

**INSTITUTO METROPOLITANO DE ENSINO SUPERIOR  
UNIÃO EDUCACIONAL DO VALE DO AÇO**

**Nayara Pinto Louredo**

**Poliana Libório dos Santos Villas Boas**

**Sara Soares Tavares**

**Warley Cleiton Rufino Fernandes**

**HIPOTIREOIDISMO EM INDIVÍDUOS IDOSOS:**

**revisão de literatura**

**IPATINGA**

**2020**

**Nayara Pinto Louredo**  
**Poliana Libório dos Santos Villas Boas**  
**Sara Soares Tavares**  
**Warley Cleiton Rufino Fernandes**

# **HIPOTIREOIDISMO EM INDIVÍDUOS IDOSOS:**

## **revisão de literatura**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto  
Metropolitano de Ensino Superior como requisito parcial para  
aprovação no Curso de Medicina.

Orientadora: Prof<sup>a</sup> Cristiana Sampaio Mota Souza.

**IPATINGA**

**2020**

# HIPOTIREOIDISMO EM INDIVÍDUOS IDOSOS:

## revisão de literatura

Nayara Pinto **Louredo**<sup>1</sup>, Poliana Libório Dos Santos **Villas Boas**<sup>1</sup>, Sara Soares **Tavares**<sup>1</sup>, Warley Cleiton Rufino **Fernandes**<sup>1</sup>, Cristiana Sampaio Mota **Souza**<sup>2</sup>

---

1. Acadêmicos do curso de Medicina do Instituto Metropolitano de Ensino Superior/Imes - Univaço, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil.
2. Médica graduada na UFMG. Especialização em Clínica Médica e Endocrinologia (UFMG) e Mestrado em Clínica Médica (UFMG). Docente do curso de Medicina do Instituto Metropolitano de Ensino Superior/Imes – Univaço, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil. Orientador do TCC.

### Resumo

**Introdução:** Hipotireoidismo é uma das mais frequentes desordens endócrinas. Ocorre quando a glândula tireoide não produz hormônios suficientes. É uma doença comum em pacientes acima de 60 anos e aumenta com a idade. Elevações discretas de TSH em indivíduos mais velhos podem não refletir a disfunção tireoidiana subclínica, mas sim uma consequência normal do envelhecimento.

**Objetivos:** Esta revisão descreve a prevalência do hipotireoidismo na população idosa e relata o impacto dessa doença e os cuidados necessários nessa faixa etária em virtude da dificuldade de diagnóstico prévio assim como a abordagem de quando e como tratar esses pacientes. Os idosos com distúrbios da tireoide requerem atenção especial ao tratamento, de forma gradual e cuidadosa, além de um acompanhamento contínuo. **Método:** Será realizada uma revisão de literatura mediante pesquisa bibliográfica de plataformas, como SciELO e PubMed. **Desenvolvimento:** Os hormônios produzidos pela glândula tireoide, tri-iodotironina (T3) e tiroxina (T4), têm um enorme impacto na saúde, afetando o metabolismo. Esses hormônios influenciam o controle de funções vitais, como temperatura corporal e frequência cardíaca. A manifestação clínica é inespecífica, sendo essa característica ainda mais evidente nos pacientes idosos. Os sintomas e sinais podem incluir ganho de peso, sonolência, pele seca e constipação, mas a falta desses sintomas não exclui o diagnóstico. Este baseia-se nos seus sintomas e nos resultados de exames laboratoriais que medem os níveis de TSH e T4. Os testes de TSH também desempenham um papel importante no controle do hipotireoidismo. Eles auxiliam o médico a determinar a dosagem correta do medicamento, tanto inicialmente quanto a longo prazo. O tratamento padrão envolve o uso diário do hormônio tireoidiano sintético levotiroxina. Este medicamento oral restaura os níveis hormonais adequados, na tentativa de reverter os sinais e sintomas dessa patologia. **Conclusão:** É necessária uma avaliação cuidadosa na interpretação dos resultados dos testes da função tireoidiana e no gerenciamento dessa doença na população idosa. O interesse tem aumentado com o reconhecimento de que a deficiência tireoidiana pode estar relacionada à incapacidade, à alteração da função cognitiva, ao risco de doença cardiovascular e à longevidade.

**Palavras-chave:** Hipotireoidismo. Idoso. TSH. Hormônios tireoidianos.

## Introdução

Os hormônios tireoidianos influenciam os principais órgãos e sistemas, através do controle do metabolismo. Para isso, seus níveis devem ser adequados para o funcionamento do organismo. A disfunção tireoidiana é uma condição comum que afeta entre 3 e 21% da população, sendo a prevalência maior nas mulheres e, especialmente, em indivíduos idosos (LENG; RAZVI, 2019).

O hipotireoidismo é caracterizado por uma deficiência na produção do hormônio pela glândula tireoide em diferentes graus. Uma deficiência grave de hormônios da tireoide se manifesta como hipotireoidismo clínico (HC) ou declarado. A forma leve ou moderada, denominada hipotireoidismo subclínico (HSC), é definida pela concentração de hormônio estimulador da tireoide (TSH ou Thyroid Stimulating Hormone) bioquimicamente acima do limite superior do intervalo de referência, com os níveis de hormônio tireoidiano dentro dos limites de normalidade (BRENTA et al., 2013).

O hipotireoidismo pode ser classificado como primário (devido à deficiência de hormônio tireoidiano), secundário (devido à deficiência de TSH) ou terciário (devido à deficiência de hormônio liberador de tireotropina). Devido ao predomínio do hipotireoidismo primário, este será priorizado no trabalho (CHAKER et al., 2017).

As condições mais comuns associadas à disfunção tireoidiana são o HC e HSC devido à tireoidite autoimune de Hashimoto (JANOVSKY et al., 2019).

Outros exemplos de causas de hipotireoidismo primário são tireoidectomia, radioterapia da cabeça ou pescoço, uso de lítio, sulfonamidas e sulfonilureias, ineficácia ou má adesão terapêutica com levotiroxina e interações medicamentosas (SILVA et al., 2018).

Idosos representam 12% da população mundial com previsão de duplicar esse valor até 2050 e triplicar em 2100. A Organização Mundial de Saúde (OMS) define envelhecimento saudável como o processo de desenvolvimento e manutenção da capacidade funcional que permite o bem-estar na idade avançada (TAVARES et al., 2017).

A sintomatologia do HC no indivíduo idoso é bem variada e pode afetar o sistema cardiovascular, a cognição, a mobilidade e fragilidade e, como consequência, a longevidade do paciente. Já nos indivíduos com HSC, a

manifestação clínica é sutil ou até mesmo ausente (DU PUY et al., 2018; LENG; RAZVI, 2019).

O diagnóstico do hipotireoidismo muitas vezes não é tão evidente. É um distúrbio endócrino que requer um alto grau de suspeita em cenários clínicos diferentes. Para determinar se o hipotireoidismo está presente, os médicos devem estar atentos aos sinais e sintomas (BRENTA et al., 2013).

Em geral, a investigação laboratorial das disfunções tireoidianas é direcionada aos indivíduos com suspeita clínica de tireoidopatias. O HSC pode estar associado aos sintomas de hipotireoidismo, mas as manifestações clínicas não costumam ser evidentes e, quando ocorrem, podem apresentar caráter bastante inespecífico. Assim, a investigação seria realizada em situações nas quais existe a suspeita sobre o HSC ou como *screening* em grupos específicos de indivíduos, como em mulheres acima de 35 anos a cada cinco anos, pacientes com história prévia ou familiar de doença tireoidiana, submetidos à cirurgia de tireoide, terapia prévia com iodo radioativo ou radiação externa no pescoço, diabetes tipo 1, história pessoal ou familiar de doença autoimune, síndrome de Down e Turner, tratamento com lítio ou amiodarona, depressão, dislipidemia e hiperprolactinemia (SGARBI et al., 2013).

Após a confirmação do diagnóstico de hipotireoidismo e tomada a decisão de reposição hormonal, o principal objetivo do tratamento é restaurar o eutireoidismo, melhorando-se os sintomas e as alterações metabólicas associadas à deficiência do hormônio tireoidiano (BRENTA et al., 2013). O tratamento do hipotireoidismo deve ser individualizado e deve buscar preservar a qualidade de vida do idoso. A falta de adesão ao tratamento, a polifarmácia e a presença de multimorbidades podem contribuir para o mau controle do hipotireoidismo no idoso (NEVES; DEVEZA; TEIXEIRA, 2016).

O objetivo do artigo é pesquisar sobre o hipotireoidismo em indivíduos idosos, em virtude de sua alta prevalência. Para isso, é necessário introduzir o conceito da doença tireoidiana, explorar a etiologia e manifestações clínicas que podem estar presentes no idoso. Além disso, o trabalho deve contemplar o diagnóstico que necessita ser interpretado com cautela pelo médico, com foco nos benefícios do tratamento medicamentoso para cada paciente, o que permitirá uma visão individualizada e mais segura para essa faixa etária.

## **Método**

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica, mediante o acesso das plataformas, como PubMed e SciELO, de artigos científicos nacionais e internacionais publicados, dando-se prioridade aos últimos dez anos. Foi analisada a relação do hipotireoidismo nas pessoas idosas e as possíveis estratégias terapêuticas utilizadas nessa população. Além disso, foram utilizados livros sobre o tema publicados nos últimos cinco anos.

Os critérios para escolha desses artigos foram baseados em textos publicados que analisaram hipotireoidismo e sua relação com o paciente idoso. Para isso, utilizaram-se as palavras-chave: hipotireoidismo, idoso, TSH e hormônios tireoidianos.

A Plataforma Sucupira - Qualis periódicos foi utilizada para seleção desses artigos, priorizando as categorias A e B (Apêndice 1).

## **Desenvolvimento**

### **1 Conceito**

No Brasil, são consideradas idosas as pessoas com idade igual ou superior a 60 (sessenta) anos. A regulação dos direitos assegurados a essa faixa etária é atribuição da Lei Federal 10.741 de 01 de outubro de 2003 (BRASIL, 2003).

Os idosos representam cerca de 12% da população brasileira, sendo o envelhecimento populacional atribuído tanto ao avanço das ciências médicas quanto ao incremento das conquistas sociais e à melhoria da saúde pública. Paralelamente a esse panorama, observa-se uma mudança do padrão de adoecimento que aflige as populações, com o predomínio das doenças crônicas (MANSO; BIFFI; GERARDI, 2015).

Nos últimos anos, a população idosa brasileira teve um elevado crescimento, e um aumento em pesquisas relacionadas às patologias que ocorrem com maior incidência em idosos do que em jovens. O hipotireoidismo tem alta incidência em pessoas de idade avançada, especialmente em mulheres (TOMAZ et al., 2016).

O processo de envelhecimento está relacionado a alterações em vários níveis do eixo hipotálamo-hipófise-tireoide. A elevação de TSH e o aumento dos títulos de autoanticorpos (antitireoperoxidase e antitireoglobulina) são as principais modificações encontradas (NEVES; DEVEZA; TEIXEIRA, 2016).

Os distúrbios ocasionados pela desregulação do sistema endócrino, mais precisamente as alterações ligadas à glândula tireoidiana, causam grandes danos à saúde, como: fraqueza, fadiga, sonolência, intolerância ao frio, perda de apetite. Sinais e sintomas que podem ser confundidos com o processo de envelhecimento (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

O hipotireoidismo é um estado clínico resultante da quantidade insuficiente ou ausência de hormônios circulantes da glândula tireoide tri-iodotironina (T3) e tiroxina (T4), que ocasiona queda do metabolismo e prejuízo das atividades biológicas que dependem do estímulo dos hormônios tireoidianos para acontecerem (OLIVEIRA; MALDONADO, 2014; SALES; CERCATO; HALPERN, 2016).

A forma mais prevalente é o hipotireoidismo primário ocasionado por uma falência da própria glândula, mas também pode ocorrer devido a doença hipotalâmica ou hipofisária (denominado hipotireoidismo central). O hipotireoidismo central ocorre por estímulo insuficiente da glândula tireoide pelo TSH, seja por prejuízo na secreção ou função da hipófise (hipotireoidismo secundário) ou hipotálamo (hipotireoidismo terciário). A clínica do hipotireoidismo central é menos exuberante que a do primário (MORAES et al., 2016).

O HC primário ocorre quando os níveis de TSH estão elevados e as concentrações livres de T3 e T4 estão reduzidas, enquanto o HSC é definido como TSH acima da faixa de normalidade e tiroxina livre (T4L) normal (MIRANDA; MENDES; SILVA, 2016; OKOSIEME et al., 2016).

Devido à grande variação na apresentação clínica e ausência geral de sintomas específicos, a definição dessa doença é predominantemente bioquímica (LENG; RAZVI, 2019).

Existem muitas controvérsias em relação às recomendações para rastreio, valor de referência de TSH no diagnóstico e indicação de tratamento do HSC na população idosa. O início insidioso da doença e sintomatologia inespecífica são vistos muitas vezes como alteração do envelhecimento (NEVES; DEVEZA; TEIXEIRA, 2016).

O intervalo de referência de TSH varia entre laboratórios e populações, porém 0,4 - 4,5 mUI/L é o mais habitualmente usado. No entanto, no idoso, os estudos sugerem que o HSC tem impacto diferente na sobrevida global, comparativamente à população jovem. Nesta perspectiva, algumas orientações internacionais sugerem uma abordagem diagnóstica e terapêutica diferenciada no paciente idoso (SILVA et al., 2018).

## **2 Epidemiologia**

De acordo com NHANES III (National Health And Nutrition Examination Survey), a prevalência global de hipotireoidismo é de 4,6%, sendo 0,3% para o tipo clínico e 4,3% para o tipo subclínico, respectivamente, resultando na doença endócrina mais frequente em idosos, com maior prevalência no gênero feminino (CAL SOLARO et al., 2019).

A prevalência da disfunção tireoidiana varia de acordo com distribuição geográfica, sexo e idade. Entre os indivíduos com mais de 65 anos varia entre 0,5 e 2,3% para o hipertireoidismo e entre 0,9 e 5,9% para o hipotireoidismo. Em caso de doença subclínica, é conhecida uma prevalência global de 13%, sendo o menos frequente o hipertireoidismo subclínico, variando entre 0,5 e 2,3% (CHAVES; AMADOR; TOVAR, 2018).

Tamanha variabilidade pode ser atribuída às especificidades ambientais e étnicas, mas vale a pena notar que também pode sofrer influência do intervalo de referência de TSH utilizado para definir a presença de disfunção tireoidiana nas diferentes faixas etárias e populações, o que ainda é bastante debatido. A prevalência do diagnóstico de hipotireoidismo aumenta com a idade e é a mais comum das disfunções tireoidianas em indivíduos idosos, 14,5% em indivíduos com 60 anos ou mais e até 22% em mulheres acima de 60 anos (GOURMELON et al., 2019).

A incidência do HSC varia entre as populações e oscila de 3 a 15%, sendo associada ao aumento da idade, sexo feminino e ingestão de iodo. Aproximadamente 75% dos pacientes com o hipotireoidismo subclínico têm um nível de T4 inferior a 10 mUI por litro (PEETERS, 2017).

Em relação ao processo tireoidiano fisiológico, entre 5 e 10% da população, principalmente as mulheres idosas sofrem um ligeiro aumento de TSH, diminuição da produção de T4, o que é compensado pela diminuição da depuração e a conversão periférica de T4 para T3 e aumento de T3 reverso (D'HYVER DE LAS DESES, 2017).

A população do mundo está envelhecendo. No Reino Unido, estima-se que quase uma em cada sete pessoas tenha mais de 75 anos de idade até o ano de 2040. Além dos efeitos sobre os indivíduos e suas famílias, essa mudança demográfica terá importantes implicações socioeconômicas e políticas (LENG; RAZVI, 2019).

O crescimento demográfico nos países do Ocidente correspondeu a um aumento da população com mais de 65 anos de idade. Na Itália, que perde apenas para o Japão na população idosa, os acima de 80 anos são 6,7% da população total, enquanto 22% são constituídos por maiores de 65 anos. Juntamente com o envelhecimento, a incidência de doenças crônicas aumentou, sendo os distúrbios da tireoide muito frequentes entre os idosos (CAL SOLARO et al., 2019).

Uma meta-análise de estudos em nove países europeus estimou a prevalência de hipotireoidismo, não diagnosticado, em torno de 5%. O hipotireoidismo ocorre mais frequentemente em mulheres, pessoas idosas, e em indivíduos brancos, embora os dados sobre diferenças étnicas sejam escassos. Hipotireoidismo é mais comum em pacientes com doenças autoimunes, como diabetes tipo 1, atrofia gástrica autoimune e doença celíaca e pode ocorrer como parte de múltiplas endocrinopatias autoimunes (CHAKER et al., 2017).

Na América Latina, a prevalência de disfunção tireoidiana varia de acordo com a idade, raça e sexo, sendo mais frequente em mulheres do que em homens e em brancos e mulatos, mais que em negros. A prevalência de hipertireoidismo subclínico é de 3,9% e a de HSC, 11,8%. A maior frequência de níveis elevados de TSH foi documentada em mulheres acima dos 50 anos, para os quais sugere-se a realização de estudos dirigidos aos idosos. Na Colômbia, existem estudos de prevalência de disfunção da glândula tireoide em adultos, mas não há estudos voltados para a população de idosos (CHAVES; AMADOR; TOVAR, 2018).

A população idosa no Brasil na faixa etária acima de 65 anos representa hoje 9,83% do total, de acordo com o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

(IBGE), com uma projeção dessa faixa etária estimada para o ano de 2040 de 17,41% e 25,49% no ano de 2060 (IBGE, 2020).

Segundo o IBGE, a população brasileira manteve a tendência de envelhecimento dos últimos anos e ganhou 4,8 milhões de idosos desde 2012, superando a marca dos 30,2 milhões em 2017, segundo a Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios Contínua – Características dos Moradores e Domicílios (IBGE, 2018).

No Brasil, segundo dados do Ministério da Saúde, o hipotireoidismo é o agravo mais comum da tireoide. A prevalência é de 5% na população brasileira e de 15% em indivíduos com mais de 60 anos. Quanto ao gênero, é cerca de oito vezes mais frequente em mulheres, e a principal forma de apresentação (95% dos casos) é o hipotireoidismo primário (BRENTA et al., 2013; KIM; LADENSON, 2014; SALES; CERCATO; HALPERN, 2016).

Estima-se que a prevalência do HSC na população mundial seja em torno de 4% a 10%, sendo maior no sexo feminino, em idosos e inversamente proporcional ao conteúdo de iodo na dieta. No Brasil, a prevalência de TSH elevado em uma amostra representativa de 1.220 mulheres adultas da cidade do Rio de Janeiro foi de 12,3%, alcançando 19,1% entre aquelas acima de 70 anos. Na região metropolitana de São Paulo, a prevalência de hipotireoidismo em 1.085 indivíduos foi de 8,0%, enquanto entre 1.110 indivíduos  $\geq$  30 anos da população nipo-brasileira de Bauru foi de 11,1% no sexo feminino e 8,7% no masculino e, em uma população idosa da cidade de São Paulo, a prevalência do HSC foi de 6,5% e 6,1% para os sexos feminino e masculino, respectivamente (SGARBI et al., 2013).

Em estudos mais recentes, percebe-se a prevalência de aproximadamente 10% a 13% de níveis aumentados de TSH em uma pesquisa realizada com indivíduos entre 60 e 80 anos de idade, sendo ambos estudos realizados na cidade de Criciúma, no estado de Santa Catarina. Em outro estudo desenvolvido envolvendo 105 pacientes acima de 60 anos de ambos os sexos em instituições para idosos na cidade de Itajubá – Minas Gerais, registrou-se hipotireoidismo em 46,4% na forma clínica e 53,6% na sua forma subclínica, o que chama a atenção para a relativa frequência da disfunção tireoidiana em idosos (TOMAZ et al., 2016).

O HSC pode evoluir para o HC a uma taxa de 5% ao ano, especialmente na presença de anticorpos antitireoidianos (NEVES; DEVEZA; TEIXEIRA, 2016).

### 3 Fisiopatologia

A tireoide, localizada abaixo da laringe e em regiões laterais e anterior à traqueia, é uma glândula endócrina responsável por secretar hormônios, dentre eles T3 e T4. É regulada pelo TSH, que é produzido e liberado pela hipófise anterior. O hormônio estimulador de tireotropina (TRH) é secretado através do hipotálamo, que irá atuar na hipófise, estimulando a liberação de TSH. O TSH irá estimular as células tireoidianas, através dos receptores do TSH (TSHR ou Thyroid-Stimulating Hormone Receptor), para que ocorra proliferação celular, produção e liberação de T3 e T4 (BRENTA et al., 2013; HALL, 2017).

Os hormônios tireoidianos são importantes para a regulação do metabolismo, sendo essenciais para o crescimento e para o desenvolvimento normais, e também para o controle do metabolismo no adulto e controle funcional dos tecidos (HANNOUSH; WEISS, 2017; MULLUR; LIU; BRENT, 2014).

Essa glândula é constituída por estruturas, como: folículos tireoidianos, coloide (substância composta pela glicoproteína tireoglobulina, que contém T3 e T4), células epiteliais cuboides (que revestem os folículos e liberam os produtos da tireoide para o interior), células C (secretam o hormônio calcitonina, que participa do metabolismo do cálcio) e capilar sanguíneo (HALL, 2017).

O iodo é um composto essencial na formação dos hormônios tireoidianos, sendo obtido através da alimentação. Esse componente é a forma oxidada do iodeto (HANNOUSH; WEISS, 2017).

Assim, após a ingestão, o iodeto será absorvido pelo trato gastrointestinal. A maior parte é excretada pelos rins, mas uma parte será removida da circulação sanguínea e utilizada para a síntese dos hormônios tireoidianos. Para isso, é necessário que ocorra o transporte do iodeto do sangue para os folículos tireoidianos, através do cotransportador de sódio-iodeto (NIS), uma glicoproteína presente na membrana basolateral das células foliculares tireoidianas. Assim, a NIS transporta um íon iodeto com dois íons sódio. Para o funcionamento da bomba de iodeto é necessário a energia, que é obtida através da bomba sódio-potássio-ATPase (HALL, 2017; MARTÍN et al., 2019).

Com isso, a captação de iodeto, que aumenta sua concentração dentro da célula tireoidiana, é um ponto chave na síntese de T3 e T4. Dentre vários fatores, a NIS é estimulada pelo TSH para realizar o efluxo de iodeto (HANNOUSH; WEISS, 2017).

O transporte do iodeto das células foliculares tireoidianas para seu lúmen é realizado por meio de um transportador presente na membrana apical dos tireócitos, chamado de pendrina (ZĄBCZYŃSKA; KOZŁOWSKA; POCHEĆ, 2018).

Quando o iodeto alcança o coloide, será oxidado e incorporado ao aminoácido tirosina. Esse aminoácido, que compõe a glicoproteína tireoglobulina, se combina com o iodo para formar os hormônios tireoidianos. Esse processo de ligação é chamado de organificação. A oxidação da tirosina é catalisada pela enzima peroxidase na tireoide (ou tireoperoxidase), na presença de peróxido de hidrogênio, sendo que a geração de peróxido de hidrogênio é mediada por NADPH e dual oxidases (DUOX2), cálcio-dependente. Essa reação resulta na formação de monoiodotirosina (MIT) e di-iodotirosina (DIT), que irão se combinar para formar os hormônios tireoidianos (BIZHANOVA; KOPP, 2009).

A união de MIT e DIT irá formar T3, já a combinação entre duas moléculas de DIT resultará em T4 (ZĄBCZYŃSKA; KOZŁOWSKA; POCHEĆ, 2018).

O T4 é o hormônio de maior produção tireoidiana. Assim, o T4 sofre processo de deiodinação nos tecidos, que resulta na síntese de T3, hormônio ativo. Os hormônios tireoidianos são ligados à tireoglobulina, uma matriz de produção e armazenamento dessas substâncias. Esses realizam feedback negativo na produção e secreção de TSH e TRH, o que mantém a concentração de substância hormonal circulante dentro dos limites de normalidade (RAUEN et al., 2011).

Grande parte da tireoglobulina não será liberada à circulação. Para que sejam disponibilizados, é necessário que esta glicoproteína seja quebrada em T3 e T4, tornando esses hormônios livres. Dessa forma, a superfície apical do folículo tireoidiano emitirá seus pseudópodes e captará as moléculas de tireoglobulina presentes no coloide. Esta substância será absorvida, através do processo de pinocitose, e digerida pelos lisossomos, que contêm proteases. Essas enzimas irão clivar as moléculas de tireoglobulina e liberar T3 e T4, na sua forma livre, para a corrente sanguínea. Contudo, uma parte da tireoglobulina quebrada permanecerá nas formas MIT e DIT, que continuarão nos folículos. O iodo presente nessas

substâncias sofrerá clivagem pela enzima deiodinase e o produto dessa reação ficará disponível para formação de novos hormônios tireoidianos (HALL, 2017).

Os hormônios da tireoide são considerados moléculas hidrofóbicas e a maioria está ligada às proteínas plasmáticas, como globulina de ligação ao hormônio tireoidiano, pré-albumina e albumina sérica. Para que essas substâncias consigam atravessar a membrana celular, é necessário o auxílio de proteínas de transporte, dentre elas o transportador de monocarboxilato 8 (MCT8). Essas moléculas que realizam o transporte são específicas para cada tecido (BRAUN; SCHWEIZER, 2018).

A ação de T3 e T4 é importante para o funcionamento do organismo, sobretudo em cérebro, ossos e sistema cardiovascular. A concentração de hormônio circulante, assim como o metabolismo (através da ação das deiodinases) e o transporte (por meio dos transportadores de carboxilato) dessas substâncias são específicos para cada célula (CHAKER et al., 2018).

A atividade dos hormônios tireoidianos no tecido periférico ocorre mediante interação entre esses hormônios com os receptores tireoidianos nucleares, presentes na célula-alvo tecidual. Esses receptores estão ligados ao DNA. Há duas isoformas primárias desses receptores,  $\alpha$  e  $\beta$ , que são expressas no desenvolvimento e nos tecidos adultos, de forma diferenciada (MULLUR; LIU; BRENT, 2014; RAUEN et al., 2011).

Os hormônios da tireoide são responsáveis por aumentar a transcrição gênica. Para que isso ocorra, o receptor tireoidiano nuclear, bem como o receptor X retinoide (RXR) se ligam ao elemento de resposta da tireoide, presente no DNA. Essa ligação irá estimular ou inibir a transcrição dos genes, quando esse conjunto combinar com os hormônios tireoidianos presentes na célula e forem ativados (BRAUN; SCHWEIZER, 2018; MULLUR; LIU; BRENT, 2014).

Além de ativar a transcrição gênica, esses hormônios são responsáveis por aumentar a atividade metabólica celular e afetar o crescimento e as funções específicas como: o metabolismo de carboidratos e gorduras e a atuação sob os sistemas cardiovascular, nervoso e função sexual (HALL, 2017).

O conhecimento do mecanismo de feedback de secreção hormonal no adulto é importante para diferenciá-lo das modificações do eixo hipotálamo-hipófise-tireoide nos idosos. O nível de TSH circulante sofre influência e influencia o nível dos

hormônios tireoidianos, sendo um marcador sensível da função glandular. Dessa forma, a diminuição dos valores de TSH indica hiperfunção da tireoide, enquanto o aumento dos níveis de TSH significa hipofunção da glândula (CAL SOLARO et al., 2019).

Hipotireoidismo refere-se à deficiência hormonal provocada pela alteração no eixo hipotálamo-hipófise-tireoide, sendo uma das doenças mais comuns da tireoide, onde ocorre uma alteração ou disfunção na produção ou na ação dos hormônios tireoidianos. Para que haja um bom funcionamento dessa glândula, é necessário que este eixo esteja funcionando, com produção suficiente de T3 e T4 (TOMAZ et al., 2016).

A diminuição da produção de hormônios tireoidianos pode ocorrer devido à redução dos níveis de TSH ou até mesmo à diminuição da sua ação, redução do estímulo pelo TRH ou limitação da atividade de T3 e T4 nos tecidos (BRENTA et al., 2013).

Assim, essa disfunção tireoidiana está relacionada à diminuição do metabolismo, por meio do gasto energético baixo em repouso, ganho de peso, elevação dos níveis de colesterol e lipólise e gliconeogênese diminuídas (MULLUR; LIU; BRENT, 2014).

Há interações hormonais que ocorrem no organismo para regulação da homeostase endócrina e seu comprometimento pode estar relacionado à adaptação futura. Os eixos dos hormônios que envolvem a tireoide podem ser modificados com o passar dos anos. Uma dessas alterações ocorre na disposição do hormônio tireoidiano, que pode ocasionar uma disfunção secundária à produção hormonal através de mecanismos regulatórios. Também pode haver mudança na resposta do tecido a essas substâncias (JASIM; GHARIB, 2018; RAUEN et al., 2011).

O envelhecimento traz alterações tanto na estrutura quanto na função da tireoide, o que afeta a produção, o metabolismo, o transporte e a ação dos hormônios tireoidianos. Na ausência de nódulos tireoidianos, o tamanho da glândula se reduz em idosos e assume uma posição mais caudal em relação aos adultos jovens (CHAKER et al., 2018).

O processo de envelhecimento causa redução da absorção de iodo e diminuição da organificação, ocasionando alteração da resposta da glândula ao TSH. Outras modificações ocorrem no metabolismo dos hormônios tireoidianos, na

atividade do TSH, na sensibilidade das células tireoidianas ao TSH e nos receptores celulares que modulam a resposta à entrada de T3 na célula (CAL SOLARO et al., 2019).

Os níveis de TSH aumentam com a idade. Essa resposta pode ocorrer por conta de uma adaptação da glândula ao processo de envelhecimento ou uma função anormal, que ainda não foi elucidada. As disfunções da tireoide com o avanço da idade podem estar ligadas aos danos celulares pelo estresse oxidativo, ocasionados pela exposição contínua às espécies reativas de oxigênio, como peróxido de hidrogênio, na produção dos hormônios tireoidianos (HENNESSEY; ESPAILLAT, 2015).

Alguns estudos, como NHANES e Montefiore, revelaram que com o avanço da idade há aumento dos níveis séricos de TSH na população idosa, em áreas iodo-suficientes. O mecanismo está relacionado à alteração da sensibilidade da hipófise nesse grupo e mudança no feedback negativo entre T4L e TSH. Contudo, algumas conclusões foram discordantes, tornando este entendimento ainda incerto. Apesar da incerteza, existem evidências que mostram o aumento de TSH sérico em idosos e que essa alteração pode refletir na mudança da fisiologia nessa população (JASIM; GHARIB, 2018).

#### **4 Etiologia**

A etiologia do hipotireoidismo é diversa e pode estar associada à autoimunidade, à deficiência de iodo, à resistência hormonal, ao uso de medicamentos, tais como a amiodarona, interferon alfa e lítio, assim como a fatores infecciosos, ressaltando-se os vírus da influenza, adenovírus, HIV, entre outros. Outras causas são resultantes de medidas terapêuticas do hipertireoidismo como, por exemplo, uso de iodo radioativo 131, cirurgia ou utilização de substâncias antitireoidianas (BRENTA et al., 2013).

As doenças autoimunes da tireoide são a principal causa de hipotireoidismo, em áreas com suficiência de iodo. Dentre as patologias autoimunes mais comuns, destaca-se a tireoidite de Hashimoto. A causa depende de uma combinação entre suscetibilidade genética e fatores de risco ambientais, como ingestão de iodo, estresse, radiação, selênio, infecção viral e drogas. Essa associação determina a

quebra da tolerância imunológica, resultando em ataque autoimune à própria tireoide. A infiltração linfocítica, na glândula, especialmente de células T, ocasiona destruição folicular, fibrose, atrofia dos tireócitos e representa a principal característica da doença autoimune da tireoide (ANTONELLI et al., 2015). A autoimunidade crônica da tireoide pode advir também de outras formas, como nas tireoidites pós-parto, silenciosa, induzida por citocinas ou subaguda (BRENTA et al., 2013).

Os hormônios tireoidianos, para que possam agir nos tecidos, necessitam da presença de receptores teciduais (TRH). Esses receptores são codificados por dois genes (TRH $\alpha$  e TRH $\beta$ ), que se dividem em subtipos de receptores (TR $\alpha$ 1, TR $\beta$ 1 e TR $\beta$ 2), distribuídos em diferentes tecidos. TR $\alpha$ 1 é o subtipo predominante no osso, no trato gastrointestinal, no músculo cardíaco e esquelético e no sistema nervoso central. TR $\beta$ 1 é mais abundante no fígado e rins. TR $\beta$ 2 é mais discretamente expresso no hipotálamo, pituitária, cóclea e retina (BOCHUKOVA et al., 2012).

A resistência ao receptor do hormônio tireoidiano, por exemplo, a resistência à TRH $\alpha$ , pode ocasionar o hipotireoidismo. Isso se deve a uma mutação genética do receptor, fazendo com que alguns tecidos-alvo sejam resistentes à ação do hormônio tireoidiano. Esta condição rara ocasiona quadros com características clínicas de hipotireoidismo, como retardo de crescimento e de desenvolvimento e constipação crônica (BOCHUKOVA et al., 2012; MORAN et al., 2017).

**Já** a deficiência de iodo prejudica a produção de hormônio tireoidiano, impactando no crescimento e na cognição do indivíduo, mas o nível de iodo também é um fator determinante dos distúrbios da tireoide em adultos. Se a ingestão através da dieta for deficiente, a função tireoidiana é mantida, por meio do aumento da captação de iodo circulante pela tireoide. Isso desencadeia a secreção de TSH e aumenta a expressão de NIS para maximizar a captação de iodo nas células da tireoide. Dessa forma, a tireoide acumula uma proporção aumentada de iodo ingerido, reutiliza o iodo da degradação dos hormônios da tireoide de forma mais eficiente e também reduz a depuração renal do mesmo (ZIMMERMANN; BOELAERT, 2015).

A deficiência grave de iodo causa bócio e hipotireoidismo, pois, apesar de ter aumento na atividade da tireoide para maximizar a captação e a reciclagem de iodo nesse ambiente, as suas concentrações ainda são muito baixas para permitir a

produção do hormônio tireoidiano. Já na deficiência leve a moderada, o aumento da atividade da tireoide pode compensar a baixa ingestão de iodo e manter o eutireoidismo na maioria dos indivíduos. Contudo, a estimulação crônica da tireoide resulta em um aumento na prevalência de bócio nodular tóxico e hipertireoidismo nas populações. Assim, destaca-se a importância em corrigir a deficiência através, por exemplo, do sal iodado (EASTMAN; ZIMMERMANN, 2018).

É importante ressaltar que não só a deficiência de iodo prejudica a função da tireoide, mas também o excesso de iodo, incluindo-se a hipercorreção de um estado anterior de deficiência de iodo. Os fatores de controle mais importantes para síntese hormonal são a disponibilidade de iodo e TSH. Enquanto quantidades inadequadas de iodo levam à produção ineficiente de hormônio tireoidiano, aumento da secreção de TSH e, conseqüentemente, bócio, o excesso de iodeto inibe agudamente a síntese do hormônio tireoidiano, o que compromete a função da glândula, efeito conhecido como Wolff-Chaikoff (EASTMAN; ZIMMERMANN, 2018).

O uso de alguns medicamentos pode induzir a disfunção tireoidiana. Os mecanismos do hipotireoidismo induzido por drogas são: inibição da síntese e/ou liberação dos hormônios tireoidianos; mecanismos imunológicos; indução de tireoidite; inibição da tirosina quinase e da síntese de TSH; interações com a levotiroxina no tratamento do hipotireoidismo (RIZZO; MANA; SERRA, 2017).

A amiodarona é um fármaco antiarrítmico classe III, rico em iodo (aproximadamente 37% da composição). Por causa do seu alto teor de iodo e das propriedades farmacológicas (inibição da monodeiodinação periférica de T4), a droga causa alterações nos testes de função tireoidiana e pode ser responsável por patologias tireoidianas, como hipotireoidismo induzido por amiodarona. Cerca de 15 a 20% dos pacientes podem desenvolver a disfunção. O enorme conteúdo de iodo da amiodarona aumenta o iodeto inorgânico plasmático e a excreção urinária de iodeto. Devido ao efeito Wolff-Chaikoff, a tireoide se adapta à sobrecarga de iodo, inibindo a organificação e reduzindo a taxa de produção do hormônio tireoidiano (BARTALENA et al., 2018).

O lítio também apresenta efeitos adversos endócrinos, sendo que a relação entre lítio e disfunção tireoidiana já é conhecida há tempos. As alterações causadas por essa medicação na glândula são aumento do conteúdo de iodo intratireoidiano, inibição do acoplamento da iodotirosina e bloqueio da liberação de hormônios

tireoidianos. Essa interrupção promove maior secreção de TSH, o que resulta em aumento do volume tireoidiano. A prevalência de hipotireoidismo induzido por lítio varia entre 6 e 52%, e esse é geralmente subclínico, embora hipotireoidismo grave e coma mixedematoso tenham sido relatados. As estimativas de hipotireoidismo induzido por lítio variam de 14 a 17% para hipotireoidismo clínico e de 19 a 35% para hipotireoidismo subclínico (LIEBER et al., 2020; RIZZO; MANA; SERRA, 2017).

Outras causas de hipotireoidismo primário podem estar relacionadas à irradiação externa na área do pescoço usada para o tratamento de neoplasias, tireoidectomia parcial ou total e atrofia idiopática da glândula. Há fatores menos comuns que levam ao hipotireoidismo: disgenesias da glândula, alterações da função na biossíntese e secreção de hormônios tireoidianos ou modificação congênita na produção. Outro ponto é que a concentração elevada de TSH pode ser consequência de uma má adesão à terapia com levotiroxina, alterações na evolução da doença, tempo inadequado ou para realização de um novo exame dos níveis de TSH depois do início da terapêutica, modificação na dose ou falta de permutabilidade e intercambialidade com a mudança entre diferentes marcas comerciais (BRENTA et al., 2013; MORAES et al., 2016).

As etiologias do tipo secundária e terciária acontecem quando há alteração na hipófise (deficiência de TSH) ou alteração no hipotálamo (deficiência de TRH), e estão geralmente relacionadas a tumores nesses locais, à cirurgia e radioterapia, entre outros (ABREU et al., 2016).

O HSC compartilha a mesma etiologia que o hipotireoidismo primário. Idosos apresentam prevalentemente HSC. Assim como em jovens, a tireoidite autoimune é a causa mais comum de hipotireoidismo entre os idosos. Além das doenças autoimunes, as etiologias no indivíduo mais velho podem ser por hipotireoidismo pós-cirúrgico (após tireoidectomia subtotal) e hipotireoidismo após terapia ablativa. De acordo com pesquisas, a radioterapia por feixe externo para o tratamento de doenças malignas de cabeça e pescoço foi associada a uma alta incidência de hipotireoidismo primário (HENNESSEY; ESPAILLAT, 2015; KIM, 2020).

Outra possível causa de hipotireoidismo em idosos é iatrogênica: drogas que interferem com a absorção de L-tiroxina, bem como drogas potencialmente prejudiciais ao tecido da glândula (betabloqueadores, interferon- $\alpha$ , interleucina-2, lítio, etionamida, inibidores de tirosina-quinase) e medicamentos tireostáticos

(metimazol, perclorato e propiltiouracil) poderiam determinar hipotireoidismo. O dano induzido pela droga é geralmente transitório, sendo recomendado um monitoramento periódico da função glandular pelo menos duas vezes ao ano (CAL SOLARO et al., 2019).

Além de doenças específicas da tireoide que podem envolver pessoas idosas, o processo de envelhecimento em si desempenha um papel peculiar no eixo tireoidiano, desde o hipotálamo até o metabolismo e ação do hormônio tireoidiano periférico. O avançar da idade leva à redução da absorção e organificação do iodo, com uma resposta tireoidiana alterada ao TSH. Além disso, alterações na bioatividade do TSH, na sensibilidade dos tireócitos ao TSH, no metabolismo do hormônio tireoidiano, bem como nos receptores e cofatores que modulam a resposta à entrada de T3 foram descritos. No geral, esses processos resultam na produção reduzida de hormônio tireoidiano (CAL SOLARO et al., 2019).

## **5 Manifestações clínicas**

O espectro clínico da disfunção tireoidiana inclui desde a ausência até sintomas mais graves que afetam a qualidade de vida e, com menor frequência, a morte. Não obstante, o idoso se apresenta, muitas vezes, oligossintomático (CHAVES; AMADOR; TOVAR, 2018).

O hipotireoidismo é bastante frequente, embora seja subdiagnosticado devido à sua baixa especificidade clínica, motivo pelo qual o paciente não consulta ou o faz com alguns sinais não característicos que levam o médico a pensar em outras patologias (HANSEN et al., 2019).

Os médicos devem estar alerta para detectar os sinais e sintomas mais frequentes de hipotireoidismo, como bradicardia, reflexo aquileu lentificado, pele grossa e seca, fraqueza, letargia, fala lenta, edema de pálpebras, intolerância ao frio, diminuição da sudorese, pele fria, macroglossia, bócio, edema facial, cabelo seco e sem brilho, aumento da área cardíaca detectado pela radiografia, palidez de pele, perturbações da memória, constipação, ganho de peso, perda de cabelo, dispneia, edema periférico, rouquidão, anorexia, nervosismo, menorragia, surdez, palpitações, abafamento de bulhas cardíacas, dor precordial, baixa acuidade visual, entre muitos outros (BRENTA et al., 2013). Outras manifestações incluem edema

pericárdico, ascite, hipoacusia, hipertensão diastólica. Alguns sintomas psiquiátricos também podem ser observados, tais como a depressão, demência, mudança de personalidade e, raramente, psicose (PEDROSO; TANEDA, 2016).

Os sintomas clássicos são menos prováveis de serem evidentes na população idosa e, se presentes, são mais propensos a serem atribuídos erroneamente a condições comórbidas ou uma manifestação do processo de envelhecimento. Um estudo prospectivo comparando a frequência de sintomas indicou que pacientes com hipotireoidismo  $\geq 70$  anos são significativamente menos propensos a relatar ganho de peso, câimbras musculares ou intolerância ao frio do que pacientes com hipotireoidismo  $< 50$  anos de idade (LENG; RAZVI, 2019).

Os idosos são geralmente pacientes com múltiplas comorbidades, em uso de diferentes classes de medicamentos e apresentam diversos sintomas, alguns dos quais considerados como parte do processo de envelhecimento. Atribuir a sintomatologia referida à disfunção tireoidiana é desafiante para a clínica médica (CHAVES; AMADOR; TOVAR, 2018).

Com o passar dos anos de vida, há uma diminuição na secreção hormonal que, através da menor degradação, é compensada pela diminuição do seu uso, devido à diminuição da massa magra. Os valores de TSH aumentam com a idade, enquanto a produção de T3 livre (T3L) e total diminui diretamente com o envelhecimento. A concentração de T4L e total não muda, embora seu metabolismo seja mais lento. A apresentação clínica não é muito específica, o que pode ser confundido com outras comorbidades como depressão, fadiga, lentidão mental, entre outras. A gravidade dos sintomas é dada pela idade e sensibilidade hormonal (D'HYVER DE LAS DESES, 2017).

O HSC está associado a vários problemas de saúde na velhice, que variam de sintomas leves e inespecíficos, como cansaço e suscetibilidade emocional, a doenças cardíacas coronárias e diminuição do funcionamento físico e cognitivo (DU PUY et al., 2018).

Embora seja evidente que para a maioria dos pacientes mais idosos a apresentação do hipotireoidismo é mais sutil e menos discriminatória do que nas populações mais jovens, existe, no entanto, um risco aumentado da apresentação mais grave: mixedema e coma. A manifestação de falência multissistêmica com clínica característica incluindo consciência reduzida, hipotermia, hipotensão,

bradicardia, hiponatremia, hipoglicemia e hipoventilação, é uma condição com alta morbidade e mortalidade (LENG; RAZVI, 2019).

O coma por mixedema, que foi descrito pela primeira vez no final de 1900, como resultado de hipotireoidismo grave e não tratado de longa data, tornou-se uma condição rara. No entanto, como o curso desta condição é imprevisível, com mortalidade de 40%, apesar do tratamento, o reconhecimento precoce é vital. Essa situação leva a um estado mental alterado, hipotermia, letargia progressiva, bradicardia e pode eventualmente resultar em síndrome de disfunção de múltiplos órgãos e morte. Portanto, o início precoce da terapia hormonal da tireoide e outras medidas de suporte são cruciais (CHAKER et al., 2017).

O sistema cardiovascular é um dos principais alvos da ação hormonal da tireoide e sensível a pequenas mudanças nas concentrações de hormônios tireoidianos. Estudos sugerem que mesmo pequenas reduções nos hormônios tireoidianos estão associadas a risco de doença cardiovascular (LENG; RAZVI, 2019).

Como a doença cardiovascular é a principal causa de mortalidade no mundo, a identificação de seus fatores de risco é imperativa. Tanto as doenças clínicas quanto as subclínicas da tireoide estão associadas a doença coronariana, insuficiência cardíaca, aumento de risco de fibrilação atrial e mortalidade cardiovascular (DE MIRANDA et al., 2018).

Os hormônios tireoidianos influenciam a função cardíaca. Eles regulam a transcrição de proteínas estruturais e reguladoras no sistema cardiovascular, predispõem a inflamação crônica e alterações teciduais (alteração do colágeno, desidratação) e também causam alterações hemodinâmicas pelo efeito sobre os músculos lisos da parede arterial. Tudo isso pode alterar a função cardíaca e, juntamente com a aterosclerose, aumentar o risco de manifestações cardiovasculares (NAKOVA et al., 2018).

Os hormônios da tireoide estão significativamente envolvidos na manutenção da homeostase cardíaca, afetando a contratilidade cardíaca, a frequência cardíaca, a função diastólica e a resistência vascular sistêmica tanto fisiologicamente quanto patologicamente. Estudos relatam melhorias na hemodinâmica cardiovascular quando as funções normais da tireoide são restauradas (DERELI et al., 2019).

O hipotireoidismo resulta em aumento da resistência vascular, diminuição do débito cardíaco, diminuição da função ventricular esquerda e alterações em vários outros marcadores de contratilidade cardiovascular. Lesões miocárdicas e derrames pericárdicos são mais comuns em pacientes com hipotireoidismo do que nos eutireoidianos. Além disso, pacientes com hipotireoidismo têm maior prevalência de fatores de risco cardiovascular e geralmente apresentam características da síndrome metabólica, que inclui hipertensão, aumento da circunferência da cintura e dislipidemia. O hipotireoidismo também aumenta as concentrações de colesterol total, lipoproteína de baixa densidade e homocisteína (CHAKER et al., 2017).

A ecocardiografia cardíaca demonstrou-se alterada em pacientes com hipotireoidismo, revelando um estado de baixo débito cardíaco com diminuição da frequência cardíaca e volume sistólico. Baixos níveis de T3L também foram associados ao aumento da mortalidade em pacientes com doença cardíaca (UDOVCIC et al., 2017).

Uma questão fundamental a se considerar é o efeito da idade na associação entre HSC e doença isquêmica do coração. Um estudo de coorte denominado Health Study mostrou, que em pessoas acima de 65 anos, o HSC não está associado a risco aumentado de doença cardiovascular, mortalidade ou insuficiência cardíaca, embora esta última tenha sido significativamente maior naqueles com TSH sérico > 10 mIU/l. Um resultado semelhante foi obtido em uma análise do Health, Aging, and Body Composition Study com indivíduos entre 70 e 79 anos. Em uma meta-análise realizada por um dos autores desta revisão, os sujeitos foram divididos entre aqueles abaixo e aqueles acima de 65 anos; a incidência e prevalência de doença isquêmica coronariana (DIC) e mortalidade cardiovascular foram maiores na faixa etária mais jovem, mas não no grupo acima de 65 anos de idade. Outro estudo recente não mostrou associação entre HSC persistente ou transitório e DIC incidente, insuficiência cardíaca ou morte cardiovascular (AGGARWAL; RAZVI, 2013).

Uma meta-análise, com mais de 55.000 participantes, concluiu que a idade não influencia a relação entre HSC e eventos de doença coronariana e mortalidade (LENG; RAZVI, 2019).

A lesão cardíaca na disfunção tireoidiana subclínica, especialmente no hipotireoidismo, recebeu atenção na última década. No entanto, os estudos

geralmente se concentram no remodelamento do ventrículo esquerdo. Por outro lado, a função e estrutura do átrio esquerdo, que têm uma relação significativa com o grau de disfunção diastólica do ventrículo esquerdo (VE) em pacientes com HSC, devem ser investigadas profundamente (DERELI et al., 2019).

Ainda menos numerosos são os estudos que exploraram a relação entre HSC e arritmias cardíacas. Evidências fracas, principalmente na forma de relatos de casos, sugerem que podem levar a bradiarritmias, incluindo bradicardia sinusal, bloqueios atrioventriculares, arritmias atriais, intervalo QT prolongado e arritmias ventriculares graves. A maioria dos estudos relacionados concentrou-se em adultos idosos (SOEIRO, 2019).

O hipotireoidismo também tem sido associado à doença hepática gordurosa não alcoólica, mortalidade por câncer, artrite, disfunção renal e diabetes; no entanto, na maioria dos casos, a causalidade é sugerida, mas não comprovada (CHAKER et al., 2017).

A relação entre hipotireoidismo e comprometimento cognitivo, depressão e outras manifestações psiquiátricas, tem sido considerada há muito tempo. O termo transtorno mixedematoso foi criado para descrever o quadro de confusão, desorientação e psicose que foi observado nesses pacientes (LENG; RAZVI, 2019).

Nos idosos, a depressão ocorre com episódios de choro, tristeza e apatia, acompanhado por desesperança, negligência, ideação suicida, culpa, mudanças no padrão de sono, alterações no apetite, evacuações, alteração da libido, entre outros. Estas sintomatologias afetam diferentes dimensões, incluindo os aspectos físicos, funcionais e estado social (SEGURA-CARDONA et al., 2018).

A depressão é considerada uma desordem de humor, apresentando várias facetas e uma variedade de possíveis causas. Sua sintomatologia é frequente em pacientes portadores de patologias tireoidianas, aparecendo como primeira manifestação da doença em pacientes sintomáticos, com prevalência de 50%. Em pessoas com distúrbios psiquiátricos, a taxa de hipotireoidismo varia entre 0,5 a 8%. Estudos mostram que há maior prevalência e incidência de hipotireoidismo em pacientes com transtorno depressivo, sendo maior esse número em pacientes do sexo feminino (PEDROSO; TANEDA, 2016).

Na população idosa, os estudos apresentam resultados conflitantes. Um estudo em indivíduos com idade média de 74 anos mostrou que pessoas com HSC tiveram

pior desempenho na memória verbal, mas a memória de trabalho e a velocidade de processamento não foram afetadas. A pesquisa PAQUID de indivíduos com 65 anos ou mais indicou que o aumento dos níveis de TSH estava significativamente associado à presença de sintomas de depressão, mas não ao comprometimento da função cognitiva. Existem outros estudos que também não apoiam qualquer associação entre HSC e comprometimento cognitivo (AGGARWAL; RAZVI, 2013).

O hipotireoidismo pode apresentar comprometimentos cognitivos e demência, mas a associação é controversa, porque os resultados de vários estudos de coorte de base populacional mostraram um efeito protetor de concentrações elevadas de TSH no risco de demência (CHAKER et al., 2017).

Existem poucos estudos que exploram o efeito da tireoide na mortalidade e longevidade na população idosa. O estudo Leiden evidenciou que maiores concentrações de TSH e menores níveis de T4L estavam associados a um benefício de maior sobrevida (AGGARWAL; RAZVI, 2013).

## **6 Diagnóstico**

O hipotireoidismo clássico ou HC é definido como concentrações diminuídas de T4L e T3L com aumento do TSH ultrasensível. O HSC, que é comumente considerado como um sinal de insuficiência tireoidiana precoce, é definido pelas concentrações de TSH acima do intervalo de referência e por níveis normais de T4L e T3L (CHAKER et al., 2017).

Devido à definição de hipotireoidismo, cujos sinais e sintomas sobrepostos e inespecíficos podem ser atribuídos erroneamente a outras doenças, a confirmação dessa suspeita leva a uma série de testes analíticos para verificar o diagnóstico e, sempre que possível, a sua etiologia. Posteriormente, tanto a evolução quanto o tratamento deverão ser devidamente acompanhados (HANSEN et al., 2019).

Quando a presença de hipotireoidismo é clinicamente suspeita, testes laboratoriais serão realizados. O perfil bioquímico da tireoide nos dará as informações complementares: aumento do TSH e diminuição do T4L, o que pode estar associado à diminuição do T3, e a presença de anticorpos contra o tecido tireoidiano, como anticorpos antitireoperoxidase, antimicrosomal ou anti-TPO (ATPO) e antitireoglobulina (anti-Tg), se aproximará da origem imunológica

degenerativa. Cerca de 10% da população pode ter autoanticorpos tireoidianos e função tireoidiana normal, mas a presença principalmente de anti-TPO aumenta o risco de evolução para hipotireoidismo (D'HYVER DE LAS DESES, 2017; SALES; CERCATO; HALPERN, 2016).

O TSH apresenta flutuações circadianas, com concentrações mais altas à noite. Pacientes com hipotireoidismo grave mostram irregularidade da secreção de TSH. Variações sazonais também foram descritas, com maiores concentrações de TSH no inverno e na primavera do que no outono e no verão (CHAKER et al., 2017).

Sua investigação é estritamente laboratorial, pois os pacientes podem ser assintomáticos, oligoassintomáticos ou com manifestações inespecíficas. Deve-se suspeitar e investigar os idosos que apresentem sintomas clínicos e/ou fatores de risco para hipotireoidismo, como: mulheres acima de 60 anos; história pessoal ou familiar de doença tireoidiana; tireoidectomia; terapia com iodo radioativo ou radiação externa de pescoço; doença autoimune; uso de medicamentos (lítio, amiodarona, interferon-alfa); doenças neuropsiquiátricas (depressão e demência); hiperprolactinemia; dislipidemia; anemia; insuficiência cardíaca; diabetes mellitus tipo 1; presença de bócio; positividade para anticorpo anti-TPO (BRENTA et al., 2013; NEVES; DEVEZA; TEIXEIRA, 2016).

O diagnóstico do hipotireoidismo deve ser feito com cautela em pessoas idosas. Os níveis de TSH se correlacionam e aumentam com a idade, podendo significar um aumento fisiológico com possível papel cardioprotetor, melhor funcionalidade e maior longevidade. Durante o envelhecimento, foi observado aumento do TSH circulante, independentemente da existência de uma doença da tireoide. A elaboração de um intervalo de referência de TSH relacionado à idade poderia evitar erros de classificação dos pacientes, manejo abaixo do ideal e possíveis riscos iatrogênicos. Portanto, ao confrontar um aumento nos níveis circulantes de TSH em idosos, especialmente nos mais longevos, é importante levar a um correto diagnóstico abrangendo cuidadosamente o quadro clínico, bem como técnicas laboratoriais e de imagem (CAL SOLARO et al., 2019; GOURMELON et al., 2019; NEVES; DEVEZA; TEIXEIRA, 2016).

Não existem indicações para avaliação rotineira dos níveis séricos de T3 total, T4 total ou T3L. A dosagem do anti-TPO não é estritamente necessária para diagnosticar hipotireoidismo, mas é útil para sugerir o diagnóstico de hipotireoidismo

primário autoimune. O hipotireoidismo é frequentemente caracterizado por um padrão hipoecogênico na ultrassonografia da tireoide, mesmo na ausência de concentrações elevadas de anti-TPO (CHAKER et al., 2017).

A ultrassonografia da tireoide pode mostrar diminuição da ecogenicidade tanto no hipotireoidismo clínico quanto no subclínico. Na tireoidite autoimune, a glândula está tipicamente aumentada, o parênquima heterogêneo, difusamente hipoecogênico e, muitas vezes, hipervascular (BRENTA et al., 2013).

De acordo com estudos transversais realizados pela NHANES, o nível de TSH elevado, a presença de anticorpos antitireoidianos, a idade avançada e o sexo feminino são os principais fatores de risco para o desenvolvimento do hipotireoidismo. Desse modo, o rastreamento do hipotireoidismo pode ser feito usando-se a história clínica do paciente, exame físico, anticorpos antitireoidianos ou testes de função da tireoide, incluindo ensaios para dosar TSH e T4L. Atualmente, o teste com TSH é usado para o rastreamento inicial devido à sua capacidade de detectar anormalidades antes que os níveis séricos de T4 e T3 se alterem, possuindo sensibilidade acima de 98% e especificidade superior a 92% (ABREU et al., 2016).

Os valores de referência comumente utilizados para todas as raças, gêneros e etnias provêm, atualmente, de grandes estudos populacionais norte-americanos, que definiram como valores de referência para adultos normais níveis séricos do TSH entre 0,4-4,5 mU/L (BRENTA et al., 2013; SGARBI et al., 2013).

Alguns autores propuseram dividir o HSC em uma forma moderada (concentrações séricas de TSH de 4,5-9,9 mU/L) e uma forma grave (TSH  $\geq$  10 mU/L) em relação às suas respectivas consequências clínicas e decisões terapêuticas. Outros chamam de HSC grau I (4,5 a 9,9) e grau II ( $\geq$  10 mU/L) (BIONDI; CAPOLLA; COOPER, 2019; BRENTA et al., 2013).

Os dados mais robustos que determinam o intervalo de referência do TSH foram obtidos no estudo da Pesquisa Nacional de Saúde e Nutrição dos EUA (NHANES) III. Este estudo ( $n = 16.088$ ) analisou os limites médio, inferior e superior de referência de TSH sérico em indivíduos eutireoidianos cuidadosamente selecionados, utilizando-se imunoensaios. Concluiu-se que não é possível estabelecer um limite superior exato do TSH em nível individual a partir de dados da população, pois o TSH possui um baixo índice de individualidade (a razão entre a variabilidade intra e interpessoal). O intervalo de referência geral foi de 0,4 a 4,1

mU/L, mas houve diferenças significativas entre as faixas etárias e as raças. Por exemplo, o limite superior de TSH foi de 3,5 mU/L nas pessoas de 20 a 29 anos, mas aumentou para 7,9 mU/L no grupo de mais de 80 anos. Da mesma forma, o nível superior de TSH foi de 4,2 mU/L nas pessoas brancas, enquanto nas pessoas negras foi de 3,4 mU/L (LENG; RAZVI, 2019).

É difícil estabelecer um valor de referência universal, já que variações entre diferentes ensaios utilizados podem ocorrer e os níveis circulantes de TSH são heterogêneos em relação à glicosilação e à atividade biológica (CARVALHO; PEREZ; WARD, 2013).

O TSH possui uma complexa relação inversa com os hormônios da tireoide T4 e T3. Existe um mecanismo de feedback negativo entre eles, o que significa que os níveis de TSH são o marcador mais sensível do status da tireoide em um indivíduo (LENG; RAZVI, 2019).

A combinação TSH e T4L estimado é o ideal, porque o TSH por si só pode não detectar pacientes com hipotireoidismo central e pode conduzir a erros de diagnóstico quando o estado da tireoide é instável no início do tratamento com LT4. Além disso, essa última abordagem tem a vantagem de permitir a validação clínica da relação de TSH com T4L para detectar interferências do método ou discrepâncias clínicas em condições menos comuns (BRENTA et al., 2013). Por isto, foi incluída a determinação conjunta de T4L para elevar a precisão do diagnóstico (MORAES et al., 2016).

O T4 total é produzido pela tireoide, sendo que 99,97% circulam ligados a proteínas como a globulina ligadora de tiroxina (TBG), a pré-albumina ligadora da tiroxina (thyroxine-binding prealbumin, TBPA) e a albumina. Em geral, é elevado no hipertireoidismo e diminuído no hipotireoidismo. O T4L não sofre influência significativa da TBG), sendo, dessa forma, o exame de T4 mais indicado. (ABREU et al., 2016).

Além do mais, a medida dos níveis séricos do T4L é importante tanto para o diagnóstico de HC ou declarado e do hipotireoidismo central, quanto para o acompanhamento e o tratamento do paciente. A precisão dos imunoenaios de T4L tem sido questionada em condições que afetam as concentrações de proteínas de ligação (isto é, albumina ou TBG), como gravidez ou doença aguda. No entanto, os ensaios de T4L geralmente apresentam bom desempenho na prática clínica

diária. O T4L, medida por cromatografia líquida e espectrometria de massa, parece ter um desempenho melhor do que os imunoensaios em certas condições clínicas, como doenças agudas e gravidez, mas não está disponível na maioria dos estabelecimentos de saúde (CHAKER et al., 2017).

Assim, ao enfrentar um aumento nos níveis circulantes de TSH em idosos, é importante seguir um caminho diagnóstico adequado, capaz de abranger tanto o quadro clínico, bem como técnicas laboratoriais e de imagem, com atenção especial à presença de fragilidade, comorbidades e politerapia (CAL SOLARO et al., 2019).

## **7 Tratamento**

O risco de progressão para o hipotireoidismo franco pode ser um primeiro parâmetro a ser considerado na decisão clínica sobre o tratamento. Nesse sentido, pacientes com HSC persistente, particularmente com concentrações séricas do TSH > 10 mU/L, aTPO positivo e/ou com alterações ultrassonográficas sugestivas de autoimunidade tireoidiana, seriam candidatos ao tratamento em razão das características associadas com maior taxa de progressão para o hipotireoidismo manifesto (SGARBI et al., 2013).

As possíveis indicações e orientações para o tratamento de HSC nessa população visam a melhora nos sintomas, a prevenção do hipotireoidismo evidente e a prevenção de eventos adversos. Como o HSC é frequentemente transitório, é recomendado que uma segunda medida de TSH seja realizada 1 a 3 meses após o teste inicial e antes de se iniciar o tratamento. Se o valor inicial do TSH for superior a 15 mU/L, o exame deve ser repetido em 1 a 2 semanas. Quando a escolha pelo tratamento medicamentoso for decidida, a normalização de TSH em nível considerado adequado para a idade é o objetivo da terapia em pacientes idosos. A levotiroxina é a medicação de escolha e quando o grau da disfunção tireoidiana é leve, pequenas doses dessa medicação (por exemplo, 25-75 µg) são adequadas para restaurar os níveis de TSH na maioria dos pacientes (BIONDI; CAPPOLA; COOPER, 2019).

A presença de sintomas atribuíveis ao hipotireoidismo é frequentemente considerada por clínicos na indicação do tratamento; entretanto, os efeitos da terapia de reposição com levotiroxina no HSC sobre o humor, cognição e qualidade de vida

divergem entre diferentes estudos, de acordo com o tipo de população estudada, com a forma de definição de HSC e com os métodos de mensuração dos desfechos em questão. Poucos foram os ensaios clínicos, randomizados e controlados por placebo que avaliaram o impacto do tratamento nesses desfechos (SGARBI et al., 2013).

Estudos demonstraram que tratamentos inadequados representam um risco desnecessariamente alto para os idosos, principalmente devido à polifarmácia (utilização de cinco drogas ou mais), o que traz como consequência interações medicamentosas e efeitos adversos (RUGGERI; TRIMARCHI; BIONDI, 2017).

É importante lembrar que a medida do TSH sérico é confiável apenas para diagnosticar anormalidades da função tireoidiana, desde que os pacientes não estejam recebendo terapias medicamentosas que alterem a secreção de TSH ou tenham doença hipofisária (LENG; RAZVI, 2019).

A probabilidade de progressão para HC e o significado do HSC, incluindo o impacto na qualidade de vida, a função cognitiva, o risco cardiovascular e a expectativa de vida, devem ser cuidadosamente considerados (BRENTA et al., 2013).

Existe uma controvérsia considerável sobre o limite superior da normalidade para os valores de TSH, embora a maioria dos laboratórios utilize um limiar de 4,5 a 5 mU/L. A Academia Nacional de Bioquímica Clínica argumenta que o limite superior do hormônio estimulador da tireoide deve ser reduzido para 2,5 mU/L porque 95% da população geral eutireoidiana rastreadas rigorosamente apresentam valores séricos entre 0,4 e 2,5 mU/L (GROSSMAN et al., 2016).

Em pacientes com HSC persistente e níveis séricos do TSH  $< 10$  mU/L, o tratamento pode ser considerado para subgrupos de pacientes com características específicas: portadores de doença cardiovascular preexistente ou com risco cardiovascular elevado (síndrome metabólica, dislipidemia, diabetes, hipertensão arterial), particularmente com idade  $< 65$  anos e com níveis de TSH  $> 7$  mU/L em razão do maior risco cardiovascular e de mortalidade por essa causa. Em estudos de coorte populacional, o tratamento do HSC não mostrou efeito favorável na redução de risco cardiovascular e/ou de mortalidade em pacientes idosos, mas sim para indivíduos adultos jovens. O tratamento do HSC em pacientes idosos  $> 65$  anos é recomendado apenas em face de níveis sustentados de TSH  $> 10$  mU/L, em

razão da ausência de associação com o risco cardiovascular e de mortalidade nesta faixa etária, da inexistência de efeitos favoráveis do tratamento em estudos de coorte populacional, e pelo maior risco de insuficiência cardíaca em idosos com HSC e níveis de TSH > 10 mU/L (SGARBI et al., 2013).

Um estudo recente realizado com 389 médicos foi feito com o objetivo de compreender como esses profissionais decidiam tratar esses pacientes ou não. Três fatores foram relatados para tomada de decisão: idade, sintomatologia (como taquicardia e tremores) e a presença de arritmias cardíacas. Além disso, 53% deles consideraram como meta TSH < 3,0 mUI/L em octagenários e aproximadamente 90% estipularam como meta TSH > 1,5 mUI/L para os indivíduos maiores de 85 anos. Isso mostra não haver uma determinação muito clara desses valores (PAPALEONTIOU et al., 2016).

O tratamento de escolha é a reposição de hormônios tireoidianos com levotiroxina. Geralmente devem ser ofertadas doses diferenciadas para os indivíduos mais velhos em decorrência das mudanças metabólicas ocorridas nessa faixa etária (CAL SOLARO et al., 2019; DU PUY et al., 2018). Além disso, esse medicamento deve ser ofertado em formulação sólida e tomado com o estômago vazio. A levotiroxina é absorvida no intestino delgado e a ingestão é recomendada pela manhã, 30 a 60 minutos antes do café da manhã. A ingestão antes de dormir (2 a 3 horas após a última refeição) pode melhorar a absorção e pode ser considerada para aumentar a adesão terapêutica (BRENTA et al., 2013, CHAKER et al., 2017).

Segundo a última diretriz clínica brasileira para o manejo do hipotireoidismo, publicada em 2013, é contraindicado o tratamento de rotina para indivíduos acima de 65 anos de idade com HSC, na maioria dos casos, quando o nível de TSH estiver abaixo de 10 mU/L, já que níveis séricos pouco superiores entre 4,5-10 mU/L podem trazer uma proteção cardiovascular e aumentar a expectativa de vida (BRENTA et al., 2013). Outro estudo relata que o início de tratamento deve ser iniciado em pacientes que estejam com valores de TSH superiores a 10 mUI/L, presença de sintomas ou anticorpos antitireoidianos positivos (SILVA et al., 2018). Isso se justifica já que os níveis de TSH tendem a aumentar com o passar dos anos e não costumam ultrapassar 7-8 mU/L (CAL SOLARO et al., 2019).

Um ponto a favor do motivo de não se iniciar o tratamento quando os níveis de TSH estiverem abaixo de 10 mU/L é que os hormônios tireoidianos influenciam a

função cardíaca. Eles regulam a transcrição de proteínas estruturais e reguladoras no sistema cardiovascular, predisõem a inflamação crônica e alterações teciduais (como alteração do colágeno e desidratação) e também causam alterações hemodinâmicas por seu efeito nos músculos lisos da parede arterial. Tudo isso pode alterar a função cardíaca e, juntamente com a aterosclerose (condição comum em idosos), aumentar o risco de manifestações cardiovasculares (NAKOVA et al., 2018).

Além disso, o tratamento não deve ser utilizado se o objetivo for otimizar a função cognitiva desses indivíduos. O alvo terapêutico para o TSH em idosos entre 60-70 anos deve ser entre 3-4 mU/L e já naqueles acima de 70 anos deve ser entre 4-6 mU/L (BRENTA et al., 2013). A dose inicial recomendada seria de 0,3-0,4 µg/Kg/dia (CAL SOLARO et al., 2019).

A dose de levotiroxina que normaliza o nível sérico de TSH é menor em pacientes idosos devido a alterações na renovação de T4 secundárias à redução da massa corporal magra relacionada à idade. É razoável, também, de acordo com outro importante estudo, aumentar o TSH sérico desejado em até 6 ou 7 mU/L em pessoas com idade superior a 70-80 anos, principalmente se estão em risco de arritmias cardíacas ou fraturas osteoporóticas (LENG; RAZVI, 2019). Em uma pesquisa realizada na Suíça, com clínicos gerais de diversas regiões do país, houve divergência quanto ao valor para iniciar a terapia tireoidiana, variando entre 25 µg a 100 µg (BAUMGARTNER et al., 2015).

Outro ponto que deve ser considerado é que os indivíduos devem permanecer com a mesma marca comercial de levotiroxina; caso seja necessária uma alteração em outra formulação laboratorial da medicação, os níveis de TSH devem ser monitorados de perto e a dose ajustada, se necessário, para evitar efeitos adversos (HENNESSEY; ESPAILLAT, 2015). Além disso, alguns alimentos (café expresso, proteína de soja, fibras dietéticas) e drogas (ferro, cálcio, agentes sequestradores de ácidos biliares, sucralfato, hidróxido de alumínio e os inibidores da bomba de prótons) podem diminuir a absorção intestinal da levotiroxina. Nesses casos, deve-se evitar a ingestão simultânea com esse medicamento, aumentando-se o intervalo de administração das drogas. Devem ser consideradas também algumas doenças digestivas como gastrite crônica, infecções por *Helicobacter pylori* e *Giardia lamblia*, que podem também diminuir a absorção da levotiroxina. Outros medicamentos podem acelerar o metabolismo da levotiroxina, tais como fenitoína, carbamazepina,

inibidores da tirosina-quinase e rifampicina, o que leva a um aumento da necessidade da levotiroxina. Se doses altas da droga ( $> 2$  mcg/kg/dia) não normalizarem os níveis de TSH, devem ser consideradas má adesão, interferência por drogas ou síndromes de má absorção (BRENTA et al., 2013).

Já em outro estudo realizado com 526 clínicos gerais de 6 países (Holanda, Alemanha, Inglaterra, Irlanda, Suíça e Nova Zelândia), quando questionados quanto às estratégias terapêuticas para o HSC e às doses iniciais de levotiroxina, os resultados foram bem diversos, o que demonstra não haver um consenso muito claro sobre a conduta a ser realizada nesse caso. Foi observado também que os médicos estavam menos dispostos a tratar idosos com 85 anos de idade do que aqueles com 70 anos (DEN ELZEN et al., 2015).

Outra pesquisa realizada, envolveu 737 idosos com HSC que utilizaram levotiroxina como tratamento. Não foram observados benefícios em relação à sintomatologia específica causada pela alteração na tireoide, principalmente naqueles indivíduos mais velhos (STOTT et al., 2017). Além disso, em outro estudo realizado em pacientes não grávidas com HSC, a terapia hormonal não foi associada a benefícios em relação à qualidade de vida geral, sintomas relacionados à tireoide, sintomas depressivos, fadiga, cansaço, função cognitiva, força muscular, pressão sanguínea ou índice de massa corporal (FELLER et al., 2018).

Em uma pesquisa realizada nos Estados Unidos, após a avaliação de uma compilação de artigos, foi estimado que 20% dos indivíduos em uso de levotiroxina são tratados em excesso, o que leva a baixos níveis de TSH e possíveis efeitos adversos associados ao hipertireoidismo. Considerando que os idosos podem ser superdiagnosticados com HSC e supertratados, sobretudo quando os limites superiores da normalidade não são ajustados para a idade, eles podem estar em risco ainda maior de efeitos colaterais deletérios como resultados de um tratamento excessivo. Embora a decisão de tratar idosos com TSH levemente alto possa ser considerada apropriada para alívio dos sintomas ou mitigação do risco cardiovascular, quaisquer benefícios potenciais devem ser avaliados contra a possibilidade de exacerbar outros riscos aos quais eles são mais suscetíveis. Se o início da terapia de reposição com levotiroxina for considerado adequado, recomenda-se um monitoramento cuidadoso dos níveis de TSH (HENNESSEY; ESPAILLAT, 2015).

Após o início da terapia, a dosagem do TSH é repetida após 4 a 12 semanas e depois a cada 6 meses. Quando estiver estabilizada deve ser medida anualmente (BRENTA et al., 2013, CHAKER et al., 2017). Somado a isso, é necessário o monitoramento ao longo de toda a vida para verificar a dose necessária de levotiroxina e a adesão ao tratamento, levando-se em conta as variações que podem ocorrer em decorrência do uso dela. Em algumas situações clínicas, um controle mais frequente é importante, como, por exemplo, mudanças significativas no peso corporal, medicação concomitante e doenças intercorrentes (BRENTA et al., 2013).

Portanto, diante do exposto, são necessárias mais pesquisas para entender completamente por que a função da tireoide muda em indivíduos mais velhos e se a modulação dos hormônios da tireoide é vantajosa para o envelhecimento e a longevidade (LENG; RAZVI, 2019).

## **Conclusão**

O hipotireoidismo consiste em uma baixa produção hormonal pela glândula tireoide. A deficiência destes hormônios torna lenta e inadequada a conversão dos alimentos em energia, a manutenção da temperatura corpórea e a atividade vital do organismo. O tratamento do paciente hipotireoidiano é simples e de fácil acesso, consistindo em reposição hormonal por administração de análogos de hormônios tireoidianos, como a levotiroxina, que atua normalizando os níveis séricos de TSH e T4L.

Contudo, o paciente idoso possui características inerentes a essa faixa etária, como doenças crônicas, polifarmácia, sintomatologia tardia e por vezes confundida com o próprio processo de envelhecimento. Aliado a isso, percebem-se condutas ainda controversas acerca de instituir o tratamento medicamentoso de acordo com níveis aceitáveis de TSH para esses pacientes.

Seria desejável e ideal que existissem, para cada região ou macrorregião geográfica, valores de referência de TSH apropriados para aquela população, com discriminação das variações etárias, raciais e sexuais, objetivando-se uma abordagem mais assertiva.

A finalidade da revisão bibliográfica foi despertar a análise a respeito dos riscos e dos benefícios no tratamento do hipotireoidismo em idosos, que podem alterar dependendo das características clínicas de cada paciente. Sob esta ótica, espera-se dos profissionais médicos maior busca de informação, de modo a tornar seu atendimento mais relevante e cauteloso. Sugere-se que novas pesquisas na área reconheçam a devida importância acerca desse tema, uma vez que, com o conhecimento da extrema variabilidade da fisiopatologia hormonal da tireoide em idosos, é crucial evitar um diagnóstico superficial que possa resultar em tratamento inadequado, especialmente em casos de aumento discreto do TSH sérico.

## **Agradecimentos**

Agradecemos, primeiramente, a Deus pelo dom da vida e por nos ter proporcionado chegar até aqui. Às nossas famílias, por toda a dedicação e paciência, contribuindo diretamente para que pudéssemos ter um caminho mais fácil e prazeroso durante esses anos.

Agradecemos aos professores que sempre estiveram dispostos a ajudar e contribuir para um melhor aprendizado, em especial à nossa professora orientadora Cristiana Sampaio Mota Souza, pelas valiosas contribuições dadas durante todo o processo. Agradecemos também a instituição Univaço por nos ter dado a chance e as ferramentas que permitiram chegar ao final desse ciclo, de maneira satisfatória.

## Hypothyroidism in old age

### Abstract

**Introduction:** Hypothyroidism is one of the most frequent endocrine disorders. It occurs when the thyroid gland does not produce enough hormones. It is a common disease in patients over 60 years old and increases with age. Slight increases in TSH in older individuals may not reflect subclinical thyroid dysfunction, but a normal consequence of aging. **Objective:** This review describes the prevalence of hypothyroidism in the elderly population and reports the impact of this disease and the necessary care in this age group due to the difficulty of previous diagnosis as well as the approach of when and how to treat these patients. Elderly people with thyroid disorders require special attention to treatment, gradually and carefully, in addition to continuous monitoring. **Method:** A literature review will be carried out through bibliographic search of platforms, such as SciELO and PubMed. **Development:** The hormones produced by the thyroid gland, triiodothyronine (T3) and thyroxine (T4), have a huge impact on health, affecting aspects of metabolism. These hormones influence the control of vital functions, such as body temperature and heart rate. The clinical manifestation is nonspecific, and this characteristic is even more evident in elderly patients. Symptoms and signs can include weight gain, drowsiness, dry skin and constipation, but the lack of these symptoms does not exclude the diagnosis. This is based on your symptoms and the results of laboratory tests that measure the level of TSH and T4. TSH tests also play an important role in controlling hypothyroidism. They assist the doctor in determining the correct dosage of the medication, both initially and in the long run. Standard treatment involves daily use of the synthetic thyroid hormone levothyroxine. This oral medication restores adequate hormone levels in an attempt to reverse the signs and symptoms of this pathology. **Conclusion:** Careful evaluation is necessary in interpreting the results of thyroid function tests and in managing this disease in the elderly population. Interest has increased with the recognition that thyroid deficiency may be related to disability, impaired cognitive function, the risk of cardiovascular disease and longevity.

**Keywords:** Hypothyroidism. Elderly. TSH. Thyroid hormones.

## Referências

- ABREU, L.A.; LEITE, L. T.; GUIMARÃES, L. F.; LUIZ, I. O.; OGIWARA, C. S. T.; SOUZA, J. H. K. Relevância do rastreamento do hipotireoidismo na prática clínica. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research- BJSCR**, Belo Horizonte, v.15, n.1, p.39-45, 2016. Disponível em: [http://www.mastereditora.com.br/periodico/20160606\\_073314.pdf](http://www.mastereditora.com.br/periodico/20160606_073314.pdf). Acesso em: 16 jun. 2020.
- AGGARWAL, N.; RAZVI, S. Thyroid and aging or the aging thyroid? An evidence-based analysis of the literature. **Journal of thyroid research**, [S.l.], 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2013/481287>. Acesso em: 22 maio 2020.
- ANTONELLI, A.; FERRARI, S. M.; CORRADO, A.; DOMENICANTONIO, A. D.; FALLAHI, P. Autoimmune thyroid disorders. **Autoimmunity reviews**, Pisa, v. 14, n. 2, p. 174-180, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.10.016>. Acesso em: 18 jul. 2020.
- BARTALENA, L.; BOGAZZI, F.; CHIOVATO, L.; HUBALEWSKA-DYDEJCZYK, A.; LINKS, T. P.; VANDERPUMP, M. 2018 European Thyroid Association (ETA) Guidelines for the Management of Amiodarone-Associated Thyroid Dysfunction. **European Thyroid Journal**, Varese, v. 7, n. 2, p. 55-66, 2018. Disponível em: <https://www.karger.com/Article/Pdf/486957>. Acesso em: 15 jun. 2020.
- BAUMGARTNER, C.; DEN ELZEN, W.P.J.; BLUM, M.R.; COSLOVSKY, M.; STREIT, S.; FREY, P. et al. Variation in treatment strategies of Swiss general practitioners for subclinical hypothyroidism in older adults. **Swiss Medical Weekly**, Switzerland, v. 145, p.1-13, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.4414/smw.2015.14156>. Acesso em 02 maio 2020.
- BIONDI, B.; CAPPOLA, A.R.; COOPER, D.S. Subclinical Hypothyroidism: A review. **Journal of the American Medical Association – JAMA**, Naples, v. 322, n.2, p.153-160, 2019. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2737687>. Acesso em: 15 jun. 2020.
- BIZHANOVA, A.; KOPP, P. The sodium-iodide symporter nis and pendrin in iodide homeostasis of the thyroid. **Endocrinology**, Chicago, v. 150, n. 3, p. 1084-1090, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/en.2008-1437>. Acesso em: 05 abr. 2020.
- BOCHUKOVA, E.; SCHOENMAKERS, N.; AGOSTINI, M.; SCHOENMAKERS, E.; RAJANAYAGAM, O.; KEOGH J. M. et al. A mutation in the thyroid hormone receptor alpha gene. **The New England journal of medicine**, Cambridge, v. 3, n. 366, p. 243-249, 2012. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1110296?articleTools=true>. Acesso em: 07 ago. 2020.
- BRASIL, Lei nº 10.741, de 01 de outubro de 2003. Dispõe sobre o Estatuto do Idoso e dá outras providências. Diário Oficial da União: seção 1, Brasília, DF, ano 2003.

BRAUN, D.; SCHWEIZER, U. Thyroid hormone transport and transporters. **Vitamins and Hormones**, Bonn, v. 106, p. 19 – 44, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/bs.vh.2017.04.005>. Acesso em: 05 abr. 2020.

BRENTA, G.; VAISMAN, M.; SGARBI, J. A.; BERGOGLIO, L. M.; ANDRADA, N.C. de; BRAVO, P. P. et al. Diretrizes clínicas práticas para o manejo do hipotireoidismo. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, São Paulo, v. 57, n. 4, p. 265-299, 2013. Disponível em: [https://www.scielo.br/pdf/abem/v57n4/pt\\_03.pdf](https://www.scielo.br/pdf/abem/v57n4/pt_03.pdf). Acesso em: 28 maio 2020.

CALSOLARO, C.; NICOLAI, F.; PASQUALETTI, G.; CALABRESE, A. M.; POLINI, A.; OKOYE, C. et al. Overt and subclinical hypothyroidism in the elderly: when to treat? **Frontiers in endocrinology**, Pisa, v. 10, n. 177, p. 1-8, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00177>. Acesso em: 22 jun. 2020.

CARVALHO, G. A. de; PEREZ, C. L. S.; WARD, L. S. Utilização dos testes de função tireoidiana na prática clínica. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, São Paulo, v. 57, n. 3, p. 193-204, 2013. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/abem/v57n3/v57n3a05.pdf>. Acesso em: 12 maio 2020.

CHAKER, L.; BIANCO, A. C.; JONKLAAS, J.; PEETERS, R. P. Hypothyroidism. **The Lancet**, Rotterdam, v. 390, n. 10101, p. 1550-1562, 2017. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30703-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30703-1). Acesso em: 05 abr. 2020.

CHAKER, L.; CAPPOLA, A. R.; MOOIJART, S. P.; PEETERS, R. P. Clinical aspects of thyroid function during aging. **The Lancet Diabetes & Endocrinology**, Rotterdam, v. 6, n. 9, p. 733-742, 2018. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30028-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30028-7). Acesso em: 20 jun. 2020.

CHAVES, W.; AMADOR, D.; TOVAR, H. Prevalence of thyroid dysfunction in the elderly population of an outpatient clinic. **Acta Medica Colombiana**, Bogotá, v. 43, n. 1, p. 24-30, 2018. Disponível em: <http://www.scielo.org.co/pdf/amc/v43n1/0120-2448-amc-43-01-00024.pdf>. Acesso em: 15 maio 2020.

D'HYVER DE LAS DESES, C. Patologías endócrinas más frecuentes en el adulto mayor. **Revista de la Facultad de Medicina**, Ciudad de México, v. 60, n. 4, p. 45-57, 2017. Disponível em: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0026-17422017000400045&lng=es&nrm=iso](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0026-17422017000400045&lng=es&nrm=iso). Acesso em: 23 jun. 2020.

DE MIRANDA, É. J. F. P.; HOSHI, R.A.; BITTENCOURT, M.S.; GOULART, A.C.; SANTOS, I.S.; BRUNONI, A.R. et al. Relationship between heart rate variability and subclinical thyroid disorders of the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). **Brazilian Journal of Medical and Biology Research**, Ribeirão Preto, v. 51, n. 11, p.1-8, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1414-431x20187704>. Acesso em: 15 abr. 2020.

DEN ELZEN, W.P.J.; DE FLIERT, A. A. L. V.; VIRGINI, V.; MOOIJART, S. P.; FREY, P.; KEARNEY, P. M. et al. International variation in GP treatment strategies for subclinical hypothyroidism in older adults: a case-based survey. **British Journal**

of **General Practice**, Nederland, v. 65, n. 631, p.121-132, 2015. Disponível em: <https://bjgp.org/content/bjgp/65/631/e121.full.pdf>. Acesso em: 16 jun. 2020.

DERELI, S.; BAYRAMOGLU, A.; OZER, N.; KAYA, A.; OZBILEN, M. Evaluation of left atrial volume and functions by real time three- dimensional echocardiography in patients with subclinical hypothyroidism before and after levothyroxine therapy. **Echocardiography**, Ordu, v. 36, n. 5, p.916-923, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30968451/>. Acesso em: 02 abr. 2020.

DU PUY, R.S; POSTMUS, I.; STOTT, D.J.; BLUM, M.R.; POORTVLIET, R.K.E.; DEN ELZEN, W.P.J. Study protocol: a randomised controlled trial on the clinical effects of levothyroxine treatment for subclinical hypothyroidism in people aged 80 years and over. **BMC Endocrine Disorders**, Nederland, v.18, n.1, p.1-14, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12902-018-0285-8>. Acesso em: 09 maio 2020.

EASTMAN, C. J.; ZIMMERMANN, M. B. **The iodine deficiency disorders**. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK285556/>. Acesso em: 17 ago. 2020.

FELLER, M.; SNEL, M.; MOUTZOURI, E.; BAUER, D. C.; MONTMOLLIN, M de; AUJESKY, D. et al. Association of Thyroid Hormone Therapy with Quality of Life and Thyroid-Related Symptoms in Patients With Subclinical Hypothyroidism: A Systematic Review and Meta-analysis. **Journal of the American Medical Association - JAMA**, Switzerland v. 320, n.13, p.1349-1359, 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6233842/>. Acesso em: 23 jul. 2020.

GOURMELON, R.; DONADIO-ANDRÉI, S.; CHIKH, K.; RABILLOUD, M.; KUCZEWSK, E.; GAUCHEZ, A. S. et al. Subclinical Hypothyroidism: is it Really Subclinical with Aging?. **Aging and disease**, France, v. 10, n.3, p. 520-529, 2019. Disponível em: <http://www.aginganddisease.org/EN/10.14336/AD.2018.0817>. Acesso em: 30 ago.

GROSSMAN, A.; WEISS, A.; KOREN- MORAG, N.; SHIMON, I.; BELOOSESKY, Y.; MEYEROVITCH, J. et al. Subclinical thyroid disease and mortality in the elderly: a retrospective cohort study. **The American Journal of Medicine**, Israel, v. 129, n. 4, p. 423-430, 2016. Disponível em: <https://www.amjmed.com/action/showPdf?pii=S0002-9343%2815%2930026-7>. Acesso em: 02 maio 2020.

HALL, J. E. Hormônios metabólicos da tireoide. In: GUYTON, A.C; HALL, J. E. **Tratado de fisiologia médica**. 13 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2017. capítulo 76, p. 951 - 963.

HANNOUSH, Z. C.; WEISS, R. E. Defects of thyroid hormone synthesis and action. **Endocrinology and Metabolism Clinics of North America**, Miami, v. 46, n. 2, p. 375 - 388, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2017.01.005>. Acesso em: 09 jun. 2020.

HANSEN, M.D.V.R.; HASEITEL, M.; MARTINEZ, M.; BONNEAU, G. A. Características clínicas y bioquímicas al momento del diagnóstico de hipotireoidismo en mujeres adultas. **Revista de Ciencia y Tecnología**, [S.l.], v. 31, p.105-110, 2019.

HENNESSEY, J. V.; ESPAILLAT, R. Diagnosis and Management of Subclinical Hypothyroidism in Elderly Adults: A Review of the Literature. **Clinical Management of the Geriatric Patient**, Boston, v. 63, n. 8, p. 1663 - 1673, 2015. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/jgs.13532>. Acesso em: 16 jul. 2020. IBGE. **Instituto Brasileiro De Geografia E Estatística**. Agência IBGE Notícias - Estatuto do idoso completa 15 anos. Brasil: 2018. Disponível em: <https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-noticias/2012-agencia-de-noticias/noticias/22690-estatuto-do-idoso-completa-15-anos#:~:text=Comemorado%20em%201%20de%20outubro,promulga%C3%A7%C3%A3o%20do%20Estatuto%20do%20Idoso.&text=Os%204%20C8%20milh%C3%B5es%20de,vez%20mais%20representativo%20no%20Brasil>. Acesso em: 30 jul. 2020.

IBGE. **Instituto Brasileiro De Geografia E Estatística**. Projeção da população do Brasil e das Unidades da Federação. Brasil: 2020. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/apps/populacao/projecao/>. Acesso em: 10 fev. 2020. Base de Dados.

JANOVSKY, C. C. P. S.; BITTENCOURT, M. S.; GOULART, A. C.; SANTOS, I. S.; ALMEIDA-PITITTO, B.; LOTUFO, P. A. Prevalence of antithyroperoxidase antibodies in a multiethnic Brazilian population: The ELSA-Brasil Study. **Archives of Endocrinology and Metabolism**, São Paulo, v. 63, n. 4, p. 351- 357, 2019. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/aem/v63n4/2359-4292-aem-2359-3997000000122.pdf>. Acesso em: 02 jun. 2020.

JASIM, S.; GHARIB, H. Thyroid and aging. **Endocrine Practice**, Rochester, v. 24, n. 4, p. 369-374, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.4158/EP171796.RA>. Acesso em: 09 jun. 2020.

KIM, M. I. **Hypothyroidism in Older Adults**. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279005/>. Acesso em: 27 ago. 2020.

KIM, M.; LADENSON, P. Tireoide. In: GOLDMAN, L.; AUSIELO, D. **Cecil Medicina**. 24 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014. v. 2. Cap. 233, p.1665-79.

LENG, O.; RAZVI, S. Hypothyroidism in the older population. **Thyroid research**, Newcastle upon Tyne, v. 12, n. 2, p. 1-10, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13044-019-0063-3>. Acesso em: 23 jul. 2020.

LIEBER, I.; OTT, M.; ÖHLUND, L.; LUNDQVIST, R.; ELIASSON, M.; SANDLUND, M. et al. Lithium-associated hypothyroidism and potential for reversibility after lithium discontinuation: Findings from the LiSIE retrospective cohort study. **Journal of Psychopharmacology**, Sweden, v. 34, n. 3, p. 293–303, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1177%2F0269881119882858>. Acesso em: 02 abr. 2020.

MANSO, M. E. G.; BIFFI, E. C. A.; GERARDI, T. J. Prescrição inadequada de medicamentos a idosos portadores de doenças crônicas em um plano de saúde no

município de São Paulo, Brasil. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, São Paulo, v. 18, n. 1, p. 151-164, 2015. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/1809-9823.2015.14056>. Acesso em: 16 jun. 2020.

MARTÍN, M.; MODENUTTI, C. P.; PEYRET, V.; GEYSELS, R. C.; DARROUZET, E.; PURCHER, T. et al. A carboxy-terminal monoleucine-based motif participates in the basolateral targeting of the Na<sup>+</sup>/I<sup>-</sup> symporter (NIS). **Endocrinology**, Argentina, v.160, n. 1, p. 156-168, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/en.2018-00603>. Acesso em: 23 jul. 2020.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Blog da Saúde**. Hipertireoidismo e Hipotireoidismo: você sabe a diferença? . Brasília, DF: 2014. Disponível em: <http://www.blog.saude.gov.br/ykq376>. Acesso em :11 jul. 2019.

MIRANDA, G. M. D; MENDES, A. C. G; SILVA, A. L. A. O envelhecimento populacional brasileiro: desafios e consequências sociais atuais e futuras. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, Rio de Janeiro, v. 19, n. 3, p. 507-519, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1809-98232016019.150140>. Acesso em: 30 abr. 2020.

MORAES, S. R.; CINTRA, T. J. D. S.; CARDOSO, C. E.; CORTES, P. P. R. Hipotireoidismo em pacientes do SUS no município de Vassouras/RJ. **Almanaque multidisciplinar de pesquisa UNIGRANRIO**, Rio de Janeiro, v.1, n.2, P.18-27, 2016.

MORAN, C.; AGOSTINI, M.; MCGOWAN, A.; SCHOENMAKERS, E.; FAIRALL, L.; LYONS, G. et al. Contrasting phenotypes in resistance to thyroid hormone alpha correlate with divergent properties of thyroid hormone receptor  $\alpha$ 1 mutant proteins. **Thyroid**, Cambridge, v. 7, n. 27, p. 973 - 982, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1089/thy.2017.0157>. Acesso em: 09 mai. 2020.

MULLUR, R.; LIU, Y.; BRENT, G. A. Thyroid hormone regulation of metabolism. **Physiological Reviews**, Los Angeles, v. 94, n. 2, p. 355 - 383, 2014. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1152%2Fphysrev.00030.2013>. Acesso em: 23 abr. 2020.

NAKOVA, V. V.; KRSTEVSKA, B.; KOSTOVSKA, E. S.; VASKOVA, O.; ISMAIL, L. G. The effect of levothyroxine treatment on left ventricular function in subclinical hypothyroidism. **Archives of Endocrinology and Metabolism**, São Paulo, v. 62, n. 4, p. 392-398, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.20945/2359-3997000000052>. Acesso em: 16 jun. 2020.

NEVES, C. M. F. P.; DEVEZA, M.; TEIXEIRA, R. J. Hipotireoidismo subclínico em idosos na atenção primária: ênfase na prevenção quaternária. **Revista HUPE**, Rio de Janeiro, v. 15, n. 3, p. 227-234, 2016. Disponível em: <chrome-extension://mhjfbmdgcfjbbpaeojofohoefgiehjai/index.html>. Acesso em: 30 jul. 2020.

OKOSIEME, O.; GILBERT, J.; ABRAHAM, P.; BOELAERT, K.; DAYAN, C.; GURNELL, M. et al. Management of primary hypothyroidism: statement by the British Thyroid Association Executive Committee. **Clinical Endocrinology**, London, v. 84,

n. 6, p. 799-808, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/cen.12824>. Acesso em: 02 abr. 2020.

OLIVEIRA, V.; MALDONADO, R. R. Hipotireoidismo e hipertireoidismo – Uma breve revisão sobre as disfunções tireoidianas. **Interciência & Sociedade**, São Paulo, v. 3, n. 2, p. 36-44, 2014. Disponível em: [https://www.researchgate.net/publication/280490596\\_Hipotireoidismo\\_e\\_Hipertireoidismo-uma\\_Breve\\_Revisao\\_Sobre\\_as\\_Disfuncoes\\_Tireoidianas](https://www.researchgate.net/publication/280490596_Hipotireoidismo_e_Hipertireoidismo-uma_Breve_Revisao_Sobre_as_Disfuncoes_Tireoidianas). Acesso em: 30 jun. 2020.

PAPALEONTIOU, M.; GAY, B. L.; ESFANDIARI, N. H.; HAWLEY, S. T.; HAYMART, M. R. The impact of age in the management of hypothyroidism: results of a nationwide survey. **Endocrine Practice**, [S.l.], v. 22, n. 6, p. 708-715, 2016. Disponível em: <chrome-extension://mhjfbmdgcfjbbpaeojofohoefgihjai/index.html>. Acesso em: 22 jun. 2020.

PEDROSO, B.; TANEDA, M. Análise dos casos de hipotireoidismo na região noroeste do Mato Grosso. **Revista da Saúde da AJES**, Mato Grosso, v. 1, n. 1, 2016. Disponível em: <http://revista.ajes.edu.br/index.php/sajes/article/view/109>. Acesso em: 12 abr. 2020.

PEETERS, R.P. Subclinical Hypothyroidism. **The New England Journal of Medicine**, Rotterdam, v. 376, n. 26, p.2556-2565, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/nejmcp1611144>. Acesso em: 12 maio 2020.

RAUEN, G.; WACHHOLZ, P. A.; GRAF, H.; PINTO, M. J. Abordagem do hipotireoidismo subclínico no idoso. **Revista Da Sociedade Brasileira De Clínica Médica**, Curitiba, v. 9, n. 4, p. 294-299, 2011. Disponível em: <http://files.bvs.br/upload/S/1679-1010/2011/v9n4/a2189>. Acesso em: 08 jul. 2020.

RIZZO, L. F. L.; MANA, D. L.; SERRA, H.A. Drug-induced hypothyroidism. **Medicina (Buenos Aires)**, Buenos Aires, v. 77, n. 5, p. 394-404, 2017. Disponível em: <https://www.medicinabuenosaires.com/PMID/29044016.pdf>. Acesso em: 12 jul. 2020.

RUGGERI, R.M.; TRIMARCHI, F.; BIONDI, B. L-Thyroxine replacement therapy in the frail elderly: a challenge in clinical practice. **European Journal of Endocrinology**, Naples, v. 177, n. 4, p.199-217, 2017. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1530/EJE-17-0321>. Acesso em: 30 maio 2020.

SALES, P.; CERCATO, C.; HALPERN, A. Hipotireoidismo. In: SALES, P.; CERCATO, C.; HALPERN, A. **O essencial em endocrinologia**. Rio de Janeiro: Roca, 2016. Disponível em: <http://www.amape.com.br/wp-content/uploads/2019/04/Endocrinologia.pdf>. Acesso em: 12 maio 2020.

SEGURA-CARDONA, A.; HERNÁNDEZ-CALLE, J.; CARDONA-ARANGO, D.; SEGURA-CARDONA, A.; MUÑOZ-RODRÍGUEZ, D.; JARAMILLO-ARROYAVE, D. Depression in the elderly: A study in three cities of Colombia. **Revista Salud Uninorte**, Barranquilla, v. 34, n. 2, p. 409-419, 2018. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.14482/sun.34.2.362.29>. Acesso em: 20 jun. 2020.

SGARBI, J.A.; TEIXEIRA, P. F. S.; MACIEL, L. M. Z.; MAZETO, G. M. F. S.; VAISMAN, M.; MONTENEGRO JUNIOR, R. M. et al. Consenso brasileiro para a abordagem clínica e tratamento do hipotireoidismo subclínico em adultos: recomendações do Departamento de Tireoide da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, São Paulo, v. 57, n. 3, p. 166-183, 2013. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/abem/v57n3/v57n3a03>. Acesso em: 13 abr. 2020.

SILVA, S.M.; CARVALHO, A.; LOPES-PEREIRA, M.; FERNANDES, V. Subclinical Hypothyroidism on the Elderly. **Acta Médica Portuguesa**, v.31, n.12, p.766-773, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.20344/amp.10991>. Acesso em: 22 jun. 2020.

SOEIRO, A. M. Subclinical Thyroid dysfunction was not associated with cardiac arrhythmias in the cross-sectional analysis of the ELSA-Brasil study. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, São Paulo, v. 112, n.6, p.767-768, julho, 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6636378/>. Acesso em: 05 jun.2020.

STOTT, D.J.; RODONDI, N.; KERNEY, P.M.; FORD, I.; WESTENDORP, R.G.J.; MOOIJART, S.P. et al. Thyroid Hormone Therapy for Older Adults with Subclinical Hypothyroidism. **The New England Journal of Medicine**, [S.l.], v. 376, n. 26, p. 2534-44, 2017. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1603825>. Acesso em: 12 maio 2020.

TAVARES, R.E.; DE JESUS, M.C.P.; MACHADO, D.R.; BRAGA, V.A.S.; TOCANTINS, F.R.; MARIGHI, A.B. Envelhecimento saudável na perspectiva de idosos: uma revisão integrativa. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, Rio de Janeiro, v. 20, n. 6, p. 889-900, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1981-22562017020.170091>. Acesso em: 23 jun. 2020.

TOMAZ, F. D. D.; SILVA, A. M.; BISSOLI, C. F.; FERREIRA, R. C. A.; FERNANDES, W. S. Prevalência de Hipotireoidismo em Idosos no Município de Taubaté-SP. **Revista Brasileira de Ciências da Saúde**, São Paulo, v. 20, n. 3, p. 235-240, 2016. Disponível em: <chrome-extension://mhjfbmdgcfjbbpaeojofohoefgihjai/index.html>. Acesso em: 12 maio 2020.

UDOVCIC, M.; PENA, R. H.; PATHAM, B.; TABATABAI, L.; KANSARA, A. Hypothyroidism and the Heart. **Methodist DeBakey Cardiovascular Journal**, Texas, v.13, n. 2, p. 55-59, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28740582/>. Acesso em: 15 jul. 2020.

ZĄBCZYŃSKA, M.; KOZŁOWSKA, K.; POCHEĆ, E. Glycosylation in the Thyroid Gland: Vital Aspects of Glycoprotein Function in Thyrocyte Physiology and Thyroid Disorders. **International Journal of Molecular Sciences**, Poland, v. 19, n. 9, p.1-24, 2018. Disponível em: <https://www.researchgate.net/deref/http%3A%2F%2Fdx.doi.org%2F10.3390%2Fijms19092792>. Acesso em: 30 abr. 2020.

ZIMMERMANN, M. B.; BOELAERT, K. Iodine deficiency and thyroid disorders. **Lancet Diabetes & Endocrinology**, v. 3, n. 4, p. 286-295, 2015. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(14\)70225-6](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(14)70225-6). Acesso em: 20 jul. 2020.

## APÊNDICE 1

<b>Título da Revista</b>	<b>Classificação Qualis</b>
ACTA MEDICA COLOMBIANA	B4
ACTA MEDICA PORTUGUESA	B4
AGING AND DISEASE	A2
ALMANAQUE MULTIDISCIPLINAR DE PESQUISA UNIGRANRIO	C
ARCHIVES OF ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM	B4
ARQUIVOS BRASILEIROS DE ENDOCRINOLOGIA E METABOLOGIA	B3
ARQUIVOS BRASILEIROS DE CARDIOLOGIA	B2
AUTOIMMUNITY REVIEWS	A1
BMC ENDOCRINE DISORDERS	B1
BRAZILIAN JOURNAL OF SURGERY AND CLINICAL RESEARCH- BJSCR	B5
BRAZILIAN JOURNAL OF MEDICAL AND BIOLOGY RESEARCH	B2
BRITISH JOURNAL OF GENERAL PRACTICE	B1
CLINICAL ENDOCRINOLOGY	A2
ECHOCARDIOGRAPHY	B2
ENDOCRINE PRACTICE	B2
ENDOCRINOLOGY	A2
ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM CLINICS OF NORTH AMERICA	A2
EUROPEAN JOURNAL OF ENDOCRINOLOGY	A2
EUROPEAN THYROID JOURNAL	B2
FRONTIERS IN ENDOCRINOLOGY	A2
INTERCIÊNCIA & SOCIEDADE	B5
INTERNATIONAL JOURNAL OF MOLECULAR SCIENCES	A2
JOURNAL OF THE AMERICAN MEDICAL ASSOCIATION - JAMA	A1
JOURNAL OF PSYCHOPHARMACOLOGY	A2
JOURNAL OF THYROID RESEARCH	B2
MEDICINA (BUENOS AIRES)	B3
METHODIST DEBAKEY CARDIOVASCULAR	A2
PHYSIOLOGICAL REVIEWS	A1
REVISTA BRASILEIRA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE	B5
REVISTA DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE CLÍNICA MÉDICA	C
REVISTA BRASILEIRA DE GERIATRIA E GERONTOLOGIA	B4
REVISTA DE CIÊNCIA Y TECNOLOGIA	B2
REVISTA DE LA FACULTAD DE MEDICINA	B2

REVISTA DE SAÚDE DA AJES	B5
REVISTA HUPE	C
REVISTA SALUD UNINORTE	B5
SWISS MEDICAL WEEKLY	B2
THE AMERICAN JOURNAL OF MEDICINE	A1
THE LANCET	A1
THE LANCET DIABETES & ENDOCRINOLOGY	A1
THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE	A1
THYROID	A2
THYROID RESEARCH	B2
VITAMINS AND HORMONES	B2