluir, mas raramente está indicada. O exame suplementar mais comum é a pesquisa de anticorpos antiperoxidase séricos para avaliar o envolvimento de processo auto-imune [47].

Se a tiroide for de dimensões reduzidas ao exame clínico (o achado mais comum), realizar uma ecografia raramente dá informações com relevância clínica [47].

Um carcinoma infiltrativo em crescimento e outras doenças infiltrativas raras podem ocasionalmente mimetizar a doença de Hashimoto, que se caracteriza por hipotiroidismo auto-imune e bócio. A ecografia à tiroide pode dar informações fulcrais em alguns casos de hipotiroidismo associados a bócio, especialmente na doença de Hashimoto, em que a tiroide à palpação se assemelha a uma borracha suave, podendo ser ligeiramente mais dura em alguns casos, sendo que a ecografia pode mostrar uma hipo-ecogenicidade normalmente irregular [47].

Se houver suspeita de anormalidades focais à observação, deve ser realizado o diagnóstico pela aspiração com agulha fina. A THST com normalização do TSH sérico induz, na maioria dos casos, a redução do tamanho do bócio, tornando a tiroide normal à palpação [47].

Tratamento:

O tratamento do hipotiroidismo em idosos deve fazer parte da rotina do médico especialista, mas também do médico geral, podendo ser recompensadora, simples e barata. Contudo, podem haver problemas em alguns doentes e o meio óptimo de substituição está correntemente em discussão.

As razões normalmente apontadas para o THST são o alívio sintomático e evitar a progressão para mixedema [5].

Terapêutica hormonal de substituição tiroideia (THST):

A preparação recomendada para ser usada na terapêutica hormonal de substituição é a levotiroxina-sódica sintética (Lt-Na), uma vez por dia na forma oral.

Outras preparações como a L-T3 (Liotironina sintética), tiratricol e glândula tiroide com hormonas incorporadas na tireoglobulina, têm sido usadas para certos tipos específicos de patologia, mas não estão recomendadas em idosos com hipotiroidismo [47].

Exceto em casos raros de resistência às hormonas tiroideias causados por alterações nos receptores nucleares desta, nenhuma evidência sugere, em indivíduos com níveis normais de hormonas tiroideias séricas, que estas sejam subótimas para a regulação do metabolismo [47].

O objetivo da THST é mimetizar o estado fisiológico de normal função tiroideia. Cerca de 80% da T_3 , que é o regulador-major da atividade do receptor nuclear das hormonas da tiróide, origina-se da deiodinase da T_4 nos tecidos periféricos [91]. A distribuição das deiodinases não é uniforme nos tecidos e a atividade das enzimas varia com a nutrição e doenças concomitantes [91].

A Lt-Na tem uma semivida em indivíduos jovens eutiroideus de aproximadamente 7 dias. Um aumento na semivida é visto em indivíduos mais velhos (aproximadamente 9 dias aos 70 anos) [92].

Devido ao tempo de semivida, a dosagem não deve ser ajustada em intervalos inferiores a 4-6 semanas. Isto ainda é mais importante em doentes com hipotiroidismo, já que o metabolismo da T_4 é mais lento neste grupo [47].

A dose diária de Lt-Na requerida para normalizar a TSH sérica no hipotiroidismo é de 1,6µg/kg [8], devendo ser superior em doentes com hipotiroidismo severo em relação a doentes com hipotiroidismo moderado.

Embora algo controverso, nos idosos esta exigência deve ser inferior. Uma dose normal para iniciar terapêutica é de 1µg/kg/dia, que deverá se mantida durante 4-6 semanas. Caso haja suspeita de doença cardíaca é apropriado iniciar com uma dose inferior, já que é bem reconhecido que a iniciação de THST em idosos e em doentes com doenças coronárias cardíacas deve ser feito de forma cautelosa para evitar a precipitação ou exacerbação de angina de peito, EAM, derrame pericárdico, arritmias ventriculares e ICC. Em doentes com doença cardíaca isquémica pode ser mesmo necessário fazer um teste de stress e/ou angiografia coronária antes de se iniciar o tratamento [28].

Um estudo investigou o efeito da THST na angina de peito de 1503 doentes com hipotiroidismo. Os resultados mostraram melhorias em 38% com o tratamento, 46% não evidenciaram alterações e 16% tiveram mais sintomas. No grupo de controlo sem angina de peito, 35% desenvolveram-na após o início da terapêutica [93].

Uma distinção importante deve ser feita entre o controlo terapêutico até se atingir a dose de manutenção, e após se atingir a dose de manutenção:

A medição da TSH sérica é pouco útil para a decisão de ajustar a dose ou não até se atingir a dose de manutenção, porque a hipófise reage lentamente ao aumento dos níveis de T₄. A velocidade da titulação é principalmente dependente das condições cardíacas e, assim, durante a titulação os sinais e sintomas de alterações cardíacas são os mais importantes, mesmo mais importante que qualquer medição de níveis hormonais [28]. Pode também ser benéfico manter a TSH sérica nos parâmetros mais elevados da normalidade, e a T₄ nos parâmetros mais baixos da normalidade para tentar proteger o coração do aumento do metabolismo [28]. Por isso, sempre que pensamos em tratar um doente com hipotiroidismo, é necessário ter em conta a duração e severidade da doença, a idade do doente e se o doente tem, ou não, doença cardíaca pré-existente [28].

Em contraste, um RCT concluiu que a dose completa de Lt-Na em doentes assintomáticos é segura e pode ser mais conveniente e ter melhor custo-benefício que iniciar com uma dose mais reduzida. Contudo, este ensaio tinha várias limitações na escolha da amostra [94].

Em relação ao HT-SC, uma dose inicial de Lt-Na de 25µg a 50µg por dia é suficiente para normalizar a função tiroideia. Doentes com doença CV podem receber doses inferiores de 12,5µg a 25µg por dia. A medição dos níveis de TSH devem ser repetidos 4-6 semanas após o início da terapêutica [95].

No grupo com hipotiroidismo, os ajustes na dose deverão ser guiados pela resposta sérica do TSH e pela melhoria clínica com ênfase para os possíveis efeitos adversos na função cardíaca. A dose final de substituição será de 75-150µg/dia, podendo variar de 50µg/dia até 250 µg/dia [47].

Na presença de hipotiroidismo severo com longo tempo de duração, pode haver hiperplasia tireotrófica na hipófise levando a uma inapropriada secreção de TSH durante os primeiros 3-6 meses de terapia [96], não se devendo aumentar a dose de Lt-Na para obter um valor normal baixo de TSH sérica durante este período.

A semivida longa da Lt-Na, permite com uma única toma diária obter níveis estáveis de T₄ sérica, tendo uma variação de valores diurna que não ultrapassa os 10-15% [97]. Devido à velocidade reduzida de turnover da Lt-Na e ao efeito tampão das deiodinases (ativam T₄ em T₃), é possível fazer a sua administração apenas 1 ou 2 vezes por semana, se isto for mais apropriado que a administração diária [47].

No caso da terapêutica não estar a ser suficiente, pode ser necessário ajustar o número de comprimidos tomados por semana. Neste caso, a adição de uma ou duas tomas é suficiente, aumentando a dose diária de 100µg para cerca de 115µg por fazer um comprimido extra de

100µg por semana, tendo uma estabilidade aceitável de substituição e evitando uma diminuição na adesão terapêutica que uma mudança diária na dose poderia causar [47].

A Lt-Na após a ingestão oral, tem uma absorção de aproximadamente 80%, com consideráveis diferenças inter-individuais [98], dependendo da ingestão simultânea ou não de alimentos e medicação.

Em doentes com resposta insuficiente à terapêutica com Lt-Na, as causas mais comuns são a falta de adesão terapêutica e a absorção insuficiente de Lt-Na. Caso se suspeite que a absorção esteja a ser insuficiente, deve ser sugerido que a Lt-Na seja separada das refeições e do consumo de outros medicamentos [47].

Efeitos e efeitos adversos:

O hipotiroidismo de longa duração é acompanhado de uma diminuição da função de quase todos os órgãos e tecidos, e a sua resposta clínica à THST pode manter-se por meses. Normalmente, a THST causa benefícios clínicos sem haver efeitos adversos, sendo que os casos de intolerância, devidos aos produtos usados no excipiente são raros [47].

A THST pode ocasionalmente provocar doença cardíaca, devido à não resposta ventricular (com função diminuída devido ao hipotiroidismo prévio) ao aumento das demandas de oxigénio tecidual. Além do mais, o risco de aterosclerose coronária pode estar aumentado, resultado de anormalidades lipídicas de longa duração associadas ao hipotiroidismo [31], bem como o risco para arritmias supraventriculares.

De longe, o maior problema com a THST é a inadequação na dose usada e seu controlo. Um estudo mostrou que em 25.862 participantes, apenas 60,1% dos 1525 que faziam THST tinham níveis séricos de TSH dentro dos parâmetros de normalidade, estando a TSH elevada em 18,3% e havendo HT-C em 0,7% dos indivíduos, indicando uso de dose insuficiente [63].

Outro estudo calculou que 610.000 pessoas nos EUA terão hipertireoidismo subclínico ou clínico atribuído a uma excessiva THST, e que cerca de 170.000 destes poderão desenvolver fibrilhação auricular [99].

Outros efeitos adversos do uso excessivo de Lt-Na podem ser as fraturas osteoporóticas e a diminuição da força muscular [100].

Monitorização terapêutica:

Como já referido anteriormente, antes de se atingir o período estável da THST, a medição da TSH sérica é pouco útil para a decisão de ajustar a dose ou não, porque a hipófise reage lentamente ao aumento dos níveis de T_4 . A velocidade da titulação é principalmente dependente das condições cardíacas e, assim, durante a titulação os sinais e sintomas de alterações cardíacas são os mais importantes, mesmo mais importante que qualquer medição de níveis hormonais [28].

Após se atingir o período estável da THST, a medição da TSH sérica é a forma mais apropriada para avaliar a função tiroideia. O objetivo é normalizar a TSH sérica e depois mantê-la, de forma a garantir um estado clínico ótimo [47].

Na população normal, a distribuição de TSH é desviada para a direita, mas muitos dos valores mais elevados de TSH são encontrados em indivíduos com anticorpos anti-tiroideus, podendo indicar que a porção mais elevada dos valores normais laboratoriais de TSH para a população normal não são ótimos [47]. Quando a isto se adiciona a evidência que as variações individuais são muito mais pequenas que as variações de referência laboratoriais [87], o resultado é que muitos dos clínicos optam por estabelecer um valor objetivo de TSH no limite inferior da normalidade durante a terapêutica substitutiva. Isto pode ser, por exemplo, uma TSH entre 0,5mU/L e 2,0mU/L [47]. Porém, tal como já referido, em idosos pode ser benéfico manter a TSH sérica nos parâmetros mais elevados da normalidade, e a T_4 nos

parâmetros mais baixos da normalidade para tentar proteger o coração do aumento do metabolismo [28].

Durante períodos de estabilidade bioquímica e clínica, o controlo da TSH sérica deve ser realizado anualmente. O follow-up é fulcral, e devem ser implementadas formas de avaliar a *compliance* do doente [47].

Modificação da dose:

Uma vez ajustada a dose de Lt-Na para uma resposta terapêutica óptima e uma TSH sérica normal, normalmente a dose usada mantém-se inalterável por anos [47]. Contudo, num idoso pode ser necessário alterar a dose por diversas situações [47]:

- O avançar da idade é acompanhado de sarcopenia, o que leva a uma diminuição da necessidade da ação das hormonas tiroideias.
- A absorção de Lt-Na é apenas parcial e doenças ou resseções no jejuno-íleon vão aumentar a necessidade de Lt-Na.

Por outro lado, a dose de substituição pode gradualmente aumentar com o passar dos anos devido à progressiva destruição da glândula tiróide por auto-imunidade. Em doentes adequadamente controlados estas mudanças graduais devem ser controladas com pequeno ajustamentos (50-100µg de Lt-Na por semana) numa consulta anual, ou semestral de seguimento. Assim, a TSH sérica manter-se-á permanentemente no intervalo desejado.

Preditores do início de THST em idosos:

A partir de uma análise de 5888 indivíduos com mais de 65 anos que faziam parte do *Cardiovascular Health Study*, um estudo inédito foi determinar tendências na prevalência do uso de THST [101]. No início do estudo, em 1989-1990, 8,9% dos indivíduos encontravam-se a fazer THST com uma relação estatisticamente significativa de serem mais provavelmente mulheres, caucasianos, licenciados e terem doença CV associada, sendo menos provável que reportassem boa ou excelente saúde.

Após 16 anos, 20% dos participantes estavam a fazer THST. Após exclusão dos indivíduos a fazer medicação desde o início, houve uma taxa de iniciação de 0,6-1,4% por ano, com um total de 498 indivíduos a iniciar terapêutica, com uma média de idade para iniciar de $79,7 \pm 6,4$ anos. Na análise multivariada, os indivíduos com mais de 85 anos no início tiveram uma probabilidade superior ao dobro de iniciar THST que aqueles entre os 65-69 anos no início do seguimento.

Significativamente estatístico para o início do uso de hormonas tiroideias foi também um IMC acima de $25\text{kg}/\text{m}^2$, atingindo significância estatística para as pessoas com excesso de peso (HR 1,26) e obesos (HR 2,72) [101].

Hipotiroidismo SubClínico (HT-SC) – Resultados:

A) Mortalidade geral:

Um estudo encontrou resultados estatisticamente significativos entre mortalidade geral e HT-SC [102]:

A média de sobrevivência foi significativamente inferior em doentes com sintomas ($P < 0,05$), bócio ($P < 0,05$) e com anticorpos antiperoxidase positivos ($P < 0,05$). Mais importante, houve diferenças evidentes na média de sobrevivência quando se classificava os doentes de acordo com a sua concentração inicial de T_4 e TSH [102]:

Para T_4 :

- $1,30\text{-}1,70\text{ng}/\text{dl}$ - $67,0 \pm 4,8$ meses
- $1,00\text{-}1,29\text{ng}/\text{dl}$ - $67,2 \pm 3,3$ meses
- $0,75\text{-}0,99\text{ng}/\text{dl}$ - $40,7 \pm 3,3$ meses ($P < 0,01$)

Para TSH:

- $5,0\text{-}9,9\text{mU}/\text{L}$ - $68,6 \pm 1,6$ meses
- $10,0\text{-}14,9\text{mU}/\text{L}$ - $36,6 \pm 11,6$ meses

- 15,0-19,9mU/L - 15,1± 2,4 meses (P<0,0001)

Em concordância com este estudo, outros descreveram uma diminuição na sobrevivência em pessoas com HT-SC:

Um estudo retrospectivo de *cohort* que analisou 6408 doentes da *PreCIS database* entre Janeiro de 1995 e Junho de 2008, refere que a mortalidade geral estava aumentada no grupo com HT-C e com HT-SC moderada (TSH entre 6,1-10,0mU/L), não havendo aumento no grupo com HT-SC ligeiro (TSH entre 3,1-6,0mU/L) até aos 8 anos de seguimento. Este aumento foi documentado tanto para os indivíduos com menos de 65 anos como para os indivíduos com mais de 65 anos [103].

Num estudo não exclusivo da população geriátrica, um risco aumentado de mortalidade total foi associado ao HT-SC [104].

Contudo, outros estudos não encontraram uma diminuição na sobrevivência de pessoas com HT-SC ([26, 60, 62, 105]) ou encontraram apenas em indivíduos abaixo dos 65 anos [106].

Um estudo vai mais longe e refere que em indivíduos com 85 anos e HT-SC houve uma diminuição da taxa de mortalidade [107].

Um resultado ainda mais surpreendente em idosos, demonstra que para valores de T₄ sérica dentro dos parâmetros de normalidade o risco relativo de mortalidade a 4 anos era significativamente superior (RR-1,27) em relação a valores de T₄ abaixo do normal (com hipotiroidismo), em que havia uma diminuição do risco de mortalidade. Esta relação era independente da presença de doenças concomitantes e dos parâmetros de atividade física [53]. Neste estudo a TSH sérica e a T₃ não foram relacionadas com a mortalidade e indivíduos com o síndrome de T₃ reduzido também não tiveram aumento do risco de mortalidade a 4 anos, assim como os doentes com HT-SC [53].

B) Progressão de HT-SC para eutiroidismo e HT-C:

O mais largo estudo de *cohort* representativo de uma comunidade com 65 anos ou mais (*Cardiovascular Health Study*), pretendeu demonstrar a evolução natural do HT-SC durante um período de 4 anos incluindo: taxas de persistência, resolução, progressão do HT-SC durante 2 e 4 anos, nível inicial de elevação da TSH e da positividade de anticorpos antiperoxidase, idade e sexo [62]. Usando a informação deste artigo vou comparar os resultados com outros estudos de *cohort* realizados anteriormente, e proceder à discussão dos resultados apresentados:

Os 3594 indivíduos foram classificados em 5 grupos [62]:

- 1) Hipertiroidismo clínico - TSH $<0,1\text{mU/L}$ com um $T_4\text{l}$ ou $T_3\text{t}$ aumentado;
- 2) Hipertiroidismo subclínico - TSH $<0,45\text{mU/L}$ com $T_4\text{l}$ e $T_3\text{t}$ normal;
- 3) Eutiroidismo - TSH normal ($0,45\text{-}4,49\text{mU/L}$);
- 4) HT-SC - TSH entre $4,5\text{-}19,9\text{mU/L}$;
- 5) HT-C - TSH $>4,5\text{mU/L}$ com $T_4\text{l}$ abaixo do normal ($>0,7\text{ng/dl}$);

Os resultados mostraram que 12,8% (460) tinham HT-SC, representando a taxa mais elevada de alterações tiroideias e 0,61% (22) tinham HT-C. Dentro dos indivíduos com HT-SC, 69% tinham valores de TSH entre 4,5 a 6,9mU/L, 20% entre 7,0 e 10,0mU/L e 11% superiores a 10mU/L [62].

Reversão para eutiroidismo: Aos 2 anos, 56% mantiveram HT-SC e 35% reverteram a eutiroidismo. A resolução do HT-SC aos 2 anos foi mais comum naqueles com TSH entre 4,5-6,9mU/L (46%), comparativamente aos restantes subgrupos de HT-SC (10% e 7%), com uma relação estatisticamente significativa ($P<0,001$) [62]. Ser anticorpo antiperoxidase negativo ($P<0,0001$) também revelou significância estatística para a reversão a eutiroidismo [62].

Outros estudos demonstram percentagens de reversão a eutiroidismo:

De 37%, com a percentagem de normalização a ser superiormente significativa ($P < 0,05$) em doentes com T_4I inicial de 1,00-1,70ng/dl comparado com doentes entre 0,75-1,00ng/dl. Igualmente significativo ($P < 0,001$) foi a diferença entre os valores iniciais de TSH: 5,0-9,9mU/L - 52,1%; 10,0-14,9mU/L - 13,3%; 15,0-19,9mU/L - 4,8%;

Por último foi encontrada uma relação estatisticamente significativa para reversão a eutireóidismo ($P < 0,01$) em doentes sem HT-SC auto-imune (61,5% reverteram), em relação aos indivíduos com HT-SC auto-imune (29,6% reverteram) [102].

Uma reversão muito inferior de 4% [108] e de 53,5%, num estudo em que nenhuma normalização foi observada em doentes com valores de TSH superiores a 8mU/L [109].

Progressão para HT-C:

2% evoluiu para HT-C, sendo que na análise multi-ajustada para género, raça e idade nenhuma diferença estatisticamente significativa foi encontrada. O risco de progressão era superiormente significativo ($P < 0,001$) para valores de $TSH > 10mU/L$ (10%) comparativamente aos restantes (1%) e para $TPOA_b$ positivo ($P < 0,0001$). Em adição, a THST foi mais comum no grupo com valores de $TSH > 10mU/L$ ($P = 0,002$) [62].

Outros estudos demonstram:

- 28 Indivíduos (26,2% da amostra) evoluíram para HT-C. Destes 28, 23 doentes (82,1%) iniciaram terapêutica na primeira ou segunda visita (i.e. entre os 6-12 meses de seguimento). A incidência de HT-C em todo o *cohort* foi de 9,91\100doentes-anos (artigo nº6), sendo que em doentes com TSH inicialmente mais elevada (15,0-19,9mU/L), a taxa de incidência foi de 73,47\100doentes-anos [102]. Assim, o desenvolvimento de HT-C para valores acima de 10,0 mU/L comparativamente a indivíduos com elevação ligeira da TSH, obteve um *hazard ratio* de 10 e para valores de TSH acima de 15,0mU/L de 28 [102].

Na análise individual dos fatores de risco, a regressão linear univariável demonstrou quatro variáveis significativas para a progressão a HT-C (presença de sintomas, $TPOA_b$

positivos, menores valores de T4I e valores mais elevados de TSH). Contudo, na análise multivariada, apenas a elevação dos valores de TSH foi significativa [102];

- 3,3% de incidência por ano de HT-C nos HT-SC com TSH entre 6-12mU/L e 11,4% com TSH >12mU/L [108];

- 7% dos HT-SC progrediram para HT-C Vs 1,6% dos controlos (p=0,01), com um *odds ratio* de 4,56 [109];

- Num seguimento de 20 anos pela *Whickham Survey*, o risco anual de desenvolver hipotiroidismo era de 2,6% com elevação isolada da TSH e 4,3% com elevação da TSH e anticorpos antiperoxidase positivos [110] e valores de TSH > 8-9mU/L foram associados com o desenvolvimento de HT-C, com um *odds ratio* de 14 [110].

O mesmo autor, publica um estudo em que calcula o risco de uma mulher com 65 anos desenvolver HT-C em 20 anos, com 3 variáveis [111]:

- Ac negativo - 19%; Ac positivo - 58% (para valores de TSH entre 5-7mU/L)

- Ac negativo - 31%; Ac positivo - 73% (para valores de TSH entre 7-9mU/L)

- Ac negativo - 43%; Ac positivo - 82% (para valores de TSH entre 9-20mU/L) [111]

Em contraste, num estudo com indivíduos de 85 anos com HT-SC, ninguém progrediu para HT-C durante um *follow-up* de 3 anos [107].

Relação entre HT-SC e auto-imunidade:

- 35% dos indivíduos com HT-SC eram anticorpos antiperoxidase positivos, havendo proporcionalidade direta com os valores de TSH [62].

Outros estudos demonstram:

- 51% positivos para anticorpos antiperoxidase [108] e 76% [102].

- Um estudo japonês obteve valores mais reduzidos de 25,4%, [109] tal como outro estudo japonês anterior [112].

Uma relação positiva entre fumar e proteção contra o surgimento de anticorpos antiperoxidase foi encontrada [113].

C) Reversão de sintomas:

Alguns estudos demonstraram melhoria sintomática em doentes com HT-SC com THST [13-15], embora outros autores não tenham encontrado qualquer benefício [16-19, 114]. Uma meta-análise destes estudos não encontrou nenhum efeito estatisticamente significativo para a reversão sintomática em doentes com HT-SC a fazerem THST [20].

Adicionado ao resultado da meta-análise, alguns estudos que demonstraram melhoria sintomática incluíam doentes com história prévia de doença tiroideia, podendo haver um bias de seleção da amostra nos resultados obtidos. [102]

Doentes em consulta em 5 hospitais britânicos, com TSH > 4mU/L foram convidados a participar num RCT que incluía mulheres entre os 50-79 anos (35-49 anos se história familiar de doença tiroideia) e homens entre os 65-79 anos [21]. O esquema de tratamento incluía:

Nos primeiros 4 meses - dose de Lt-Na de 50µg/dia durante 1 mês, aumentando a dose mensalmente até 75-100µg se necessário, para se obter um valor de TSH entre 0,6-2,0mU/L (entre o percentil 5 e 60). O estudo foi elaborado com metodologia *cross-over*.

No final de cada mês, todos os indivíduos respondiam a um questionário que avaliava a melhoria sintomática.

Ao fim dos 4 meses de estudo, para além da medição da T_{4t}, T_{4l}, T_{3l}, T_{3t} e anticorpos antiperoxidase, os participantes completaram questionários sobre qualidade de vida e bem-estar psicológico [21], realizaram o *score de Zulewski* [90] e o *Billewicz index* [115].

Todos os 56 participantes tinham valores de TSH entre 4,1-9,0mU/L, exceto 1 com 13mU/L, e a TSH média no final era de 1,30mU/L. O rácio de indivíduos que se sentiram melhor com tiroxina em relação aos que se sentiram melhor com placebo foi diretamente proporcional aos valores de TSH. Esta relação ficou bem demonstrada pela relação

estatisticamente significativa encontrada entre os 15 participantes com uma elevação sérica repetida de TSH acima de 4,5mU/L, em que 11 reportaram sentir-se melhor com tiroxina e nenhum com placebo (P=0,001), enquanto que nos 41 participantes em que a medição de TSH diminuiu para valores inferiores a 4,5mU/L repetidamente, nenhum benefício foi relatado com o uso de tiroxina (P=0,42) [21].

Os sintomas mais comumente aliviados nos 11 participantes com TSH repetida acima de 4,5mU/L e que reportaram sentir-se melhor com tiroxina no questionário para sintomas gerais de hipotireoidismo, foram a astenia, diminuição da memória e parestesias. 8 dos 11 indivíduos referiram alívio sintomático de um ou mais sintomas com a THST e nenhum em placebo, e o reverso não aconteceu em nenhum participante.

O *score de Zulewski*, baseado em 7 sintomas e 5 sinais de hipotireoidismo, quando modificado para demonstrar melhoria num sintoma durante um período comparativamente com o outro em vez da sua presença ou ausência, foi significativamente inferior na terapêutica com tiroxina em relação ao placebo (P=0,002), enquanto não houve significância estatística quando calculado da forma tradicional [21].

D) Relação com eventos coronários

No estudo de Roterdão [30], função tiroideia, auto-imunidade tiroideia, aterosclerose e EAM foram avaliados ao início e durante um follow-up médio de 4,6 anos em mais de 1000 mulheres com mais de 55 anos (média de idades de 69 anos). O HT-SC foi associado com uma maior prevalência de aterosclerose (OR): 1,7 e EAM (OR): 2,3 em relação ao grupo eutiroides, mesmo após ajuste para outros fatores de risco.

Em consonância com este estudo está uma análise *cross-sectional* [116]: o HT-SC foi associado com uma prevalência aumentada de doença coronária (OR:1,8), e esta associação permaneceu significativa após ajuste para fatores de risco CV *standart*. No entanto, quando o

grupo com TSH<10mU/L e o grupo com TSH>10mU/L foram considerados individualmente, apenas o último manteve associação significativa com doença coronária [116].

Um RCT realizado através de 66 mulheres (18-75 anos) com HT-SC (média de TSH de 11,7mU/L) e THST durante 48 semanas [15]. Foi descrita uma diminuição estatisticamente significativa no LDL e sintomas clínicos de hipotireoidismo, como estimado pelo *score de Zulewski* [90] e uma redução do risco de mortalidade CV de 9-31%. Contudo, este estudo não era específico de pessoas idosas [15].

Outro estudo não específico de idosos, mostra que o HT-SC é um fator de risco independente para doença coronária em pessoas aparentemente saudáveis [117].

Uma relação superior foi encontrada num estudo conduzido em 2856 indivíduos (média de idade de 58,5 anos), fazendo parte do follow-up aos sobreviventes da bomba atômica [118]. O HT-SC teve associação estatisticamente significativa na sua forma mais ligeira (TSH>5mU/L), sendo associado com doença isquémica cardíaca independentemente de outros fatores de risco (OR:2,5 para todos os sujeitos; OR:4 para os homens). Porém, esta informação é difícil de interpretar já que o aumento da mortalidade apenas foi observado entre os 3-6 anos de seguimento, as causas de morte dos doentes não estavam disponibilizadas aos investigadores e o efeito apenas ocorreu em homens [9].

Outro estudo demonstrou um risco aumentado de mortalidade CV associado ao HT-SC [104]. Contudo, a média de idades nos participantes deste estudo era de 57 anos.

Foi reportado um aumento significativo na baPWV, um parâmetro que mede a rigidez arterial e um preditor independente de eventos CVs, em HT-SC sem tiroidite [119]. Um RCT analisou 95 mulheres com HT-SC (e 42 controlos) para mudanças na baPWV antes e após THST. Os valores iniciais de baPWV em doentes com HT-SC eram significativamente maiores que no grupo de controlo, e ocorreu uma diminuição estatisticamente significativa em

doentes com THST, sugerindo melhoria da rigidez arterial e, conseqüentemente, possível prevenção de doença CV [120].

Outro estudo realça ainda uma relação elevada entre risco CV em participantes com HT-SC com doença CV pré-existente [121]. Contudo, nenhuma diferença significativa foi encontrada para esta relação na meta-análise realizada [26].

Outras particularidades a destacar de estudos efetuados são a melhoria com a THST na espessura das camadas íntima e média nos indivíduos com HT-SC [122] e um efeito benéfico na função endotelial da artéria braquial [19]. Contudo, estas relações só poderão ser provadas após a realização de ensaios clínicos randomizados com THST no HT-SC [26].

Mas nem todos os estudos evidenciam uma relação entre doença isquémica cardíaca e HT-SC:

Um estudo *cross-sectional* conduzido em 755 pessoas com HT-SC com mais de 65 anos não encontrou significância estatística para doença coronária (OR): 1,2. A única exceção foi o grupo com valores de TSH > 10mU/L [123].

Um estudo de *cohort* com 1191 indivíduos (idade superior a 60 anos) não encontrou diferenças significativas entre mortalidade geral e doença coronária no grupo de doentes com HT-SC em relação ao grupo eutiroideu [105].

Em 2730 idosos (com idade compreendida entre os 70-79 anos) com estudo hormonal no início do estudo e após 4 anos de follow-up, nenhuma associação foi encontrada entre o HT-SC e eventos coronários, AVC, mortalidade total e mortalidade por causas CVs [60].

Em 496 indivíduos com HT-SC (com idade superior a 65 anos, média de idades de 73,2 anos), nenhuma diferença foi encontrada na prevalência de doença aterosclerótica e doença CV em relação ao grupo eutiroideu num follow-up médio de 13 anos [59].

Finalmente, a mortalidade CV e total estava elevada em sujeitos com menos de 65 anos, mas não em idosos com mais de 65 anos (OR, 1.37 Vs OR 0,85) sugerindo que o

aumento do risco vascular pode apenas estar presente em indivíduos com HT-SC com menos de 65 anos [106].

Para clarificar este problema foi formado o *Thyroid Studies Collaboration* e conduzida uma análise de informação individual em doentes com HT-SC e estabelecida a relação com eventos cardiovasculares. A escolha dos trabalhos baseou-se numa literatura sistemática na associação entre HT-SC e doença cardiovascular ou mortalidade publicadas na *MEDLINE* e *EMBASE* desde 1950 até Maio de 2010 [26]. Apenas estavam incluídos *prospective cohort studies* que realizaram o follow-up dos participantes com acesso a eventos coronários e/ou mortalidade com um grupo de controlo eutiroideu. Foram excluídos os estudos que apenas examinavam pessoas a fazer medicação anti-tiroideia, THST, Amiodarona ou com HT-C.

O HT-SC foi definido como um valor de TSH de 4,5-20mU/L com T₄ normal, exceto para o *whickham study* (usa TSH *radioimmunoassay* que dá valores mais elevados de TSH). Alguns estudos que não avaliaram o valor de T₄, foram considerados como tendo HT-SC (se TSH entre 4,5-19mU/L), já que a maioria destes adultos têm HT-SC e não HT-C [61]. A mortalidade CV foi definida como mortalidade por evento coronário ou morte súbita. Evento coronário foi definido como EAM não mortal, hospitalização por angina de peito ou procedimento de revascularização coronária.

Para reduzir os fatores de heterogeneidade, foi analisada a raça, sexo, idade, concentrações de TSH, doença CV pré-existente e formados 3 subgrupos, de acordo com o valor de TSH [26]:

- 1) 4,5-6,9mU/L - ligeira elevação
- 2) 7,0-9,9mU/L - elevação moderada
- 3) 10,0-19,9mU/L - elevação severa

A amostra final continha 55 287 adultos, em que 3450 tinham HT-SC (6,2%) e 51837 eram eutiroideus. Durante o follow-up 9664 (17%) participantes faleceram (2168 de causas CVs – 4%) e 4470 tiveram eventos CVs.

Na análise ajustada para sexo e idade, o HR foi de 1,18 para eventos CVs, 1,14 para mortalidade CV e 1,09 para mortalidade total, não havendo relação estatisticamente significativa em nenhuma das análises. Como havia heterogeneidade entre estudos para eventos CVs e mortalidade total, foi examinado se a heterogeneidade era relacionada com diferenças na idade e no grau de HT-SC. O risco de eventos CVs ($P < 0,001$) e de mortalidade CV ($P = 0,005$) aumentou com a elevação da TSH, mas não a mortalidade total, sendo que os participantes com TSH > 10 mU/L tinham um risco aumentado de eventos CVs (HR 1,89) e de mortalidade CV (HR, 1.58) comparado com participantes eutiroideus [26]. Os efeitos do aumento do TSH no surgimento de eventos CVs não se alterou significativamente de acordo com a idade.

Em relação a outros fatores de risco clássicos para doença CV:

Há pouca evidência para o aumento da tensão arterial em indivíduos com HT-SC [124], com evidência de menor pressão arterial sistólica [125], contrariando o aumento da resistência vascular periférica.

A PCR aumenta no HT-SC [126], enquanto que não há evidência do aumento da homocisteína. Contudo, a avaliação da THST não encontrou melhoria nos valores de PCR em indivíduos com HT-SC [126]. Há diminuição da vasodilatação endotelial-dependente, revertido com THST [127, 128]. Um estado de hipercoagulabilidade está descrito para o HT-SC [129].

E) Relação com insuficiência cardíaca:

A alteração cardíaca mais consistentemente reportada em doentes com HT-SC moderado é a diminuição da função ventricular diastólica, que se caracteriza por uma diminuição do relaxamento miocárdico e impedimento do normal enchimento ventricular [4]. Além do mais, uma diminuição ligeira da ejeção sistólica, um atraso no relaxamento diastólico e uma diminuição na *compliance* para o enchimento ventricular estão presentes na tiroidite de Hashimoto, não apenas em doentes com HT-SC, mas também naqueles com TSH ainda no intervalo de referência do normal [130].

Um estudo epidemiológico sugere que o HT-SC ligeiro pode ser a única causa reversível de disfunção ventricular diastólica esquerda, particularmente se os valores de TSH forem superiores a 10mU/L [125]. Estes autores já tinham mostrado uma relação estatisticamente significativa entre ICC e HT-SC, com um nível de TSH>7,0mU/L a ser preditivo de maior incidência e recorrência de ICC naqueles com ou sem diagnóstico prévio de IC (HR ajustado de 2.33) [60]. Num novo estudo realizado em 2008 o objetivo era novamente estudar se o HT-SC estava associado com IC e anomalias ecocardiográficas numa população diferente de 2005. Foram estudados 3044 adultos com mais de 65 anos inicialmente livres de IC. Foram comparados eventos de IC numa média de 12 anos de follow-up (definidos por um médico tendo em consideração os sintomas, sinais, Rx e tratamento da IC) e alterações da função cardíaca durante 5 anos entre doentes eutiroideus, com HT-SC e com hipertiroidismo subclínico [125].

Ao longo dos 12 anos, 736 doentes (24%) desenvolveram eventos de IC. Os participantes com TSH> 10mU/L (HT-SC ligeiro estava presente em 14,5% dos participantes e HT-SC severo em 1,5% dos participantes) obtiveram uma maior incidência comparado com os participantes eutiroideus ($p=0,01$), com *hazard ratio* ajustado de 1,88. Para além disso idosos com TSH> 10mU/L tiveram uma maior incidência de IC comparado aos eutiroideus

quando o uso de THST não foi reportado, mas esse aumento não foi reportado durante períodos de uso desta. A estratificação do HT-SC entre aqueles com TSH entre 4,5-6,9mU/L e 7,0-9,9mU/L não encontrou significância estatística para o aumento do risco de IC.

A velocidade de pico E, uma medida ecocardiográfica da função diastólica associada com IC, foi superior nos doentes com TSH>10mU/L em relação ao grupo eutiroideu ($p=0,002$), mesmo após ajuste para várias variáveis. Ao longo dos 5 anos, a massa ventricular esquerda aumentou entre os doentes com TSH>10mU/L ($p=0,04$), mas nenhuma outra alteração ecocardiográfica foi encontrada. Aqueles com TSH entre 4,5-9,9mU/L não tiveram aumento do risco de IC [125].

Um ensaio mais recente mostrou conclusões semelhantes ao anterior. Na análise ajustada para idade e sexo, os riscos de eventos de IC eram significativos com TSH >10mU/L ($P<0,01$, com HR 1,86), mas não para TSH entre 4,5-6,9 (HR de 1.01) e TSH entre 7-9,9mU/L (HR de 1,65). De realçar que entre os participantes com mais de 80 anos, os eventos de IC não tinham significância estatística em qualquer subgrupo de HT-SC [131].

Outra questão importante é saber se a THST diminui ou não o risco de IC, e por isso, foi realizado um RCT que confirmou a normalização da função diastólica com a THST [132].

F) Relação com dislipidémias:

Enquanto que a associação entre dislipidémias e HT-C está bem documentada [29], o papel do HT-SC permanece por definir.

Nenhuma correlação foi encontrada por vários investigadores [30, 59, 118, 133, 134]. Realço um estudo com resultados particularmente interessantes:

Estudo *cross-sectional* de uma amostra representativa nacional, com 8013 controlos eutiroideus e 215 com HT-SC (6,7-14,99mU/L) em pessoas com mais de 40 anos. Foi avaliado o colesterol total, HDL, LDL e triglicédeos. O colesterol total foi considerado elevado se > 200mg/dl, o HDL baixo se < 35mg/dl, o LDL elevado se > 130mg/dl, e os

triglicéridos elevados se $> 250\text{mg/dl}$. Os resultados mostraram que os indivíduos com HT-SC tinham maiores elevações no colesterol total e nos níveis de triglicéridos em relação ao grupo de controlo. Quando se dicotomizou estas variáveis em elevado ou normal pelas *guidelines* nacionais, encontrou-se que as pessoas com HT-SC tinham valores significativamente mais elevados de colesterol total. Nenhuma significância estatística foi encontrada na percentagem de pessoas com níveis anormais de HDL, LDL e TGs.

Para explorar a possibilidade de os anti-dislipidémicos estarem a causar um *bias* nos resultados (subvalorizando as diferenças entre os dois grupos), encontrou-se que a percentagem de pessoas a fazer medicação era superior no grupo eutiroideu, em relação ao grupo com HT-SC ($P=0,0004$). Consequentemente, seria pouco provável que o uso de anti-dislipidémicos estivesse a reduzir os níveis lipídicos nos doentes com HT-SC e, por isso, as diferenças estatisticamente significativas para os valores de colesterol total eram postas em causa. Por isso, não se pode colocar de lado a hipótese de que o grupo eutiroideu tivesse valores mais elevados de LDL e colesterol total à partida.

A análise de regressão logística multivariada (ajustada para género, idade, raça e uso de anti-dislipidémicos) para elevação do colesterol total ou do LDL não mostrou relação estatística. Assim, após ajuste para variáveis clínicas e demográficas, nenhuma relação estatisticamente significativa foi encontrada entre os níveis de colesterol total, HDL, LDL, TGs e HT-SC [135].

Havia duas limitações principais neste estudo: o desconhecimento do tempo total de medicação com anti-dislipidémicos e o uso de apenas um grupo de pessoas com HT-SC, sem resultados diferenciados para subgrupos, dependendo do valor de TSH.

Outros estudos, encontraram um efeito significativo entre a elevação ligeira do TSH, e o aumento das concentrações de lípidos sérica [60, 63, 107, 116].

Numa população com idade compreendida entre os 70-79 anos, foi calculado, que após exclusão das pessoas em THST ou anti-dislipidêmicas, um nível de TSH superior a 5,5mU/L era associado a um aumento médio de 9mg/dl de colesterol, enquanto que um valor de TSH inferior a 0,35mU/L foi associado a uma diminuição média de 19mg/dl de colesterol [136].

Alguns *intervention trials* mostraram que a THST reduz a dislipidemia [50, 137-139], contudo, efeitos não significativos têm sido reportados em doentes com níveis de TSH <10mU/L. [15, 18].

Outro estudo realça esta diferença entre grupos de HT-SC, já que as reduções são superiores para doentes com elevados valores de colesterol e/ou inadequadamente tratados para o HT-C, do que em doentes com HT-SC espontâneo [140].

Recentemente tem sido estimado que em indivíduos com ligeira elevação do TSH, os valores de colesterol total diminuem em 7,7mg/dl-15,4mg/dl e de LDL em 7,7mg/dl com a THST [21].

Outros estudos não confirmaram haver alterações nas concentrações de lípidos [17, 141]. De realçar ainda um estudo que mostra um risco superior de miopatia induzida pela Estatina em indivíduos com HT-SC [142].

G) Relação com anemia:

A ocorrência de anemia foi avaliada em 316 doentes, com 65 anos ou mais, no San Luca Hospital, entre Outubro de 2007 e Março de 2009, tendo sido comparado com a prevalência de hipotiroidismo em doentes com e sem anemia. Para além disso, foi avaliado o efeito da THST nos níveis de hemoglobina [33].

- 49% dos doentes tiveram o diagnóstico de anemia, sendo a etiologia incerta em 14,8% dos indivíduos. A prevalência de hipotiroidismo era significativamente superior (P=0,01) em doentes com anemia (20%) do que naqueles sem anemia (9,9%). Os valores de

TSH eram superiores nas pessoas com anemia ($P=0,003$), enquanto nenhuma diferença foi encontrada entre os dois grupos para os valores de T_3 e T_4 .

Nos indivíduos com anemia e hipotireoidismo simultaneamente, os valores de TSH e hemoglobina eram inversamente correlacionadas e em 68% destes a causa da anemia era desconhecida, sublinhando a importância dos valores de TSH para evitar um diagnóstico errado de anemia idiopática. Nove indivíduos com anemia ligeira e hipotireoidismo foram tratados exclusivamente com THST, tendo-se encontrado uma diminuição significativa da TSH e um aumento na hemoglobina. Em todos os indivíduos, os níveis de TSH normalizaram durante o tratamento, e o aumento de hemoglobina teve uma mediana de 1,6g/dl quando a normalização da TSH aconteceu [33].

H) Prognóstico de AVC:

Há uma associação protetiva positiva entre o HT-SC com melhor prognóstico e menor mortalidade após AVC [143, 144].

I) Relação com sarcopenia e perda de mobilidade:

Para relacionar o HT-SC com a capacidade de mobilização funcional, um estudo procurou comparar vários níveis de TSH (de normal a HT-SC) com a capacidade para caminhar durante 2 anos, em 2290 indivíduos entre os 70-79 anos [145].

O *status* de mobilidade era superior no grupo com HT-SC ligeiro, já que demonstrava uma velocidade média e máxima a caminhar significativamente acima dos restantes grupos, com melhor função cardio-respiratória, menor perceção de dificuldade a caminhar e uma percentagem superior a referir facilidade em caminhar 1 milha. O grupo com HT-SC moderado demonstrou resultados similares aos do grupo eutiroideu, exceto por referirem uma maior perceção de dificuldade a caminhar e em pessoas com $TSH > 10mU/L$ a velocidade máxima a caminhar ter sido superior a pessoas com TSH entre 0,45-1,45mU/L ($p < 0,001$) [145].

A distinção entre HT-SC ligeiro e moderado foi limitada pelo valor de TSH de 7mU/L já que representa o percentil 97,5 de uma população americana representativa com idade superior a 70 anos, livre de doença tiroideia [146].

Estes resultados estão de acordo com outro estudo [147], enquanto outro estudo demonstrou mobilidade funcional equivalente nos dois grupos [148].

A prevalência de sarcopenia, força muscular e qualidade de vida foi pesquisada num grupo de idosos com mais de 65 anos com HT-SC. A amostra continha 638 indivíduos eutiroideus, 136 com HT-SC e 23 com HT-C [36].

A massa muscular foi menor no grupo com HT-C em relação ao grupo eutiroideus e ao grupo com HT-SC, mas sem diferença estatisticamente significativa, possivelmente pelo pequeno número de pessoas com HT-C. A massa gorda, área de massa gorda avaliada por TAC e área muscular não variaram entre os grupos. Quando analisado de acordo com o status hormonal da glândula tiroide, a prevalência de sarcopenia não variou entre os três grupos nos homens e nas mulheres quando definida pela ASM/WT , contudo, quando definida como ASM/HT^2 , a prevalência no grupo com HT-SC foi superior ao grupo de mulheres eutiroideus (22,5% Vs 9,4%). A realização da análise multifatorial mostrou como fatores associados à sarcopenia a idade, diabetes, álcool e hábitos tabágicos, enquanto os valores elevados de TSH não foram associados com sarcopenia.

Esta informação sugere que o HT-SC não influencia negativamente a perda de massa muscular em idosos, sendo que os scores de força muscular e qualidade de vida também não variaram entre os três grupos [36].

Uma relação estatisticamente significativa foi estabelecida, após ajuste para a idade, entre diminuição da força muscular e sarcopenia em idosos com rT3 elevado [53].

J) Relação com fraturas osteoporóticas:

Para relacionar o HT-SC e as fraturas osteoporóticas foi realizada uma análise de 3567 pessoas com mais de 65 anos, incluídas no *Cardiovascular Health Study*.

Os participantes eram questionados a cada 6 meses sobre incidentes de fratura, durante um follow-up médio de 13 anos. O estado de fragilidade foi avaliado através de perda de peso não-intencional, exaustão, inatividade física, baixa velocidade a andar e diminuição da força no aperto de mão.

Os homens do grupo com HT-SC tinham um valor de *1,86-fold greater hazard ratio* idade-ajustado para fratura da anca em relação ao grupo eutiroideu. Após ajuste para várias variáveis e fatores de risco de fraturas o valor elevou-se para 2,31 (95% IC, 1,25-4,27).

É de salientar que no grupo com HT-SC, os homens com valores de TSH >10mU/L não tinham um risco aumentado de fraturas em relação aqueles com HT-SC mas valores de TSH <10mU/L. Nas mulheres nenhuma relação estatisticamente significativa foi estabelecida [38].

Um estudo de *cohort* recente de 17684 indivíduos a fazer THST por hipotireoidismo primário, mostrou um aumento estatisticamente significativo no risco de fratura em todas as idades para concentrações de TSH <0,03mU/L, mas não em doentes com TSH entre 0,04-0,4mU/L ou normal. Este aumento do risco era independente da dose usada de Lt-Na ser média ou elevada para o tratamento do hipotireoidismo primário [149].

K) Relação com função cognitiva:

A relação entre o HT-SC e uma diminuição na função cognitiva foi analisada em vários ensaios:

Num estudo prospetivo em todas as pessoas com 85 anos residentes em Leiden (Holanda), entre 1997 e 1999, a função tiroideia foi avaliada e os indivíduos com HT-SC e hipertireoidismo subclínico foram seguidos sem THST. Através de visitas à casa das pessoas,

foram avaliadas atividades de vida diária, performance cognitiva e depressão anualmente, utilizando uma variedade de escalas de valores. A sobrevivência foi monitorizada prospectivamente.

No início do seguimento, o grupo com HT-SC tinha valores comparáveis em todas as escalas ao grupo eutiroideu. Após 3 anos de estudo, nenhum dos indivíduos com HT-SC tinha progredido para HT-C. Além disso, durante o seguimento anual, os participantes com HT-SC mostraram similar ou inferior declínio em atividades específicas da vida diária, performance cognitiva e valores nas escalas de depressão em relação ao grupo eutiroideu. Estes resultados são reforçados pela diminuição da taxa de mortalidade neste grupo apesar de os valores de colesterol total terem sido significativamente superiores aos do grupo eutiroideu [107].

Outros estudos *cross-sectional* em populações geriátricas não demonstraram diferenças na função cognitiva entre indivíduos eutiroideus e indivíduos com HT-SC [114, 134, 148, 150]. Em jovens contudo, vários *intervention trials* sugeriram a relação entre HT-SC e déficit de memória [13, 151] e um estudo mais pequeno de 1047 ingleses com 64 anos ou mais demonstrou uma relação negativa entre elevação dos valores de TSH e performance cognitiva [152].

Um risco duas vezes superior de declínio cognitivo foi calculado em mulheres idosas fisicamente debilitadas com valores de T₄I no terço inferior da normalidade comparado com mulheres no terço superior da normalidade [153]. Isto sugere que os níveis de T₄I podem influenciar a capacidade cognitiva em mulheres idosas fisicamente debilitadas [2].

No entanto, é preciso mais informação do que apenas a relação entre disfunção cognitiva e HT-SC na população geriátrica, e por isso vários estudos tentaram relacionar a THST e a disfunção cognitiva:

Tem havido poucos RCTs sobre os efeitos da THST na função cognitiva de pessoas com HT-SC, e os seus resultados são divergentes [44]:

Dois RCTs reportaram [13, 154] reduções significativas na memória de trabalho no grupo com HT-SC comparado com o grupo eutiroideu. Porém, estes estudos incluíam também adultos jovens e continham uma amostra reduzida e restrita a mulheres, não permitindo utilizar estes resultados como justificção para o tratamento do HT-SC na população idosa.

Por outro lado, outro RCT [16] não encontrou diferenças na função tiroideia, apesar de após segunda análise, o valor de TSH sérico ter sido negativamente correlacionado com o *Trail-Making test A*, e a T₄ sérica ter sido positivamente associada com o *Word Association Test*.

Do meu conhecimento, apenas um RCT sobre os efeitos da THST na função cognitiva de pessoas com HT-SC, continha uma amostra de indivíduos com pelo menos 65 anos, contendo adicionalmente a maior amostra em RCTs (95 indivíduos). Neste RCT foram realizados o *Middlesex Elderly Assessment of Mental State (MEANS)*, o *Trail Making and Speed and Capacity of Language Processing Test (SCOLP)* e o *Mini-Mental State Exam (MMSE)* [44]. Nenhuma diferença estatisticamente significativa foi verificada e a inclusão de depressão como co-variável não alterou os resultados. Assim, não foi demonstrada qualquer melhoria nos testes de função cognitiva das pessoas com HT-SC com THST. Estes resultados mantiveram-se apesar da reversão para eutiroidismo na maioria dos doentes tratados com T₄ ao fim de 6 meses (84%) [44].

Alguns estudos têm discutido uma relação entre o HT-SC e a doença de Alzheimer: No estudo *Framingham*, mulheres no terço superior da normalidade do TSH tiveram um risco superior de desenvolver Alzheimer que as do terço médio [155]. Contudo, nenhuma associação foi encontrada no homem.

L) Relação com depressão:

Alguns estudos mostraram uma relação entre HT-SC e depressão na população geriátrica [156-158]. Um estudo em doentes eutiroideus com mais de 20 anos de THST demonstrou um

risco acrescido estatisticamente significativo de fazerem medicação antidepressiva ($p < 0,001$) concomitantemente [159].

Outros estudos não mostraram qualquer relação [46, 107, 114, 134, 150].

Um estudo analisou o custo-benefício em testar a TSH nos idosos com depressão. O estudo continha 725 adultos com mais de 60 anos e diagnóstico de depressão major e/ou distímia. Os resultados mostraram que apenas 32 (4,4%) tinham $TSH > 5mU/L$. A única diferença estatisticamente significativa entre o grupo com TSH elevado e o grupo com TSH normal era um aumento na idade dos indivíduos com TSH elevada. Realce ainda para a comparação entre os doentes com TSH inferior e superior a $5mU/L$, que não revelou alterações significativas no grau de depressão e no número de sintomas dos doentes [46].

M) Relação com qualidade de vida:

Alguns estudos não demonstraram relação entre o HT-SC e uma diminuição da qualidade de vida em vários inquéritos [36, 107, 114, 134], enquanto um RCT não-exclusivo da população geriátrica demonstrou melhorias na qualidade de vida em indivíduos com HT-SC a fazer THST [21].

N) Outros:

Um estudo demonstrou uma relação estatisticamente significativa ($P=0,032$) na prevalência de HT-SC em mulheres com mais de 60 anos com cálculos no ducto biliar comum [160].

Outra associação encontrada estatisticamente significativa para o HT-SC foi a degeneração macular idade-dependente [161], enquanto que uma suposta relação entre HT-SC e glaucoma de ângulo-aberto não foi encontrada [162].

Uma maior prevalência de HT-SC tem sido associado à obesidade [163].

Uma associação negativa para HT-SC foi encontrada para o fumo do tabaco, já que ao inibir a absorção de iodo pela tiroide (através da formação de tiocianato), está associado com um menor risco de HT-SC [164].

Um quadro resumo dos resultados foi elaborado (Tabela 6):

A	Mortalidade superior com TSH		Sem relação com HT-SC	Mortalidade inferior com TSH	
	>6,0mU/L	>10,0mU/L	[26, 60, 62, 105, 106]	TSH >5mU/L	T ₄ l<0,8ng/dl
	[24, 104]	[102]		[107]	[53]
B	[62]		[102]	[108]	[109]
	<u>Reversão</u>	35%	37%	4%	53,5%
	<u>Progressão</u>	35%	76%	51%	25,4%
C	Reversão sintomática com THST			Sem reversão sintomática com THST	
	[13-15, 21]			[16-19, 114] Ma[20]	
D	Aumento dos eventos coronários			Sem aumento dos eventos coronários	
	Independente	TSH>10mU/L	Não específico de idosos	[59, 60, 105, 106]	
	[30]	[116, 123] Ma [26]	[15, 104, 117, 118]		
E	Aumento dos eventos de ICC		Menor risco com THST	Sem relação com ICC	
	TSH>10mU/L	TSH>7mU/L	[132]		
	[125, 131]	[60]			
F	S/ relação com HT-SC	C/ relação com HT-SC	↓ com THST	Sem relação com THST	
	[30, 59, 117, 118, 133, 165]	[60, 63, 107, 116]	[50, 102, 137-139]	TSH<10mU/L	HT-SC
		TSH>5,5mU/L ↑ Ct 9,0 mg/dl	↓ Ct 7,7-15,4mg/dl	[15, 18]	[17, 141]
G	↑ dos valores de TSH em idosos com anemia			Normalização da TSH em anémico	
	[33]			↑da hemoglobina de 4,6g/dl	
H	Proteção após AVC encontrada em [143, 144]				

I	↑ da mobilidade		Mobilidade =	Sarcopenia =	
	TSH entre 5-7mU/L [145]		TSH entre 7-10mU/L [145, 148]	[36]	
J	Aumento do risco de fratura de anca		↑ do risco de fratura com THST		
	Homens	Mulheres	Se TSH <0,03mU/L[100]		
	Sim[38]	Não			
K	Função cognitiva com HT-SC				
	↑	=	↓	↓ com T ₄ l no 1/3 inf. do N	= com THST
	[107]	[44, 114, 134, 148, 150, 166]	[152]	[153]	[16, 44]
L	↑ do risco de depressão		= risco de depressão	↑ do risco com THST	
	[156-158]		[44, 46, 107, 114, 134, 150]	[159]	
M	= qualidade de vida		Melhoria com THST não exclusivo de idosos		
	[36, 107, 114]		[21]		
N	Cálculos no ducto biliar	Degeneração macular idade-	Obesidade	↓ risco por	
	comum – mulheres	dependente		fumar	
	[160]	[161]	[163]	[164]	

Tabela 6 – Resumo dos resultados para o HT-SC

Legenda: Ma - Meta-análise; Ct – Colesterol-total; 1/3 – terço; inf. – inferior; ↓ - diminuição; ↑ - aumento; = igual; C/ - com; S/ - sem;
 Cor: Vermelho – Risco com HT-SC; Verde – Sem relação com HT-SC; Azul – Melhor com HT-SC;

Discussão:

Alterações tiroideias com o envelhecimento:

Foi encontrado numa população de idosos a viver independentemente, que um terço da população estudada tem níveis de T_3 abaixo do normal para adultos saudáveis, com metade destes a ter, simultaneamente valores elevados de rT_3 . Este grupo tinha uma idade mais avançada, mais doenças concomitantes e uma performance física inferior. Contudo, sujeitos com diminuição da T_3 sem elevação da rT_3 tinham os melhores resultados de performance física e a maior concentração de massa magra corporal.

A elevação da rT_3 era acompanhada de elevação da T_4 dentro dos parâmetros de normalidade. Concentrações baixas de T_4 foram associadas a uma diminuição do risco de mortalidade a 4 anos [53].

Em relação à elevação dos valores de T_4 , pode dever-se a um aumento das concentrações de TBG, porém esta elevação não ultrapassou os valores de normalidade da população.

A rT_3 , um metabolito inativo da T_4 parece aumentar com a idade. Adicionado à diminuição dos níveis de T_3 , uma justificação possível pode ser de haver uma diminuição periférica do metabolismo hepático da iodotironina durante o envelhecimento, já que a deiodinase tipo I é importante tanto para a produção de T_3 como para a eliminação de rT_3 no fígado [53].

Um reduzido consumo de Selénio pode contribuir para a diminuição da atividade da deiodinase tipo I nos idosos [167]. Contudo, um RCT realizado em 2008 no Reino-Unido, não demonstrou evidência de efeito benéfico da suplementação com Selénio na função tiroideia numa amostra de 368 indivíduos idosos eutiroideus. Em particular, nenhum efeito foi observado na conversão de T_4 para T_3 como evidenciado pela relação T_4 / T_3 ou T_4 / T_3 manter-se igual [168]. Isto pode não ser o caso em idosos que vivam em áreas com défice de

alimentação de selênio e para aqueles que têm tiroidite auto-imune, na qual o consumo de Selênio pode ser benéfico [167].

Outras causas para a inibição de atividade da deionase tipo I incluem as doenças concomitantes, um estado nutricional pobre e um aumento das citocinas (TNF-alfa, IL-1, IL-6) com a idade [2].

Como o aumento do rT_3 com a idade foi independente da presença de doenças concomitantes e a diminuição da performance física com a idade foi independente das doenças concomitantes, dá a entender que não só as pessoas com síndrome de T_3 baixo, mas também as pessoas com elevação isolada de rT_3 tinham menor atividade física. Assim, o aumento da rT_3 pode indicar um estado catabólico, eventualmente precedendo um síndrome de T_3 baixo clínico [53].

Outra causa para a redução basal da TSH e da TSH estimulada por TRH pode ser uma adaptação à redução das necessidades metabólicas do organismo com o envelhecimento, levando à manutenção de uma progressiva função tiroideia reduzida durante a senescência [52].

Progressão de HT-SC para eutiroidismo e HT-C:

Reversão para eutiroidismo:

Dados de vários estudos suportam taxas de resolução entre 0,43%-6% por ano [62, 102, 108, 109]. Esta taxa de resolução é superior para valores de TSH entre 4,5-6,9mU/L, sendo escassa a resolução para valores superiores de TSH [62].

A variação nos valores de reversão entre estudos, pode dever-se a uma percentagem mais elevada nos estudos que apenas incluíram doentes sem história prévia de disfunção tiroideia e com valores de TSH maioritariamente entre 5-10mU/L, com a possibilidade de haver apenas um aumento transitório da TSH, devido à existência de *non-thyroidal-illness* [102].

Progressão para hipotireoidismo:

A análise dos resultados de vários estudos, mostra uma progressão para HT-C de 0-11,4% por ano [62, 102, 107-110]. Esta taxa de progressão é superior para valores de TSH superiores a 10,0mU/L, e em indivíduos com anticorpos antiperoxidase positivos [62].

Relação entre HT-SC e auto-imunidade:

Os menores valores obtidos em dois estudos japoneses sugerem que uma etiologia não auto-imune pode ser responsável pelo HT-SC ligeiro encontrado neste país. O excessivo consumo de iodo no Japão pode ser a causa destas diferenças, já que o HT-SC era mais prevalente em indivíduos com elevada concentração de iodo na urina e quando o consumo de iodo era restrito, a TSH voltava ao normal em indivíduos sem anticorpos antiperoxidase, mas não em indivíduos com anticorpos antiperoxidase ($P < 0,001$) [109].

Apesar da demonstrada relação entre o HT-SC e a presença de anticorpos antiperoxidase, a partir dos 70 anos, o aumento da TSH com a idade parece ser independente dos anticorpos anti-tiroideus, porque a prevalência destes em idosos com $TSH > 4,5mU/L$ tem sido demonstrado aumentar até aos 70 anos, mas depois diminuir [146]. As diferentes *non-thyroidal-illness* que acompanham o envelhecimento parecem associadas com o fenómeno de auto-imunidade tiroideia. Baseado nestes dados, tem sido especulado que um sistema imune invulgarmente eficiente será um pré-requisito para uma superior longevidade, com o surgimento de anticorpos anti-tiroideus na senescência a poder ser um preditor de uma diminuição da esperança de vida [169].

Assim, em doentes geriátricos hospitalizados, a positividade para anticorpos tem um reduzido valor preditivo positivo para detetar disfunção tiroideia. O status de anticorpos deve ser determinado apenas quando os valores de TSH se encontram alterados, porque o HT-SC com anticorpos positivos mostrou inclinação a tornar-se HT-C em alguns estudos [62].

Foi sugerido que a diminuição da ecogenicidade na ecografia à tiroide, estaria associada com o hipotireoidismo de causa auto-imune [170]. Outro artigo reportou a possibilidade de os achados ecográficos serem úteis para determinar o prognóstico de HT-SC ligeiro em indivíduos sem anticorpos antiperoxidase [171]. Resultados recentes demonstram que uma ecografia negativa, mais que os anticorpos antiperoxidase negativos, está associado com normalização da TSH numa análise multivariada. Assim, as alterações histológicas da tiroide detetadas por ecografia podem ser relevantes para o prognóstico do HT-SC com tiroidite auto-imune. Contudo, uma ecografia positiva não foi significativamente associada com progressão para HT-C, provavelmente devido ao reduzido número de participantes no estudo [109].

Tendo em conta todos estes fatores, é aconselhado (Tabela nº7 - [10]):

<p>✓ Para valores de TSH >15mU/L:</p> <p>Tratar independentemente dos níveis de T₄I e de anticorpos antiperoxidase.</p> <p>✓ Para valores de TSH entre 10-14,9mU/L:</p> <p>Considerar tratamento se os níveis de T₄I estão ligeiramente diminuídos e os anticorpos antiperoxidase estão presentes.</p> <p>✓ Para valores de TSH entre 5-9,9mU/L:</p> <p>Considerar monitorização clínica e laboratorial sem recurso terapêutico, com frequência decrescente já que a maior parte dos indivíduos idosos que desenvolvem HT-C fazem-no nos primeiros meses de seguimento.</p>
--

Tabela 7 – Recomendações de acordo com as *guidelines* para o diagnóstico e seguimento do HT-SC;

Reversão de sintomas:

Os resultados de um RCT indicam que o rastreio do hipotireoidismo pode ser valioso, já que dos 15 participantes com elevação dos valores de TSH em 2 medições sucessivas, 11 reportaram sentir-se melhor com THST e nenhum com placebo. Contudo, o número de

participantes para se poder retirar conclusões é pequeno, mas a discordância de 11 melhorar com THST e nenhum em placebo providencia alguma evidência (P=0,001).

Extrapolando os resultados deste RCT para uma população mais numerosa, em 100 adultos com pesquisa de hipotireoidismo, aproximadamente 8 teriam um valor elevado de TSH e 22% desses 8 teriam uma segunda medição também elevada (aproximadamente 2 pessoas por cada 100). Assim, aproximadamente 1% das pessoas rastreadas poderiam beneficiar do rastreio e subsequente THST [21].

O outro RCT com metodologia *crossover* realizado anteriormente, tinha igualmente demonstrado benefício terapêutico [13]. Os outros ensaios randomizados, que reportaram poucas ou nenhuma diferença eram de *parallel-group design* e conseqüentemente tinham um poder estatístico inferior, em especial para detetar melhoria de sintomatologia não específica [14-19].

Outra conclusão possível destes resultados é que a resposta sintomática à THST é um dos mais importantes critérios de diagnóstico de hipotireoidismo, já que a concentração sérica de TSH e outros marcadores, por si só, não identificam acuradamente quem necessita de terapêutica [21].

A demonstração do benefício de tratar pessoas com TSH entre 4-10mU/L significa que as recomendações contra o tratamento neste grupo podem necessitar de ser revista [10]. Assim, o rastreio de hipotireoidismo poderá ser valioso na melhoria da qualidade de vida, com um número de pessoas a beneficiar semelhante aos dos programas de rastreio existentes atualmente. Contudo, este RCT tem limitações, já que não era específico da população geriátrica, não se podendo chegar à conclusão que o rastreio também é importante para esta população, continha uma amostra reduzida, não estima o custo-benefício por cada pessoa que é positiva no rastreio e não demonstra se o benefício da THST se mantém a longo prazo [21].

Relação com eventos coronários:

Na meta-análise que produziu uma análise individual da informação dos participantes incluídas em todas as publicações internacionais, com critérios de participação bem definidos, o HT-SC foi associado com um aumento do risco de eventos CVs e mortalidade CV apenas para valores elevados de TSH, em especial naqueles com $TSH > 10 \text{ mU/L}$. Estas alterações persistiram após análise estatística ajustada para fatores de risco tradicionais, idade, sexo, raça, ou doença CV pré-existente. Elevações mínimas de TSH não foram associadas a aumento do risco CV e mortalidade [26].

Um estudo recente, coloca uma hipótese fisiopatológica que justifica esta relação, já que embora tenha sido demonstrado que o HT-SC possa regular a inflamação [128] e diminuir a função endotelial [172], havia pouca evidência do mecanismo potencial do HT-SC na evolução das placas ateroscleróticas. Em 30 doentes sem HT-SC e 57 doentes com HT-SC (com $TSH > 4 \text{ mU/L}$ e T_4 dentro dos parâmetros de normalidade, estando 34 dos indivíduos sem THST e 23 dos indivíduos a fazerem THST), com estenose carotídea assintomática, em lista para fazer endarterectomia carotídea por estenose superior a 70%, foi demonstrada evidência que a hiperatividade imune está associada com um fenótipo instável das placas de doentes com HT-SC. Em particular, os macrófagos eram significativamente mais abundantes nas lesões ateroscleróticas de doentes com HT-SC comparado com o grupo de controlo, e foi associado a um aumento do NF- κ B, TNF- α , MMP-9 e menor conteúdo de colagénio intersticial. Tudo isto pode aumentar o risco de eventos de isquemia aguda, precipitados pela rutura inflamatório-dependente das placas [173].

Além do mais, este artigo fornece evidência para a participação crítica da THST no processo de estabilização realizado pela redução da atividade imune nas lesões ateroscleróticas de doentes com HT-SC. Em particular, há evidência de uma associação entre

THST e menores níveis de infiltração por macrófagos, stress oxidativo e de citocinas pró-inflamatórias nas lesões ateroscleróticas.

Este estudo coloca a hipótese de haver um efeito inibitório da THST na atividade imune nas lesões em doentes com HT-SC. De facto, no mesmo nível de estenose carotídea, doentes com HT-SC tratados tinham o nível mais baixo de células inflamatórias, de NF-kB ativados, de citocinas, de stress oxidativo e de MMP-9, junto a um maior conteúdo de colagénio intersticial. Assim, doentes com HT-SC recebendo THST têm menor progressão da placa para um fenótipo instável que doentes com HT-SC sem tratamento. Neste contexto, este estudo pode sugerir um novo mecanismo pela qual a THST reduz o stress oxidativo e pode influenciar a atividade das placas ateroscleróticas em doentes com HT-SC, devendo ser levado em conta na decisão de tratar ou não o doente com HT-SC [173].

A contextualização deste tema em relação à idade do doente que vem à nossa consulta é muito importante, pois para uma idade de 80 anos ou superior, não houve aumento significativo do risco de mortalidade total, eventos CVs e mortalidade CV. O que se pode analisar é que na maioria dos estudos referidos há uma correlação inversa entre a média de idades das pessoas do estudo e o OR encontrado para doença CV. Este fenómeno sugere uma variação idade-dependente da sensibilidade do fluxo coronário às alterações tiroideias [25]. Outro estudo anterior tinha ido mais longe, demonstrando uma menor mortalidade associada ao aumento das concentrações de TSH [107]. Assim, o risco de doença coronária associado com HT-SC parece ser, de alguma forma, superior em doentes mais jovens [25]. Em consonância com esta hipótese estão os resultados reportados por dois outros estudos:

- [172] Mostrando um OR estatisticamente significativo apenas em homens abaixo dos 50 anos;

- [106] Com mortalidade CV e total elevada em sujeitos com menos de 65 anos, mas não em idosos com mais de 65 anos (OR, 1.37 Vs OR 0,85) sugerindo que o aumento do risco vascular pode apenas estar presente em indivíduos com HT-SC com menos de 65 anos.

Por estas razões, enquanto a THST é obrigatória no HT-C o tratamento do HT-SC é ainda matéria de debate. Em particular, os potenciais benefícios na função CV e noutros fatores de risco CV ainda precisam de ser confirmados por RCTs [10, 12]. Além do mais, contra-indicações à THST, como a isquemia miocárdica são mais frequentes nos idosos [25].

Finalmente, um hipotiroidismo subtil pode ser protetor de mortes CVs na população “mais idosa dos idosos”. Englobando todas estas informações, é no mínimo duvidoso que os doentes idosos com HT-SC necessitem de tratamento, especialmente se muito idosos ou com doença cardíaca concomitante. Maior consideração deve ser proposta a idosos “jovens” [25].

Já que será muito difícil, mesmo no futuro, chegar a uma estratégia com clara evidência científica, uma abordagem flexível é necessária, permitindo ao clínico fazer a melhor escolha clínica para cada doente, sempre de uma forma individualizada mas criteriosa.

Relação com insuficiência cardíaca:

O aumento de risco de IC para valores de TSH > 10mU/L no HT-SC [125] é consistente com outro largo *cohort* realizado anteriormente [60]. Porém nos outros grupos de HT-SC não houve aumento do risco. Alterações adversas em 2 medidas ecocardiográficas, velocidade de pico E (uma medida que avalia a função diastólica no doente associada com a IC) e um aumento da massa ventricular esquerda após 5 anos, foram também encontrados no subgrupo de HT-SC com TSH > 10mU/L [125]. Este artigo continha uma larga amostra, 12 anos de follow-up de média, a exclusão de indivíduos que faziam THST no início do estudo, e a incorporação THST ao longo do tempo. Contudo, tinha algumas limitações, já que os testes de função tiroideia só foram realizados uma vez [125], sendo uma limitação não só deste

artigo, mas de todos os *observational cohorts* publicados [30, 116] e o grupo de HT-SC com TSH > 10mU/L era reduzido.

As implicações destes resultados, é que aproximadamente 20% dos idosos estão a ser tratados desnecessariamente já que o HT-SC com TSH < 10mU/L não evidencia um risco superior ao grupo eutiroideu [125], estando as pessoas tratadas a ser sujeitas a um maior risco de desenvolvimento de hipertiroidismo iatrogénico, que é associado com fibrilhação auricular e aumento do risco de fraturas [10, 174].

Embora estas descobertas sejam relevantes para o entendimento da fina-regulação da contratilidade cardíaca através de mudanças subtis na função tiroideia, não se deve retirar desta informação a obrigatoriedade de tratamento do HT-SC para diminuir o risco de IC, já que a maioria das mudanças ecocardiográficas ainda estavam contidas nos intervalos de normalidade [25]. O objetivo da THST em doentes com hipotiroidismo é de restaurar a taxa metabólica basal. Em alguns doentes, contudo, o aumento da necessidade de trabalho do coração, pode desmascarar uma doença cardíaca isquémica pré-existente compensada [27]. Assim, o início da THST pode trazer efeitos adversos especialmente em idosos e pessoas com doença coronária subjacente .

Para além disso, deve sempre ser lembrado que os idosos com HT-SC podem ter fibrilhação auricular pré-existente, predispondo-os a IC [59]. Neste contexto, a THST pode acelerar o surgimento de insuficiência cardíaca, devendo sempre haver uma correta ponderação sobre o seu uso e, quando se usa, não negligenciar a necessidade de se proceder a uma monitorização constante.

Relação com dislipidémias:

O benefício da THST em doentes com elevação moderada dos níveis de colesterol ou ligeira elevação da TSH é duvidoso [138, 140].

Em relação ao elevado risco de miopatia induzida pelas Estatinas nos doentes com HT-SC, recomenda-se o início de THST nestes doentes, sobretudo se houver um elevado risco CV associado ao início da terapêutica com Estatina [111].

Prognóstico de AVC:

Explicações possíveis para a associação positiva encontrada [143, 144] são o pré-condicionamento isquémico, redução do tónus adrenérgico e criação de um estado hipometabólico.

Relação com sarcopenia e perda de mobilidade:

Pessoas com TSH entre 4,5-7mU/L parecem ter ligeira vantagem nas atividades físicas mais exigentes. Mesmo que pareça uma vantagem ter HT-SC, desconhece-se se o THST neste grupo iria melhorar ou piorar a função destas pessoas. Coloca-se a hipótese que o grupo com HT-SC moderado terá mobilidade semelhante em relação ao grupo eutiroideu, e que o grupo com HT-SC ligeiro poderá ter os melhores valores nos testes de mobilização funcional, conferindo-lhe vantagem no processo de envelhecimento [145].

A prevalência de sarcopenia e de força muscular não são afetadas pela disfunção ligeira da função tiroideia. Os resultados pouco significativos para o grupo com HT-C no estudo analisado poderiam dever-se à pequena amostra de doentes com HT-C, principalmente após a divisão por género para a realização do estudo estatístico. Outra possibilidade a ter em conta, é que os próprios efeitos do envelhecimento, podem ser tão importantes que se sobrepõem aos efeitos adversos no músculo causados pelo HT-SC e HT-C [36].

Relação com fraturas osteoporóticas:

As consequências CVs guardam a maior atenção no debate se o HT-SC deve ou não ser tratado. Contudo, potenciais efeitos deletérios no osso, com conseqüente aumento do risco de fraturas deve ser avaliado pelas elevadas co-morbilidades associadas.

O resultado apresentado é a primeira análise a estabelecer esta possível associação entre homens mais velhos com HT-SC e um risco aumentado de fratura da anca. A maioria destes homens tinha valores de TSH < 10 mU/L, sugerindo que mesmo o HT-SC ligeiro eleva o risco. Os resultados deste estudo são diferentes para homens e mulheres. As razões não são claras, mas talvez uma razão se deva ao HT-SC ser menos reconhecido no homem, enquanto que tanto o HT-SC como a osteoporose são mais reconhecidas e tratadas nas mulheres. Outra possibilidade é que o HT-SC possa alterar a fisiologia do osso diferentemente nos homens e nas mulheres [38].

Porém, se pensarmos em tratar com THST os doentes com HT-SC, é necessário recordar que os dados sobre o aumento do risco de fratura em indivíduos com THST têm implicação clínica, realçando a importância do uso de uma dose relativamente inferior de T₄ em idosos, evitando a supressão do TSH [100].

Relação com função cognitiva:

A rigidez arterial é um mecanismo potencial de declínio cognitivo progressivo no HT-SC, já que elevados valores de TSH podem afetar negativamente a circulação vascular por inflamação [175]. Porém, nos resultados apresentados para a população geriátrica, estas alterações não estiveram presentes, já que o mais largo RCT realizado que testou indivíduos com HT-SC com mais de 65 anos com THST por um período longo de tempo (1 ano), não demonstrou nenhuma melhoria estatisticamente significativa com a THST [44].

De destacar ainda, que estes resultados se mantiveram apesar da reversão para eutiroidismo na maioria dos doentes tratados com T₄ ao fim de 6 meses (84%). Assim, fica demonstrado que não há melhoria cognitiva a curto prazo (quando se chega ao eutiroidismo), nem a longo prazo (após 6 meses de eutiroidismo).

É possível que o uso de testes mais subtis de funções executivas cognitivas mais elevadas pudesse ter revelado diferenças mais específicas na função cognitiva que os testes

usados, embora a significância clínica de pequenas diferenças no alto funcionamento cognitivo sejam pouco claras [44]. Outra limitação é o follow-up de apenas um ano, que pode não permitir ter certezas se há impacto ou não do HT-SC no declínio cognitivo progressivo [148]. Contudo, os resultados aconselham contra o rastreio da disfunção tiroideia na comunidade de idosos, se o objetivo desse rastreio for melhorar a função cognitiva dos doentes [44].

Relação com depressão:

Sobre a relação entre HT-SC e depressão, num dos artigos que demonstrou relação entre HT-SC e depressão na população geriátrica são feitas críticas à metodologia utilizada nos artigos que não demonstraram qualquer relação. Entre elas, o diagnóstico de depressão não ter sido realizado de forma clínica, mas através de um questionário pessoal e a função tiroideia ter sido avaliada através de uma única medição hormonal, o que pode permitir um bias na inclusão dos doentes pelos diferentes grupos. Contudo, neste mesmo artigo não se pode excluir um bias de recrutamento no grupo de doentes depressivos, que foi selecionado entre indivíduos referenciados consecutivamente para o serviço de Psiquiatria do hospital [156].

Alguns outros estudos dão algum suporte fisiopatológico para a relação entre o HT-SC e a depressão, já que o HT-SC é mais frequente entre idosos refratários à terapêutica da depressão, que podem responder positivamente à THST [176].

Contudo, a maior parte dos estudos analisados revela que a prevalência elevada de HT-SC nos idosos com depressão não é superior à citada para a população geral idosa e que a maioria dos doentes com depressão e valores elevados de TSH, têm apenas um ligeiro aumento do TSH. Por isso, é no mínimo duvidoso que o rastreio do HT-SC em todos os doentes idosos com depressão e/ou distímia tenha uma relação custo-benefício positiva.

Um RCT com THST em idosos com depressão e HT-SC poderia mostrar evidência definitiva mas razões de tamanho da amostra e éticas dificultam a realização deste [46].

Outras relações:

A relação estatística encontrada entre o HT-SC e cálculos no ducto biliar comum, pode indicar que o hipotireoidismo pode ter um papel no desenvolvimento de cálculos no ducto biliar comum e, no mínimo, todas as mulheres com mais de 60 anos com cálculos no ducto biliar comum devem ser rastreadas para HT-SC e HT-C [160].

Uma hipótese para esta relação prende-se com a circulação entero-hepática [177] das hormonas tiroideias. Por isso, pelo menos teoricamente, pode ser possível que a diminuição da secreção de ácidos biliares no doente possa interferir com a circulação entero-hepática de T₄, aumentando a clearance desta e provocando hipotireoidismo. Contudo, isto não explicaria porque este fenómeno se associa mais a cálculos no ducto biliar comum do que a cálculos na vesícula biliar.

Em relação à obesidade, é provável que os indivíduos com preocupações com o seu peso sejam mais provavelmente analisados para a função tiroideia, e assim mais prescritos para terapêutica. Não é claro que seja o HT-SC a causar a obesidade, pois a própria fisiopatologia da obesidade pode depletar as reservas tiroideias, sendo assim a causa e não a consequência da falência tiroideia [163].

Discussão geral sobre o HT-SC:

Em resumo, parece que o HT-SC não é, por si só, uma causa de declínio na performance, cognição alterada, ou sobrevivência a longo prazo nos idosos, em especial no subgrupo mais idoso dos idosos. Há um largo campo de trabalho para comparar a fisiologia tiroideia em indivíduos jovens e idosos [22], que demonstra, para os idosos, uma diminuição da acção das hormonas tiroideias a nível tecidual, diminuição do metabolismo da hormona tiroideia e alterações no eixo hipotálamo-hipófise-tiróide. Se estas alterações podem ou não

ser responsáveis pelos resultados apresentados é desconhecido. Contudo, estas informações não devem ser extrapoladas para os jovens com hipotireoidismo que requerem tratamento [9].

Em idosos, é essencial realizar uma história clínica cuidada (Tabela nº8 - [103]):

- Questionar sobre sintomas de hipotireoidismo;
- Questionar sobre sinais de hipotireoidismo;
- Antecedentes pessoais:
Questionar sobre terapêutica radioativa com iodo anterior, cirurgia à tiroide, THST e perfil lipídico;
- História familiar de doença tiroideia;
- Examinar a glândula tiroide;

Tabela 8 – Passos essenciais na história clínica de um idoso com HT-SC

Contudo, a examinação da glândula tiroide e os métodos de imagem parecem ser normais na maioria dos idosos, mesmo quando têm doença tiroideia [82].

Os resultados apresentados para o HT-SC e as várias possíveis relações podem ter ainda mais uma explicação. O intervalo normal de referência laboratorial pode ser calculado de duas maneiras, a estatística (define um grupo de referência 2 desvios-padrões acima e abaixo de média numa população aparentemente sem doença, usualmente não estratificada por sexo e idade) e a epidemiológica (valores anormais são definidos como associados a consequências adversas) [178]. Como alguns estudos não foram capazes de demonstrar consequências adversas nos mais idosos dos idosos com níveis de TSH considerados elevados, uma conclusão razoável seria que os níveis de TSH deveriam ser considerados normais, e os intervalos de referência deveriam ser redefinidos de acordo. A definição de HT-SC, bem como de valores normais de TSH, podem necessitar de ser revistos usando largos estudos com o método epidemiológico para definir normalidade [179].

Contudo, é difícil distinguir entre saúde e doença na população idosa, e algumas comorbidades podem não ser formalmente classificadas como doença. De um ponto de vista epidemiológico, a classificação errada de idosos como tendo HT-SC nos vários estudos iria

levar a uma subestimação dos benefícios de sobrevivência associados com elevados valores de TSH e de T₄ baixos. De um ponto de vista clínico, tanto a variação interindividual de valores de TSH como o estado transitório de disfunção tiroideia devem-nos alertar ainda mais para a necessidade de uma abordagem conservativa no rastreio e tratamento do HT-SC na idade muito avançada [107].

Outro ponto de preocupação para os clínicos, é que em vários países europeus, as vendas de Lt-Na têm aumentado mais de 10%/ano [180]. Isto sugere que uma elevada proporção de doentes com HT-SC estão a fazer desnecessariamente THST, uma situação que acarreta problemas de saúde pública.

A evidência científica para a correta escolha terapêutica nesta área continua a ser reduzida. Esta falta de largos RCTs pode ter várias causas subjacentes [181]:

1. Ausência de interesse comercial das companhias farmacêuticas por estes:

As formulações de Lt-Na são desafiadas em muitos países pelo surgimento dos genéricos, e as suas vendas estão a aumentar espontaneamente sem grandes esforços de mercado. Assim, as companhias farmacêuticas não têm interesse em realizar largos RCTs que poderiam levar à diminuição da prescrição destes fármacos. A probabilidade desta situação se alterar é reduzida, exceto se surgir um novo fármaco, o que parece pouco provável nos próximos anos.

2. Visão dos endocrinologistas:

Em termos gerais, estes não consideraram adequadamente se a restauração dos valores hormonais fisiológicos será sempre a melhor escolha terapêutica. Há exceção do tratamento da diabetes, em que os doentes são muitas vezes assintomáticos com diferentes níveis de controlo glicémico, os endocrinologistas têm-se contentado com a melhoria sintomática do doente e o restabelecimento da normal fisiologia para prever se a terapêutica é adequada ou não.

3. População geriátrica:

A maior dúvida sobre a adequação terapêutica na disfunção tiroideia subclínica prende-se com os idosos. Isto é um problema, já que este grupo é geralmente menos propenso a participar ativamente nos ensaios, tendo, por vezes, dificuldade em perceber a importância da metodologia utilizada para obter validade científica.

4. Os indivíduos afetados serem maioritariamente assintomáticos:

Os doentes com HT-SC são geralmente assintomáticos e muitas vezes diagnosticados acidentalmente. Mesmo na presença de alguns sintomas, muitas vezes não são relacionadas com o status tiroideu, o que significa que os doentes não irão retirar um benefício sintomático do tratamento. Assim, a doença subclínica é mais um estado de risco clínico (como a aterosclerose e a hipertensão arterial) do que uma doença por si só [181].

Para ajudar a resolver esta questão, um estudo foi recentemente fundado pela União Europeia (TRUST trial, RCT que vai recrutar 3000 doentes acima dos 65 anos de idade - www.trustthyroidtrial.com), e outro está planeado para os EUA.

Conclusões:

Em relação à evolução hormonal com o envelhecimento, a relação inversa estabelecida entre T_3 , performance física e percentagem de massa magra parecem indicar uma diminuição na atividade no eixo hipotálamo-hipófise-tiroide (similar ao que ocorre no hipotireoidismo central), servindo como um mecanismo adaptativo benéfico durante o envelhecimento, para prevenir o catabolismo excessivo [2].

O HT-SC foi associado a um aumento do risco de eventos CVs nos participantes com valores mais elevados de TSH. Assim, estes resultados podem permitir uma redefinição dos valores de TSH sobre a qual se deve iniciar tratamento, trazendo uma melhoria à relação risco-benefício no uso da THST. No entanto, dos resultados da meta-análise não se pode extrapolar qualquer relação para a eficácia da THST nestes casos [26].

A THST pode ter efeitos adversos na mortalidade nos idosos com HT-SC, e em alguns casos no HT-C, particularmente em idosos assintomáticos apenas diagnosticados em análises de rotina [9, 53].

RCTs de grandes dimensões são necessários para estabelecer se uma intervenção terapêutica precoce pode reverter o risco CV em doentes com HT-SC. Podemos especular que o efeito de ligeira falência tiroideia pode ser diferente, mediante a idade considerada. Nas populações de meia-idade, o hipotireoidismo pode concorrer com outros fatores genéticos e ambientais para aumentar o risco CV, que serão responsáveis pelo subsequente aumento de mortalidade em indivíduos de alto-risco. Contudo, “os mais idosos dos idosos”, podem beneficiar da poupança de energia causada pela falência tiroideia ligeira [25].

Pode ser que indivíduos com hipotireoidismo com mais de 85 anos estejam a ser protegidos contra efeitos adversos através de uma diminuição da atividade metabólica basal, e que estas *guidelines* clínicas e recomendações não devam ser aplicadas a este grupo. Contudo, mais estudos são necessários para por em causa mais de 100 anos de tratamento com sucesso

do hipotiroidismo [9]. Contudo, dado a totalidade da informação disponível [12, 146], combinada com alguns estudos [53, 107], é razoável recomendar contra o rastreio da doença tiroideia em idosos assintomáticos.

Todas as abordagens requerem (Tabela nº9 - [47]):

- a) Verificação do diagnóstico pela repetição do teste após 3 meses.
- b) Estabelecer o subtipo de doença, particularmente com referência aos anticorpos e auto-imunidade.
- c) Estabelecer os sinais e sintomas de hipotiroidismo.
- d) Estabelecer outros fatores de risco associados, doenças, avaliação a longo-termo e prognóstico.
- e) Informar o doente sobre a doença e a possibilidade de terapêutica com o “*wait and see control*”.

Tabela 9: Passos indispensáveis para uma correta abordagem clínica

Se num indivíduo idoso um HT-C é encontrado, é razoável iniciar THST, embora o valor desejável de TSH deva estar entre os 4-6mU/L, sendo preferível aos valores de TSH inferiores a 3mIU/L que têm sido recomendados por alguns grupos [8].

Se o HT-SC, com valores de TSH entre os 5-10mU/L, for identificado num indivíduo com mais de 80 anos, não é necessário iniciar THST [9]. A TSH sérica deve ser repetida dentro de 3 meses do teste inicial para avaliar a consistência do valor de TSH e deve ser avaliada a presença de anticorpos antiperoxidase [111].

Se o valor de TSH for superior a 10mU/L, iniciar THST pode ser apropriado como recomendado [10], mas novamente, o valor desejável de TSH será entre os 4-6mU/L.

Os futuros RCTs no tratamento do HT-SC em idosos devem usar *endpoints* clínicos robustos (morbilidade e mortalidade CV). Isto requer convencer as agências públicas

(potenciais patrocinadoras) para os benefícios destes estudos, criando estratégias de *screening* para recrutar doentes e realizando esforços educacionais para os doentes perceberem a necessidade de se envolverem nestes estudos [181].

Enquanto estes ensaios não fornecerem *guidelines* claras, adotar uma filosofia “*wait and see*” pode evitar tratamento desnecessário e consequentes efeitos iatrogénicos no doente [111]. Caso se opte pela THST, é fulcral que o doente seja informado da importância da sua aderência à terapêutica e a necessidade de controlo regular para toda a vida. Como descrito antes, é preferível atingir um valor normal de TSH no seu limite superior de referência, e a T₄ nos parâmetros mais baixos da normalidade, guiada sempre pela clínica do doente, de forma a proteger o coração do aumento de metabolismo causado pela THST [28].

Bibliografia:

1. Kowal J, Cheng B. General principles of endocrine function after the sixth decade. *Current therapy in endocrinology and metabolism*. 1994;5:579-84.
2. Stan M, Morris JC. Thyrotropin-axis adaptation in aging and chronic disease. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 2005;34(4):973-92, x.
3. Hornick TR, Kowal J. Clinical epidemiology of endocrine disorders in the elderly. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 1997;26(1):145-63.
4. Biondi B, Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocrine reviews*. 2008;29(1):76-131.
5. Bensenor IM, Olmos RD, Lotufo PA. Hypothyroidism in the elderly: diagnosis and management. *Clinical interventions in aging*. 2012;7:97-111.
6. Glenn GC. Practice parameter on laboratory panel testing for screening and case finding in asymptomatic adults. Laboratory Testing Strategy Task Force of the College of American Pathologists. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 1996;120(10):929-43.
7. Clinical guideline, part 1. Screening for thyroid disease. American College of Physicians. *Annals of internal medicine*. 1998;129(2):141-3.
8. 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. *Endocrine practice* : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists. 2002;8(6):457-69.
9. Cooper DS. Thyroid disease in the oldest old: the exception to the rule. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2004;292(21):2651-4.

10. 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 : the journal of the American Medical Association*. 2004;291(2):228-38.
11. Vanderpump MP, Ahlquist JA, Franklyn JA, Clayton RN. Consensus statement for good practice and audit measures in the management of hypothyroidism and hyperthyroidism. The Research Unit of the Royal College of Physicians of London, the Endocrinology and Diabetes Committee of the Royal College of Physicians of London, and the Society for Endocrinology. *Bmj*. 1996;313(7056):539-44.
12. Helfand M, Force USPST. Screening for subclinical thyroid dysfunction in nonpregnant adults: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Annals of internal medicine*. 2004;140(2):128-41.
13. Nystrom E, Caidahl K, Fager G, Wikkelso C, Lundberg PA, Lindstedt G. A double-blind cross-over 12-month study of L-thyroxine treatment of women with 'subclinical' hypothyroidism. *Clinical endocrinology*. 1988;29(1):63-75.
14. Cooper DS, Halpern R, Wood LC, Levin AA, Ridgway EC. L-Thyroxine therapy in subclinical hypothyroidism. A double-blind, placebo-controlled trial. *Annals of internal medicine*. 1984;101(1):18-24.
15. Meier C, Staub JJ, Roth CB, Guglielmetti M, Kunz M, Miserez AR, et al. TSH-controlled L-thyroxine therapy reduces cholesterol levels and clinical symptoms in subclinical hypothyroidism: a double blind, placebo-controlled trial (Basel Thyroid Study). *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2001;86(10):4860-6.
16. Jorde R, Waterloo K, Storhaug H, Nyrenes A, Sundsfjord J, Jenssen TG. Neuropsychological function and symptoms in subjects with subclinical hypothyroidism and the effect of thyroxine treatment. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2006;91(1):145-53.

17. Jaeschke R, Guyatt G, Gerstein H, Patterson C, Molloy W, Cook D, et al. Does treatment with L-thyroxine influence health status in middle-aged and older adults with subclinical hypothyroidism? *Journal of general internal medicine*. 1996;11(12):744-9.
18. Kong WM, Sheikh MH, Lumb PJ, Naoumova RP, Freedman DB, Crook M, et al. A 6-month randomized trial of thyroxine treatment in women with mild subclinical hypothyroidism. *The American journal of medicine*. 2002;112(5):348-54.
19. 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. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2007;92(5):1715-23.
20. Villar HC, Saconato H, Valente O, Atallah AN. Thyroid hormone replacement for subclinical hypothyroidism. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2007(3):CD003419.
21. Abu-Helalah M, Law MR, Bestwick JP, Monson JP, Wald NJ. A randomized double-blind crossover trial to investigate the efficacy of screening for adult hypothyroidism. *Journal of medical screening*. 2010;17(4):164-9.
22. Mariotti S, Franceschi C, Cossarizza A, Pinchera A. The aging thyroid. *Endocrine reviews*. 1995;16(6):686-715.
23. Klein I, Danzi S. Thyroid disease and the heart. *Circulation*. 2007;116(15):1725-35.
24. McQuade C, Skugor M, Brennan DM, Hoar B, Stevenson C, Hoogwerf BJ. Hypothyroidism and moderate subclinical hypothyroidism are associated with increased all-cause mortality independent of coronary heart disease risk factors: a PreCIS database study. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2011;21(8):837-43.
25. Mariotti S, Cambuli VM. Cardiovascular risk in elderly hypothyroid patients. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2007;17(11):1067-73.

26. Rodondi N, den Elzen WP, Bauer DC, Cappola AR, Razvi S, Walsh JP, et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2010;304(12):1365-74.
27. Kohno A, Hara Y. Severe myocardial ischemia following hormone replacement in two cases of hypothyroidism with normal coronary arteriogram. *Endocrine journal*. 2001;48(5):565-72.
28. Feldt-Rasmussen U. Treatment of hypothyroidism in elderly patients and in patients with cardiac disease. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2007;17(7):619-24.
29. O'Brien T, Dinneen SF, O'Brien PC, Palumbo PJ. Hyperlipidemia in patients with primary and secondary hypothyroidism. *Mayo Clinic proceedings Mayo Clinic*. 1993;68(9):860-6.
30. Hak AE, Pols HA, Visser TJ, Drexhage HA, Hofman A, Witteman JC. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. *Annals of internal medicine*. 2000;132(4):270-8.
31. Cappola AR, Ladenson PW. Hypothyroidism and atherosclerosis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2003;88(6):2438-44.
32. Patel KV. Epidemiology of anemia in older adults. *Seminars in hematology*. 2008;45(4):210-7.
33. Vitale G, Fatti LM, Prolo S, Girola A, Caraglia M, Marra M, et al. Screening for hypothyroidism in older hospitalized patients with anemia: a new insight into an old disease. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2010;58(9):1825-7.
34. Fein HG, Rivlin RS. Anemia in thyroid diseases. *The Medical clinics of North America*. 1975;59(5):1133-45.

35. Newman AB, Simonsick EM, Naydeck BL, Boudreau RM, Kritchevsky SB, Nevitt MC, et al. Association of long-distance corridor walk performance with mortality, cardiovascular disease, mobility limitation, and disability. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2006;295(17):2018-26.
36. Moon MK, Lee YJ, Choi SH, Lim S, Yang EJ, Lim JY, et al. Subclinical hypothyroidism has little influences on muscle mass or strength in elderly people. *Journal of Korean medical science*. 2010;25(8):1176-81.
37. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, Stone K, Fox KM, Ensrud KE, et al. Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *The New England journal of medicine*. 1995;332(12):767-73.
38. Lee JS, Buzkova P, Fink HA, Vu J, Carbone L, Chen Z, et al. Subclinical thyroid dysfunction and incident hip fracture in older adults. *Archives of internal medicine*. 2010;170(21):1876-83.
39. Galliford TM, Murphy E, Williams AJ, Bassett JH, Williams GR. Effects of thyroid status on bone metabolism: a primary role for thyroid stimulating hormone or thyroid hormone? *Minerva endocrinologica*. 2005;30(4):237-46.
40. Graham JE, Rockwood K, Beattie BL, Eastwood R, Gauthier S, Tuokko H, et al. Prevalence and severity of cognitive impairment with and without dementia in an elderly population. *Lancet*. 1997;349(9068):1793-6.
41. Uzunlulu M, Yorulmaz E, Oguz A. Prevalence of subclinical hypothyroidism in patients with metabolic syndrome. *Endocrine journal*. 2007;54(1):71-6.
42. Zhu DF, Wang ZX, Zhang DR, Pan ZL, He S, Hu XP, et al. fMRI revealed neural substrate for reversible working memory dysfunction in subclinical hypothyroidism. *Brain : a journal of neurology*. 2006;129(Pt 11):2923-30.

43. Dugbartey AT. Neurocognitive aspects of hypothyroidism. *Archives of internal medicine*. 1998;158(13):1413-8.
44. 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. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2010;95(8):3623-32.
45. Ormel J, VonKorff M, Ustun TB, Pini S, Korten A, Oldehinkel T. Common mental disorders and disability across cultures. Results from the WHO Collaborative Study on Psychological Problems in General Health Care. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 1994;272(22):1741-8.
46. Fraser SA, Kroenke K, Callahan CM, Hui SL, Williams JW, Jr., Unutzer J. Low yield of thyroid-stimulating hormone testing in elderly patients with depression. *General hospital psychiatry*. 2004;26(4):302-9.
47. Laurberg P, Andersen S, Bulow Pedersen I, Carle A. Hypothyroidism in the elderly: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Drugs & aging*. 2005;22(1):23-38.
48. Magri F, Cravello L, Fioravanti M, Vignati G, Albertelli N, Bonacina M, et al. Thyroid function in old and very old healthy subjects. *Journal of endocrinological investigation*. 2002;25(10 Suppl):60-3.
49. Mariotti S, Barbesino G, Caturegli P, Bartalena L, Sansoni P, Fagnoni F, et al. Complex alteration of thyroid function in healthy centenarians. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1993;77(5):1130-4.
50. Caraccio N, Ferrannini E, Monzani F. Lipoprotein profile in subclinical hypothyroidism: response to levothyroxine replacement, a randomized placebo-controlled study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2002;87(4):1533-8.

51. Milionis HJ, Efstathiadou Z, Tselepis AD, Bairaktari ET, Tsironis LD, Tsatsoulis A, et al. Lipoprotein (a) levels and apolipoprotein (a) isoform size in patients with subclinical hypothyroidism: effect of treatment with levothyroxine. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2003;13(4):365-9.
52. Monzani F, Del Guerra P, Caraccio N, Del Corso L, Casolaro A, Mariotti S, et al. Age-related modifications in the regulation of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis. *Hormone research*. 1996;46(3):107-12.
53. van den Beld AW, Visser TJ, Feelders RA, Grobbee DE, Lamberts SW. Thyroid hormone concentrations, disease, physical function, and mortality in elderly men. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2005;90(12):6403-9.
54. Bulow Pedersen I, Knudsen N, Jorgensen T, Perrild H, Ovesen L, Laurberg P. Large differences in incidences of overt hyper- and hypothyroidism associated with a small difference in iodine intake: a prospective comparative register-based population survey. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2002;87(10):4462-9.
55. Maugeri D, Speciale S, Santangelo A, Motta M, Panebianco P. Altered laboratory thyroid parameters in elderly people. *Journal of endocrinological investigation*. 1999;22(10 Suppl):37.
56. Bensenor IM, Goulart AC, Lotufo PA, Menezes PR, Scazufca M. Prevalence of thyroid disorders among older people: results from the Sao Paulo Ageing & Health Study. *Cadernos de saude publica*. 2011;27(1):155-61.
57. Flynn RW, MacDonald TM, Morris AD, Jung RT, Leese GP. The thyroid epidemiology, audit, and research study: thyroid dysfunction in the general population. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2004;89(8):3879-84.
58. Laurberg P, Pedersen KM, Hreidarsson A, Sigfusson N, Iversen E, Knudsen PR. Iodine intake and the pattern of thyroid disorders: a comparative epidemiological study of

thyroid abnormalities in the elderly in Iceland and in Jutland, Denmark. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1998;83(3):765-9.

59. Cappola AR, Fried LP, Arnold AM, Danese MD, Kuller LH, Burke GL, et al. Thyroid status, cardiovascular risk, and mortality in older adults. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2006;295(9):1033-41.

60. Rodondi N, Newman AB, Vittinghoff E, de Rekeneire N, Satterfield S, Harris TB, et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of heart failure, other cardiovascular events, and death. *Archives of internal medicine*. 2005;165(21):2460-6.

61. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2002;87(2):489-99.

62. Somwaru LL, Rariy CM, Arnold AM, Cappola AR. The natural history of subclinical hypothyroidism in the elderly: the cardiovascular health study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2012;97(6):1962-9.

63. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Archives of internal medicine*. 2000;160(4):526-34.

64. Okayasu I, Hatakeyama S, Tanaka Y, Sakurai T, Hoshi K, Lewis PD. Is focal chronic autoimmune thyroiditis an age-related disease? Differences in incidence and severity between Japanese and British. *The Journal of pathology*. 1991;163(3):257-64.

65. Pedersen IB, Knudsen N, Jorgensen T, Perrild H, Ovesen L, Laurberg P. Thyroid peroxidase and thyroglobulin autoantibodies in a large survey of populations with mild and moderate iodine deficiency. *Clinical endocrinology*. 2003;58(1):36-42.

66. Effraimidis G, Strieder TG, Tijssen JG, Wiersinga WM. Natural history of the transition from euthyroidism to overt autoimmune hypo- or hyperthyroidism: a prospective

study. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2011;164(1):107-13.

67. Jahreis G, Hausmann W, Kiessling G, Franke K, Leiterer M. Bioavailability of iodine from normal diets rich in dairy products--results of balance studies in women. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes : official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association*. 2001;109(3):163-7.

68. Laurberg P, Bulow Pedersen I, Knudsen N, Ovesen L, Andersen S. Environmental iodine intake affects the type of nonmalignant thyroid disease. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2001;11(5):457-69.

69. Braverman LE. Iodine and the thyroid: 33 years of study. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 1994;4(3):351-6.

70. Belfiore A, La Rosa GL, La Porta GA, Giuffrida D, Milazzo G, Lupo L, et al. Cancer risk in patients with cold thyroid nodules: relevance of iodine intake, sex, age, and multinodularity. *The American journal of medicine*. 1992;93(4):363-9.

71. Sridama V, McCormick M, Kaplan EL, Fauchet R, DeGroot LJ. Long-term follow-up study of compensated low-dose ¹³¹I therapy for Graves' disease. *The New England journal of medicine*. 1984;311(7):426-32.

72. Martino E, Bartalena L, Bogazzi F, Braverman LE. The effects of amiodarone on the thyroid. *Endocrine reviews*. 2001;22(2):240-54.

73. Prummel MF, Laurberg P. Interferon-alpha and autoimmune thyroid disease. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2003;13(6):547-51.

74. Lazarus JH. The effects of lithium therapy on thyroid and thyrotropin-releasing hormone. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 1998;8(10):909-13.

75. Hofmann A, Nawara C, Ofluoglu S, Holzmannhofer J, Strohmer B, Pirich C. Incidence and predictability of amiodarone-induced thyrotoxicosis and hypothyroidism. *Wiener klinische Wochenschrift*. 2008;120(15-16):493-8.
76. Gheri RG, Pucci P, Falsetti C, Luisi ML, Cerisano GP, Gheri CF, et al. Clinical, biochemical and therapeutical aspects of amiodarone-induced hypothyroidism (AIH) in geriatric patients with cardiac arrhythmias. *Archives of gerontology and geriatrics*. 2004;38(1):27-36.
77. Laurberg P, Jakobsen PE, Hoeck HC, Vestergaard P. Growth hormone and thyroid function: is secondary thyroid failure underdiagnosed in growth hormone deficient patients? *Thyroidology / APRIM*. 1994;6(3):73-9.
78. Gomez N, Gomez JM, Orti A, Gavalda L, Villabona C, Leyes P, et al. Transient hypothyroidism after iodine-131 therapy for Grave's disease. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 1995;36(9):1539-42.
79. Feldt-Rasmussen U. Is the treatment of subclinical hypothyroidism beneficial? *Nature clinical practice Endocrinology & metabolism*. 2009;5(2):86-7.
80. Pollock MA, Sturrock A, Marshall K, Davidson KM, Kelly CJ, McMahon AD, et al. Thyroxine treatment in patients with symptoms of hypothyroidism but thyroid function tests within the reference range: randomised double blind placebo controlled crossover trial. *Bmj*. 2001;323(7318):891-5.
81. Hataya Y, Akamizu T, Kanamoto N, Moriyama K, Shimatsu A, Nakao K. A case of subclinical hypothyroidism developing marked pleural effusions and peripheral edema with elevated vascular endothelial growth factor. *Endocrine journal*. 2007;54(4):577-84.
82. Maselli M, Inelmen EM, Giantin V, Manzato E. Hypothyroidism in the elderly: diagnostic pitfalls illustrated by a case report. *Archives of gerontology and geriatrics*. 2012;55(1):82-4.

83. Silva GC, Carneiro JB, Tardelli CC, Risso M, Ventura Mde M. Kidney failure in the elderly due to hypothyroidism: a case report. *Sao Paulo medical journal = Revista paulista de medicina*. 2008;126(5):291-3.
84. Canaris GJ, Steiner JF, Ridgway EC. Do traditional symptoms of hypothyroidism correlate with biochemical disease? *Journal of general internal medicine*. 1997;12(9):544-50.
85. Ladenson PW, Singer PA, Ain KB, Bagchi N, Bigos ST, Levy EG, et al. American Thyroid Association guidelines for detection of thyroid dysfunction. *Archives of internal medicine*. 2000;160(11):1573-5.
86. Alexopoulou O, Beguin C, De Nayer P, Maiter D. Clinical and hormonal characteristics of central hypothyroidism at diagnosis and during follow-up in adult patients. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2004;150(1):1-8.
87. Andersen S, Pedersen KM, Bruun NH, Laurberg P. Narrow individual variations in serum T(4) and T(3) in normal subjects: a clue to the understanding of subclinical thyroid disease. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2002;87(3):1068-72.
88. Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, Demers LM, Feldt-Rasmussen U, Henry JF, et al. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2003;13(1):3-126.
89. Wang R, Nelson JC, Weiss RM, Wilcox RB. Accuracy of free thyroxine measurements across natural ranges of thyroxine binding to serum proteins. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2000;10(1):31-9.
90. Zulewski H, Muller B, Exer P, Miserez AR, Staub JJ. Estimation of tissue hypothyroidism by a new clinical score: evaluation of patients with various grades of

hypothyroidism and controls. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1997;82(3):771-6.

91. Bianco AC, Salvatore D, Gereben B, Berry MJ, Larsen PR. Biochemistry, cellular and molecular biology, and physiological roles of the iodothyronine selenodeiodinases. *Endocrine reviews*. 2002;23(1):38-89.

92. Gregerman RI, Gaffney GW, Shock NW, Crowder SE. Thyroxine turnover in euthyroid man with special reference to changes with age. *The Journal of clinical investigation*. 1962;41:2065-74.

93. Keating FR, Jr., Parkin TW, Selby JB, Dickinson LS. Treatment of heart disease associated with myxedema. *Progress in cardiovascular diseases*. 1961;3:364-81.

94. Roos A, Linn-Rasker SP, van Domburg RT, Tijssen JP, Berghout A. The starting dose of levothyroxine in primary hypothyroidism treatment: a prospective, randomized, double-blind trial. *Archives of internal medicine*. 2005;165(15):1714-20.

95. Cooper DS. Clinical practice. Subclinical hypothyroidism. *The New England journal of medicine*. 2001;345(4):260-5.

96. Aizawa T, Koizumi Y, Yamada T, Tawata M, Nagata H, Izumiyama T, et al. Difference in pituitary-thyroid feedback regulation in hypothyroid patients, depending on the severity of hypothyroidism. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1978;47(3):560-5.

97. Wennlund A. Variation in serum levels of T3, T4, FT4 and TSH during thyroxine replacement therapy. *Acta endocrinologica*. 1986;113(1):47-9.

98. 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. *The New England journal of medicine*. 1987;316(13):764-70.

99. Cooper DS, Ridgway EC. Thoughts on prevention of thyroid disease in the United States. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2002;12(10):925-9.
100. Leese GP, Flynn RV. Levothyroxine dose and fractures in older adults. *Bmj*. 2011;342:d2250.
101. Somwaru LL, Arnold AM, Cappola AR. Predictors of thyroid hormone initiation in older adults: results from the cardiovascular health study. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences*. 2011;66(7):809-14.
102. 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. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2004;89(10):4890-7.
103. Col NF, Surks MI, Daniels GH. Subclinical thyroid disease: clinical applications. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2004;291(2):239-43.
104. Sgarbi JA, Matsumura LK, Kasamatsu TS, Ferreira SR, Maciel RM. Subclinical thyroid dysfunctions are independent risk factors for mortality in a 7.5-year follow-up: the Japanese-Brazilian thyroid study. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2010;162(3):569-77.
105. Parle JV, Maisonneuve P, Sheppard MC, Boyle P, Franklyn JA. Prediction of all-cause and cardiovascular mortality in elderly people from one low serum thyrotropin result: a 10-year cohort study. *Lancet*. 2001;358(9285):861-5.
106. 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. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2008;93(8):2998-3007.
107. Gussekloo J, van Exel E, de Craen AJ, Meinders AE, Frolich M, Westendorp RG. Thyroid status, disability and cognitive function, and survival in old age. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2004;292(21):2591-9.

108. 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. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2002;87(7):3221-6.
109. Imaizumi M, Sera N, Ueki I, Horie I, Ando T, Usa T, et al. Risk for progression to overt hypothyroidism in an elderly Japanese population with subclinical hypothyroidism. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2011;21(11):1177-82.
110. 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. *Clinical endocrinology*. 1995;43(1):55-68.
111. Vanderpump MP. How should we manage patients with mildly increased serum thyrotrophin concentrations? *Clinical endocrinology*. 2010;72(4):436-40.
112. Kasagi K, Takahashi N, Inoue G, Honda T, Kawachi Y, Izumi Y. Thyroid function in Japanese adults as assessed by a general health checkup system in relation with thyroid-related antibodies and other clinical parameters. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2009;19(9):937-44.
113. Effraimidis G, Tijssen JG, Wiersinga WM. Discontinuation of smoking increases the risk for developing thyroid peroxidase antibodies and/or thyroglobulin antibodies: a prospective study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2009;94(4):1324-8.
114. Eskelinen SI, Vahlberg TJ, Isoaho RE, Lopponen MK, Kivela SL, Irjala KM. Associations of thyroid-stimulating hormone and free thyroxine concentrations with health and life satisfaction in elderly adults. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. 2007;13(5):451-7.

115. Billewicz WZ, Chapman RS, Crooks J, Day ME, Gossage J, Wayne E, et al. Statistical methods applied to the diagnosis of hypothyroidism. *The Quarterly journal of medicine*. 1969;38(150):255-66.
116. Walsh JP, Bremner AP, Bulsara MK, O'Leary P, Leedman PJ, Feddema P, et al. Subclinical thyroid dysfunction as a risk factor for cardiovascular disease. *Archives of internal medicine*. 2005;165(21):2467-72.
117. Park YJ, Lee YJ, Choi SI, Chun EJ, Jang HC, Chang HJ. Impact of subclinical hypothyroidism on the coronary artery disease in apparently healthy subjects. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2011;165(1):115-21.
118. Imaizumi M, Akahoshi M, Ichimaru S, Nakashima E, Hida A, Soda M, et al. Risk for ischemic heart disease and all-cause mortality in subclinical hypothyroidism. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2004;89(7):3365-70.
119. Yamashina A, Tomiyama H, Takeda K, Tsuda H, Arai T, Hirose K, et al. Validity, reproducibility, and clinical significance of noninvasive brachial-ankle pulse wave velocity measurement. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension*. 2002;25(3):359-64.
120. Nagasaki T, Inaba M, Yamada S, Shirakawa K, Nagata Y, Kumeda Y, et al. Decrease of brachial-ankle pulse wave velocity in female subclinical hypothyroid patients during normalization of thyroid function: a double-blind, placebo-controlled study. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2009;160(3):409-15.
121. Iervasi G, Molinaro S, Landi P, Taddei MC, Galli E, Mariani F, et al. Association between increased mortality and mild thyroid dysfunction in cardiac patients. *Archives of internal medicine*. 2007;167(14):1526-32.
122. 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. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2004;89(5):2099-106.

123. Lindeman RD, Romero LJ, Schade DS, Wayne S, Baumgartner RN, Garry PJ. Impact of subclinical hypothyroidism on serum total homocysteine concentrations, the prevalence of coronary heart disease (CHD), and CHD risk factors in the New Mexico Elder Health Survey. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2003;13(6):595-600.

124. Luboshitzky R, Herer P. Cardiovascular risk factors in middle-aged women with subclinical hypothyroidism. *Neuro endocrinology letters*. 2004;25(4):262-6.

125. Rodondi N, Bauer DC, Cappola AR, Cornuz J, Robbins J, Fried LP, et al. Subclinical thyroid dysfunction, cardiac function, and the risk of heart failure. The Cardiovascular Health study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;52(14):1152-9.

126. Christ-Crain M, Meier C, Guglielmetti M, Huber PR, Riesen W, Staub JJ, et al. Elevated C-reactive protein and homocysteine values: cardiovascular risk factors in hypothyroidism? A cross-sectional and a double-blind, placebo-controlled trial. *Atherosclerosis*. 2003;166(2):379-86.

127. Lekakis J, Papamichael C, Alevizaki M, Pipingos G, Marafelia P, Mantzos J, et al. Flow-mediated, endothelium-dependent vasodilation is impaired in subjects with hypothyroidism, borderline hypothyroidism, and high-normal serum thyrotropin (TSH) values. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 1997;7(3):411-4.

128. Taddei S, Caraccio N, Viridis A, Dardano A, Versari D, Ghiadoni L, et al. Impaired endothelium-dependent vasodilatation in subclinical hypothyroidism: beneficial effect of levothyroxine therapy. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2003;88(8):3731-7.

129. Muller B, Tsakiris DA, Roth CB, Guglielmetti M, Staub JJ, Marbet GA. Haemostatic profile in hypothyroidism as potential risk factor for vascular or thrombotic disease. *European journal of clinical investigation*. 2001;31(2):131-7.
130. Zoncu S, Pigliaru F, Putzu C, Pisano L, Vargiu S, Deidda M, et al. Cardiac function in borderline hypothyroidism: a study by pulsed wave tissue Doppler imaging. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2005;152(4):527-33.
131. 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 6 prospective cohorts. *Circulation*. 2012;126(9):1040-9.
132. Monzani F, Di Bello V, Caraccio N, Bertini A, Giorgi D, Giusti C, et al. Effect of levothyroxine on cardiac function and structure in subclinical hypothyroidism: a double blind, placebo-controlled study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2001;86(3):1110-5.
133. Akbar DH, Ahmed MM, Hijazi NA. Subclinical hypothyroidism in elderly women attending an outpatient clinic. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research*. 2004;10(5):CR229-32.
134. Park YJ, Lee EJ, Lee YJ, Choi SH, Park JH, Lee SB, et al. Subclinical hypothyroidism (SCH) is not associated with metabolic derangement, cognitive impairment, depression or poor quality of life (QoL) in elderly subjects. *Archives of gerontology and geriatrics*. 2010;50(3):e68-73.
135. Hueston WJ, Pearson WS. Subclinical hypothyroidism and the risk of hypercholesterolemia. *Annals of family medicine*. 2004;2(4):351-5.
136. Kanaya AM, Harris F, Volpato S, Perez-Stable EJ, Harris T, Bauer DC. Association between thyroid dysfunction and total cholesterol level in an older biracial population: the health, aging and body composition study. *Archives of internal medicine*. 2002;162(7):773-9.

137. Miura S, Iitaka M, Yoshimura H, Kitahama S, Fukasawa N, Kawakami Y, et al. Disturbed lipid metabolism in patients with subclinical hypothyroidism: effect of L-thyroxine therapy. *Internal medicine*. 1994;33(7):413-7.
138. Diekman T, Lansberg PJ, Kastelein JJ, Wiersinga WM. Prevalence and correction of hypothyroidism in a large cohort of patients referred for dyslipidemia. *Archives of internal medicine*. 1995;155(14):1490-5.
139. Arinzon Z, Zuta A, Peisakh A, Feldman J, Berner Y. Evaluation response and effectiveness of thyroid hormone replacement treatment on lipid profile and function in elderly patients with subclinical hypothyroidism. *Archives of gerontology and geriatrics*. 2007;44(1):13-9.
140. Danese MD, Ladenson PW, Meinert CL, Powe NR. Clinical review 115: effect of thyroxine therapy on serum lipoproteins in patients with mild thyroid failure: a quantitative review of the literature. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2000;85(9):2993-3001.
141. Beyhan Z, Erturk K, Uckaya G, Bolu E, Yaman H, Kutlu M. Restoration of euthyroidism does not improve cardiovascular risk factors in patients with subclinical hypothyroidism in the short term. *Journal of endocrinological investigation*. 2006;29(6):505-10.
142. Venero CV, Thompson PD. Managing statin myopathy. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 2009;38(1):121-36.
143. Akhoundi FH, Ghorbani A, Soltani A, Meysamie A. Favorable functional outcomes in acute ischemic stroke patients with subclinical hypothyroidism. *Neurology*. 2011;77(4):349-54.

144. Baek JH, Chung PW, Kim YB, Moon HS, Suh BC, Jin DK, et al. Favorable influence of subclinical hypothyroidism on the functional outcomes in stroke patients. *Endocrine journal*. 2010;57(1):23-9.
145. Simonsick EM, Newman AB, Ferrucci L, Satterfield S, Harris TB, Rodondi N, et al. Subclinical hypothyroidism and functional mobility in older adults. *Archives of internal medicine*. 2009;169(21):2011-7.
146. Surks MI, Hollowell JG. Age-specific distribution of serum thyrotropin and antithyroid antibodies in the US population: implications for the prevalence of subclinical hypothyroidism. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2007;92(12):4575-82.
147. Takashima N, Niwa Y, Mannami T, Tomoike H, Iwai N. Characterization of subclinical thyroid dysfunction from cardiovascular and metabolic viewpoints: the Suita study. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2007;71(2):191-5.
148. Yamamoto N, Ishizawa K, Ishikawa M, Yamanaka G, Yamanaka T, Murakami S, et al. Cognitive function with subclinical hypothyroidism in elderly people without dementia: one year follow up. *Geriatrics & gerontology international*. 2012;12(1):164-5.
149. Flynn RW, Bonellie SR, Jung RT, MacDonald TM, Morris AD, Leese GP. Serum thyroid-stimulating hormone concentration and morbidity from cardiovascular disease and fractures in patients on long-term thyroxine therapy. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2010;95(1):186-93.
150. Roberts LM, Pattison H, Roalfe A, Franklyn J, Wilson S, Hobbs FD, et al. Is subclinical thyroid dysfunction in the elderly associated with depression or cognitive dysfunction? *Annals of internal medicine*. 2006;145(8):573-81.

151. Monzani F, Del Guerra P, Caraccio N, Pruneti CA, Pucci E, Luisi M, et al. Subclinical hypothyroidism: neurobehavioral features and beneficial effect of L-thyroxine treatment. *The Clinical investigator*. 1993;71(5):367-71.
152. Hogervorst E, Huppert F, Matthews FE, Brayne C. Thyroid function and cognitive decline in the MRC Cognitive Function and Ageing Study. *Psychoneuroendocrinology*. 2008;33(7):1013-22.
153. Volpato S, Guralnik JM, Fried LP, Remaley AT, Cappola AR, Launer LJ. Serum thyroxine level and cognitive decline in euthyroid older women. *Neurology*. 2002;58(7):1055-61.
154. Samuels MH, Schuff KG, Carlson NE, Carello P, Janowsky JS. Health status, mood, and cognition in experimentally induced subclinical hypothyroidism. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2007;92(7):2545-51.
155. Tan ZS, Beiser A, Vasan RS, Au R, Auerbach S, Kiel DP, et al. Thyroid function and the risk of Alzheimer disease: the Framingham Study. *Archives of internal medicine*. 2008;168(14):1514-20.
156. Chueire VB, Romaldini JH, Ward LS. Subclinical hypothyroidism increases the risk for depression in the elderly. *Archives of gerontology and geriatrics*. 2007;44(1):21-8.
157. Chueire VB, Silva ET, Perotta E, Romaldini JH, Ward LS. High serum TSH levels are associated with depression in the elderly. *Archives of gerontology and geriatrics*. 2003;36(3):281-8.
158. Bono G, Fancellu R, Blandini F, Santoro G, Mauri M. Cognitive and affective status in mild hypothyroidism and interactions with L-thyroxine treatment. *Acta neurologica Scandinavica*. 2004;110(1):59-66.
159. Kramer CK, von Muhlen D, Kritz-Silverstein D, Barrett-Connor E. Treated hypothyroidism, cognitive function, and depressed mood in old age: the Rancho Bernardo

Study. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies.* 2009;161(6):917-21.

160. Laukkarinen J, Kiudelis G, Lempinen M, Raty S, Pelli H, Sand J, et al. Increased prevalence of subclinical hypothyroidism in common bile duct stone patients. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2007;92(11):4260-4.

161. Bromfield S, Keenan J, Jolly P, McGwin G, Jr. A suggested association between hypothyroidism and age-related macular degeneration. *Current eye research.* 2012;37(6):549-52.

162. Motsko SP, Jones JK. Is there an association between hypothyroidism and open-angle glaucoma in an elderly population? An epidemiologic study. *Ophthalmology.* 2008;115(9):1581-4.

163. Asvold BO, Bjoro T, Vatten LJ. Association of serum TSH with high body mass differs between smokers and never-smokers. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2009;94(12):5023-7.

164. Knudsen N, Bulow I, Laurberg P, Perrild H, Ovesen L, Jorgensen T. High occurrence of thyroid multinodularity and low occurrence of subclinical hypothyroidism among tobacco smokers in a large population study. *The Journal of endocrinology.* 2002;175(3):571-6.

165. Parle JV, Franklyn JA, Cross KW, Jones SR, Sheppard MC. Circulating lipids and minor abnormalities of thyroid function. *Clinical endocrinology.* 1992;37(5):411-4.

166. Osterweil D, Syndulko K, Cohen SN, Pettler-Jennings PD, Hershman JM, Cummings JL, et al. Cognitive function in non-demented older adults with hypothyroidism. *Journal of the American Geriatrics Society.* 1992;40(4):325-35.

167. Olivieri O, Girelli D, Stanzial AM, Rossi L, Bassi A, Corrocher R. Selenium, zinc, and thyroid hormones in healthy subjects: low T3/T4 ratio in the elderly is related to impaired selenium status. *Biological trace element research.* 1996;51(1):31-41.

168. Rayman MP, Thompson AJ, Bekaert B, Catterick J, Galassini R, Hall E, et al. Randomized controlled trial of the effect of selenium supplementation on thyroid function in the elderly in the United Kingdom. *The American journal of clinical nutrition*. 2008;87(2):370-8.
169. Pinchera A, Mariotti S, Barbesino G, Bechi R, Sansoni P, Fagiolo U, et al. Thyroid autoimmunity and ageing. *Hormone research*. 1995;43(1-3):64-8.
170. Vejbjerg P, Knudsen N, Perrild H, Laurberg P, Pedersen IB, Rasmussen LB, et al. The association between hypoechogenicity or irregular echo pattern at thyroid ultrasonography and thyroid function in the general population. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2006;155(4):547-52.
171. Rosario PW, Bessa B, Valadao MM, Purisch S. Natural history of mild subclinical hypothyroidism: prognostic value of ultrasound. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2009;19(1):9-12.
172. Kvetny J, Heldgaard PE, Bladbjerg EM, Gram J. Subclinical hypothyroidism is associated with a low-grade inflammation, increased triglyceride levels and predicts cardiovascular disease in males below 50 years. *Clinical endocrinology*. 2004;61(2):232-8.
173. Marfella R, Ferraraccio F, Rizzo MR, Portoghese M, Barbieri M, Basilio C, et al. Innate immune activity in plaque of patients with untreated and L-thyroxine-treated subclinical hypothyroidism. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2011;96(4):1015-20.
174. Bauer DC, Ettinger B, Nevitt MC, Stone KL, Study of Osteoporotic Fractures Research G. Risk for fracture in women with low serum levels of thyroid-stimulating hormone. *Annals of internal medicine*. 2001;134(7):561-8.
175. Tian L, Gao C, Liu J, Zhang X. Increased carotid arterial stiffness in subclinical hypothyroidism. *European journal of internal medicine*. 2010;21(6):560-3.

176. Howland RH. Thyroid dysfunction in refractory depression: implications for pathophysiology and treatment. *The Journal of clinical psychiatry*. 1993;54(2):47-54.
177. DiStefano JJ, 3rd, Nguyen TT, Yen YM. Transfer kinetics of 3,5,3'-triiodothyronine and thyroxine from rat blood to large and small intestines, liver, and kidneys in vivo. *Endocrinology*. 1993;132(4):1735-44.
178. Dayan CM, Saravanan P, Bayly G. Whose normal thyroid function is better--yours or mine? *Lancet*. 2002;360(9330):353.
179. Scobbo RR. Thyroid status and survival in old age. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2005;293(12):1447; author reply -8.
180. Mitchell AL, Hickey B, Hickey JL, Pearce SH. Trends in thyroid hormone prescribing and consumption in the UK. *BMC public health*. 2009;9:132.
181. Goichot B, Pearce SH. Subclinical thyroid disease: time to enter the age of evidence-based medicine. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2012;22(8):765-8.