

HIPOTIREOIDISMO SUBCLÍNICO EM IDOSOS

Resumo e Introdução

O hipotireoidismo está entre as doenças crônicas mais frequentes em idosos, e a levotiroxina (L-T4) é uma das 10 drogas mais prescritas na população geral. O hipotireoidismo é definido pelo aumento dos valores séricos do hormônio estimulante da tireoide (TSH) e pela redução dos hormônios tireoidianos livres circulantes, enquanto o hipotireoidismo subclínico (HSC) é caracterizado por frações livres dentro dos limites normais e foi dividido em duas classes, dependendo dos níveis circulantes de TSH (acima ou abaixo de 10 mUI /L).

Dado que, durante o envelhecimento, foi relatada uma tendência natural para valores mais elevados de TSH circulante, é necessário verificar cuidadosamente o diagnóstico de SHT para adequar um acompanhamento adequado e terapia, evitando tratamentos desnecessários ou excessivos. Na presente revisão, avaliamos o estado do hipotireoidismo em idosos, com foco especial no efeito da HSC na cognição e na função do sistema cardiovascular.

Também resumimos as recomendações para um correto trabalho de diagnóstico e abordagem terapêutica para pessoas idosas com um valor elevado de TSH, com especial atenção para a presença de fragilidade, comorbidades e poli terapia. Em conclusão, a terapia personalizada é fundamental na boa prática clínica e no manejo de pacientes idosos com HSC, e vários fatores devem ser considerados, incluindo cortes de TSH dependentes de idade, autoimunidade tireoidiana, a carga de comorbidades e a possível presença de fragilidade.

A Levotiroxina é a droga de escolha para o tratamento de pessoas idosas com hipotireoidismo.

O hipotireoidismo é definido pelo aumento dos valores do hormônio estimulante da tireoide (TSH), acompanhado pela redução da triiodotironina livre circulante (T4) e da tiroxina livre (T4 livre). Tal condição está associada a um aumento global da mortalidade e aumento da incidência de eventos cardiovasculares. Portanto, a terapia de reposição com levotiroxina (L-T4) é aconselhável e necessária.

No entanto, às vezes, a insuficiência tireoidiana é de grau leve, e é preciso ter cautela ao planejar a abordagem diagnóstica e terapêutica, particularmente no paciente mais idoso. O hipotireoidismo subclínico (THS) é caracterizado pelo aumento dos valores de TSH com T4 e T4 livre dentro da faixa normal. De acordo com os resultados de grandes estudos e metanálises disponíveis na literatura científica, a diretriz da European Thyroid Association de 2013 dividiu a HSC em duas categorias distintas, com base em pontos de corte de valores circulantes de TSH, respectivamente, entre 4 e 10 mUI / l ou > 10 mUI / l.

A prevalência de hipotireoidismo manifesto na população geral varia entre 0,2% e 5,3% na Europa e entre 0,3% e 3,7% nos Estados Unidos, possivelmente relacionado à ingestão de iodo diferente. De acordo com os dados do National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III), a prevalência geral de hipotireoidismo é de 4,6%, com 0,3% para o tipo clássico e 4,3% para o tipo subclínico. O estudo NHANES III confirma o hipotireoidismo como a doença mais frequente da tireoide entre a população idosa, com maior prevalência em mulheres. Estudos longitudinais realizados no Reino Unido mostram uma incidência de hipotireoidismo ~ 3,5% a 5%

Os dados do NHANES III demonstram que os níveis circulantes de TSH aumentam com o envelhecimento, bem como os autoanticorpos antitireoidianos; a porcentagem de indivíduos com níveis de TSH > 4,5 mIU / L aumenta para 14% na população com 85 anos ou mais, confirmando a maior prevalência em mulheres brancas.

De fato, a grande prescrição da terapia com Levotiroxina em países ocidentais pode reduzir a prevalência bruta do HSC em inquéritos epidemiológicos, avaliando apenas os níveis séricos de TSH da população examinada. Neste cenário, os dados do Centro de Monitorização de Utilização de Medicamentos demonstraram que a L-T4 está dentro dos 10 medicamentos mais prescritos entre Levotiroxina na população em geral na Itália, de acordo com projeções mundiais.

Para diferenciar o HSC das modificações fisiológicas relacionadas à idade do eixo hipotálamo-hipófise-tireoide, é crucial considerar os mecanismos patogênicos mais frequentes da insuficiência tireoidiana em idosos. Embora o hipotireoidismo, secundário a procedimentos cirúrgicos e médicos (tireoidectomia ou tratamento com radioiodo) com terapia de reposição subótima de L-T4, não seja negligenciado, a tireoidite crônica

autoimune (tireoidite de Hashimoto) é a causa mais frequente de hipotireoidismo (subclínico) em idosos.

A tireoidite de Hashimoto é caracterizada em quase 90% dos casos pela presença de autoanticorpos antitireoglobulina (TgAb) e peroxidase antitireoidiana (TPOAb). Estes anticorpos não são citotóxicos; portanto, o dano celular da tireoide deve ser causado por linfócitos T (CD8 +). A dosagem de TPOAb é o teste mais sensível para determinar a presença de autoimunidade antitireoidiana e fornece informações sobre a progressão para o hipotireoidismo, que mostra uma incidência maior em pacientes com TPOAb positivo (4,3% ao ano) em comparação com os negativos (2,6% ao ano).

No entanto, quando a presença de títulos de TPOAb soropositivos foi demonstrada, as medidas repetidas não adicionam muita informação útil no monitoramento de pacientes individuais, já que os níveis de TPOAb variam em paralelo com TSH. No estudo NHANES III, 13.000 indivíduos saudáveis foram acompanhados e monitorados por doses consecutivas de FT 3, FT 4, TSH, TgAb e TPOAb circulantes; entre eles, 10% resultaram em TgAb e 11% em TPOAb positivo. No entanto, em quase 20% dos indivíduos com HSC, a dosagem tanto de TPOAb como de TgAb pode ser negativa.

Nesses casos, o exame ultrassonográfico da tireoide, mostrando a heterogeneidade típica do tecido e a hipoeogenicidade, é favorável para o diagnóstico. Outra causa importante de hipotireoidismo em idosos é iatrogênica.

De fato, várias classes de drogas contribuem para reduzir a função tireoidiana, tais como: medicamentos tireostáticos (metimazol, perclorato e propiltiouracil), inibidores de tirosina-quinase, beta- bloqueadores, interferon- α , IL-2, lítio e etionamida.

Geralmente, o dano iatrogênico é transitório e reversível quando a droga é retirada. Nestes casos, recomenda-se a monitorização periódica da função tiroideia, pelo menos duas vezes por ano. Drogas que interferem com a absorção de L-T4 também são uma causa frequente de hipotireoidismo, apesar da terapia de reposição adequada, especialmente em idosos.

O Eixo Hipotálamo / Hipófise / Tireóide no Idoso

Os níveis circulantes de TSH em indivíduos saudáveis variam de acordo com o ritmo circadiano e respondem com variação ampliada logaritmicamente a pequenas alterações nos valores séricos de T₄ e T₃. Assim, o TSH sérico anormal pode indicar que o T₄ e o T₃ séricos não são normais para um indivíduo. À luz disso, o TSH sérico é um marcador sensível da função tireoidiana, com valores aumentados indicando uma função reduzida e vice-versa para níveis mais baixos de TSH.

No entanto, modificações complexas do eixo hipotálamo / hipófise / tireoide e do metabolismo periférico do hormônio tireoidiano foram descritas em pessoas idosas eutireoidianas.

Com a exclusão de condições patológicas, o processo de envelhecimento é caracterizado pela redução da absorção e da organificação do iodo e uma menor resposta ao TSH, levando à redução da produção de hormônios tireoidianos.

Além disso, nos idosos longevos, o aumento noturno do TSH é parcial ou completamente perdido, e o efeito inibitório dos corticosteroides é atenuado. No entanto, há resultados conflitantes em relação à variação do TSH dependente da idade: poucos estudos prévios (geralmente controle de caso) mostraram uma tendência a níveis mais baixos de circulação de TSH em indivíduos > 75 a 80 anos e em centenários.

Por outro lado, estudos populacionais adicionais demonstraram uma tendência oposta, com níveis circulantes de TSH aumentando com o processo de envelhecimento: na população > 80 anos de idade, o limite superior no intervalo de confiança de 95% foi > 6,0 mIU / L, atingindo 8,0 mIU / L após os 90 anos.

Inicialmente, os níveis reduzidos de TSH em centenários foram interpretados como um meio mediado centralmente para evitar o catabolismo excessivo e promover o "envelhecimento fisiológico". Entretanto, é importante distinguir essa condição da "síndrome de baixa triiodotironina (T₃)" ou "síndrome da eutireoidiana doente" (não raro em idosos como resultado da alta prevalência de comorbidades).

De fato, a síndrome T₃ baixa está associada à redução da função física e pior prognóstico. É amplamente aceito que alguns dos efeitos do envelhecimento são semelhantes aos observados no caso de insuficiência tireoidiana leve e estão associados à redução do metabolismo basal.

No entanto, ainda é uma questão de debate se a redução da função da tireoide em idosos (como resultado da redução da secreção da glândula pituitária ou da produção reduzida de hormônios) é apenas uma consequência de uma solicitação metabólica reduzida ou representa uma condição real de proteção contra o aumento do catabolismo observado no processo de envelhecimento.

Nesse sentido, um estudo realizado no norte da Europa documentou o papel potencial da genética na longevidade, que se correlacionou com a função da tireoide. Em particular, os descendentes de indivíduos com 90 anos de idade apresentaram valores circulantes de T3 reduzidos e um perfil metabólico melhor em comparação com seus parceiros com pais menos longevos. Da mesma forma, um estudo de coorte, realizado em uma população do sul da Itália, documentou níveis reduzidos de TSH e T3 em netos de centenários, em comparação com um grupo controle de mesma idade.

Além disso, vários estudos de coorte demonstraram que a distribuição dos níveis séricos de TSH mostra uma tendência a aumentar em relação à idade e que a longevidade extrema está associada a um aumento adicional dos níveis de TSH, pelo menos na população Ashkenazy.

No entanto, um relatório recente do estudo de Roterdã, realizado em mais de 9.000 pessoas saudáveis no domicílio, não confirma essa tendência, mostrando uma redução progressiva do TSH sérico médio e um aumento concomitante dos valores de ATPO com o aumento da idade.

Para entender melhor essas aparentes contradições, vale notar que, com o processo de envelhecimento, podem ocorrer algumas mudanças complexas no estado funcional da tireoide, que nem sempre podem ser vistas apenas a partir de uma dosagem de TSH, ou seja, alterando a bioatividade do TSH na sensibilidade dos tireócitos ao TSH, no metabolismo dos hormônios tireoidianos, bem como nos receptores e cofatores que modulam a resposta ao T3 entrada.

Além disso, em comparação com adultos jovens, os idosos apresentam uma resposta reduzida ao TRH, assim como uma redução da variação circadiana do TSH e um efeito inibitório atenuado pelo efeito esteroideal. Finalmente, com o processo de envelhecimento, uma capacidade celular reduzida de capturar iodo e secretar tiroxina (T4) e uma taxa reduzida de liberação hormonal foram descritas.

No geral, esses dados mostram como o processo de envelhecimento é caracterizado por uma regulação negativa do eixo hipotálamo-hipófise-tireoide-tecidos periféricos, embora ainda não esteja estabelecido se essas mudanças refletem um mecanismo adaptativo para funções metabólicas reduzidas ou, em vez disso, representam um mecanismo protetor para preservar o corpo do catabolismo excessivo. Finalmente, a variabilidade circulante do TSH, além de ser uma consequência do processo de envelhecimento, poderia ser a expressão da patologia tireoidiana real, especialmente no caso de títulos positivos de TPOAb e TgAb.

Com o conhecimento da extrema variabilidade da fisiopatologia dos hormônios tireoidianos nos idosos, é fundamental evitar um diagnóstico superficial e, portanto, tratamento inadequado. Diante disso, a relevância clínica do HSC ainda está em debate, especialmente no caso de um ligeiro aumento sérico de TSH (<10 mUI / L), que é particularmente relevante no manejo terapêutico da população idosa.

TSH e o Sistema Cardiovascular

Os hormônios tireoidianos exercem uma importante função metabólica na idade adulta e nas fases de envelhecimento. Os hormônios tireoidianos estão envolvidos na regulação do consumo de oxigênio e produção de calor. Além disso, eles facilitam a captação celular de glicose, aumentando a glicogenólise e a glicogenose.

O sistema cardiovascular é parcialmente influenciado pela função tireoidiana: os hormônios tireoidianos são necessários para uma síntese correta de proteínas, modulam a atividade do sistema adrenérgico e regulam a resistência periférica vascular. No entanto, os efeitos e o significado clínico do HSC no sistema cardiovascular ainda estão em debate; eles são geralmente reconhecidos em adultos jovens, enquanto resultados mais conflitantes foram obtidos em idosos. Infelizmente, não há ensaios clínicos randomizados avaliando o efeito da terapia com Levotiroxina sobre o desfecho cardiovascular em pacientes idosos e muito idosos.

O hipotireoidismo evidente determina alterações na contratilidade miocárdica, resistência vascular e função endotelial, que geralmente são reversíveis com tratamento adequado.

Em um grande estudo recente, a possível relação entre o HSC no idoso e a síndrome metabólica, seja na prevalência ou na incidência, foi avaliada

longitudinalmente. Mais de 2100 pacientes foram incluídos no estudo; entre eles, 687 tinham síndrome metabólica no início do estudo. Por mais de 6 anos de acompanhamento, 239 indivíduos desenvolveram síndrome metabólica; a presença de níveis séricos de TSH > 10 mUI / L associou-se a maior chance de síndrome metabólica prevalente. A relação entre distúrbio da tireoide leve e insuficiência cardíaca (IC) também foi avaliada, e um risco aumentado, particularmente para níveis de TSH > 10 mUI / L, foi demonstrado em vários estudos.

O Estudo Prospectivo do Pravastatin no Idoso em Risco avaliou uma coorte de indivíduos com idade entre 70 a 82 anos com fatores de risco cardiovascular conhecidos; uma associação entre HSC e IC foi detectada em 3,2 anos de seguimento (apenas no limiar de TSH > 10 mUI / L), enquanto que nenhuma associação foi encontrada com eventos cardiovasculares ou mortalidade, exceto naqueles com TSH maior que 10 mIU / L e não tomando pravastatina. Da mesma forma, uma meta-análise de seis estudos de coorte prospectivos, com dados individuais de > 25.000 pacientes mostrou um risco aumentado de eventos de IC para pacientes com níveis de TSH mais altos e mais baixos, particularmente para TSH ≥ 10 e $< 0,10$ mUI / L.

O HSC e a doença coronariana também estão ligados, embora com resultados conflitantes, e uma associação positiva é geralmente observada apenas na população mais jovem. De fato, um grande estudo de coorte prospectivo com 3233 indivíduos com mais de 65 anos não mostrou qualquer relação entre os distúrbios cardiovasculares e o HSC, além de uma associação com o desenvolvimento de fibrilação atrial.

Assim, uma grande meta-análise mostrou aumento da mortalidade e risco de doença cardíaca isquêmica em pacientes com HSC com idade inferior a 65 anos. No entanto, outra grande meta-análise de 11 estudos prospectivos, com dados coletados de 55.287 indivíduos com mais de 35 anos de acompanhamento, após ajuste para sexo e idade, ainda demonstrou maior risco de eventos coronarianos e mortalidade em indivíduos com HSC, particularmente naqueles com TSH sérico > 10 mUI / L.

HSC e Cognição

O envolvimento dos hormônios tireoidianos no desenvolvimento cerebral correto e no desempenho cognitivo é bem conhecido. O papel do hipotireoidismo na cognição

em idosos tem sido amplamente questionado, e poucos estudos foram realizados para avaliar o efeito da manifestação e da HSC na função cognitiva com resultados inconsistentes. Dados do estudo de Framingham, com o objetivo de relacionar os níveis séricos de TSH com o risco de desenvolver a doença de Alzheimer (DA) em média de 12,7 anos de acompanhamento, mostraram que as mulheres na menor ($<1,0$ mUI / L) e os tercis mais altos ($> 2,1$ mUI / L) de concentração sérica de TSH estavam em risco aumentado para DA [razão de risco ajustada multivariada, 2,39 (intervalo de confiança de 95%, 1,47 a 3,87)], enquanto nenhum risco aumentado foi encontrado em homens. Em análises limitadas a participantes com níveis séricos de TSH de 0,1 a 10,0 mUI / L, a relação em U entre o nível de tireotropina e o risco de DA foi mantida em mulheres, mas não quando as análises foram limitadas àquelas com níveis de TSH de 0,5 a 5,0 mUI / L .

Outros estudos relataram resultados bastante negativos. Em um estudo longitudinal realizado em uma população de 1077 idosos (60 a 90 anos), cognitivamente normais, não foi identificada associação entre TSH ou hormônios tireoidianos e atrofia hipocampal ou risco de desenvolver DA. Uma metanálise recente, com o objetivo de avaliar o risco de comprometimento cognitivo e demência na disfunção tireoidiana leve, mostrou associação entre HAS e risco de desenvolver demência, enquanto tal risco não foi encontrado na HAS. Curiosamente, outra metanálise recente de 13 estudos demonstra uma relação substancial entre HSC e comprometimento cognitivo apenas em indivíduos com menos de 75 anos de idade e aqueles com maiores concentrações de TSH, enquanto nenhuma correlação foi encontrada considerando os estudos como um todo. Os autores concluem que a falta de uso de intervalos de referência de TSH séricos relacionados à idade e o consequente diagnóstico errôneo de HSC em idosos podem explicar isso. Assim, com a consideração do importante papel da função tireoidiana no sistema nervoso central e a falta de resultados homogêneos, seria interessante e crucial ampliar a faixa etária dos estudos ou estabelecer estudos longitudinais de longo prazo para avaliar melhor se , quando e como a insuficiência da tireoide pode aumentar o risco de comprometimento cognitivo, permitindo que os médicos avaliem melhor a abordagem terapêutica.

Tratamento do Hipotireoidismo e da HAS

O princípio clínico fundamental no caso de deficiência glandular é terapia de reposição, enquanto disponível; no caso de hipotireoidismo, o tratamento de escolha é a terapia de reposição com L-T4, também em idosos. Tem sido amplamente demonstrado que a resolução do hipotireoidismo leva à liberação de sintomas relacionados (*isto é*, fadiga, aumento da sensibilidade ao frio, constipação, pele seca, ganho de peso, face inchada, rouquidão, fraqueza muscular, etc.), bem como a melhora das funções cardiovasculares, executivas e cognitivas. Mais cautela deve ser considerada ao discutir o manejo clínico da HAS, especialmente em pacientes com mais de 75 a 80 anos. Os resultados de muitos estudos mostraram que a terapia de reposição de L-T4 poderia ser indicada em pacientes com valores de TSH > 10 mUI / L, já que estão em maior risco de desenvolver distúrbios de saúde. Além do valor de corte do TSH sérico, os médicos devem ser aconselhados a decidir caso a caso, particularmente se os pacientes tiverem outros fatores de risco para doença cardiovascular e englobar sinais e sintomas possivelmente associados ao HSC. Nesse cenário, deve-se considerar que o HSC raramente é sintomática nos idosos, e os sintomas geralmente são inespecíficos e pobres preditores do estado real da tireoide. Além disso, com prescrições de novos fármacos, os idosos também devem ser avaliados quanto à presença de fragilidade e comorbidade. De fato, o objetivo do tratamento e o equilíbrio entre benefícios e riscos podem mudar dependendo das necessidades específicas dos pacientes e, também, a prescrição da terapia de reposição de L-T4 deve ser adaptada às características clínicas do paciente.

No geral, no tratamento de pacientes idosos com HSC, devemos considerar os valores de TSH e sua tendência ao longo do tempo, e diretrizes internacionais sugerem um ponto de corte de 10 mIU / L e uma dupla verificação do nível de TSH (dentro de 3 e 6 meses) antes do tratamento.

Além dos níveis séricos de corte de TSH, a presença de sintomas e sinais de hipotireoidismo deve ser verificada antes de iniciar qualquer tratamento. Infelizmente, a identificação do padrão clínico de hipotireoidismo em idosos é bastante desafiadora para a presença de sintomas inespecíficos (*isto é*, fadiga, alterações cognitivas, distúrbios do sono, constipação, etc.), especialmente em idosos mais frágeis com comorbidade. De acordo com essas considerações, uma avaliação geriátrica

abrangente e multidimensional pode ser útil na abordagem clínica em pacientes idosos com aumento dos valores séricos de TSH. Além disso, é concebível realizar uma avaliação completa da função tireoidiana, incluindo exames laboratoriais (T3, T4, e anticorpos antitireoidianos) ou exame ultrassonográfico, para reconhecer uma doença tireoidiana real (por exemplo, tireoidite autoimune, atrofia glandular, etc.), o que pode implicar elevação permanente do TSH ou tendência crescente. Além disso, é crucial coletar uma história farmacológica precisa e avaliar se o paciente está recebendo tratamentos que afetam a função da tireoide (por exemplo, amiodarona, etc), especialmente em idosos com várias comorbidades. No entanto, vale a pena notar que o aumento "fisiológico" relacionado à idade dos valores séricos de TSH geralmente não atinge níveis > 7 a 8 mUI / L.

Nesse cenário, um estudo duplo-cego, randomizado, controlado por placebo, de grupos paralelos, envolvendo 737 pacientes idosos com HSC (idade média de 74,4 anos, 53,7% mulheres) foi recentemente realizado para verificar a eficácia e a segurança de pacientes com uso de levotiroxina. Os dois desfechos primários foram a mudança no escore Hypothyroid Symptoms e o Cansaço em um questionário de qualidade de vida relacionado à tireoide em 1 ano. A entrada média do nível de TSH foi de $6,40 \pm 2,01$ mUI / L. Aos 12 meses, o nível médio de TSH foi de $5,48 \pm 2,48$ no grupo placebo em comparação com $3,63 \pm 2,11$ mUI / L no grupo de tratamento. Não houve diferenças em termos de sintomas de hipotireoidismo e qualidade de vida (QV) entre o tratamento e o grupo placebo. Por outro lado, nenhum excesso substancial de eventos adversos graves pré-especificados como sendo de interesse especial foi relatado. Os autores concluem que o tratamento com Levotiroxina em idosos com HSC não forneceu benefícios sintomáticos. No entanto, poucos participantes tiveram um nível basal de TSH > 10 mUI / L, os níveis de sintomas na entrada do estudo foram baixos, e o ensaio foi insuficiente para detectar qualquer efeito de Levotiroxina na incidência de eventos cardiovasculares ou mortalidade. Finalmente, o título de autoanticorpos antitireoidianos circulantes não foi avaliado, e os pacientes positivos para anticorpos são mais propensos a ter hipotireoidismo progressivo; portanto, eles podem ter maior probabilidade de se beneficiar da terapia com Levotiroxina de longo prazo. No entanto, dados sobre grandes estudos randomizados sobre tratamento com Levotiroxina em pacientes idosos positivos para anticorpos ainda não estão disponíveis, e a presença de autoimunidade pode perder seu impacto clínico em pacientes idosos

frágeis nos quais a terapia não é recomendada. No entanto, em nossa opinião, no manejo clínico de idosos com HSC, os médicos devem levar em conta não apenas o valor de corte do TSH, mas também a presença de títulos positivos de autoanticorpos antitireoidianos, bem como comorbidades crônicas, especialmente se potencialmente prejudicadas pelo hipotireoidismo. Além disso, atenção especial deve ser dada à presença de fragilidade, entidade clínica bem descrita que afeta o prognóstico de pacientes idosos e sua Qualidade de Vida. De fato, pacientes frágeis são mais vulneráveis aos efeitos colaterais de medicamentos por várias razões, e a prescrição de Leotiroxina deve ser cuidadosamente balanceada com o risco de sobretratamento (por exemplo, ingestão excessiva de medicamento como resultado de insuficiente cumprimento, sem titulação adequada da dosagem no início do tratamento, etc).

Em conclusão, podemos generalizar que a terapia de reposição com Levotiroxina é recomendada para pacientes idosos (com idade entre 65 e 75 anos) em bom estado de saúde com valores séricos de $TSH > 10 \text{ mUI / L}$. A terapia com L-T4 também deve ser considerada em pacientes clinicamente "aptos" com mais de 75 anos com doença tireoidiana real e sinais e sintomas claros de hipotireoidismo, considerando a presença de comorbidades específicas (como IC ou comprometimento cognitivo); Caso contrário, uma estratégia adequada poderia simplesmente ser o monitoramento do valor do TSH para verificar uma possível tendência crescente durante o tempo. Por outro lado, em pacientes frágeis com níveis séricos de $TSH > 10 \text{ mIU / L}$, recomenda-se mais cautela, independentemente da idade, e recomenda-se uma estratégia de esperar para ver. No caso de pacientes aptos com valores circulantes de $TSH > 6$ e $< 10 \text{ mUI / L}$ e fatores de risco reais para progressão da doença (mulheres e títulos positivos de autoanticorpos antitireoidianos), a possibilidade de um teste de baixa dosagem de L-T4 poderia ser considerado; caso contrário, recomenda-se o monitoramento rigoroso da função tireoidiana a cada 3 a 6 meses, e a terapia com Levotiroxina pode ser considerada no caso de um aumento progressivo do valor sérico de TSH até 10 mIU / L ou mais. Em pacientes frágeis com menos de 75 anos, com níveis séricos de TSH entre 6 e 10 mUI / L , a reposição de Levotiroxina deve ser geralmente evitada; poderia ser hipotetizado, com extrema cautela. Em pacientes com valores séricos de TSH entre 4 e 6 mUI / L , uma estratégia de esperar para ver é geralmente recomendada.

Em qualquer caso, a dosagem de Levotiroxina deve ser titulada a partir de $\sim 0,4$ a $0,5 \mu\text{g/kg/d}$ com incrementos de 10% a 15% após 6 a 8 semanas, se necessário, e um valor alvo ótimo de TSH deve ser $\sim 2,5$ a $3,5 \text{ mUI/L}$, de acordo com as diretrizes internacionais.

É altamente recomendável, especialmente nos idosos longevos, monitorar a função tireoidiana ao longo do tempo (por exemplo, a cada 6 meses) para evitar o tratamento excessivo e o consequente impacto negativo nos sistemas cardiovascular e osteomuscular.

Administração de Levotiroxina

Quando administrada por via oral, a Levotiroxina é absorvida no jejuno e no íleo, 2 a 3 horas após a ingestão. É importante levar em conta que a administração de alimentos e outras drogas (isto é, inibidor da bomba de prótons), juntamente com L-T4, prejudica sua absorção; portanto, recomenda-se administrar Levotiroxina, 1 hora antes do café da manhã ou 3 ou mais horas após o jantar.

Existem diferentes formas de administração, dependendo da formulação farmacêutica, como comprimido, líquido ou gel mole. As formulas diferem para o excipiente e a formula diluída ou em gel mole pode ser preferida quando os comprimidos tradicionais não conseguem normalizar os valores de TSH. A absorção gastrointestinal é o acontecimento crítico para ser considerado na terapia, e que pode ser influenciado por vários fatores de natureza diferente, de conformidade do paciente com a terapia, para a presença de doenças gastrointestinais (isto é, atrofia gástrica, *Helicobacter pylori* infecção, intolerância à lactose ou doença celíaca) e/ou a ingestão concomitante de drogas ou alimentos. A formulação farmacêutica mais utilizada para a terapia é o comprimido, e é a primeira escolha no paciente idoso sem problema de deglutição; É de fato possível trocar para uma formulação farmacêutica diferente se a normalização dos valores de TSH não for atendida, mesmo após uma avaliação cuidadosa da terapia atual. Formulações de gel líquido e mole foram desenvolvidas ao longo dos últimos anos para superar o problema como resultado da absorção gástrica, mesmo quando administrado juntamente com a comida. A formulação líquida parece ter uma melhor biodisponibilidade em comparação com os

comprimidos de L-T4, enquanto o gel mole é equivalente. Em recente revisão de Virili et al. , vários estudos avaliando o uso de formulação líquida e gel mole em diferentes populações foram considerados. Poucos estudos e relatos de casos demonstraram a maior eficácia da formulação de gel mole em comparação com os comprimidos em pacientes com distúrbios gástricos, absorção prejudicada, mesmo iatrogênica, ou durante a gravidez. Esses dados, embora interessantes e promissores, não são confirmados por estudos controlados de longo prazo; portanto, é necessário algum cuidado para adequar a terapia de acordo com as necessidades do paciente.

Considerando que alguns estudos sugerem que a formulação líquida proporciona menor variabilidade no nível de TSH em tratamento, tanto em adultos como em idosos, é importante considerar que o tempo de ingestão da formulação líquida é diferente do comprimido; portanto, os resultados precisam ser interpretados com cuidado. De fato, existem pacientes que certamente se beneficiariam do uso de uma formulação líquida, como aqueles que foram submetidos à cirurgia bariátrica, têm nutrição entérica, têm interferência de drogas (em particular, inibidores da bomba de prótons) ou menos dispostos a cumprir os prazos de administração dos comprimidos em relação ao café da manhã ou café. A este respeito, foi demonstrado que o nível circulante, 3 e 4 horas após a administração de Levotiroxina líquido, são comparáveis com os níveis obtidos com a administração em jejum de comprimidos de Levotiroxina

O uso de terapia combinada de T4 + T3 ainda é uma questão de debate. Uma revisão recente da literatura examinou vários estudos comparando diferentes resultados da terapia combinada em comparação com a abordagem clássica. Ao avaliar a qualidade de vida, humor e desempenho cognitivo, poucos estudos relataram uma melhora nesses desfechos, mas na maioria deles, nenhuma vantagem foi vista, e um possível efeito placebo foi considerado digno de nota. Uma metanálise conduzida em 1216 indivíduos e avaliando vários desfechos (dor, depressão, fadiga, ansiedade, desempenho cognitivo e QV) não encontrou diferença entre T4 + T3 e T4 ou monoterapia. Outra meta-análise que avaliou 10 estudos randomizados duplo-cegos confirmou o mesmo resultado de nenhuma vantagem com a terapia combinada. Uma limitação dos estudos disponíveis é que eles são todos de curto prazo, não excedendo a duração de 1 ano. No entanto, um estudo de acompanhamento de 17 anos analisou múltiplos desfechos em uma população que recebeu T3, na maioria dos casos, associada a T4, em comparação com pacientes que receberam apenas T4. Os

resultados em termos de eventos cardiovasculares, diabetes, fraturas, fibrilação atrial ou morte foram comparáveis; a única diferença foi o aumento do uso de drogas antipsicóticas na população de terapia combinada, presumivelmente como resultado do uso de T3. Assim, as diretrizes da Associação Europeia de Tireoide de 2012 sugerem que a terapia combinada T4 / T3 deve ser usada apenas em pacientes com valores normais de TSH atingidos apenas com L-T4, mas com queixas persistentes e somente após ter educado os pacientes quanto à natureza crônica de sua doença. Além disso, a terapia combinada deve ser evitada em mulheres grávidas, bem como em indivíduos com arritmias cardíacas, e extrema cautela é necessária em idosos. Na população tratada, deve ser interrompido se não houver melhora clínica após 3 meses.

Conclusões

O hipotireoidismo é frequentemente observado em idosos com tendência crescente com a idade. Uma tendência "natural" em um ligeiro aumento do TSH tem sido documentada na população mais velha, mesmo em indivíduos sem doenças da tireoide documentáveis, mas uma faixa de referência de TSH relacionada à idade ainda não está disponível. Assim, vale a pena a realização de uma extensa avaliação da tireoide em indivíduos idosos com elevação circulante do TSH, especialmente em idosos longevos, incluindo exames laboratoriais (níveis de hormônios tireoideanos livres e títulos de autoanticorpos antitireoidianos) ou ultrassonografia da tireoide. Este processo diagnóstico tem como objetivo avaliar a presença de uma doença tireoidiana real (tireoidite de Hashimoto, atrofia da glândula, etc.), que pode levar ao diagnóstico de HAS, em vez de elevação fisiológica do TSH, embora os valores circulantes de TSH > 10 mUI/L devam ser considerados clinicamente relevantes. A escolha do tratamento também deve depender da presença de sinais e sintomas clínicos compatíveis com hipotireoidismo, bem como comorbidades concomitantes e adesão do paciente. No entanto, vários dados da literatura alertam o clínico para ser extremamente cauteloso no tratamento de pacientes mais velhos, especialmente os idosos longevos (> 80 anos).

Em conclusão, no manejo clínico dos idosos com HAS, não apenas os valores de corte do TSH precisam ser considerados, mas também a presença de uma doença

tireoidiana real, bem como comorbidades crônicas e fragilidade, devem ser levados em consideração. Boas práticas clínicas implicam a prescrição de L-T4 de forma casuística, cuidadosamente equilibrada pelo risco de sobretratamento (por exemplo, ingestão excessiva do medicamento como resultado de erros na administração, sem titulação adequada da dosagem no início de tratamento, *etc*). Em qualquer caso, a dosagem de L-T4 deve ser titulada a partir de $\sim 0,3$ a $0,4 \mu\text{g/kg/d}$, com incrementos de 10% a 15% após 6 a 8 semanas, se necessário, e o valor alvo ideal de TSH deve ser $\sim 2,5$ a $3,5 \text{ mUI/l}$.