

# **Hipotiroidismo em Idade Geriátrica**

Sofia Alexandra da Costa Oliveira e Perestrelo Lima

Correio electrónico: [sulima\\_92@hotmail.com](mailto:sulima_92@hotmail.com)

**Sob a orientação de:**

Professor Doutor Manuel Teixeira Veríssimo

Dr<sup>a</sup> Benilde Teresa Rodrigues Barbosa

## **ÍNDICE:**

Introdução.....	8
Anatomia e Fisiologia da Tiróide.....	10
Síntese e Controlo de Hormonas Tiroideias.....	11
Envelhecimento e Função Tiroideia .....	17
• Comorbilidades, medicação e Função Tiroideia .....	19
• Desafios na interpretação dos MCD no idoso.....	24
Hipotiroidismo no Idoso	
• Definição e classificação.....	29
• Sinais e Sintomas.....	30
• Etiologia.....	32
• Tratamento.....	34
• Consequências e Associações entre patologias .....	38
Hipotiroidismo Subclínico no Idoso.....	41
Conclusão.....	51
Agradecimentos .....	53
Referências Bibliográficas.....	55

## Lista de Abreviaturas

ADO - Antidiabéticos Oraís

BAV - Bloqueio Auriculo-Ventricular

CT - Colesterol Total

DIT - Diiodotirosina

EGF - *Epidermal Growth Factor*

FEVE - Fração de Ejecção do Ventrículo Esquerdo

HADS - *Hospital Anxiety and Depression Scale*

HDL - *High Density Lipoprotein*

HDSR - *Revised Hasegawa Dementia Scale*

HT - Hormonas Tiroideias

HTC - Hipotireoidismo Clínico

HTS- Hipotireoidismo Subclínico

I - Iodo

IGF-1 - *Insulin-like Growth Factor 1*

LDL - *Low density lipoprotein*

MCD- Meios Complementares de Diagnóstico

MEAMS - *Middlesex Elderly Assessment of Mental State*

MIT - Monoiodotirosina

MMSE - *Mini Mental State Examination*

Na - Sódio

PMT - *Prose Memory Test*

T3 - Triiodotironina

T4 - Tiroxina

TBG - *Thyroid Binding Globulin*

TBPA - *Thyroid Binding Pré-Albumin*

TGF- $\beta$  - *Transforming Growth Factor  $\beta$*

TOP - Tiroperoxidase

TR $\alpha$  - *Thyroid hormone receptor  $\alpha$*

TRAb b - *Thyroid receptor antibody b*

TR $\beta$  - *Thyroid hormone receptor  $\beta$*

TRH - *Thyrotropin-releasing Hormone*

TSH- Hormona Estimulante da Tiróide

SI- Sistema Internacional

SCOLP - *Speed and Capacity of Language Processing test*

VEGF- *Vascular Endothelial Growth Factor*

WLMT - *World List Memory Test*

WLRT - *World List Recall Test*

## **Resumo**

Introdução: O hipotiroidismo afecta abundantemente a população geriátrica. As causas mais comuns são o défice de aporte de iodo, a nível mundial, e tiroidite auto-imune, em países com suficiente aporte de iodo. Os sintomas são inespecíficos e a sua intensidade é variável. Por se confundir facilmente com o normal processo de envelhecimento, é frequentemente sub-diagnosticada no idoso.

Objectivo: Conhecer melhor esta patologia, a forma como ela afecta particularmente o idoso e o que pode ser feito para a diagnosticar mais eficazmente nesta faixa etária.

Métodos: Pesquisa nas bases de dados *Pubmed/Medline* através dos serviços de pesquisa de artigos da biblioteca central do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, usando as palavras-chave: Hipotiroidismo, Idoso, Semiologia, Diagnóstico, Tratamento. Analisaram-se artigos em português e inglês, entre 2007 e 2017. Posteriormente a pesquisa foi alargada até ao ano de 2001, recorrendo também a um artigo de 1994. A pesquisa inicial foi complementada por pesquisas adicionais em páginas *web* como [www.msmanuals.com](http://www.msmanuals.com) e [www.medscape.com](http://www.medscape.com), consultas de livros físicos e digitais, bem como por informação fornecida pela Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra no decorrer da formação académica em Medicina.

Os artigos foram lidos e seleccionados de acordo com a sua relevância para o objectivo em questão, tendo sido resumida e compilada a sua informação neste artigo de revisão do tipo narrativo.

Conclusão: A regulação da função tiroideia é complexa e os efeitos das hormonas tiroideias afectam virtualmente todas as células do corpo Humano. Diversos factores, fisiológicos e patológicos, influenciam a concentração sérica de hormonas tiroideias e devem ser excluídos antes de se aplicar uma possível terapêutica. Os idosos, particularmente as mulheres, são

mais susceptíveis ao hipotireoidismo, por este se manifestar com sintomas frustres e inespecíficos. A presença de anticorpos antiperoxidase aumenta o risco de desenvolver HTC e HTS. O HTS tanto pode evoluir para HTC como reverter para eutireoidismo na ausência de terapêutica. A relação entre o hipotireoidismo e o envelhecimento não está ainda totalmente esclarecida. Os efeitos do HTS na população geriátrica não reúnem consenso entre os peritos. Em idosos com idades extremas o HTS parece ser benéfico, conferindo-lhes maior e melhor qualidade de vida. O tratamento do HTS não está recomendado *a priori* nestes doentes nem em doentes com TSH < 10mUI/L. Quando indicado o tratamento do HTS nos idosos deve ser ajustado às comorbilidades, e o ajuste da dose terapêutica óptima deve ser realizado muito lentamente, ponderando os riscos e benefícios que a levotiroxina sódica confere àquele doente em particular.

Palavras-Chave: Hipotireoidismo; Idoso; Semiologia; Diagnóstico; Tratamento

## **Abstract**

Introduction: Hypothyroidism is highly prevalent in the elderly. The most common causes are iodine deficiency, worldwide, and autoimmune thyroiditis, in iodine-sufficient areas. Symptoms are not specific and may vary in their intensity. This condition is often under diagnosed in the elderly because its symptoms are easily confounded with the normal process of aging.

Objective: The aim of this review is to better understand hypothyroidism, the way it specifically affects the elderly and what can be done in order to better diagnose the illness in this age rate.

Method: A search was made in Pubmed/Medline databases through the CHUC library services, using the following key-words: Hypothyroidism, Elderly, Semiology, Diagnosis, Treatment. Articles in Portuguese and English, from 2007 to 2017 were reviewed. Afterwards, the search was widened until 2001, and one article from 1994 was also read. The inicial search was complemented by additional searches in websites like [www.msmanuals.com](http://www.msmanuals.com) and [www.medscape.com](http://www.medscape.com), consults of digital and physical books, as well as by information given by Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra throughout the years of the medical course. The articles were read and selected according to its relevance, and the information was resumed and compiled in this narrative review.

Conclusion: The regulation of the thyroid function is a complex process and the thyroid hormones affect virtually all the cells of the Human body. Several factors, whether physiological or pathological, influence the concentration of thyroid hormones in the blood circulation, and must be excluded before treatment. The elderly, particularly women, are more vulnerable to hypothyroidism, because of its light and nonspecific symptoms.

The presence of anti-thyroid peroxidase antibodies increases the risk of subclinical and clinical hypothyroidism. Subclinical hypothyroidism may progress to clinical hypothyroidism or

reverse to the euthyroid state without any treatment. The link between hypothyroidism and aging is not yet fully understood. The effects of subclinical hypothyroidism in the geriatric population do not meet in agreement among the experts. In the oldest old subclinical hypothyroidism seems to be beneficial, giving them more longevity and better quality of life. Treatment of subclinical hypothyroidism is not recommend *a priori* in these patients, neither it is in patients with values of TSH < 10mUI/L. When appropriate, the treatment of subclinical hypothyroidism must be adjusted to the patient's comorbidities, and the optimal dose must be slowly titrated, weighing the risks and benefits of levothyroxine to that particular patient.

Key-Words: Hypothyroidism; Elderly, Semiology; Diagnosis; Treatment

## **Introdução**

A Organização Mundial de Saúde define idoso como indivíduo com idade igual ou superior a 60 anos. Em Portugal, consideram-se idosos os indivíduos com idade igual ou superior a 65 anos. Esta definição depende da esperança média de vida de cada país, o que justifica as diferentes classificações.

Nos países desenvolvidos tem-se notado um aumento da população idosa, pois a melhoria da alimentação e das condições sanitárias, bem como a evolução dos cuidados de saúde, contribuíram amplamente para o aumento da esperança média de vida nestes países.

No entanto, e como quantidade não implica qualidade, o que se constata é que, na maioria dos idosos, o maior tempo de vida não se faz acompanhar de felicidade mas sim de angústia e sofrimento. A deterioração física e mental, inevitável com o passar dos anos, é muitas vezes potenciada pelo isolamento e depressão que tanto os afectam. Cabe ao clínico a responsabilidade de amenizar, dentro do possível, os efeitos nefastos do envelhecimento, cuidando não só do corpo, mas também do espírito do doente. Como tal, é necessário olhar para o idoso como um todo, não menosprezando sinais e sintomas que, por serem comuns em idosos, são erradamente atribuídos ao processo de envelhecimento, sendo assim menosprezado o seu tratamento.

O hipotiroidismo é um exemplo de patologia que, por se manifestar de maneira mais subtil no idoso, é frequentemente sub-diagnosticada nesta faixa etária, repercutindo-se negativamente na qualidade de vida dos doentes.

A patologia tiroideia é a segunda patologia endócrina mais comum, sendo ultrapassada apenas pela diabetes *mellitus*. O hipotiroidismo, definido como diminuição da concentração plasmática de hormonas tiroideias, é a patologia tiroideia mais frequente, sendo mais comum no género feminino, e aumentando a sua prevalência com o avançar da idade. O seu diagnós-

tico no idoso é desafiante, pois nestes doentes há vários outros factores capazes de justificar os seus sintomas.

Como tal, é de maior importância para o médico o estudo mais aprofundado das particularidades desta patologia no que diz respeito ao doente idoso, de forma a melhor diagnosticar e tratar estes doentes, conferindo-lhes um melhor saúde e qualidade de vida.

## **Anatomia e Fisiologia da Tiróide**

A Tiróide é o órgão endócrino responsável pela produção de Tiroxina (T4), Triiodotironina (T3) e Calcitonina. Localizada na porção inferior da face anterior do pescoço, esta pequena mas importante glândula tem forma de H, com um istmo central e dois lobos laterais, dispostos de cada lado da traqueia. Está entre os músculos esterno-tiroideu e esterno-hióideu, ao nível das vértebras C5 a T1. Num adulto saudável pesa entre 12 e 20 gramas<sup>1</sup> e cada lobo mede em média 4 a 6 cm de comprimento por 1,3 a 1,8 cm de altura.<sup>2</sup> O seu tamanho e peso podem variar, sendo ligeiramente mais pesada no género feminino, e aumentando de tamanho aquando da menstruação e da gravidez.<sup>3</sup>

A sua vascularização é realizada pelas Artérias Tiroideias Superior e Inferior, e a drenagem venosa é conseguida através das Veias Tiroideias Superior, Média e Inferior. A sua extensa vascularização permite o eficaz transporte de substâncias para a corrente sanguínea e daí para os órgãos-alvo. A inervação da tiróide é feita através de ramos dos Gânglios Simpáticos Cervicais Superiores, Médios e Inferiores.<sup>2</sup>

Devido à sua proximidade com o Nervo Laríngeo Recorrente, responsável pela inervação das cordas vocais, uma das possíveis e temidas complicações de uma cirurgia à tiróide consiste na lesão deste nervo, que confere ao doente uma voz rouca, em caso de lesão unilateral, podendo resultar em afonia, aquando da lesão bilateral destes nervos.

Deriva de um espessamento da endoderme, no soalho faríngeo, surgindo na terceira semana de vida embrionária. A síntese de hormonas tiroideias têm início ainda *in utero*, pelas 11 semanas de gestação.<sup>1</sup>

Internamente é revestida por uma camada de tecido conjuntivo, que invagina sob a forma de septos, dividindo a tiróide em pequenos lóbulos. Cada um destes lóbulos é constituído por inúmeros folículos, que são a verdadeira unidade funcional da tiróide. Estes têm uma forma esférica, com cerca de 0,02 a 0,9 mm de diâmetro, revestidos por um epitélio simples e contendo no seu interior uma substância gelatinosa, o colóide. Dependendo da zona da glândula onde se encontram e da sua actividade funcional, os folículos podem apresentar diferentes aspectos. Da histologia da tiróide também fazem parte outras células, as C ou parafoliculares, que contêm grânulos de Calcitonina. Estas células são encontradas no epitélio folicular, bem como fora deste, em grupos entre os folículos tiroideus.<sup>2</sup>

### **Síntese e Controlo das Hormonas Tiroideias**

As hormonas tiroideias actuam em praticamente todas as células do organismo humano, onde regulam a expressão génica, activando a transcrição nuclear de um grande número de genes, e induzindo assim a produção de vários tipos de proteínas, entre as quais enzimas, proteínas estruturais e proteínas transportadoras, sendo portanto cruciais à diferenciação tecidual, ao metabolismo e ao desenvolvimento em geral. São responsáveis pela regulação do metabolismo dos lípidos, das proteínas e dos hidratos de carbono, e interagem com a hormona de crescimento e com o sistema nervoso autónomo. Têm também um papel activo no controlo da vasodilatação, do fluxo sanguíneo, do débito e contratibilidade cardíacas, da tensão arterial, bem como da secreção gástrica e da motilidade gastrointestinal.

Conhecem-se dois tipos de receptores nucleares de hormonas tiroideias, TR $\alpha$  e TR $\beta$ . Ambos são expressos na maioria dos tecidos, embora a sua prevalência varie consoante o órgão em questão: TR $\alpha$  é mais frequente no cérebro, rim, gónadas, músculo estriado esquelético e mio-

cárdio, enquanto que TR $\beta$  prevalece na hipófise e no fígado. Estes receptores estão directamente envolvidos no processo de *feedback* negativo que regula o eixo hipotálamo-hipófise-tiróide.<sup>1</sup>

A síntese destas hormonas acontece nos folículos, partir de uma glicoproteína precursora, a Tiroglobina, que é constituída por tirosina e resíduos iodados. Para a síntese de HT é necessária não só a Tiroglobina como também iodo.<sup>4</sup>

Este oligoelemento não é produzido no organismo Humano, pelo que é mobilizado a partir da sua ingestão. O metabolismo de um adulto saudável necessita apenas de 120 $\mu$ g diários de iodo, sendo que a dose diária tolerável é de 1,100 $\mu$ g/dia<sup>5</sup>. Apesar de a quantidade diária necessária ser pequena, existe na população portuguesa um défice de ingestão de iodo, o que se repercute frequentemente no funcionamento tiroideu. O iodo está presente na água do mar e nos solos, e portanto os alimentos mais ricos em iodo são naturalmente os peixes, marisco e crustáceos, bem como algas. Como a concentração de iodo nos solos é variável, os vegetais e alimentos que derivem de animais herbívoros, tais como carne, leite e derivados, têm também uma quantidade incerta deste micronutriente. A ingestão de sal iodado é, juntamente com o aumento do consumo de peixe e de produtos do mar, a melhor forma de combater o défice de iodo na população<sup>6</sup>.

Depois de ingerido, o iodo é convertido a iodeto e absorvido no duodeno. A captação deste pelas células foliculares da tiróide é feita através de uma proteína co-transportadora de Na/I, num processo de transporte activo.

A concentração de iodeto nos folículos tiroideus é muito superior à do plasma, podendo ser 50 vezes maior que esta, o que torna possível a produção de hormonas tiroideias durante aproximadamente 30 dias, mesmo perante um défice de aporte iodeu na dieta. Para além da

glândula tiróide, o iodeto também existe nas glândulas salivares, na mucosa gástrica, nas glândulas mamárias e na placenta.

Dentro da célula folicular, a enzima Tiroperoxidase (TPO) usa o oxigénio presente no peróxido de hidrogénio aí produzido para oxidar o iodeto. Segue-se a iodinação dos resíduos da tiroglobina, dando origem à monoiodotirosina (MIT) e diiodotirosina (DIT). Quando duas moléculas de DIT se juntam dão origem à T4, e se uma molécula de DIT se liga a uma molécula MIT forma-se a T3. A TPO também tem um papel relevante nessas reacções.

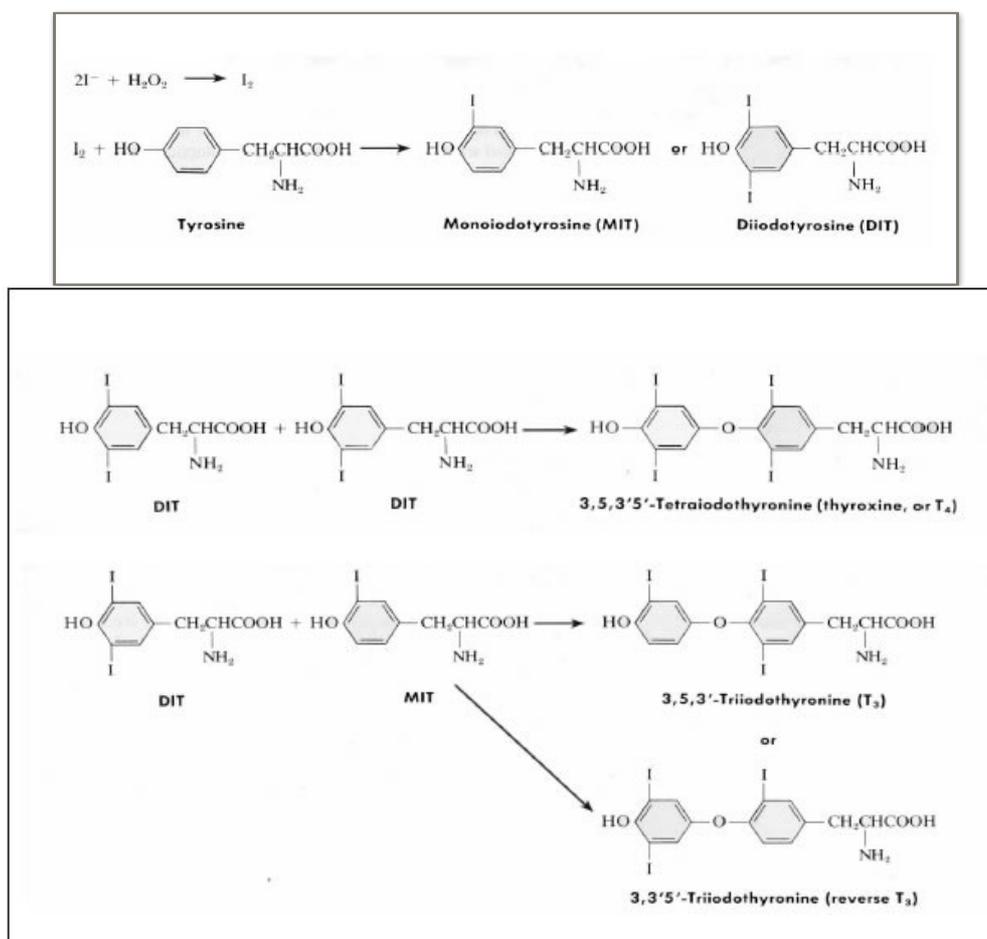


Fig. 1 e 2. Configuração química dos precursores das hormonas tiroideias.<sup>4</sup>

A T3 e T4 permanecem ligadas à tiroglobulina até que o colóide seja absorvido por endocitose, onde enzimas proteolíticas quebram as suas ligações, libertando para a circulação sanguínea as hormonas tiroideias.

No sangue, as HT circulam ligadas a proteínas plasmáticas, sintetizadas maioritariamente no fígado: à TBG (*Thyroid Binding Protein*), TBPA (*Thyroid Binding Pré-Albumin*), à Transferina ou à Albumina.

Apenas 20% da T3 em circulação provém directamente da tiróide, já que a maior parte desta hormona resulta da desiodinação da T4, ao nível dos tecidos periféricos, pela acção das iodotironinas desiodinases I, II e III.

A iodotironina desiodinase I está presente no fígado e no rim, e tem como principal função fornecer T3 ao plasma. Já a Iodotironina Desiodinase II é expressa pela hipófise, tecido adiposo castanho, músculos cardíaco e esquelético, cérebro e placenta, e é responsável pelo suprimento em T3 do espaço intracelular. A iodotironina desiodinase III existe predominantemente na pele e tecido nervoso central, mas também na hipófise, tecidos fetais, placenta e útero, tendo como finalidade a inactivação das hormonas tiroideias, das quais resultam metabólitos inactivos rT3 e T2. Apesar da sua acção não ser ainda totalmente compreendida, pensa-se que o seu intuito principal seja impedir a indevida exposição dos tecidos às hormonas tiroideias activas. Para além dos locais já descritos, as iodotironinas desiodinases I e II podem também ser encontradas na tiróide<sup>7</sup>.

Foi descrita a acção negativa do fármaco Propanolol sob a reacção de desiodinação da T4 em T3, tendo sido o efeito dependente da dose de Propanolol administrada<sup>8</sup>.

Quando as HT na corrente sanguínea não se encontram ligadas a nenhuma proteína plasmática, são apelidadas de “livres”, constituindo a forma biologicamente activa destas hormonas, pelo que são estas concentrações as usadas para avaliação do funcionamento da tiróide.

O controlo do funcionamento da tiróide é exercido pelo eixo Hipotálamo-Hipófise, através de um mecanismo de retrocontrolo negativo clássico.

Os neurónios hipotalâmicos secretam TRH, uma hormona libertadora de tirotropina que se liga às células da hipófise anterior, estimulando-a a produzir TSH, a hormona estimuladora da tiróide. A TSH por sua vez actua nas células tiroideias, aumentando a transcrição de genes da tiroglobina, da TPO, da proteína co-transportadora de Na/I, e promovendo a produção de peróxido de hidrogénio, o que se traduz numa maior produção de hormonas tiroideias.

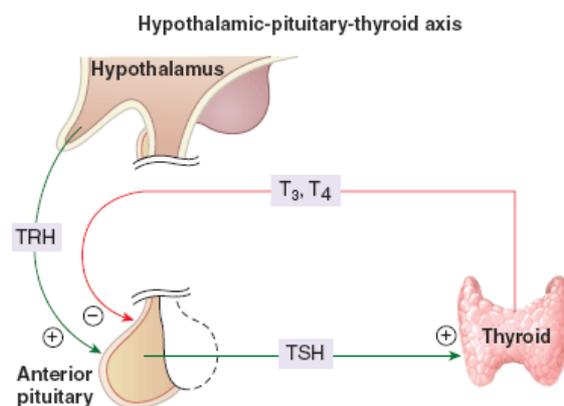
Este mecanismo é regulado pelos níveis séricos de T3 e T4, através do já referido mecanismo de *feedback* negativo: o aumento de HT em circulação inibe a secreção de TRH pelo hipotálamo, que leva à diminuição de produção de TSH pela hipófise anterior, resultando numa menor produção de hormonas tiroideias. O mecanismo inverso acontece quando se verifica uma menor concentração de T3 e T4 sanguíneas: esta menor concentração de HT em circulação é detectada pelo hipotálamo, que o leva a produzir uma maior quantidade de TRH, que por sua vez vai aumentar a produção de TSH pela hipófise anterior, culminando numa maior produção tiroideia de T3 e T4.

Além deste mecanismo de regulação, também a disponibilidade de iodo, alguns factores de crescimento, e a concentração sérica de hormonas transportadoras das HT desempenham um papel na regulação do eixo Hipotálamo-Hipófise-Tiróide:

- O nível de iodo sanguíneo regula a sensibilidade da tiróide à TSH. De facto, perante um excesso de iodeto em circulação, e o conseqüente aumento da concentração intracelular deste, o seu processo de oxidação na célula tiroideia é transitoriamente inibido, resultando numa menor produção de HT. A este processo dá-se o nome de efeito Wolff–Chaikoff.

Por outro lado, perante um deficiente aporte nutricional de iodo, aumenta quer a produção de TSH pela hipófise, quer a sensibilidade da tiróide à TSH, induzindo-a a produzir mais hormonas tiroideias.<sup>9</sup>

- Factores de crescimento produzidos localmente na célula tiroideia, como o IGF-1, EGF, TGF- $\beta$ , bem como algumas endotelinas e citocinas, influenciam a produção de hormonas tiroideias.<sup>1</sup>
- Um aumento da concentração sérica de proteínas transportadoras, devida por exemplo à estimulação hepática por esteróides, diminui a proporção de hormonas tiroideias livres em circulação, o que estimula o eixo Hipotálamo-Hipófise-Tiróide.
- Pelo contrário, em caso de diminuição sérica das proteínas transportadoras, devida por exemplo a jejum prolongado, a estados patológicos ou até por ligação destas a fármacos em circulação, aumenta a proporção de hormonas tiroideias livres em circulação, o que inibe o eixo Hipotálamo-Hipófise-Tiróide.



**Fig. 3.** Regulação do eixo Hipotálamo-Hipófise-Tiróide.<sup>10</sup>

## **Envelhecimento e Função Tiroideia**

O processo de envelhecimento é definido como uma alteração da capacidade adaptativa do organismo face às agressões a que está sujeito ao longo da vida.<sup>11</sup> É uma mudança geneticamente programada, lentamente progressiva e irreversível, envolvendo perda celular e eventos de substituição e adaptação a esta.<sup>12</sup> Na tentativa de se distinguirem os processos fisiológicos dos patológicos no processo de envelhecimento, considera-se envelhecimento primário o todo o efeito do tempo na normal função celular, e envelhecimento secundário as consequências das doenças no envelhecimento.

Sendo que o efeito do envelhecimento na progressão das patologias ainda não foi totalmente esclarecido, esta definição deixa a desejar.<sup>13</sup>

A partir da 6ª década de vida, a tiróide sofre um processo de fibrose e atrofia, tornando-se gradualmente mais nodular e preenchendo-se de adipócitos, o que pode originar um aumento do seu volume. Apesar da diminuição da produção hormonal, num processo de envelhecimento saudável a concentração sérica de hormonas tiroideias mantêm-se, devido à diminuição da necessidade metabólica dos indivíduos.<sup>14</sup>

Não está descrita nenhuma variação da resposta à THR pela hipófise com o aumento da idade.<sup>5</sup> No entanto, verificou-se que na faixa etária em questão há um aumento dos valores séricos de TSH, embora não esteja ainda totalmente esclarecido se este é um mecanismo adaptativo inerente ao envelhecimento ou se, pelo contrário, é uma verdadeira disfunção metabólica.<sup>15</sup> Em idosos saudáveis não se verificou alteração das concentrações de T4 total e T4 livre com o avançar da idade, embora se notasse a diminuição da T3 total e livre, e o aumento da T3 reversa.<sup>16</sup> Contudo, os dados dos vários estudos sobre as variações fisiológicas das concentrações plasmáticas destas hormonas no idoso não são congruentes, uma vez que existem

estudos onde se verificou uma redução dos valores de T4, T3, TSH e TRH, outros em que, pelo contrário, foi observado um aumento dos níveis plasmáticos destas hormonas, e ainda outros onde não foi objectivada nenhuma alteração na sua concentração sérica.<sup>13</sup>

O aumento da prevalência da patologia tiroideia com o avançar da idade há muito que é conhecido, sendo o hipotiroidismo o quadro mais comum, afectando 47% dos adultos com idade superior a 55 anos, com maior prevalência no sexo feminino.<sup>17</sup>

Pensa-se que as alterações tiroideias verificadas em indivíduos de idade avançada possam resultar do contínuo stress oxidativo necessário à produção de hormonas tiroideias.<sup>15</sup> Outra hipótese explicativa, sendo que a principal causa de hipotiroidismo na população geral é de etiologia auto-imune, consiste na idade avançada como factor despoletante de fenómenos auto-ímmunes, particularmente no sexo feminino.<sup>18</sup>

Os sinais e sintomas de patologia tiroideia no idoso são frequentemente desprezados já que, por serem mais insidiosos nesta faixa etária e por se assemelharem aos sintomas do envelhecimento fisiológico, são facilmente atribuíveis a este. Também as várias comorbilidades e a polimedicação a que estão sujeitos os idosos dificultam este diagnóstico, mascarando ou induzindo falsamente sintomas de patologia tiroideia.

Também na interpretação dos dados laboratoriais se encontram dificuldades, já que os valores de referência são estimados a partir de uma população-padrão, subestimando as diferenças entre raças, géneros e idades<sup>19</sup>, o que os torna desadequados para uma população com características tão particulares como a população geriátrica.

### Comorbilidades, medicação e função tiroideia

O avançar da idade é quase sempre acompanhado por um maior número de diagnósticos diferentes no mesmo doente. De facto, a polipatologia e polimedicação são quase certas num adulto com mais de 65 anos. A estes factores adicionam-se as mudanças fisiológicas do envelhecimento, que contribuem também para o aumento da fragilidade destes doentes.

O idoso é mais susceptível a infecções variadas, a patologia renal, a anemia, a fracturas, a neoplasias, a doenças cardiovasculares, bem como a doenças do foro metabólico.

Frequentemente a perda da dentição e o isolamento a que muitas vezes estão sujeitos leva a uma alimentação desadequada, à qual se segue uma menor absorção de vitamina B12 e de Ferro, devidas à menor produção de factor intrínseco e de ácido clorídrico, respectivamente, e que, em última análise, culmina em astenia e anemia.

O envelhecimento do sistema imunológico é responsável pela maior propensão para infecções e neoplasias.

A disfunção do sistema endócrino, que se manifesta no idoso não só por patologia tiroideia mas mais frequentemente através de doença pancreática, é também um importante factor adjuvante da ocorrência de infecções.

O aumento da susceptibilidade a fracturas é justificado não só pela perda de massa óssea, devida à osteoporose, mas também pela perda de equilíbrio e deficiente mobilidade, causadoras de quedas e traumatismos. Também o rim sofre degeneração com o avançar da idade, perdendo glomérulos e tornando-se progressivamente mais pequeno. Quando a este precedente se adiciona a diabetes, a perda de funcionalidade torna-se muito mais acentuada.

No que diz respeito a doenças cardiovasculares, a aterosclerose e calcificação valvular justificam em grande parte as patologias cardiovasculares no doente idoso.

Como tal a polimedicação, quer terapêutica quer profiláctica, é comum nestes doentes, sendo crucial o conhecimento das suas potenciais interações entre si e com alimentos, de modo a que não se provoque dano iatrogénico.

No que se refere à influência de fármacos na função tiroideia, distinguem-se vários grupos, de acordo com o seu efeito sobre a secreção de hormonas pela tiróide: umas moléculas induzem hipotiroidismo, outras hipertiroidismo, havendo ainda algumas cujo efeito varia de acordo com a dose administrada, com o teor em iodo da região geográfica de cada doente, bem como com as suas características individuais. A interferência de medicamentos na função tiroideia é mais comum em doentes com anticorpos anti-tiroideus positivos.<sup>20</sup>

De uma forma geral, o efeito colateral mais comum dos fármacos na função tiroideia é o hipotiroidismo.<sup>21</sup>

Este efeito é na maioria das vezes ligeiro, transitório e assintomático. No entanto, tendo em conta a maior fragilidade do doente idoso, estes efeitos devem ser ponderados aquando da prescrição dos agentes terapêuticos em questão, avaliando os riscos e benefícios da sua toma, e monitorizado periodicamente os níveis de TSH, T4 e T3 livres, quando assim se justificar.

O hipotiroidismo induzido por fármacos acontece por intermédio de diferentes vias: através da diminuição dos níveis séricos de TSH, por acção directa na secreção de hormonas tiroideias pela tiróide, por interferência concentração plasmática de T3 e T4 livres, e por perturbação da farmacocinética da Levotiroxina sódica, o fármaco *gold-standard* no tratamento do hipotiroidismo:

- Glucocorticóides, opióides, dopamina e bromocriptina<sup>21</sup> são exemplos de fármacos commumente utilizados que levam a um hipotiroidismo por diminuição dos níveis de TSH.<sup>17</sup>

- Iodo, amiodarona, lítio, interferão- $\alpha$ , agentes de quimioterapia e radioterapia também podem levar a um hipotiroidismo por diminuição da secreção hormonal tiroideia:

O iodo administrado em grandes quantidades a doentes com função tiroideia normal induz um hipotiroidismo transitório, através do já anteriormente referido efeito de Wolff-Chaikoff. Mais raramente, o iodo também pode causar hipertiroidismo, através do fenómeno de Jod-Basedow, que acontece em indivíduos com bócio endémico, bócio multinodular tóxico, doença de Graves ou com alguns tipos de adenomas da tiróide. O iodo presente nas substâncias de contraste administradas aquando de um exame de imagem também pode causar disfunção tiroideia temporária.

A amiodarona, um anti-arrítmico de classe III usado no tratamento da fibrilhação auricular e de outras arritmias comuns em idosos, é o exemplo clássico de fármacos com efeitos colaterais na função tiroideia. Além de conter iodo na sua composição, também a sua estrutura é semelhante à das hormonas tiroideias, o que torna a amiodarona capaz de interferir na concentração plasmática de T3 e T4 através de vários mecanismos.<sup>20</sup> Em áreas iodo-suficientes, a amiodarona origina mais frequentemente hipotiroidismo, particularmente no sexo feminino. Pelo contrário, em áreas de consumo insuficiente de iodo, o efeito colateral mais comum da amiodarona é o hipertiroidismo, sendo este mais frequente no sexo masculino.

O lítio, amplamente usado no tratamento de patologia psiquiátrica, afecta a síntese de hormonas tiroideias por impedir a formação de colóide, levando a uma hiperestimulação da tiróide pela TSH e a um conseqüente bócio. Este efeito secundário é mais prevalente em doentes do sexo feminino e naqueles com anticorpos antitiroideos positivos antes do início do tratamento.

Já o interferão- $\alpha$ , indicado no tratamento das hepatites crónicas B e C, bem como na leucemia mielóide crónica, mieloma múltiplo e linfoma não Hodgkin, entre outras patologias, afecta a síntese de hormonas tiroideias através de mecanismos ainda não totalmente esclarecidos, induzindo um hipotiroidismo transitório.

O tratamento de doenças oncológicas também pode contemplar agentes que perturbem a normal função da tiróide ao induzirem um processo auto-imune, com a produção de anticorpos anti-tiroideus, como a interleucina-2, ou potenciarem a necrose das células tiroideias, por diminuição da sua vascularização devida à inibição da ligação entre o VEGF e o respectivo receptor, que se verifica aquando da administração de citotóxicos, nomeadamente inibidores da tirosina cinase.

Em relação à radiação ionizante, sabe-se que esta tem efeitos nocivos na tiróide, provocando não só alterações patológicas das concentrações de T3 e T4, como neoplasias tiroideias. Apesar de largamente utilizada como terapia para outras patologias oncológicas, dependendo da dose utilizada, da área irradiada e do tempo de irradiação, este agente terapêutico torna-se frequentemente patológico.

O hipotiroidismo que provoca acontece tardiamente, em média 3 a 5 anos após a exposição. Assim, recomenda-se a avaliação laboratorial da função tiroideia trimestralmente durante os primeiros três anos, bem como o exame físico com palpação da tiróide, a todos os doentes sujeitos a radiação ionizante, podendo esta monitorização tornar-se anual a partir do terceiro ano pós-exposição.<sup>21</sup>

Além destes, também a Aminoglutetimida, as Tionamidas e compostos com perclorato podem induzir hipotiroidismo por inibição da produção e/ou da secreção de hormonas tiroideias pela tiróide.<sup>5</sup>

- Diversos fármacos interagem com a Levotiroxina sódica, interferindo na sua absorção ou alterando o seu metabolismo:

Alguns iões, como o ferro, cálcio, magnésio ou zinco, presentes em complexos vitamínicos, bem como polistireno sulfonato de sódio (usado no tratamento da hipercaliémia), agentes sequestradores de ácidos biliares (para o controlo da hipercolesterolémia), Raloxifeno (utilizado na prevenção e tratamento da osteoporose), Carbonato de Lantânio e de Severâmero (usados para controlo da hiperfosfatémia na doença renal crónica) e fármacos indicados no tratamento de patologias gástricas, como inibidores da bomba de protões, antagonistas H<sub>2</sub>, antiácidos e sucralfato, diminuem substancialmente a absorção da levotiroxina sódica, sendo aconselhável um intervalo de 4 a 6 horas entre a sua toma e a de qualquer um dos medicamentos supracitados.<sup>22</sup>

A taxa de absorção da levotiroxina sódica também diminui entre 40 a 64% com a ingestão simultânea de alguns alimentos, nomeadamente soja, cafeína e fibras.

Recomenda-se portanto que a sua toma seja feita em jejum e pelo menos uma hora antes da primeira refeição.<sup>5</sup> Em alternativa, pode também ser tomada passadas 2 horas da última refeição ou ao deitar.<sup>17</sup>

Do mesmo modo, em doentes com síndromes de má absorção intestinal, previamente sujeitos a recessão cirúrgica de alguma porção do intestino delgado ou com síndrome do cólon irritável, a absorção da levotiroxina sódica poderá estar comprometida.<sup>20</sup>

Outros medicamentos interferem não na absorção da levotiroxina sódica, mas na sua metabolização hepática. São exemplos a carbamazepina, a fenitoína, a nicardipina, a rifampicina, o fenobarbital, os estrogénios e a amiodarona. Nestes casos, a dose terapêutica de levotiroxina poderá ter que ser aumentada.<sup>17</sup>

Além destas, existem também outras interações entre a levotiroxina sódica e outros medicamentos, que levam a que a dosagem destes deva ser ajustada aquando na sua utilização conjunta. A levotiroxina potencia o efeito da amitriptilina e da varfarina, sendo que as suas doses deverão ser diminuídas na presença de levotiroxina. Pelo contrário, a dose de propranolol deverá ser aumentada, já que a levotiroxina sódica reduz a eficácia deste beta-bloqueante.<sup>17</sup>

#### Desafios na interpretação dos MCD no idoso

Como para qualquer outro diagnóstico, a realização de uma adequada história clínica e de um exame físico dirigido são cruciais para o reconhecimento de patologia tiroideia no idoso. Nesta faixa etária a colheita da história clínica pode ser desafiante, uma vez que a desorientação temporal e a debilidade cognitiva são comuns. É de maior importância, no entanto, inquirir sobre os sintomas de hipotiroidismo, antecedentes familiares e pessoais de patologia tiroideia, antecedentes pessoais de exposição a radiação, de auto-imunidade e de tiroidectomia prévia, bem como apurar a medicação habitual, recorrendo, se necessário, a familiares e/ou cuidadores que possam confirmar a informação obtida a partir do idoso. No que se refere ao exame físico, deve avaliar-se o peso, a tensão arterial, a presença de edemas dos membros inferiores e/ou periorbitários, a coloração, temperatura da pele e sua pilosidade, bem como realizar a palpação da tiróide para despiste de possível bócio, embora nos idosos o tamanho da tiróide seja frequentemente normal na presença de hipotiroidismo.<sup>18</sup>

Para confirmação de uma suspeita diagnóstica de hipotiroidismo, são indispensáveis, contudo, os exames laboratoriais, nomeadamente os doseamentos séricos das hormonas TSH e T4 livre.

No passado era comum o recurso a um teste de estimulação da TRH para diagnosticar disfunções tiroideias. Porém, com a introdução da medição ultra-sensível da TSH plasmática, esse teste caiu em desuso<sup>23</sup>, sendo presentemente indicado apenas para o diagnóstico de hipotiroidismo central num determinado grupo de doentes, nomeadamente em indivíduos cujos níveis de T4 livres estão no limite inferior da normalidade e/ou naqueles com antecedentes pessoais de patologia hipotálamo-hipofisária.<sup>24</sup>

De facto, actualmente perante uma suspeita de disfunção tiroideia, a primeira análise laboratorial a solicitar é a quantificação da TSH plasmática, uma vez que a sua concentração aumenta em resposta a uma tiróide hipofuncionante, mesmo antes de se verificar uma diminuição sérica dos valores de tiroxina.<sup>25</sup> Nos tempos actuais, a terceira geração de provas séricas de TSH é capaz de detectar valores na ordem dos 0,01mIU/L.<sup>26</sup>

Todavia, uma medição de TSH isolada não é suficiente para excluir patologia tiroideia nem para a afirmar, pois um elevado número de situações clínicas e fisiológicas cursam com elevação transitória desta hormona.

Doentes com patologia não tiroideia aguda, quer activa quer em fase de recuperação, podem apresentar valores laboratoriais de TSH, T4 e T3 livres falsamente elevados. Também o uso de diversas terapêuticas farmacológicas pode influenciar a concentração de TSH, como anteriormente referido, sem que haja patologia tiroideia subjacente.

É recomendável portanto, perante um valor isolado alterado de TSH, a repetição da sua análise após 6 a 8 semanas, com vista a confirmar o diagnóstico antes de implementar uma possível terapêutica.<sup>27</sup>

Perante a confirmação de um valor anormalmente elevado de TSH na ausência de patologia aguda e/ou medicação com influência nos seus valores, o próximo passo é o doseamento sérico da T4 livre, já que esta é a fracção da tiroxina biologicamente activa.

Não obstante, os valores reais de T4 livre são apenas conseguidos através de processos de ultrafiltração ou diálise, métodos raramente utilizados<sup>20</sup>, e tal como os da TSH, também estes são influenciados por factores extra-tiroideus, podendo induzir um diagnóstico erróneo de hipo ou hipertiroidismo. Doenças agudas, anormalidades das proteínas séricas, exposição ao frio<sup>28</sup>, bem como um vasto grupo de medicamentos, estão entre os factores que falsificam o doseamento sérico das hormonas tiroideias.

A utilidade dos valores da T3 livre para fins diagnósticos é diminuta, por estes se encontrarem frequentemente reduzidos em idosos saudáveis e em doentes com patologia não tiroideia.<sup>23</sup>

Valores elevados de TSH concomitantes com valores diminuídos de T4 livre confirmam o diagnóstico de hipotiroidismo primário.

Valores elevados de TSH na presença de níveis séricos normais de T4 livre ocorrem em casos de hipotiroidismo subclínico, sendo aconselhável a pesquisa consequente de anticorpos anti-peroxidase.

Concentrações plasmáticas de TSH normais ou até aumentadas, em simultâneo com um doseamento de T4 livre diminuído, sugerem o diagnóstico de hipotiroidismo central.

Nestes casos a investigação deve prosseguir através da avaliação imagiológica da hipófise por ressonância magnética.<sup>22</sup>

	<b>SI</b>	<b>Convencionais</b>
<b>TSH</b>	0,34 - 4,25 mIU/L	0,34 - 4,25 µIU/mL
<b>T4 Total</b>	70 - 151 nmol/L	5,4 - 11,7 µg/dL
<b>T4 Livre</b>	10,3 - 21,9 pmol/L	0,8 - 1,7 ng/dL
<b>T3 Total</b>	1,2 - 2,1 nmol/L	77 - 135 ng/dL
<b>T3 Livre</b>	3,7 - 6,5 pmol/L	2,4 - 4,2 pg/mL

**Tabela 1.** Valores de Séricos de referência das hormonas tiroideias<sup>1</sup>

Com vista ao diagnóstico de patologia tiroideia, é maior a importância da evolução dos valores de TSH do que propriamente a de um valor isolado, uma vez que existe variabilidade genética interpessoal nos valores basais de TSH, T3 e T4, sendo que, para cada indivíduo, estes se mantêm dentro de um estreito intervalo durante toda a vida, em condições normais.<sup>19</sup>

Adicionalmente, pode ser pesquisados anticorpos anti-peroxidase em circulação, já que, nos países desenvolvidos, a etiologia auto-imune é a causa mais prevalente de hipotiroidismo.<sup>29</sup> Este achado tem valor tanto diagnóstico como prognóstico, pois nos casos de hipotiroidismo subclínico, a presença de anticorpos anti-peroxidase aumenta a probabilidade de evolução para hipotiroidismo clínico.

A ecografia tiroideia pode também ser útil, nomeadamente em casos de bócio, para despiste de doenças infiltrativas que podem eventualmente mimetizar uma tiroidite de Hashimoto. Porém, nos casos em que a tiroide é de pequenas dimensões, o que se constata com alguma frequência, a informação obtida através da ecografia carece de valor diagnóstico.<sup>20</sup>

Devido à alta prevalência de hipotiroidismo clínico e subclínico na população em geral, ao seu impacto negativo na saúde e qualidade de vida dos doentes, bem como à facilidade e eficácia do seu tratamento, várias entidades internacionais, mas não todas, aconselham o rastreio de doença tiroideia, particularmente no sexo feminino, já que este é substancialmente mais

afectado por este tipo de patologia. No entanto, mesmo entre os que advogam o possível rastreio, não há consenso em relação aos critérios de selecção da população-alvo.

A *American Thyroid Association* sugere que se avalie a função tiroideia em adultos a partir dos 35 anos, em intervalos periódicos de 5 anos. Já a *American College of Physicians* defende que se devem rastrear mulheres a partir dos 50 anos, tal como a *American Association of Clinical Endocrinologists*, que recomenda o rastreio em indivíduos idosos, especialmente nos do género feminino.<sup>26</sup>

Em contrapartida, a *United States Preventive Services Task Force* refere não existir evidência suficiente que justifique o rastreio na população geral, e a *American Academy of Family Physicians* afirma que não devem ser rastreados adultos com idade menor que sessenta anos.<sup>5</sup>

Outras entidades, como a *Canadian Task Force on the Periodic Health Examination*, *The Institute of Medicine* e o *British Royal College of Physicians*, também desaconselham o rastreio quer na população geral, quer na idosa.

Em Portugal, o rastreio está indicado apenas em gestantes, doentes sujeitos a radiação cervical e/ou tiroidectomizados, e indivíduos cuja medicação habitual inclua fármacos que interagem com a função tiroideia.<sup>30</sup>

## Hipotiroidismo no Idoso

### Definição e Classificação

O hipotiroidismo, definido como um défice de hormonas tiroideias em circulação, é a patologia tiroideia mais comum no idoso, sendo que afecta 67% dos adultos com mais de 73 anos.<sup>17</sup> Esta patologia é dividida em duas categorias, de acordo com a sua fisiopatologia:

- ➔ Hipotiroidismo Primário caracteriza-se por uma elevada concentração sérica de TSH e níveis diminuídos de T4 livre em circulação. Há um defeito na glândula tiróide. Este é o tipo mais comum de hipotiroidismo, sendo responsável por aproximadamente 99% dos casos.<sup>22</sup>
  
- ➔ Hipotiroidismo Central acontece quando existe um defeito na estimulação da tiróide e não na tiróide propriamente dita. É devido a uma falha no sistema hipotálamo-hipófise, sendo sub-classificado em:
  - ◆ Hipotiroidismo Secundário, definido por concentrações diminuídas de TSH, devido a um defeito na hipófise, responsável pela sua produção. Consequentemente, como a tiróide não é estimulada, existe também um défice de T4 livre. No entanto, o hipotálamo encontra-se íntegro, pelo que o nível de TRH encontra-se aumentado, numa tentativa infrutífera de estimular a hipófise.
  - ◆ Hipotiroidismo Terciário, que consiste num défice de TRH, resultante de uma insuficiente produção desta hormona ao nível do hipotálamo. É um tipo muito raro de hipotiroidismo, que cursa com diminuição patológica de TRH, TSH, e de hormonas tiroideias.

Existe ainda outro tipo de hipotiroidismo, o hipotiroidismo subclínico, que se define por um aumento da TSH na presença de valores normais de hormonas tiroideias em circulação<sup>31</sup>. É um tipo de patologia tiroideia bastante comum, afectando 5% da população geral, cuja prevalência também aumenta com a idade e que, à semelhança do hipotiroidismo clínico, também afecta mais o sexo feminino, estimando-se que 20% das mulheres com idade igual ou superior a 60 anos sofrem desta patologia.<sup>32</sup> No que se refere aos sintomas, não há consenso entre os peritos, sendo que alguns defendem que hipotiroidismo subclínico implica ausência de sintomas, enquanto que outros afirmam que os sintomas podem estar presentes, embora sejam mais inespecíficos e frustrantes. Alguns estudos sugerem uma correlação entre o aumento da TSH e a presença de anticorpos antiperoxidase.

É relevante lembrar que o ponto de ajuste do eixo hipotálamo-hipófise-tiróide, por ser geneticamente determinado, tem uma variabilidade interpessoal e uma componente hereditária de aproximadamente 65%<sup>14</sup>, sendo que estas diferenças genéticas podem estar na origem da discrepância de sintomas apresentados por pessoas com valores de TSH semelhantes.<sup>9</sup>

O risco de progressão de hipotiroidismo subclínico para hipotiroidismo clínico é de 2 a 6% ao ano, tornando-se mais elevado no sexo feminino, em indivíduos com maior quantidade de anticorpos anti-peroxidase, bem como naqueles em que a concentração de T4 livre se encontra no limite inferior do normal.<sup>33</sup>

### Sinais e Sintomas

Os sintomas de hipotiroidismo são inespecíficos e de início insidioso. De facto, os doentes podem sentir uma grande variedade de sintomas e diferentes magnitudes do mesmo sintoma. Na tabela 2 descrevem-se alguns dos sinais e sintomas de hipotiroidismo.

Fadiga, déficit de concentração, depressão, amnésia, obstipação e alopecia estão entre os mais frequentes.

<b>Sinais e Sintomas de Hipotiroidismo</b>	
Aumento Ponderal	Amnésia
Fadiga	Dispneia
Astenia	Bradicardia
Ataxia	Obstipação
Artralgias e/ou Mialgias	Intolerância ao Frio
Reflexos Tendinosos Profundos Diminuídos	Hipotermia
Défice de Cognitivo	Pele Seca e/ou Amarelada
Depressão	Cabelo Áspero ou Alopecia
Rouquidão	Irregularidades Menstruais
Bócio	Infertilidade
Hiperlipidemia	

**Tabela 1.** Sinais e Sintomas de Hipotiroidismo<sup>3</sup>

Em casos mais severos podem surgir outros sintomas, tais como anemia, apneia do sono, bradicardia, hipertensão diastólica, síndrome do túnel cárpico, insuficiência renal, hiperplasia hipofisária, com ou sem hiperprolactinemia e galactorreia, bem como hiponatremia, hipercolesterolemia, elevação dos níveis séricos de creatinina cinase, hiperhomocisteinemia, ascite, derrame pleural, derrame pericárdico, edema dos membros inferiores *Godet* negativo, macroglossia, e edema periorbitário.<sup>22</sup> Estes sintomas são mais raros, já que traduzem um hipotiroidismo profundo com várias semanas de evolução.<sup>34</sup>

O estado de coma hipotiroideu, também apelidado de mixedematoso, é manifestação mais grave de hipotiroidismo, constituindo uma urgência médica. Ocorre com mais frequência em idosos do sexo feminino, que apresentam alterações do estado de consciência (como psicoses,

lentificação ou desorientação), bradicardia, hipoventilação, hipotermia, edemas e/ou diminuição dos ruídos hidroaéreos, entre outros sintomas, sendo habitualmente precipitado por uma patologia aguda, como uma infecção (respiratória e urinária são as mais comuns), hipotermia, acidente vascular cerebral, enfarte agudo do miocárdio ou insuficiência cardíaca congestiva, trauma, hemorragia gastrointestinal ou insuficiência respiratória iatrogénica (devida a anestésicos ou sedativos).

Num estudo em que foram comparados os sintomas de hipotiroidismo em doentes jovens e idosos, constatou-se que os quatro sintomas clássicos (intolerância ao frio, parestesias, aumento ponderal e câibras) eram significativamente menos frequentes nos idosos. Nestes, predominavam os sintomas inespecíficos, como cansaço e astenia.<sup>35</sup>

Assim, como o hipotiroidismo no idoso carece frequentemente dos sinais e sintomas clássicos que o clínico está acostumado a observar e perguntar, e como muitos dos sintomas do hipotiroidismo são comuns ao processo fisiológico de envelhecimento, torna-se difícil o diagnóstico desta patologia no doente de idade avançada.

### Etiologia

A causa mais comum de hipotiroidismo na população mundial é o défice de iodo na dieta, embora nos últimos tempos o número de casos tenha vindo a diminuir significativamente, após a implantação por parte da OMS e de outras instituições mundiais, de programas de suplementação de iodo. Contudo, em áreas iodo-suficientes, prevalece a etiologia auto-imune, sendo também esta a principal origem do hipotiroidismo no idoso.<sup>17,20,23</sup>

A etiologia auto-imune provoca um hipotiroidismo primário e é devida à imunidade celular, englobando duas entidades, a tiroidite de Hashimoto, a mais frequente e que cursa com bócio, e a tiroidite atrófica. Ocorre uma destruição progressiva da tiróide mediada por auto-anticorpos, principalmente por anticorpos anti-peroxidase, presentes em 90% dos doentes, e também por anticorpos anti-tiroglobulina, em 20 a 50% dos doentes<sup>36</sup>, caracterizando-se por uma infiltração linfocítica do tecido tiroideu.<sup>23</sup> Esta forma de hipotiroidismo tem uma forte componente genética, e afecta de maneira diferente os dois géneros e as diversas raças, sendo mais comum em mulheres e na raça caucasiana, em comparação com a afro-americana e com a asiática.

Mais raramente, pode ocorrer um hipotiroidismo auto-imune mediado por anticorpos bloqueadores dos receptores de TSH na tiróide, os TRAb b. Estão presentes em 10% dos doentes com hipotiroidismo auto-imune e conferem um maior grau de gravidade, nomeadamente nos casos de tiroidite atrófica.<sup>36</sup>

Além desta etiologia, também o défice ou excesso de iodo, as causas farmacológicas e a exposição à radiação, previamente descritas, estão entre as causas de hipotiroidismo primário.

A ablação cirúrgica da tiróide é obviamente outra causa de hipotiroidismo primário, sendo frequentemente o tratamento de escolha na neoplasia da tiróide, patologia muito prevalente na população geriátrica.

Patologias concomitantes, como amiloidose, hemocromatose, sarcoidose, esclerodermia, linfoma ou cistinose, podem induzir hipotiroidismo primário por infiltração nos tecidos tiroideus.

Tiroidites devidas a invasão fibrótica da tiróide ou induzidas por citocinas estão também entre as etiologias possíveis de hipotiroismo primário.

No que diz respeito ao hipotiroidismo central, existem também várias causas possíveis. Neoplasias cerebrais, trauma crânio-encefálico, seja este acidental ou cirúrgico, exposição a radiação ou a bexaroteno (Targretin<sup>®</sup>, usado no tratamento do linfoma cutâneo de células T), necrose isquémica (por complicação da diabetes *mellitus* ou choque severo), infecções por *Toxoplasma Gondii*, *Treponema pallidum* ou *Mycobacterium tuberculosis*, hemorragias ou aneurismas da artéria carótida interna, doenças infiltrativas, hipofisite auto-imune e mutações genéticas são alguns exemplos. No entanto, este tipo raro de hipotiroidismo é, na maioria das vezes, idiopático.<sup>20</sup>

É importante referir também que o hipotiroidismo pode ser transitório. De facto, a alimentação, a medicação habitual, algumas doenças agudas e alterações no tratamento com levotiroxina podem induzir um hipotiroidismo ligeiro e auto-limitado, devendo o clínico excluir essa hipótese diagnóstica antes de iniciar ou alterar o tratamento do hipotiroidismo.

### Tratamento

O objectivo da terapêutica no hipotiroidismo é retomar o normal funcionamento da tiróide.

O tratamento preconizado é a reposição hormonal com levotiroxina sódica, já que este fármaco é o que melhor imita a secreção de T4 pela tiróide, bem como a sua conversão a T3 nos tecidos periféricos.<sup>22</sup> Este medicamento tem um estreito intervalo terapêutico, pelo que é de extrema importância determinar a dose óptima para cada doente.<sup>15</sup>

Enquanto que num adulto jovem o tempo de semi-vida da levotiroxina sódica é de sensivelmente 7 dias, num idoso este tempo encontra-se aumentado, sendo aproximadamente 9 dias nos septuagenários. O longo tempo de semi-vida da levotiroxina possibilita uma concentração relativamente estável de T4 em circulação com somente uma toma diária, havendo uma variação diurna de apenas 10-15%. Outra vantagem deste longo tempo de semi-vida é que,

em caso de esquecimento de uma toma diária, o doente pode tomar o medicamento esquecido no dia seguinte sem que tal se repercuta negativamente no seu tratamento.

A velocidade da restituição ao estado eutiroideu deve variar, dependendo da idade do doente, da duração e grau do hipotiroidismo, bem como da presença de comorbidades, nomeadamente de patologia cardíaca.

Também a dose deve sofrer adaptações individuais para cada doente, já que as necessidades em T4 são influenciadas não só pela idade, género e medicação concomitante, (sendo necessária uma maior dose no género feminino), mas também pela percentagem de massa magra do doente e etiologia do hipotiroidismo. Doentes com hipotiroidismo auto-imune, por manterem alguma actividade tiroideia normal, necessitam de uma dose menor de levotiroxina do que indivíduos tiroidectomizados, por exemplo.<sup>22</sup>

A dose diária recomendada de levotiroxina sódica com vista a normalizar os valores de TSH num adulto com hipotiroidismo é 1,6µg/kg, sendo mais alta quanto maior o grau de severidade desta patologia.

Contudo, num idoso o metabolismo de T4 é mais lento, pelo que a dose terapêutica é atingida mais vagarosamente. Assim, a dose-padrão inicial recomendada em idade geriátrica é 1µg/kg/dia, que deve ser mantida pelo menos 2 meses antes de ser ajustada, já que esse é o tempo mínimo necessário para que o eixo hipotálamo-hipófise-tiróide se adapte a uma alteração da T4 circulante.

Em caso de patologia cardíaca concomitante, a dose inicial deve ser reduzida para 12,5µg/dia, e a sua titulação até à dose terapêutica óptima deve ser realizada com especial cuidado.<sup>17</sup>

Os ajustes de dose dependem da resposta à terapêutica e dos seus possíveis efeitos adversos, não sendo aconselhável modificar a dose de levotiroxina mais do que 50 a 100µg por semana.

A dose de manutenção está normalmente contida entre 75 e 150µg/dia, podendo variar entre 50 e 250µg/dia, de acordo com o grau de hipotiroidismo, as complicações do tratamento e as comorbilidades associadas.<sup>20</sup>

A variedade de posologias existentes de levotiroxina sódica auxiliam o ajuste do tratamento a cada indivíduo, contribuindo também para uma boa adesão à terapêutica. No entanto, devido a diferenças entre as preparações farmacológicas, os doentes devem ser aconselhados não alterar a marca do medicamento escolhida.<sup>17,22</sup>

No que diz respeito aos níveis-alvo de TSH plasmática, também existem diferenças entre a população-geral e o idoso. Num idoso entre os 60 e os 75 anos, sugere-se um valor-alvo de TSH entre 3 e 4mIU/L, enquanto que num indivíduo com mais de 75 anos este valor deve ser aumentado para 4 a 6mIU/L.<sup>15</sup> Uma medição de TSH isolada não deve ditar um ajuste de dose imediato. Pelo contrário, a avaliação deve ser repetida 2 a 3 meses depois, de forma a confirmar a veracidade da alteração do valor de TSH e assim decidir o melhor ajuste da dose de levotiroxina sódica. Uma vez atingido o estado de eutiroidismo, o doente deve ser avaliado num intervalo de 6 meses, após o qual poderá ser monitorizado anualmente.<sup>22</sup>

A redução dos sinais e sintomas não ocorre imediatamente após o início da terapêutica, mas sim após algumas semanas a meses.

Os primeiros efeitos notados são o aumento da diurese, com conseqüente perda ponderal, não superior a 5kg. Não é comum a perda ponderal à custa de redução de massa gorda. A ocorrer, este é um efeito tardio do tratamento com levotiroxina. Entre os efeitos mais precocemente notados está também a redução do edema periorbitário, da frequência cardíaca e da tensão

arterial. Mais tardiamente reverte a intolerância ao frio, a rouquidão, a obstipação, a fadiga e anorexia.<sup>22</sup>

Além de reverter o estado de hipotiroidismo, a levotiroxina tem também outros efeitos colaterais benéficos, cujos mecanismos não foram ainda totalmente esclarecidos.

Efectivamente, estudos demonstraram que a levotiroxina normaliza não só a TSH como melhora os níveis de hemoglobina em doentes com hipotiroidismo e anemia, e diminui o risco de eventos isquémicos coronários em indivíduos entre os 61 e os 70 anos. No entanto, os efeitos cardioprotectores não se verificaram em idosos maiores de 70 anos. Aliás, em doentes com angina de peito prévia ao tratamento de reposição hormonal deve ser realizada uma angiografia coronária e se necessário, cirurgia de revascularização, antes do início do tratamento com levotiroxina sódica. O mesmo procedimento se preconiza nos casos de angina de peito que se desenvolve durante a terapêutica hormonal.<sup>20</sup>

Estima-se que a levotiroxina possa reduzir em 10 anos a progressão da doença renal crónica para doença renal terminal numa proporção de 4/5.<sup>15</sup>

De entre os riscos do tratamento destaca-se a sobredosagem. Estima-se que 20% dos doentes tratados com levotiroxina fazem uma dose superior à adequada, o que pode levar a uma diminuição excessiva dos valores de TSH e reverter o quadro para um hipertiroidismo iatrogénico. Um estudo envolvendo 17,684 indivíduos tratados com levotiroxina com uma média de idades de 60 anos, concluiu que valores de TSH superiores a 4mIU/L ou inferiores a 0,03mIU/L estavam associados a um maior risco de arritmias, fracturas e eventos cardiovasculares.<sup>1</sup> Outro factor associado à sobredosagem de levotiroxina no idoso é um maior risco de osteoporose e deterioração da função muscular.<sup>20</sup>

Outros efeitos adversos são a disfunção ventricular, precipitada pela incapacidade cardíaca de responder rapidamente ao súbito aumento das necessidades de oxigénio pelos tecidos, o acrescido risco de aterosclerose e de arritmias supraventriculares.

O hipotiroidismo é uma causa conhecida de dislipidémia, bem como de alterações na cascata da coagulação, na adesão das plaquetas e na actividade fibrinolítica. Estas alterações contra-balançam o risco de dislipidémia num doente em hipotiroidismo, tendo um papel parcialmente protector contra fenómenos oclusivos. Com o início da terapêutica com levotiroxina, este efeito protector é revertido, aumentando em teoria o risco de enfarte do miocárdio nestes doentes.<sup>20</sup>

Além da levotiroxina sódica, existe também uma formulação sintética de T3, a liotironina sódica. Porém, após vários estudos, em que se compararam as eficácias de cada uma em monoterapia, bem como a sua eficácia conjunta, concluiu-se que, salvo raras excepções, a T4 isolada é a forma mais adequada de tratamento do hipotiroidismo. Assim, a liotironina é recomendada apenas quando se pretende obter um efeito mais rápido, como em caso de coma mixedematoso ou estados perioperatórios, ou em casos excepcionais de doentes com inibição da conversão de T4 a T3 ou com absorção reduzida da T4 a nível intestinal.<sup>22</sup>

### Consequências e associações entre patologias

Diversas patologias se associam ao hipotiroidismo, uma vez que as hormonas tiroideias estão implicadas em inúmeras funções metabólicas.

O aumento do VEGF em circulação descrito no hipotiroisimo, aliado ao aumento da permeabilidade capilar sem resposta adequada por parte do sistema linfático, contribuem para um

possível derrame pleural, de tal forma que o tamponamento cardíaco pode ser uma forma de apresentação de hipotiroidismo severo.

A diminuição da frequência cardíaca em doentes hipotiroideus é muitas vezes acompanhada por um bloqueio aurículo-ventricular e uma diminuída capacidade de adaptação ao exercício físico<sup>18</sup>, de tal modo que se sugere o despiste de hipotiroidismo em doentes com síncope por BAV antes de ponderar a colocação de um pacemaker, uma vez que a terapêutica com levotiroxina sódica é eficaz na resolução de distúrbios de ritmo associados a esta patologia.<sup>37</sup>

A dislipidemia, devida a um aumento dos valores de colesterol total e colesterol LDL, em conjunto com a hipertensão, a disfunção endotelial e as alterações hemodinâmicas (aumento da resistência vascular sistémica, diminuição da frequência, débito e contratilidade cardíacas), são responsáveis pelo aumento do risco cardiovascular no doente com hipotiroidismo.<sup>38</sup>

O hipotiroidismo também cursa com insuficiência respiratória, nomeadamente em doentes idosos. A terapêutica com levotiroxina tem efeitos benéficos na hipoxémia e hipercapnia descritas nestes doentes.<sup>18</sup>

A diminuição do débito cardíaco, ao reduzir a perfusão orgânica, tem consequências nefastas na função renal destes doentes, principalmente na presença de patologia renal preexistente<sup>18</sup>, originando hiponatremia e diminuição da produção de renina e aldosterona.<sup>38</sup> Outros possíveis efeitos renais do hipotiroidismo são as glomerulopatias, através de síndromes nefrítico ou nefrótico. O aumento da transudação capilar de proteínas pode manifestar-se através de proteinúria ligeira ou, em casos mais graves, originar falência renal por rabdomiólise. A mai-

oria das alterações renais, quer estruturais, quer metabólicas e morfológicas, reverterem com a reposição hormonal.<sup>39</sup>

No que diz respeito às alterações cognitivas e do humor, vários estudos foram feitos com o intuito de clarificar o papel do hipotireoidismo nas suas fisiopatologias.

Parsaik *et al.*<sup>40</sup> avaliou a correlação entre o hipotireoidismo e a disfunção cognitiva leve em idosos com idades entre os 70 e os 89 anos, o que não se verificou após o ajuste do modelo estatístico às diversas co-variáveis (idade, género, grau de escolaridade e comorbilidades).

Em contrapartida, o estudo Rancho Bernardo, da autoria de Kramer *et al.*<sup>41</sup>, comparou a função cognitiva entre idosos eutireoideus e idosos com hipotireoidismo tratado com levotiroxina.

Nos resultados deste estudo não se verificaram diferenças na função cognitiva dos dois grupos, mesmo após o ajuste do modelo às co-variáveis idade, género, uso de antidepressivos, prática de exercício físico e colesterol total, pelo que se concluiu que a terapêutica com levotiroxina tem benefícios na função cognitiva dos doentes com hipotireoidismo.

Diversos estudos descreveram uma maior prevalência de disfunções tiroideias em doentes diabéticos, possivelmente devido ao carácter auto-imune comum a estas duas patologias, sugerindo que um rastreio de hipotireoidismo em doentes diabéticos lhes seria benéfico.

Como tal, Fontes *et al.*<sup>42</sup> avaliou a prevalência de hipotireoismo não diagnosticado em diabéticos e a influência do seu tratamento na função tiroideia. Os seus resultados confirmaram que o diagnóstico de hipotireoidismo foi significativamente mais prevalente em diabéticos do que em não diabéticos. Os valores de anticorpos antiperoxidase em circulação foram 13,8% mais elevados em diabéticos do que em não diabéticos, enquanto que os níveis de TSH foram semelhantes entre os grupos. No entanto, quando comparados os valores séricos de TSH entre

os diabéticos sob diferentes terapêuticas farmacológicas, verificou-se uma diminuição ligeira mas significativa destes valores nos indivíduos tratados com metformina, notando-se uma correlação inversa entre a dose de metformina administrada e os níveis de TSH. Uma explicação possível para este achado centra-se na capacidade da metformina de atravessar a barreira hemato-encefálica. Não se observaram alterações na TSH dos diabéticos tratados com outros ADO. No subgrupo sob Pioglitazona constatou-se uma menor concentração de anticorpos antiperoxidase em circulação. No entanto, esta relação não foi considerada estatisticamente significativa, devido ao reduzido número da amostra. Este estudo concluiu que diabéticos com mais de 60 anos beneficiariam do rastreio anual de hipotiroidismo.

Motsko S *et al.*<sup>43</sup> realizou um estudo epidemiológico com vista a avaliar a correlação entre o hipotiroidismo e o glaucoma de ângulo aberto em idosos, o que não se verificou.

Recentemente, Sforza N *et al.*<sup>44</sup> estudou a influência do hipotiroidismo na mortalidade de doentes idosos em internamento, verificando uma correlação positiva entre estas duas variáveis.

### **Hipotiroidismo Subclínico no Idoso**

O hipotiroidismo subclínico é a patologia tiroideia mais prevalente no idoso<sup>45</sup>, sobretudo no género feminino. Dados mais recentes afirmam que afecta 8 a 18% dos indivíduos com mais de 65 anos<sup>46</sup>, embora se considere que o uso de valores de referência de TSH inadequados à população geriátrica esteja na origem de um sobrediagnóstico desta patologia no idoso, já que ao aplicar valores-referência específicos para esta faixa etária se reduz em 2% o diagnóstico de hipotiroidismo subclínico em indivíduos com mais de 75 anos, e em 9% em idosos com idade superior a 90 anos.<sup>47</sup>

Enquanto que no que diz respeito ao hipotiroidismo clínico as vantagens do tratamento superam largamente os riscos, no hipotiroidismo subclínico essa relação é controversa, particularmente na população geriátrica.

Pensa-se que nos muito idosos a diminuição da função tiroideia possa ser um mecanismo de adaptação à redução do metabolismo, conferindo-lhes uma maior longevidade.<sup>35,48</sup>

Apesar de se verificar um aumento gradual da presença de anticorpos antiperoxidase em circulação com o avançar da idade, em idosos a partir dos 80 anos nota-se uma diminuição destes anticorpos, sendo ainda em menor número nos indivíduos centenários.<sup>13</sup> Do mesmo modo, em indivíduos entre os 85 e os 89 anos, o hipotiroidismo clínico e subclínico não foram associados a depressão, disfunção cognitiva ou disfunção motora, sendo o HTS pelo contrário associado a menor mortalidade.

Não se conhecem totalmente os mecanismos por detrás destes factos. Especula-se que uma menor produção de hormonas tiroideias resulte num menor stress oxidativo, contribuindo deste modo para um aumento da sobrevivência. Os efeitos nefastos do hipotiroidismo no sistema cardiovascular, tão prevalentes em adultos jovens, não têm a mesma magnitude nos idosos muito idosos.<sup>35</sup>

De forma a melhor compreender os mecanismos subjacentes a esta condição clínica, os indivíduos com HTS tendem a ser divididos em dois grupos, de acordo com os seus valores plasmáticos de TSH. Assim, consideram-se levemente aumentados níveis de TSH séricos entre 4,5 e 10mIU/L, e severamente aumentados valores de TSH superiores a 10mIU/L.<sup>14</sup>

As etiologias do hipotiroidismo clínico e subclínico são idênticas. No entanto, uma das causas mais frequentes de HTS é precisamente a falência terapêutica do tratamento do hipotiroidismo clínico, por má adesão à terapêutica, má absorção da levotiroxina, interacção farmacológica com a restante medicação habitual, e/ou inadequada monitorização do doente. Estima-se que estas razões sejam responsáveis pelo HTS presente em 17,6 a 30% dos doentes hipotiroideus medicados com levotiroxina sódica.<sup>35</sup>

Doentes com HTS têm uma maior probabilidade de vir a ter hipotiroidismo clínico no futuro do que os indivíduos eutiroideus. Contudo, o hipotiroidismo subclínico pode também reverter espontaneamente, sendo esta reversão mais provável em indivíduos com concentrações plasmáticas de TSH menores que 7mIU/L e anticorpos anti-peroxidase negativos.<sup>47</sup>

À semelhança das etiologias, também os riscos são semelhantes entre o hipotiroidismo clínico e o subclínico. Hipertensão arterial, dislipidémia, aterosclerose, disfunção muscular e insuficiência cardíaca podem surgir de novo ou exacerbar-se na presença de HTS.<sup>14</sup>

Vários estudos foram realizados ao longo dos anos com o objectivo de melhor compreender o hipotiroidismo subclínico e as suas repercussões nos indivíduos idosos.

Garin *et al.*<sup>49</sup> analisou a variação ponderal e a função tiroideia de idosos com HTS ao longo de 6 anos, comparando-os com controlos eutiroideus. Não verificou associações clinicamente significativas entre as percentagens de massa gorda, de massa magra ou de camada adiposa e o hipotiroidismo subclínico, após comparação com os mesmos dados dos indivíduos eutiroideus. Park *et al.*<sup>32</sup> estudou a possível relação entre o HTS e as perturbações metabólicas, a disfunção cognitiva, a depressão e a diminuição da qualidade de vida em 918 idosos da República da Coreia. Não encontrou diferenças significativas entre o grupo com HTS e o grupo

eutiroideu, nomeadamente na idade, IMC, perímetro abdominal, perímetro da anca, percentagem de gordura corporal, perfil lipídico, PCR e glicose sérica, tensão arterial, função renal e função hepática. Do mesmo modo, avaliou a prevalência de comorbilidades como pré-diabetes, diabetes, hipertensão arterial, obesidade, síndrome metabólico, insuficiência hepática e insuficiência renal em ambos os grupos, constatando que esta era semelhante. Os resultados dos testes cognitivos foram também semelhantes, à excepção dos MMSE, WLRT e WLMT, cujos resultados do grupo dos indivíduos com HTS foram superiores. Não foi observada uma associação entre os valores de TSH e de T4 livre plasmáticos e os resultados dos testes de função cognitiva, de depressão e de avaliação da qualidade de vida. Concluiu-se então que o HTS não conferia um maior risco de patologia metabólica, de disfunção cognitiva nem de diminuição da qualidade de vida nos idosos estudados.

Já Frey *et al.*<sup>45</sup> investigou as repercussões cardíacas do HTS em 758 doentes em ambulatório cuja média de idades era de 68 anos, com o propósito de perceber o impacto do hipotiroidismo subclínico na sobrevida de doentes com insuficiência cardíaca sistólica, se a medição de TSH, T4 livre e T3 livres em conjunto seria mais vantajosa para fins de prognóstico em relação à avaliação de TSH isolada, bem como se a repetição do doseamento das hormonas tiroideias seis meses após a primeira medição conferia uma maior exactidão ao diagnóstico e prognóstico destes doentes. Concluiu que o HTS não é relevante no prognóstico dos indivíduos com insuficiência cardíaca sistólica e FEVE  $\leq 40\%$ , que a avaliação completa das hormonas tiroideias não confere mais precisão ao prognóstico destes doentes e que grande parte dos doentes com HTS se encontravam eutiroideus passados 6 meses sem intervenção terapêutica. No entanto, noutros estudos o hipotiroidismo subclínico foi considerado um factor de risco para aumento da mortalidade e associado a uma maior progressão da doença em indivi-

duos com insuficiência cardíaca em regime de internamento. Pequenos ensaios clínicos demonstraram também que a restituição do estado eutiroideu através da reposição hormonal de T4 tem efeitos benéficos na função cardíaca destes doentes.<sup>47</sup>

Relativamente à possível correlação entre o HTS e doença coronária, os dados existentes até à data não são congruentes. Enquanto que no *The Wickham Survey Study*, que monitorizou a amostra populacional em estudo durante mais de 20 anos, não se verificou esta associação, já que a prevalência de doença coronária em idosos com hipotiroidismo subclínico não foi significativamente diferente da prevalência desta patologia em idosos eutiroideus, uma meta-análise de 10 estudos envolvendo 14 449 indivíduos descreveu uma relação entre doença coronária e HTS de acordo com a idade e com os valores de TSH dos doentes. Outra meta-análise de 11 estudos coorte concluiu haver um maior risco de eventos coronários e de mortalidade em doentes com HTS com níveis plasmáticos de TSH superiores a 10mIU/L, independentemente da idade ou do género.<sup>47</sup>

O HTS é um importante factor de risco para dislipidémia. Zhao *et al.*<sup>50</sup> realizou um estudo caso-controlo onde foi avaliado o papel do HTS na variação do perfil lipídico em várias faixas etárias. Constatou uma correlação positiva entre os valores de TSH e os de colesterol total e colesterol LDL em indivíduos na faixa etária dos 60 anos. Após ter em conta as co-variáveis, verificou um incremento dos valores de colesterol total em 0,0551mmol/L por cada 1mIU/L de TSH aumentado em indivíduos com idades entre os 60 e os 69 anos. Do mesmo modo, a proporção acrescentada de colesterol LDL por cada 1mIU/L de TSH tornou-se significativamente maior com o avançar da idade. Confirmou-se assim que o efeito do HTS na dislipidémia é mais exacerbado em idosos do que em adultos jovens, pelo que este pode potenciar os efeitos nefastos da idade no perfil lipídico.

Esperto et al.<sup>51</sup> doseou os valores de TSH e o perfil lipídico de 169 idosos em regime de internamento, e calculou os seus índices aterogénicos. Verificou que doentes com HTS tinham um maior índice aterogénico do que doentes com HTC.

Arinzon *et al.*<sup>52</sup> avaliou a eficácia da levotiroxina sódica na melhoria do perfil lipídico de idosos com hipotireoidismo subclínico, a maioria com valores de TSH menores que 10mIU/L, comparando-os a idosos com hipotireoidismo clínico. Não havia diferenças significativas entre os dois grupos no que diz respeito à idade, género, função cognitiva, estado funcional e prevalência de doenças cardiovasculares. Ambos os grupos apresentavam algum grau de dislipidémia, sendo este mais exacerbado no grupo dos idosos com hipotireoidismo clínico. Após terapêutica farmacológica com levotiroxina sódica, os indivíduos foram reavaliados depois de 3 meses em eutireoidismo. Notaram-se melhorias nos perfis lipídicos de ambos os grupos, mas o impacto do tratamento foi menos evidente no grupo com HTS. Os níveis de colesterol HDL aumentaram no grupo com HTC, mas diminuíram no grupo HTS. A diminuição da razão CT/HDL e LDL/HDL foi maior no grupo com hipotireoidismo clínico. Verificaram-se também melhorias na função cognitiva, no estado funcional, no IMC e na tensão arterial de todos os doentes, também estas mais evidentes no grupo com HTC.

De forma a avaliar o impacto do hipotireoidismo subclínico no grau de mobilidade dos idosos, Simonsick *et al.*<sup>48</sup> comparou a mobilidade de idosos entre os 70 e os 79 anos, dividindo-os em três grupos de acordo com os seus valores plasmáticos de TSH: Eutiroideus (TSH entre 0,4 e 4,5mU/L), com HTS Leve (TSH desde 4,5mU/L inclusive até 7mU/L) e com HTS Moderado (TSH entre 7,0 e 20,0mU/L inclusive, com T4 livre normal). Avaliou a mobilidade através de questionários a partir dos quais criou um índice de capacidade de marcha, bem como através de testes de performance. Comprovou que o grau de mobilidade era superior no grupo com

HTS Leve comparativamente aos restantes grupos, e que entre estes últimos não havia diferenças significativas de mobilidade. Não se verificaram correlações entre género e função tiroideia em nenhum dos parâmetros de mobilidade avaliados. Observou-se uma associação entre raça e função tiroideia na variação da velocidade de marcha dos indivíduos.

O risco de fractura da anca em idosos com HTS foi avaliado por Lee *et al.*<sup>53</sup> através um estudo coorte envolvendo 3567 idosos. Concluiu que homens com hipotiroidismo subclínico tinham um risco aumentado de fractura da anca, o que não se verificou em mulheres.

A diminuição da função cognitiva, o risco de demência e depressão associadas ao HTS foram amplamente estudados.

Em adultos jovens com HTS verificou-se um menor tempo de reacção, menor memória visual e uma redução fluência do discurso verbal. Nos idosos, quando avaliada e comparada a capacidade neuropsicológica de indivíduos com hipotiroidismo clínico e subclínico versus controlos eutiroideus, notou-se que o grupo com hipotiroidismo apresentava menor capacidade de aprendizagem e de atenção, fluência do discurso e capacidades visuoespaciais reduzidas, e diminuição da velocidade motora. Porém, ao analisar separadamente o grupo dos idosos com HTS e compará-lo aos indivíduos eutiroideus, não se verificaram diferenças.

No grupo dos idosos com hipotiroidismo, o grau de severidade da doença correlacionou-se positivamente com o grau de incapacidade de aprendizagem e de fluência verbal.

Outro estudo, envolvendo 194 idosos, revelou que uma TSH elevada conferia uma maior probabilidade de demência, que se mantinha após o ajuste do estudo a co-variáveis como idade, género e nível de escolaridade.<sup>54</sup>

Chueire *et al.*<sup>55</sup> estudou 323 indivíduos com mais de 60 anos de modo a pesquisar o risco de depressão no idoso com HTS. Comparou os valores de TSH e de anticorpos antiperoxidase entre doentes com hipotiroidismo clínico e subclínico e doentes depressivos. Avaliou também o grau de depressão, através da escala Hamilton para a depressão e da escala geriátrica para a depressão, e a função cognitiva, através do MMSE. Concluiu que no grupo dos indivíduos com HTS havia uma maior incidência de depressão do que no grupo dos indivíduos com HTC, sugerindo que o HTS aumenta o risco de depressão em idosos.

Parle *et al.*<sup>56</sup> desenvolveu um ensaio duplamente cego para determinar se o tratamento com levotiroxina sódica dos idosos com HTS conferia melhorias na sua função cognitiva.

Avaliou a função cognitiva e o humor depressivo, usando vários testes (MMSE, MEAMS, SCOLP, *Trail-Making Test* e HADS), aos 6 e 12 meses. Não se verificaram diferenças entre os dois grupos na prevalência de depressão nem na função cognitiva ao longo do tempo. Do mesmo modo, não houve melhorias significativas nos testes de função cognitiva no grupo que recebeu levotiroxina sódica, nem a curto nem a longo prazo, após a estabilização em estado eutiroideu. Concluiu-se assim que a concentração sérica de TSH não se correlaciona directamente com a função cognitiva, pelo que não se recomenda o uso de levotiroxina como tratamento da disfunção cognitiva em idosos com HTS.

Em concordância com este estudo, Yamamoto *et al.*<sup>57</sup>, analisou a função cognitiva de 229 idosos com idade igual ou superior a 75 anos, agrupando-os de acordo com os respectivos valores de TSH (grupo HTS e grupo eutiroideu). Após um ano de seguimento comparou os resultados dos testes MMSE e HDSR dos dois grupos, não tendo verificado diferenças significativas.

Em contrapartida, os resultados de Resta *et al.*<sup>58</sup> num estudo com um objectivo semelhante aos de Parle e Yamamoto foram opostos. Analisou-se a função cognitiva, a memória a longo prazo e a atenção selectiva de 337 idosos com idades entre os 64 e os 86 anos de idade, agrupados de acordo com os seus valores de TSH plasmática. Para avaliar a função cognitiva dos idosos usaram-se não só o MMSE, mas também o *Prose Memory Test* e o *Matrix Test*. Os resultados do MMSE foram significativamente menores no grupo de idosos com HTS do que no grupo eutiroides. Constatou-se que a probabilidade dos indivíduos do grupo com HTS de desenvolver disfunção cognitiva era duas vezes maior do que a dos indivíduos do grupo eutiroides, independentemente do género e das comorbilidades existentes. Verificou-se também uma correlação negativa entre os valores de TSH e os resultados do MMSE, que se mantinha mesmo tendo em conta as co-variáveis (género, tabagismo e comorbilidades). Os resultados do PMT foram também menores no grupo do HTS comparativamente aos do grupo eutiroides, havendo igualmente uma correlação negativa entre os seus resultados e os valores de TSH. O mesmo se observou em relação aos resultados do *Matrix test*. Não se verificou nenhuma correlação entre os valores de T3 e T4 livres e os resultados dos testes. Conclui-se então haver uma associação positiva entre o hipotiroidismo subclínico e a disfunção cognitiva no idoso.

Em relação à associação entre HTS e a formação de cálculos na via biliar comum, Laukkari-*nen et al.*<sup>59</sup> avaliou a prevalência de HTS não previamente diagnosticado em doentes com cálculos da via biliar comum, comparando-os com controlos. As médias etárias foram de 68 anos no grupo dos indivíduos com cálculos e 65 no grupo dos controlos. Verificou que o HTS era significativamente mais comum no grupo com cálculos da via biliar comum do que nos controlos, sendo que em mulheres com mais de 60 anos com cálculos a prevalência era de

23,8%, e apenas 1,8% nas mulheres maiores de 60 anos do grupo controle. Sugeriu então que o hipotiroidismo pode ter um papel activo na formação de cálculos na via biliar comum.

Devido a todas as discrepâncias entre os resultados de estudos sobre o hipotiroidismo subclínico no idoso, em doentes com valores de TSH inferiores a 10mIU/L e/ou idade superior a 70 anos, o tratamento não está recomendado *a priori*, sendo mais aconselhável uma estratégia de *watchfull waiting*, monitorizando a função tiroideia a cada 6 meses e pesando os riscos e benefícios da terapêutica com levotiroxina sódica. Pelo contrário, em idosos com níveis séricos de TSH iguais ou superiores a 10mIU/L, o tratamento está recomendado, embora o objectivo terapêutico seja manter a TSH no limite superior do normal, entre 4 e 6mUI/L.<sup>60</sup> O tratamento deve iniciar com uma baixa dose de levotiroxina, titulando-a lentamente até se atingir a dose terapêutica.<sup>33</sup>

## Conclusão

O envelhecimento é um processo complexo, cujos mecanismos não são ainda totalmente conhecidos, pelo que o limiar entre o fisiológico e o patológico é bastante ténue. Tendo em conta o crescente envelhecimento da população, pode afirmar-se que esta faixa etária incluirá a maioria dos doentes a cargo dos futuros médicos actualmente em formação, pelo que é importante que estes tenham conhecimento das particularidades de diversas patologias nestes doentes.

É dever do clínico olhar para o doente como um todo, resistindo ao impulso de reduzir o idoso a um conjunto de patologias e incapacidades, e desse modo atribuir ao envelhecimento sinais e sintomas patológicos e facilmente reversíveis.

Os idosos, particularmente as mulheres, são mais susceptíveis ao hipotiroidismo, por este se manifestar com sintomas frustres e inespecíficos nestes doentes. Sintomas como astenia, disfunção cognitiva, ganho ponderal ou depressão num idoso devem sugerir ao clínico um diagnóstico possível de hipotiroidismo. Apesar de não haver consenso entre as instituições de renome mundial no que diz respeito a um possível rastreio da função tiroideia no idoso, esta deve ser avaliada sem reservas perante uma suspeita clínica de hipotiroidismo, uma vez que esta avaliação é relativamente simples e facilmente acessível, e o tratamento melhora significativamente a qualidade de vida destes doentes.

A auto-imunidade tem um papel preponderante na patologia tiroideia, uma vez que a presença de anticorpos anti-tiroideus confere aos indivíduos um maior risco de hipotiroidismo clínico e subclínico. Porque esta etiologia é comum ao hipotiroidismo e à diabetes *mellitus*, doença também altamente prevalente em idosos, sugere-se que a função tiroideia dos doentes diabéticos deve ser monitorizada regularmente.

A alteração dos valores de TSH e de T4 livre não devem precipitar de imediato um diagnóstico de hipotireoidismo, já que uma grande variedade de outros factores podem ser responsáveis por essa alteração. A polimedicação, tão comum no idoso, e as consequentes interacções medicamentosas, podem induzir verdadeiramente um hipotireoidismo transitório, ou falsear resultados laboratoriais nesse sentido.

O tratamento do hipotireoidismo no idoso deve ser personalizado, pesando riscos e benefícios, e tendo em conta que os valores-alvo de TSH nestes doentes variam de acordo com a idade, os sintomas e as comorbilidades de cada indivíduo.

Os efeitos do hipotireoidismo subclínico na população geriátrica não reúnem consenso entre os peritos, uma vez que os resultados dos estudos são frequentemente contraditórios. Como tal, enquanto que no hipotireoidismo clínico o tratamento com levotiroxina sódica está preconizado, no hipotireoidismo subclínico a melhor abordagem parece ser o “*watchful waiting*”, sendo o tratamento recomendado apenas em indivíduos com valores plasmáticos de TSH >10 mUI/L e/ou com idades inferiores a 70 anos. Quando indicado, o tratamento do hipotireoidismo subclínico nos idosos deve ter em conta as várias comorbilidades, e o ajuste da dose terapêutica óptima deve ser realizado muito lentamente, ponderando os riscos e benefícios que a levotiroxina sódica confere àquele doente em particular.

## **Agradecimentos:**

Com o finalizar deste projecto, e o conseqüente culminar da minha vida académica, cabe-me agradecer do fundo do coração a quem a tornou possível:

À Dr<sup>a</sup> Benilde Barbosa e ao Prof. Doutor Manuel Teixeira Veríssimo, pela ajuda na realização deste trabalho, e pela amabilidade, disponibilidade, compreensão e empatia que me demonstraram, bem como à Dr<sup>a</sup> Helena Donato e sua equipa, pela simpatia e prestabilidade com que sempre me trataram.

Aos meus professores e tutores, por tudo o que me ensinaram e partilharam comigo.

Às minhas amigas, a quem tanto devo, pela paciência com que responderam a cada uma das minhas perguntas existenciais e por cada momento memorável que passámos juntas nestes seis anos. Em especial à Mara, a minha binómia portátil, que me acompanhou fielmente e nunca me deixou uma dúvida por tirar, à Joana Xará, à Sandra, à Lili e à Catarina Silva, pelas horas que passaram a estudar comigo anatomia, por acreditarem em mim mais do que eu mesma, por me darem a força necessária para superar os meus três grandes obstáculos académicos. À Gi, à Laura, à Inês e à Flá, por estarem sempre lá para me apoiar quando é preciso.

À Joana Campos, à Tânia e à minha família caribenha, por nunca me deixarem desanimar nem desistir, e por me acompanharem sempre nas aventuras.

A toda a minha família, em especial à tia Bé, que viu em mim um valor que mais ninguém via, que passou horas intermináveis a convencer-me das minhas próprias capacidades, que com carinho e atenção colou um por um os pedaços em que me encontrava. Se estou prestes a formar-me em Medicina também a ela o devo.

Ao meu pai, pelas palavras de ânimo e pelo investimento em mim, à minha irmã, pelas vezes em que, embora contrariada, desligou a televisão para que eu pudesse estudar, e acima de tudo, à minha mãe, por todos os sacrifícios que fez por mim, por estar sempre lá, por ter sido pai e mãe, pelos valores que me incutiu, pela Fé que me transmitiu, por ser o meu alicerce, o meu exemplo de trabalho e dedicação à profissão.

A todos eles, um muito obrigada.

Espero cumprir as minhas e as vossas expectativas.

Sofia Alexandra Lima

Nota: Este trabalho não foi redigido em conformidade com o acordo ortográfico de 1990 por inadaptação da autora.

## Referências Bibliográficas

1. Fauci AS, Kasper DL, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, et al. Disorders of the Thyroid Gland, *in* Harrison's Principles of Internal Medicine: Endocrinology, McGraw Hill, 2010, section I, 4: 62-98.
2. Khan AA, Monteiro M, Zhang M. Thyroid Gland, *in* Gray's Anatomy, The Anatomical Basis of Clinical Practice, 40th Edition, Elsevier, 2008. Section 4(28): 462-463.
3. Dorion D. Thyroid Anatomy, Medscape, Nov 2017. Disponível em: <https://reference.medscape.com/article/835535-overview>.
4. MSD Manuals. Overview of Thyroid Function (última revisão Julho 2016). Disponível em: [www.msdmanuals.com/en-pt/professional/endocrine-and-metabolic-disorders/thyroid-disorders/overview-of-thyroid-function](http://www.msdmanuals.com/en-pt/professional/endocrine-and-metabolic-disorders/thyroid-disorders/overview-of-thyroid-function)
5. Gurevitz L.S., Snyder A.J., Peterson L.K., Kelly L.K. Hypothyroidism and Subclinical Hypothyroidism in the Older Patient . The Consultant Pharmacist, Set 2011. 26(9): 657-64.
6. Teixeira D, Conceição C, Pestana D *et al.* Iodo-Importância para a Saúde e o Papel da Alimentação. PNPAS, DGS, Set 2014.
7. Meyer LS, Wagner MS, Maia AL. Expressão das Iodotironinas Desiodases nas Neoplasias Tireoidianas. Arq Bras Endocrinol Metab 2007, 51(5).
8. Camara EM, Souza GM, Catanho MT, Camar FM. Drug modulations as propranolol and thyroxine on thyroid hormones. Rev. Bras. Farm., 2009, 90(2).
9. Markou K, Georgopoulos N, Kyriazopoulou V, Vagenakis AG. Iodine-Induced Hypothyroidism. Thyroid, 2001. 11(5):501-510.
10. Flaws AJ, Klaassen CD. Toxic Responses of the Endocrine System *in* Casarett & Doull's Toxicology: The basic science of poisons, McGraw-Hill, 8ª edição, 2013. 4(21).

11. Oliveira CR, Pinto AM, Veríssimo MT, coord. *Biologia e Fisiopatologia do Envelhecimento*, in *Geriatría Fundamental, saber e praticar*. Lidel, 2014. 3:17.
12. Kowal J, Cheng B. General principles of endocrine function after the sixth decade. *Current therapy in endocrinology and metabolism*. 1994; 5:579-84.
13. 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.
14. Biondi B, Cooper D. The Clinical Significance of Subclinical Thyroid Dysfunction. *Endocrine Reviews*, Feb 2008. 29(1):76-131.
15. Hennessey JV, Espallat R. Diagnosis and Management os Subclinical Hypothyroidism in Elderly Adults: A review of the Literature. *J Am Geriatr Soc*, 2015 Aug; **63**(8): 1663-73
16. 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.
17. Pearson T. Hypothyroidism: challenges when treating older adults. *J Gerontol Nurs*, Jan 2013; 39(1): 10-4.
18. 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. 55:82-84.
19. Surks MI. TSH reference limits: new concepts and implications for diagnosis of subclinical hypothyroidism. *Endocrine Practice*, 2013. 19(6):1066-1069.
20. Laurberg P, Andresen S, Pedersen IB, Carlé A. Hypothyroidism in the Elderly: Pathophysiology, Diagnosis and Treatment. *Drugs Aging*, 2005, 22(1):23-28.
21. Fonseca CW, Melek FE. Widely used drugs in clinical practice that interact with thyroid hormones. *Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica*, 2014, 12(4):1-7.

22. Khanderwal D, Tandon N. Overt and Subclinical Hypothyroidism: Who to treat and how. *Therapy in Practice*, 2012 72(1): 17-33.
23. Diez JJ, Iglesias P. Hypothyroidism in the Middle Aged and Elderly: Clinical Aspects, 2009. 1033-1me039.
24. Atmaca H, Tanriverdi F, Gokce C, Unluhizarci K, Kelestimur F. Do we still need the TRH stimulation test?, *in Thyroid*. 2007, 17(6):529-533.
25. 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):164-169.
26. Bensenor IM, Olmos RD, Lotufo PA. Hypothyroidism in the elderly: diagnosis and management. *Clinical Interventions in Aging*, 2012, 7:97-111.
27. Klubo-Gwiezdzinska J, Wartofsky L. Thyrotropin Blood Levels, Subclinical Hypothyroidism, and the Elderly Patient. *Archives of Internal Medicine*, 2009. 169(21):1449-51.
28. Chen YJ, Hou SK, How CK, Chern CH, Lo HC, Yen DHT, et al. Diagnosis of unrecognized primary overt hypothyroidism in the ED. *American Journal of Emergency Medicine*, 2010. 28: 866-870.
29. Biondi B, Cooper DS. The Clinical Significance of Subclinical Thyroid Dysfunction. *Endocrine Reviews*, 2008. 29(1):76-131.
30. Leite V, Gomes EM, Bugalho MJ, Oliveira MJ, Rodrigues F, Carrilho F, et al. Prescrição de Exames Laboratoriais para Avaliação e Monitorização da Função Tiroideia, Norma DGS n°039/2011 de 30/09/2011, atualizada a 26/12/2012.
31. Hannah-Shmouni F, Soldin SJ. Thyroid Hormone Therapy for Older Adults with Subclinical Hypothyroidism. *New England Journal of Medicine*, Oct 2017. 377:14.

32. Park YJ, Lee EJ, Lee YJ, Choi SH, Park JH, Lee SB et al. Subclinical hypothyroidism is not associated with metabolic derangement, cognitive impairment, depression or poor quality of life in elderly subjects. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 2010. 50:e68-e73.
33. Peeters, RP. Subclinical Hypothyroidism. *New England Journal of Medicine*. June 2017, 376;26.
34. Garre JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanick JI, et al. Clinical Practice Guidelines for Hypothyroidism in Adults: Cosponsored by the American Association of Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Endocrine Practice*, Nov/Dez 2012, 18(6):988-1018.
35. Mooradian A. Subclinical Hypothyroidism in the Elderly: To treat or Not to Treat?. *American Journal of Therapeutics*, 2011. 18(6):477-486.
36. Melo M. Tiroidites Autoimunes. *Acta Médica Portuguesa*, 2006. 19:387-394.
37. Schoenmakers N, de Graaf W, Peters R. Hypothyroidism as the cause of atrioventricular block in an elderly patient. *Netherlands Heart Journal*, 2008, 16(2):57-59.
38. Feldt-Rasmussen U. Treatment of Hypothyroidism in Elderly Patients and in Patients with Cardiac Disease, *in Thyroid*, 2007. 17(7):619-624.
39. Silva G, Carneiro J, Tardelli C, Risso M, Ventura M. Kidney failure in the elderly due to hypothyroidism: a case report. *São Paulo Medical Journal*, 2008. 126(5):291-3.
40. Parsaik A, Singh B, Roberts R, Pankratz S, Edwards K, Geda Y, et al. Hypothyroidism and risk of mild cognitive impairment in elderly persons - a population based study. *Journal of the American Medical Association, Neurology*, Feb 2014. 71(2):201-207.

41. Kramer C, 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*, 2009. 161:917-921.
42. Fontes R, Teixeira P, Vaisman M. Screening of Undiagnosed Hypothyroidism in Elderly persons with Diabetes according to Age-Specific Reference Intervals for Serum Thyroid Stimulating Hormone and the Impact of Antidiabetes Drugs. *Journal of Diabetes Research*, 2016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1155/2016/1417408>
43. Motsko S, Jones J. Is there an association between hypothyroidism and open-angle glaucoma in an elderly population?. *American Academy of Ophthalmology*, Set 2008. **115**(9): 1581-4.
44. Sforza N, Rosenfarb J, Rujelman R, Rosmarin M, Blanc E, Frigerio C, et al. Hypothyroidism in hospitalized elderly patients: a sign of worse prognosis. *Journal of Endocrinological Investigation*, May 2017.
45. Frey A, Kroiss M, Berliner D, Seifert M, Allolio B, Guder G et al. Prognostic impact of subclinical thyroid dysfunction in heart failure. *International Journal of Cardiology*, 2012. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.09.064>
46. Mayor S. Levothyroxine shows no benefit in elderly patients with subclinical hypothyroidism, trial finds. *The British Medical Journal*, 2017. 357:1754.
47. Pasqualetti G, Tognini S, Polini A, Caraccio N, Monzani F. Is Subclinical Hypothyroidism a Cardiovascular Risk Factor in the Elderly. *J Clin Endocrinol Metab*, June 2013, 98(6):2256-66.
48. Simonsick E, Newman A, Ferruci L, Satterfield S, Harris T, Rodondi N et al. Subclinical Hypothyroidism and Functional Mobility in Older Adults. *Archives of Internal Medicine*, 2009. 169(21):2011-2017.

49. Garin M, Arnold A, Lee J, Tracy R, Coppola A. Subclinical Hypothyroidism, Weight Change, and Body Composition in the Elderly: The Cardiovascular Health Study. *J Clin Endocrinol Metab*, April 2014. 99(4):1220-1226.
50. Zhao M, Yang T, Chen L, Tang X, Guan Q, Zhang B, et al. Subclinical Hypothyroidism Might Worsen the Effects of Aging on Serum Lipid Profiles: A Population-Based Case-Control Study. *Thyroid*, 2015. 25(5):485-493.
51. Esperto H, Rodrigues M, Cardoso L, Nogueira A, Canha C, Ferreira E et al. Subclinical Hypothyroidism and atherogenic risk. *European Geriatric Medicine*, Set 2013. 4(1):128.
52. 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. 44:13-19.
53. Lee J, Buzkova P, Fink H, 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):1876-1883.
54. Duncan JD, Stern RA, Flashman LA. Cognitive and Neuropsychiatric Aspects of Subclinical Hypothyroidism: Significance in the Elderly. *Current Psychiatry Reports*, 2003. 5:384-390.
55. Chueire VB, Romaldini JH, Ward LS. Subclinical hypothyroidism increases the risk for depression in the elderly. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 2007. 44:21-28.
56. Parle J, Roberts L, Wilson S, Pattison H, Roalfe A, Haque MS, et al. A Randomized Controlled Trial of the Effect of Thyroxine Replacement on Cognitive Function in Community-Living Elderly Subjects with Subclinical Hypothyroidism: The Birmingham Elderly Thyroid Study. *J Clin Endocrinol Metab*, Aug 2010. 95(8):3623-3632.

57. 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. Japan Geriatrics Society, 2011.
58. Resta F, Triggiani V, Barile G, Benigno M, Suppressa P, Giaguli VA, et al. Subclinical Hypothyroidism and Cognitive Dysfunction in the Elderly. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders - Drug Targets*, 2012. 12:260-267.
59. 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 & Metabolism*, 2007. 92(11):4260-4264.
60. Cooper D. Thyroid Disease in the Oldest Old: The exception to the rule. *Journal of the American Medical Association*, Dec 2004. 292(21):2651-2654.