

Dhiãnah Santini de Oliveira Chachamovitz

NÍVEIS BAIXOS DE TSH EM UMA POPULAÇÃO IDOSA SAUDÁVEL:

AVALIAÇÃO DA CAPACIDADE
CARDIOPULMONAR, QUALIDADE DE VIDA,
COGNIÇÃO E DEPRESSÃO



2021

Dhiãnah Santini de Oliveira Chachamovitz

NÍVEIS BAIXOS DE TSH EM UMA POPULAÇÃO IDOSA SAUDÁVEL:

AVALIAÇÃO DA CAPACIDADE
CARDIOPULMONAR, QUALIDADE DE VIDA,
COGNIÇÃO E DEPRESSÃO



2021

2021 by Editora e-Publicar
Copyright © Editora e-Publicar
Copyright do Texto © 2021 Os autores
Copyright da Edição © 2021 Editora e-Publicar
Direitos para esta edição cedidos à Editora e-Publicar pelas autoras.

Editora Chefe

Patrícia Gonçalves de Freitas

Editor

Roger Goulart Mello

Diagramação

Dandara Goulart Mello

Roger Goulart Mello

Projeto gráfico e Edição de Arte

Patrícia Gonçalves de Freitas

Revisão

Os autores

Todo o conteúdo do livro, dados, informações e correções são de responsabilidade exclusiva dos autores. O download e compartilhamento da obra são permitidos desde que os créditos sejam devidamente atribuídos aos autores. É vedada a realização de alterações na obra, assim como sua utilização para fins comerciais.

A Editora e-Publicar não se responsabiliza por eventuais mudanças ocorridas nos endereços convencionais ou eletrônicos citados nesta obra.

Conselho Editorial

Alessandra Dale Giacomini Terra – Universidade Federal Fluminense

Andréa Cristina Marques de Araújo – Universidade Fernando Pessoa

Andrelize Schabo Ferreira de Assis – Universidade Federal de Rondônia

Bianca Gabriely Ferreira Silva – Universidade Federal de Pernambuco

Cristiana Barcelos da Silva – Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro

Cristiane Elisa Ribas Batista – Universidade Federal de Santa Catarina

Daniel Ordane da Costa Vale – Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais

Danyelle Andrade Mota – Universidade Tiradentes

Dayanne Tomaz Casimiro da Silva - Universidade Federal de Pernambuco

Diogo Luiz Lima Augusto – Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro

Elis Regina Barbosa Angelo – Pontifícia Universidade Católica de São Paulo

Ernane Rosa Martins - Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Goiás

Ezequiel Martins Ferreira – Universidade Federal de Goiás



2021

Fábio Pereira Cerdera – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Francisco Oricelio da Silva Brindeiro – Universidade Estadual do Ceará
Glaucio Martins da Silva Bandeira – Universidade Federal Fluminense
Helio Fernando Lobo Nogueira da Gama - Universidade Estadual De Santa Cruz
Inaldo Kley do Nascimento Moraes – Universidade CEUMA
João Paulo Hergesel - Pontifícia Universidade Católica de Campinas
Jose Henrique de Lacerda Furtado – Instituto Federal do Rio de Janeiro
Jordany Gomes da Silva – Universidade Federal de Pernambuco
Jucilene Oliveira de Sousa – Universidade Estadual de Campinas
Luana Lima Guimarães – Universidade Federal do Ceará
Luma Mirely de Souza Brandão – Universidade Tiradentes
Mateus Dias Antunes – Universidade de São Paulo
Milson dos Santos Barbosa – Universidade Tiradentes
Naiola Paiva de Miranda - Universidade Federal do Ceará
Rafael Leal da Silva – Universidade Federal do Rio Grande do Norte
Rita Rodrigues de Souza - Universidade Estadual Paulista
Willian Douglas Guilherme - Universidade Federal do Tocantins

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
(eDOC BRASIL, Belo Horizonte/MG)

C431n Chachamovitz, Dhiãnah Santini de Oliveira, 1978-.
Níveis baixos de TSH em uma população idosa saudável [livro eletrônico] : avaliação da capacidade cardiopulmonar, qualidade de vida, cognição e depressão / Dhiãnah Santini de Oliveira Chachamovitz. – Rio de Janeiro, RJ: e-Publicar, 2021.

Formato: PDF

Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader

Modo de acesso: World Wide Web

Inclui bibliografia

ISBN 978-65-89950-35-6

DOI 10.47402/ed.ep.b20216510356

1. Endocrinologia. 2. Medicina. 3. Idosos – Qualidade de vida. I.Título.
CDD 616.4

Elaborado por Maurício Amormino Júnior – CRB6/2422

Editora e-Publicar

Rio de Janeiro – RJ – Brasil
contato@editorapublicar.com.br
www.editorapublicar.com.br



2021

LISTA DE TABELAS E FIGURAS

Tabela 1- Valores de Referência de TSH por faixa etária (critérios atuais)

Tabela 2: Categoria de hipertireoidismo subclínico de acordo com a severidade

Tabela 3: Etiologia e diagnóstico diferencial do hipertireoidismo subclínico

Tabela 4 – Estudos recentes que avaliaram o TSH na faixa inferior normal de referência

Figura 1 – Fluxograma do 1º artigo (sobre Trabalho no 1, em Resultados I, no corpo da Tese). Como se originou os pacientes (fase seccional e prospectiva)

Figura 2 – Fluxograma do 2º artigo (sobre Trabalho no 2, em Resultados II, no corpo da Tese). Como se originou os pacientes para a fase seccional do 2º. Artigo, para depois seguirem para a fase longitudinal na descrito na Figura 3

Figura 3 – Fluxograma do 2º artigo (sobre Trabalho no 2, em Resultados II, no corpo da Tese). Desenvolvimento da fase seccional e longitudinal após inclusão dos 293 pacientes, cuja origem está explicada na Figura 2

Figura 4 – Fluxograma do Trabalho No 3

LISTA DE ABREVIATURAS

CEP – Comissão Nacional de Ética em Pesquisa

FA – Fibrilação Atrial

FC – Frequência Cardíaca

HUCFF – Hospital Universitário Clementino Fraga Filho

IC – Intervalo de Confiança

T3L – Triiodotiroxina Livre

T4L – Tiroxina Livre

TCLE – Termo De Consentimento Livre Esclarecido

TCPE – Teste Cardiopulmonar de Esforço

TSH – Hormônio Estimulante da Tireóide

TT3 – Triiodotiroxina Total

UFRJ - Universidade Federal do Rio de Janeiro

VCO₂ – Produção de dióxido de carbono relativo

VE – Ventilação Minuto

VO₂ – Consumo de Oxigênio

SUMÁRIO

| | |
|---|----|
| INTRODUÇÃO | 08 |
| OBJETIVOS..... | 11 |
| APRESENTAÇÃO | 12 |
| REVISÃO DE LITERATURA | 21 |
| CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS | 33 |
| CONCLUSÕES..... | 40 |
| REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... | 42 |


INTRODUÇÃO

A população mundial está envelhecendo e com isso, o interesse em estudar a associação entre as disfunções tireoidianas e o processo de envelhecimento tem se tornando objeto de interesse científico [1]. Os níveis séricos de hormônio estimulante da tireóide (TSH) encontram-se elevados na população idosa e está positivamente relacionado com o aumento da idade [2-3]. A curva de distribuição dos valores de TSH nessa população encontra-se desviada para a direita, mesmo em indivíduos saudáveis, sem marcadores de autoimunidade [4-5], sugerindo que a elevação do TSH é parte de um processo fisiológico relacionado ao envelhecimento, tais como uma alteração no ponto de ajuste do TSH (*set-point* individual) ou presença de bioatividade reduzida do TSH; e não necessariamente doença tireoidiana silenciosa [2,3,6]. Além disso, recentemente foram estabelecidos para os idosos, novos valores de referência para as concentrações normais de TSH, estratificados por cada faixa etária específica [7]. Como consequência, isso traz impacto no diagnóstico do hipotireoidismo subclínico em idosos, e obviamente, reflete também em possíveis mudanças na decisão terapêutica, pois um valor de TSH que antes era considerado alto e talvez passível de tratamento, passa a ser considerado normal de acordo com a nova referência de TSH, por faixa etária específica.

Vale ressaltar, porém, que não observamos estudos recentes avaliando ou questionando o limite inferior do TSH, a ser considerado normal nas diversas faixas etárias de idosos. Esse questionamento, impactaria então, no diagnóstico de hipertireoidismo subclínico por faixa etária, algo que poderia ser considerado importante e relevante por estar associado a um risco potencialmente maior de morbimortalidade [8] quando comparada à hipofunção tireoidiana nos idosos. Resumindo, é potencialmente mais arriscado, do ponto de vista cardiovascular, para um idoso estar em hipertireoidismo subclínico do que em hipotireoidismo subclínico.

Os níveis séricos elevados de TSH parecem estar associados com melhor sobrevida e mobilidade em indivíduos com > 85 anos, em comparação com aqueles da mesma idade, mas com TSH no intervalo de referência [9-11].

Fora os dados descritos acima, foi recentemente demonstrado e proposto, em estudos populacionais, uma associação entre baixos níveis de TSH séricos (< 1.0 µIU/mL), mesmo dentro faixa normal de referência, e desfechos negativos, como:




sintomas depressivos [12], comprometimento cognitivo [13] e fraturas de quadril [14]. Isso dá embasamento para o interesse em estudar justamente essa faixa inferior normal de TSH, acreditando que, os idosos com TSH nesse limite inferior de normalidade, poderiam ter piores desfechos clínicos e se comportarem como pacientes com hipertireoidismo subclínico.

Como mencionado, idosos com níveis de TSH elevados, têm mostrado melhores desfechos, especialmente em relação à funcionalidade, que aqueles com níveis séricos de TSH na faixa "normal" [9-11]. Em um estudo envolvendo 2290 indivíduos idosos, Simonsick et al. [10] mostraram que um nível de TSH ligeiramente elevado foi associado com uma ligeira vantagem funcional, além de menor declínio ao longo do tempo. Outro estudo prospectivo observacional importante, com 599 indivíduos, seguidos por 4 anos, mostraram que, aqueles com mais de 85 anos de idade e níveis de TSH "anormalmente" altos, não pioraram em relação às habilidades funcionais na vida diária, sintomas depressivos ou queda na função cognitiva, e tiveram uma vida útil mais prolongada em comparação com os indivíduos eutireoideos [11].

A hipótese do presente estudo é que muitos desses resultados possam ser devidos à inclusão de indivíduos com hipertireoidismo subclínico no grupo de indivíduos com níveis séricos de TSH considerados "normais". Questionamos se aqueles idosos com níveis de TSH perto do limite inferior da normalidade não poderiam ter piores desfechos, como aqueles idosos com hipertireoidismo subclínico grau 1 com TSH entre 0.1 – 0.4 $\mu\text{IU/mL}$. Será que o paciente com TSH de 0.6 $\mu\text{IU/mL}$, por exemplo, não se comportaria pior, em vários aspectos da vida e/ou clínicos, como aqueles com TSH de 0.39 $\mu\text{IU/mL}$?

Como o “normal” e esperado para o idoso seria ter um TSH mais elevado, será que o ponto de corte do limite inferior da referência não deveria ser modificado, ou no mínimo, questionado? Essas foram algumas questões que justificaram o presente estudo, numa faixa específica de TSH (o limite inferior da normalidade: 0.4-1.0 $\mu\text{IU/mL}$) em idosos.

Sobre os desfechos, o hipertireoidismo subclínico em idosos, aumenta o risco de fibrilação atrial (FA) e doença cardiovascular [15-16]. No que diz respeito à população adulta, o hipertireoidismo subclínico pode estar associado com piores respostas funcionais e hemodinâmicas durante o teste de esforço cardiopulmonar, incluindo: alcance prematuro do limiar anaeróbio; aumento da frequência cardíaca (FC); valores



mais baixos de consumo de oxigênio relativo de pico (VO_2), produção de dióxido de carbono relativo (VCO_2) e ventilação minuto (VE); incompetência cronotrópica; e atenuada recuperação da frequência cardíaca (FC) e pressão arterial imediatamente após o exercício [17].

Além de diminuição da capacidade física para o exercício, os indivíduos com hipertireoidismo subclínico podem experimentar sintomas que afetam a qualidade de vida [18-20], além da redução da função muscular dos membros superiores, da massa muscular do meio da circunferência da coxa e aumento da fadiga [20,21].

O mais recente *guideline* sobre tratamento de hipertireoidismo subclínico (2015, *European Thyroid Association*), recomenda inclusive, considerar tratamento nos pacientes idosos ≥ 65 anos com níveis de TSH 0.1 – 0.39 (hipertireoidismo subclínico grau1) devido seu elevado risco de fibrilação atrial (FA) [8].

Com base nesses dados, a presente tese de doutorado, que gerou diferentes publicações, dependendo do desfecho e subgrupo de pacientes utilizados, tem como seguintes pontos de questionamentos, que nortearam o desenvolvimento das nossas perguntas a serem desenvolvidas na Tese, sintetizadas na abaixo:

[P] - Pacientes ou sujeito de estudo: idosos ≥ 65 anos com TSH na faixa inferior da normalidade (TSH 0.4 - 0.9 μ IU/mL);

[I] – Intervenção: Terapia com metimazol para elevar o TSH no sujeito com TSH normal-baixo (0.4 - 0.9 μ IU/mL) para > 2.5 μ IU/mL;

[C] – Comparador ou controle: pacientes idosos com TSH normal-alto (TSH 1.0 - 5.8/6.7 unidade) – limite superior dependendo da idade, 60-79 anos/ >80 anos, respectivamente)

[O] – *Outcomes* ou desfechos avaliados: capacidade cardiopulmonar no pico do esforço, qualidade de vida, sintomas depressivos e cognição.

OBJETIVOS

1. Avaliar as diferenças na capacidade cardiopulmonar no pico do exercício, na qualidade de vida, nos sintomas depressivos e cognição nos diferentes níveis de TSH sérico ($< 1.0 \mu\text{IU/mL}$ e $\geq 1.0 \mu\text{IU/mL}$), ambos dentro da faixa de referência de normalidade para a idade, numa população de idosos com 65 anos ou mais.
2. Avaliar prospectivamente, se a elevação do TSH sérico para a metade superior da faixa de referência de normalidade, através do uso de droga antitireoidiana, para aqueles idosos sem comorbidades, e com o TSH inicial no limite inferior da normalidade (TSH de 0.4 a 0.9 $\mu\text{IU/mL}$), está associada a mudanças na capacidade cardiopulmonar no pico do exercício e qualidade de vida.
3. Avaliar prospectivamente, se nos pacientes idosos sem demência, com TSH normal-baixo ($< 1.0 \mu\text{IU/mL}$), o uso do metimazol, com o objetivo de elevar os níveis de TSH sérico para o limite superior da faixa de referencia de normalidade, tem impacto positivo na função cognitiva e/ou sintomas depressivos.

APRESENTAÇÃO

Nesta tese de doutorado apresentamos, em acordo com as normas do programa de Pós-graduação em Endocrinologia de Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro, 3 artigos completos em inglês submetidos a revistas científicas nacionais e internacionais indexadas e de impacto (1 publicado [Artigo 1 na Tese]; 1 submetido e aprovado para revisão com recomendações [Artigo 2 na Tese] e 1 submetido, aguardando parecer [trabalho no.3, em Anexo 1]) além de um artigo de revisão (Anexo 2). Alguns desses artigos estão no corpo da tese e outros em anexos, conforme descrito ao longo da apresentação da presente tese. Todos abordaram os valores de TSH nos idosos, e foram originados inicialmente a partir de uma linha de pesquisa intitulada “*Disfunção tireoidiana subclínica – avaliação clínica, laboratorial, cardiovascular e psiquiátrica*”.

Posteriormente, seguiu-se o projeto “*Avaliação cardiopulmonar em idosos com diferentes níveis de TSH*”, para responder aos objetivos da presente tese, o qual foi devidamente registrado e aprovado na Comissão Nacional de Ética em Pesquisa, sob Protocolo de Pesquisa no. 040/11 – CEP. A pesquisa teve apoio financeiro de agências de fomento, como a Fundação de Apoio à Pesquisa no Estado de Janeiro, FAPERJ, bem como foi apoiada com bolsa do CNPq nos primeiros 2 anos do curso de doutorado. Todos os estudos foram conduzidos no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro (HUCFF/ UFRJ), de acordo com as normas de boas práticas clínicas.

Os trabalhos científicos que respondem aos objetivos da tese são:

1. “Does Low Serum TSH Within The Normal Range Have Negative Impact On Physical Exercise Capacity and Quality of Life of Healthy Elderly People?”

Dhiãnah Santini de Oliveira Chachamovitz; Patrícia dos Santos Vigário; Rafael Cavalcante Carvalho; Diego Henrique da Silva Silvestre; Ana Eduarda Vieira Moerbeck; Mariana Guimarães Soffientini; Érika Luciana Gomes Luna; Clara Werner Rosemberg; Míriam Raquel Meira Mainenti; Mário Vaisman; Patricia de Fátima dos Santos Teixeira.

- Publicado *on line*: “Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia” (*Arq Bras Endocrinol Metab* 2015; DOI: 10.1590/2359-3997000000079)

- Trabalho No 01/ Sessão de RESULTADOS I.

2. “Does low-normal serum TSH level adversely impact cognition in elderly adults and might methimazole therapy improve outcomes?”

Dhiãnah Santini de Oliveira Chachamovitz; Patrícia dos Santos Vigário; Silvana Oliveira e Silva; Letícia B. B. Mello Teixeira; Michele Lopes Fagundes; Mário Vaisman; Patrícia de Fátima dos Santos Teixeira.

- Aceito para revisão, com recomendações no “Endocrine Journal”.

- Manuscrito (ID EJ15-0458).


- Resposta dos revisores favorável em 05 de outubro de 2015 (re-submetido, com as devidas solicitações, aos revisores em 05 de novembro de 2015).

- Trabalho No 02/ Sessão de RESULTADOS II.

Tais manuscritos (Trabalhos 1 e 2) compõem a sessão de RESULTADOS, como corpo da presente tese de doutorado por referirem-se diretamente aos objetivos da presente tese.

A ideia sobre a presente tese surgiu, após diversas publicações sobre valores maiores para o limite superior de TSH no idoso, e a associação deste com menor mortalidade, desfechos cardiovasculares entre outros, nos idosos. E ainda, após a consideração do novo ponto de corte para o limite superior de normalidade, ou seja, valores de TSH mais altos como normalidade para essa faixa etária.

Nos perguntamos, então, se não deveríamos também questionar o limite inferior de normalidade para o TSH no idoso. Ou seja, se na curva de normalidade do TSH, que estaria desviada para a direita no idoso, o que antes era considerado como hipotireoidismo subclínico, passa a ser considerado normal, não deveríamos, então rever o limite inferior? Será que aqueles pacientes que estariam com TSH no limite inferior,




muito próximos de 0,4 μ IU/mL, e consequentemente do hipertireoidismo subclínico grau 1, não se comportariam como pacientes com hipertireoidismo subclínico, e poderiam ter piores desfechos e risco cardiovascular?

Apostamos então, na ideia de que deveríamos avaliar a condição cardíaca nessa população. E como seria muito difícil e demorado para uma tese de doutorado acompanhar desfecho cardiovascular maior, como morte cardiovascular, acidente vascular cerebral, infarto agudo do miocárdio e mortalidade geral, pensamos em usar um teste objetivo, que é o Teste Cardiopulmonar de Esforço (TCPE), o qual poderia avaliar vários parâmetros clínicos cardiopulmonares, inclusive doença cardíaca isquêmica. Além disso, aproveitamos para avaliar outros parâmetros que gerariam uma fonte de dados maior, e futuras análises, como avaliação da qualidade de vida, cognição e sintomas depressivos por meio de questionários próprios, cujos dados originaram o segundo (Resultados II na Tese) e terceiro (Anexo 2) artigos.

Os artigos anexados à presente tese relacionam-se também aos níveis de TSH no idoso, porém focam no limite superior. Por esse motivo, tais artigos (o terceiro artigo [anexo 1] e o artigo de revisão [anexo 2]) não encontram-se expostos na sessão de resultados, mas podem ser acessados entre os anexos da tese.

Nossa hipótese parte do princípio de que, se o valor de TSH médio e o limite superior de normalidade do TSH nos idosos são mais elevados que nos adultos, e esses valores de referência foram recentemente modificados, será que os valores inferiores do seu limite de referência, então, não deveriam ser questionados e avaliados? Será que existe o risco do paciente ser erradamente diagnosticado como eutireoídiano com TSH nessa faixa inferior, na verdade, ser um hipertireoidismo subclínico assintomático e ficar assim exposto por longo tempo, a um risco cardiovascular maior e possíveis comorbidades relacionadas?

O primeiro desfecho a ser estudado foi a capacidade cardiopulmonar no esforço. Para responder tais perguntas relacionadas, buscamos ativamente na população geral, voluntários “saudáveis”, ou seja, idosos com TSH normal, especialmente aqueles com TSH sérico próximo do limite inferior do normal, mas sem doença tireoídiana, e que não tivessem nenhuma condição que pudesse interferir na capacidade cardíaca e pulmonar, como uso de betabloqueador, diabetes mellitus, doença pulmonar ou doença cardiovascular existente. Também foram critérios de exclusão: uso de qualquer medicação que interferisse nos hormônios tireoídianos, ou condições que impedissem a



realização do TCPE, como doenças osteomusculares e articulares (ver critérios de inclusão/exclusão no 1º. parágrafo da página 3 do Trabalho 1) Nessa busca de captação ativa de idosos sem comorbidades ou não-frágeis, conseguimos inicialmente 98 pacientes, que assinaram o termo de consentimento livre esclarecido (TCLE). Um subgrupo de pacientes com TSH $<1,0 \mu\text{IU/mL}$ foi encaminhado para estudo prospectivo com uso de metimazol, com objetivo de elevar o nível de TSH para limite superior da faixa da normalidade. A descrição em fluxograma de onde se originaram os pacientes e das fases do estudo (seccional e prospectiva estão dispostas na figura 1).

Nesse estudo prospectivo, o uso do metimazol no paciente com TSH no limite inferior da normalidade não impactou a capacidade cardiopulmonar de esforço, nem a qualidade de vida. Ressalta-se porém, que a ausência do grupo controle foi uma limitação detectada, e por esse motivo, optamos por aumentar a abrangência de nossa população de estudo com inclusão de mais pacientes para compor um grupo controle. Tal seleção ocorreu a partir de uma coorte de idosos eutireoidianos provenientes do ambulatório de geriatria do HUCFF ($n=204$), mas sem condição ou doença que pudesse interferir com as dosagens dos hormônios tireoidianos. O objetivo aqui então, foi avaliar sintomas depressivos e demência, e sua associação com os níveis inferiores de TSH. Posteriormente, após a exclusão de todos os idosos com demência, o objetivo foi, comparar os idosos com TSH $< 1.0 \mu\text{IU/mL}$ não tratados ao longo do tempo, com aqueles com TSH $>1.0 \mu\text{IU/mL}$ e também com aquele grupo que usou metimazol (grupo com TSH baixo, originado do manuscrito no. 1, em Resultados I). Esses resultados originaram, então, o segundo artigo do corpo de resultados (II) dessa tese .

Muito pouco se tem na literatura estudando o limite inferior de TSH ($0.4-0.9 \mu\text{IU/mL}$) nos idosos. Alguns poucos trabalhos estudaram recentemente a associação entre TSH $< 1.0 \mu\text{IU/mL}$, mas dentro do normal, em idosos e desfechos, como fratura de quadril [14], cognição [58,44], depressão [12], mortalidade e fibrilação atrial [15,16], porém nenhum em sua metodologia faz intervenção terapêutica. Mas, foi baseando-se nesses dados [12,14,44,58], que justificamos a utilização de avaliar o ponto de corte de TSH inferior a $1.0 \mu\text{IU/mL}$, e não outro valor, por exemplo.

A originalidade e o valor dos nossos estudos consistem em:

- ser a primeira vez que, além de fazer uma avaliação cardíaca mais completa, em idosos não-frágeis ou sem comorbidades maiores, tentou-se evitar qualquer fator de confundimento nos valores de TSH, pelos seus critérios de exclusão mais rígidos;

- ser o primeiro estudo intervencionista, prospectivo, usando terapia com metimazol, com o único intuito de elevar o TSH da faixa inferior-normal para a faixa superior-normal, e avaliar se, após um período (média de 11 meses) observaríamos mudanças nos parâmetros avaliados.

Acreditamos, dessa forma, criar ideias e espaços para outras pesquisas nesse subgrupo de pacientes, que precisam ser melhor investigadas.


O terceiro artigo em inglês (Anexo 1), apresentado, apesar de não fazer parte do corpo de resultados da tese, é:

3. “Subclinical hypothyroidism is not associated with depressive symptoms or *dementia* among elderly people, even adopting age-specific reference ranges for serum TSH”. Dhiãnah Santini de Oliveira Chachamovitz; Patrícia dos Santos Vigário; Silvana Oliveira e Silva; Mário Vaisman; Patrícia de Fátima dos Santos Teixeira. Manuscrito submetido para “Aging and Mental Health”. (Anexo 1, Manuscrito No 03).

Este último manuscrito (Anexo 1) surgiu da ideia de que em paralelo aos estudos do limite inferior de TSH no idoso, deveríamos abordar também o extremo superior, já que o que considerávamos, há pouco tempo atrás, como sendo hipotireoidismo no idoso (antes de surgir os novos valores de referência de TSH por faixa etária), na verdade, hoje são reconhecidos, muitos deles, como eutireoidianos com TSH no limite superior da normalidade. Então, vimos a necessidade de reexplorar muitos dados de pacientes, sobre o novo critério diagnóstico de definição de hipotireoidismo subclínico por faixa etária, apesar do objetivo primário da tese ser o limite inferior do TSH no idoso, e não o superior.

Nos perguntamos se, uma vez que uma determinada faixa de pacientes, antes considerados em hipotireoidismo subclínico e hoje, pelo novo critério, seriam reconhecidos como normais, se todos os dados de literatura, avaliando desfechos e associações, que tínhamos com os idosos sob o antigo critério de hipotireoidismo subclínico, não deveriam então, ser reconsiderados. Por conta disso, resolvemos avaliar então, se ao usarmos o novo critério de hipotireoidismo subclínico e compararmos com o antigo, se teríamos resultados diferentes em termos de associação com doenças.

Para esse terceiro trabalho, juntamos os dados dos pacientes saudáveis que originou o artigo principal da tese (n=89), mais o banco de dados da coorte



ambulatorial, incluindo não somente os pacientes com TSH normal (n=224) mas também aqueles com hipotireoidismo subclínico pelos critérios atuais para faixa etária (n=10), conforme descritos na Figura 4. O resultado foi um banco de 324 idosos para avaliar a associação entre demência, depressão e hipertireoidismo subclínico (pelos critérios novos).

O fluxograma sobre como foram originando-se as amostras de pacientes para esses três manuscritos acima citados, estão descritos nas figuras de 1 a 4 ao final dessa apresentação.

Ao longo do desenvolvimento do trabalho de Doutorado, na mesma linha de estudo e explorando o extremos do TSH no idoso, surgiu a oportunidade de escrever e publicar, junto com a minha orientadora, um artigo de Revisão sobre Hipotireoidismo no Idoso, intitulado:

- “Tratamento do Hipotireoidismo no idoso”. Patrícia de Fátima dos Santos Teixeira; Dhiãnah Santini de Oliveira Chachamovitz. “
 - *Jornal Brasileiro de Medicina*” (*J. Bras. Med*; 102 (3), julho 2014; Base de dados : LILACS).
 - Anexo 2, Manuscrito No 04

E um capítulo de livro sobre Diagnóstico diferencial do TSH elevado:

- *Hormônio Estimulante da Tireoide Elevado: Diagnóstico Diferencial*. Dhiãnah Santini de Oliveira Chachamovitz; Nathalie Anne de Oliveira e Silva de Moraes; Patrícia De Fátima Dos Santos Teixeira.
 - Capítulo do livro “PROENDÓCRINO”, 2014, ciclo 6, volume 4, pp 9 – 53.
 - Anexo 3, Trabalho No 05

Parte dos resultados obtidos ao longo do desenvolvimento do Doutorado foram apresentados em 2 congressos de grande relevância na área de Tireoide:

1. Apresentado na modalidade "Comunicação oral - Prêmio Jovem

Cientista - Finalistas III – Clínico ", no "XVI Encontro Brasileiro de Tireóide" ocorrido de 01 a 03 de maio de 2014 no Centro de Convenções Frei Caneca em São Paulo/SP. Entitulado: “Capacidade Cardiopulmonar no pico do esforço em diferentes faixas de TSH e seu efeito após o uso Metimazol em idosos saudáveis”. Autores: Dhiãnah Santini de Oliveira Chachamovitz; Patrícia Vigário dos Santos; Rafael Cavalcanti Carvalho; Diego Henrique da Silva; Ana Eduarda Vieira Moerbeck; Mariana Guimarães Soffientini; Clara Werner Rosemberg; Míriam Raquel Meira Mainenti; Mário Vaisman; Patricia de Fátima dos Santos Teixeira. (Anexo 4, Trabalho No 06).

2. Apresentado como Poster no. 556, durante o *15th International Thyroid Congress*, em Orlando, Flórida, U.S.A., 18 – 23 outubro, 2015. Entitulado: “Does Low Serum TSH Within The Normal Range Have Negative Impact On Quality Of Life Of Healthy Elderly People?” Autores: Dhiãnah Santini de Oliveira Chachamovitz; Patrícia dos Santos Vigário; Ana Eduarda Vieira Moerbeck; Mariana Guimarães Soffientini; Clara Werner Rosemberg; Érika Luciana Gomes Luna; Mário Vaisman; Patricia de Fátima dos Santos Teixeira. (Anexo 5, Trabalho No 07).

3. Apresentado por Patricia de Fátima dos Santos Teixeira, como *SHORT ORAL COMMUNICATION e poster no. 472*, durante o *15th International Thyroid Congress*, em Orlando, Flórida, U.S.A., 18 – 23 outubro, 2015. Entitulado: “Longitudinal Evaluation Of A Geriatric Population - Relationship Between Depressive Symptoms And Subclinical Hypothyroidism Defined By Age-Adjusted Criteria For Serum TSH”. Autores: Letícia B. Teixeira; M.L. Nascimento; M. Aroeira; Dhiãnah Santini de Oliveira Chachamovitz; Mário Vaisman; C. Paixão Junior; Patricia de Fátima dos Santos Teixeira. (Anexo 6, Trabalho No 08).

Uma revisão mais ampla dos temas e um detalhamento da metodologia é apresentado antes da exposição dos manuscritos.

Posteriormente são expostas as considerações finais sobre o tema e as conclusões da presente Tese de Doutorado.

Fluxograma dos estudos e participantes

Figura 1 – Fluxograma do 1º Artigo (Trabalho no. 1). Como se originou os pacientes (fase seccional e prospectiva)

Trabalho no 1 – 1o. Artigo (Resultados I – Tese)

Busca ativa na população para captação de idosos voluntários sem comorbidades (≥65 anos) de ambos os gêneros

Idosos voluntários (≥65 anos) . Todos eutireoidianos segundo referência para idade [7]

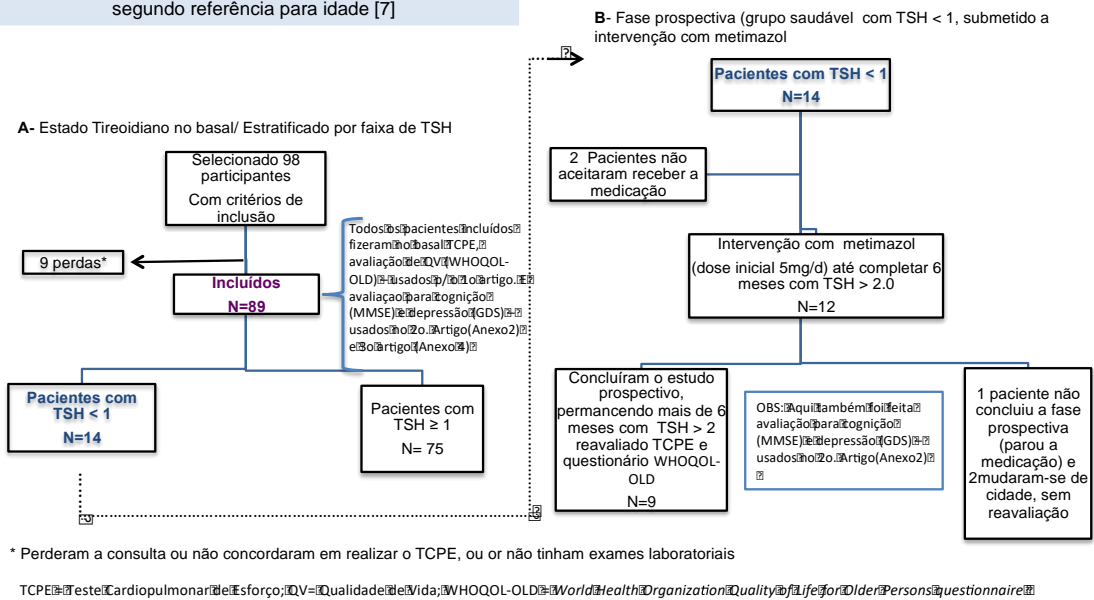


Figura 2 – Fluxograma do 2º Artigo (Trabalho no. 2). Como se originou os pacientes para a fase seccional do 2º. Artigo, para depois seguirem para a fase longitudinal descrita na Figura 3

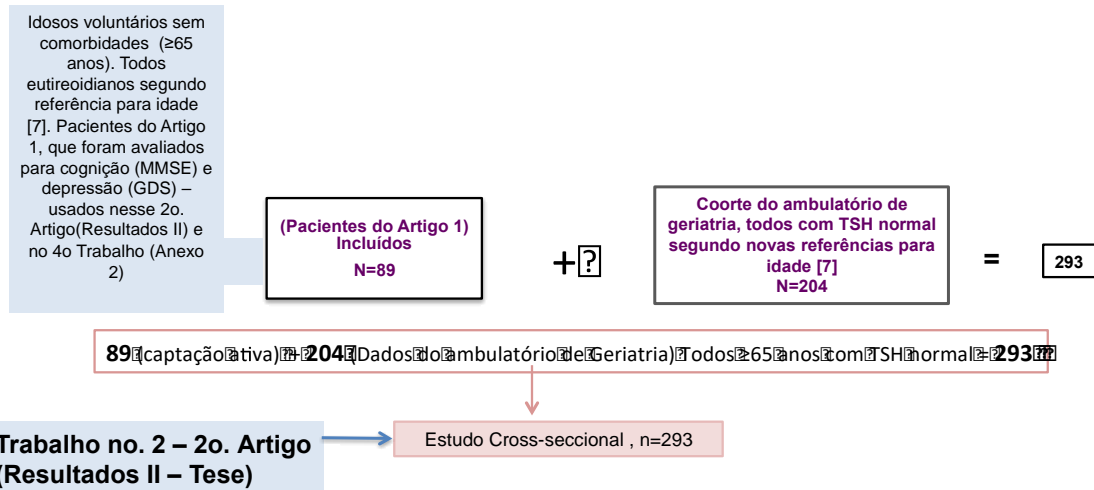


Figura 3 – Fluxograma do 2º Artigo (Trabalho no 2). Desenvolvimento da fase seccional e longitudinal após inclusão dos 293 pacientes. A sua origem está explicada na Figura 2

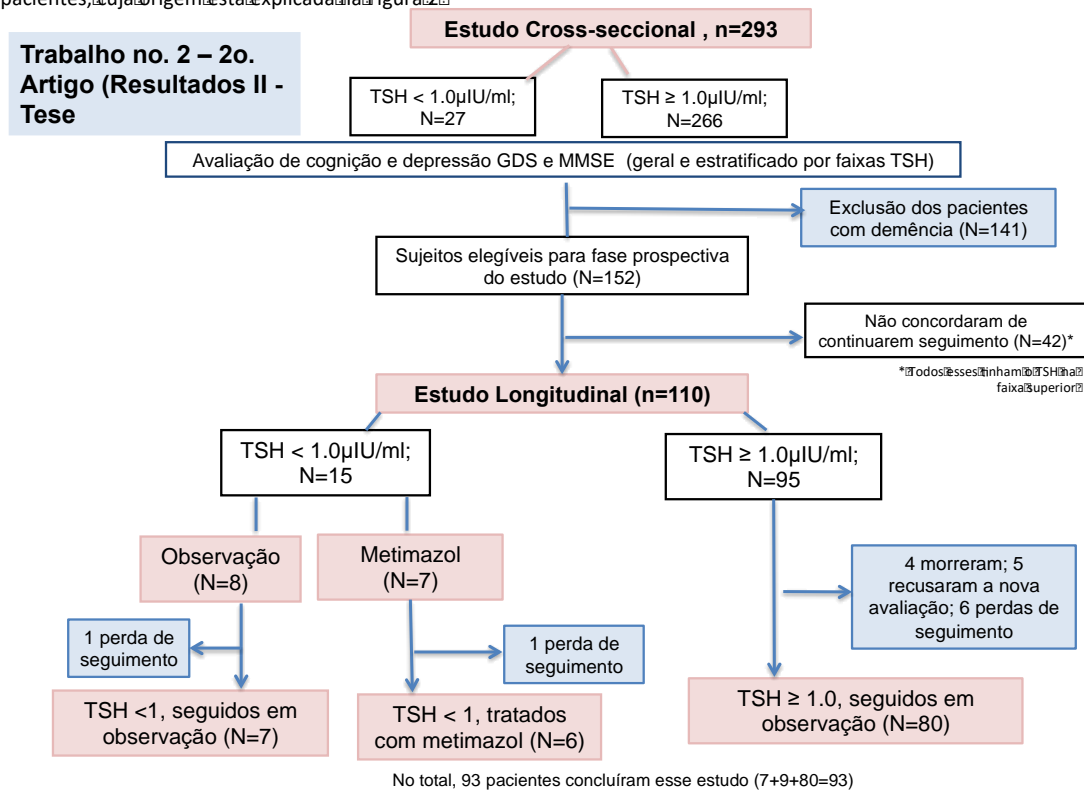
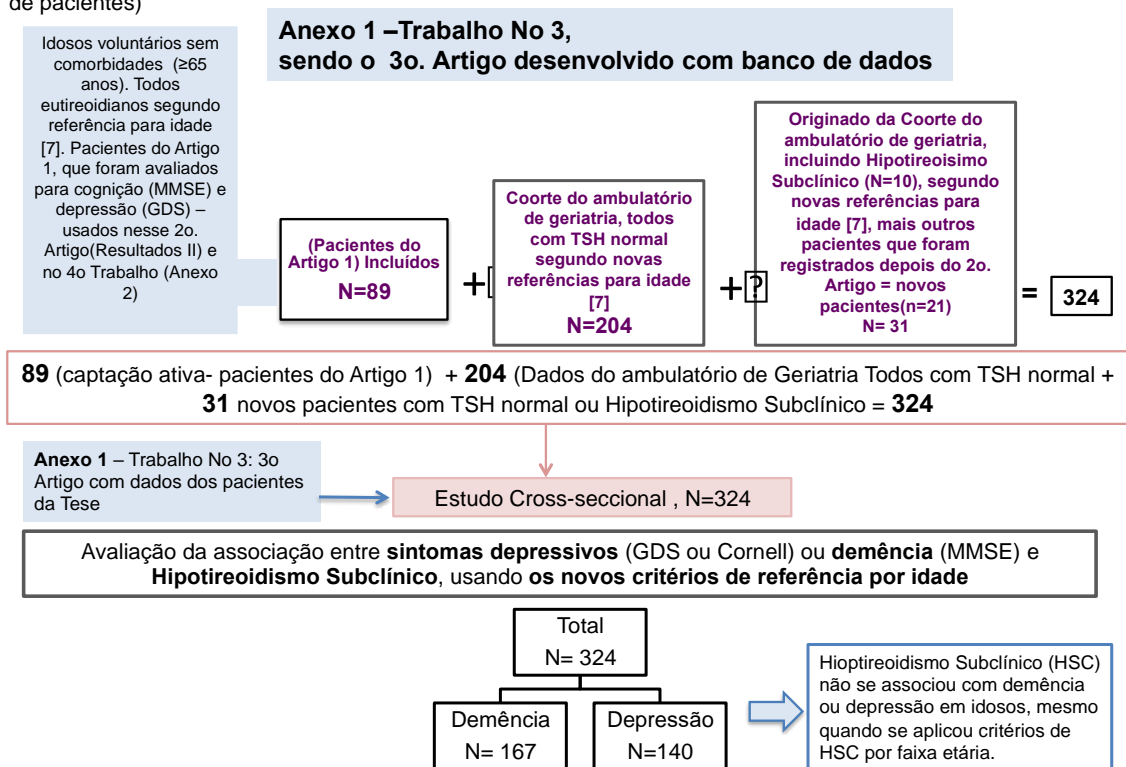


Figura 4 – Fluxograma do Trabalho No 3 (Anexo 1) (O trabalho no No 3 [Anexo 3] foi uma revisão sobre Hipotireoidismo Subclínico no Idoso e não tem fluxograma de pacientes)



REVISÃO DE LITERATURA

TSH normal no idoso

Os níveis séricos de TSH encontram-se elevados na população idosa saudável sem doença autoimune, com sua curva de distribuição normal tendendo a direita. Os valores estão positivamente relacionados com a idade e longevidade [2,3,4,5,22]. Sendo assim, a elevação do TSH nos idosos sugere fazer parte do processo fisiológico natural do envelhecimento, podendo ser explicado, em parte, como uma adaptação metabólica do envelhecimento, modificações no ponto de ajuste hipotalâmico do TSH ou redução do TSH bioativo, e não doença tireoidiana [2,3,6].

A análise dos dados do NHANES III, de Surks e Hollowell, já sugeriam que faixas de referência idade-específica de TSH fossem consideradas quando se avaliassem parâmetros tireoidianos em idosos [23]. Esses autores demonstraram que o percentil 97.5 de TSH para pessoas entre 20-39 anos é de 3.6 $\mu\text{IU/mL}$, já na população idosa, esses valores se elevam para 5.9 $\mu\text{IU/mL}$ (entre 70-79 anos) e para 7.5 $\mu\text{IU/mL}$ naquelas com 80 anos ou mais [3]. De acordo com essas análises, 70% dos idosos com 65 anos ou mais de idade, que poderiam ser classificados como tendo hipotireoidismo subclínico, isto é, com TSH maior que 4.5 $\mu\text{IU/mL}$ pelos valores de referência clássicos, na verdade, estariam dentro da sua faixa de referência de TSH específica para idade [23].

De acordo com o ponto de corte utilizado como referência para o TSH, a prevalência de hipotireoidismo subclínico nos idosos obviamente muda. Assim, definir e ajustar o valor de referência superior de TSH nos idosos tem importantes implicações para o diagnóstico de disfunção tireoidiana, bem como para questões de rastreamento, avaliação da associação com comorbidades, especialmente risco cardiovascular e definição da necessidade ou não de tratamento [24]. Baseado-se nesses dados, fica clara a importância de se adotar valores de referência idade-específica ao se reportar sobre parâmetros tireoidianos no idoso.

Em acordo com esses dados, um estudo brasileiro com 1200 pacientes, sugeriu, recentemente, que a faixa de referência superior tradicionalmente usada para o diagnóstico de hipotireoidismo estaria superestimando a prevalência de hipotireoidismo subclínico nos idosos. Sendo proposto então, novos valores de normalidade de TSH

específicos para a idade, que passaram então, a serem adotados nos dias atuais para prática clínica [7].

Os novos critérios para normalidade de TSH por faixa etária na população são [7]:

Tabela 1- Valores de Referência de TSH por faixa etária (critérios atuais)

| Faixa etária | Faixa de Referência de normalidade do TSH |
|----------------|---|
| 20 – 59 anos | 0.4 – 4.3 μ IU/mL |
| 60 – 79 anos | 0.4 – 5.8 μ IU/mL |
| \geq 80 anos | 0.4 – 6.7 μ IU/mL |

Níveis elevados de TSH, parece estar associado também a melhor sobrevida e mobilidade, em pacientes acima de 85 anos, quando comparados àqueles de mesma idade, mas com TSH dentro da faixa considerada de referência normal [9,10,11].

Além disso, tratar pacientes idosos com TSH levemente aumentado, não melhora função cognitiva [25].

Também é reconhecido que o excesso de tratamento com levotiroxina tem potencial deletério na qualidade de vida, saúde óssea, mortalidade cardiovascular e incidência de fibrilação atrial [24].

Recentemente foi demonstrado, num estudo de coorte holandês com acompanhamento prospectivo de 1503 idosos (\geq 55 anos) ao longo de 8 anos, um risco maior de depressão para os idosos com níveis de TSH normal baixo ($<$ 1.0 μ IU/mL). Além dos pacientes com TSH no tercil inferior (0.3-1.0 μ IU/mL) terem apresentado maior incidência de sintomas depressivos, estes ao longo de quase uma década de seguimento, também apresentaram um risco significativamente maior de desenvolver síndrome depressiva, com risco relativo de 1.85 (95% IC [1.10-3.11]). [12].

Considerando a população muito idosa (\geq 85 anos), cujos dados ingleses de projeção de 2009 até 2034, por exemplo, é de aumento em duas vezes e meio na sua prevalência, é de extrema relevância não só adotarmos pontos de corte de referência de TSH, mas também saber, o alvo mais adequado de TSH ao longo do tratamento do hipotireoidismo.

O estudo Leiden, de 4 anos de seguimento de idosos acima de 85 anos, demonstrou que, nessa população, níveis mais elevados de TSH e baixos níveis de

tiroxina livre, estão associados com menor incapacidade, melhor memória e menor mortalidade [11].

Muitos dados, então, vêm sugerindo que o hormônio tireoidiano possa piorar importantes desfechos em indivíduos idosos. Baseando-se, portanto, nos dados de que o TSH elevado no indivíduo muito idoso pode ter efeito protetor em diversos desfechos, o estudo SORTED, propõe analisar a reposição com doses menores de levotiroxina no muito idoso com diagnóstico de hipotireoidismo [27], questionando a possibilidade de podermos estar tratando inadequadamente os indivíduos muito idosos com hipotireoidismo. Esse questionamento considera que é “normal” e esperado que o TSH esteja mais elevado e que estaríamos superestimando o hipotireoidismo e hipotireoidismo subclínico, nessa população. Este protocolo de estudo randomizado e controlado, propõe rever os alvos de TSH ao tratar o hipotireoidismo em indivíduos idosos, comparando a reposição de menores doses de levotiroxina vs. doses convencionais, tendo como alvos de TSH: valores de 4.1 – 8.0 $\mu\text{IU/mL}$ e 0.4-4.0 $\mu\text{IU/mL}$, respectivamente, nos dois grupos. O objetivo consiste em avaliar o impacto em diferentes desfechos, dentre eles: taxa de adesão, aceitação e retenção de tratamento; risco de quedas; e variação nos fatores de risco cardiovascular. Ficamos no aguardo então, de futuros dados a serem publicados a partir desses resultados [27].

Hipertireoidismo subclínico no idoso

A definição de hipertireoidismo subclínico é baseada exclusivamente nos achados laboratoriais, e não critérios clínicos [8,24,28]. O hipertireoidismo subclínico é definido bioquimicamente como a presença de níveis subnormais ou baixos de TSH, e níveis de normais de tiroxina livre (TL4), triiodotiroxina total (TT3) e/ou triiodotiroxina livre (T3L) [8].

O hipertireoidismo subclínico é mais frequente em áreas carentes de iodo, e sua prevalência pode chegar a 15% em idosos acima de 70 anos [11].

Com os métodos atuais, pode-se detectar níveis de TSH tão baixos quanto 0.001 a 0.02 $\mu\text{IU/mL}$.

O hipertireoidismo subclínico pode ser dividido em duas categorias de acordo com a sua severidade [8], vide a Tabela 2 abaixo:

Tabela 2: Categoria do hipertireoidismo subclínico de acordo com a severidade


| Categoria do hipertireoidismo subclínico | Característica | Faixa de TSH |
|--|---------------------------------------|-----------------------|
| Hipertireoidismo subclínico grau 1 | níveis baixos, mas detectáveis de TSH | TSH 0.1 – 0.39 µIU/mL |
| Hipertireoidismo subclínico grau 2 | níveis de TSH supressos | TSH < 0.1 µIU/mL. |

A dosagem do TSH sérico é o teste mais sensível para o diagnóstico e avaliação de severidade do hipertireoidismo subclínico [8,30]. Enquanto os níveis de T4L e T3L estão na faixa normal-alta de referência no hipertireoidismo subclínico, eles devem ser medidos para distinguir o hipertireoidismo subclínico do hipertireoidismo franco [8].

As causas mais comuns de hipertireoidismo subclínico endógeno são doença de graves, adenoma tóxico e bócio multinodular tóxico [8,24,28]. Essas duas últimas são mais comuns nos idosos e em áreas com deficiência de iodo, enquanto a doença de graves é mais comum em pacientes jovens (< 65 anos) [8]. As causas de hipertireoidismo subclínico persistente [8], estão descritas na tabela 3

Tabela 3: Etiologia e diagnóstico diferencial do hipertireoidismo subclínico

| <i>Causas Endógenas</i> | <i>Causas de baixos níveis de TSH sérico, mas que não se trata de hipertireoidismo subclínico</i> |
|--|---|
| Doença de graves | Insuficiência hipofisária ou hipotalâmica |
| Adenoma tóxico | Doença psiquiátrica |
| Bócio multinodular tóxico | Drogas (dopamina, altas doses de glicocorticoide, análogos de somatostatina, dobutamina, amfetamina, bromocriptina) |
| <i>Causas Exógenas</i> | Síndrome do eutireoídiano doente |
| Terapia de reposição com dose excessiva de levotiroxina | Final do primeiro trimestre de gestação |
| Terapia de reposição supressiva e intencional com dose excessiva de levotiroxina | Pode ocorrer nos indivíduos da raça negra como consequências de diferenças raciais |
| <i>Causas transitórias</i> | Tabagismo |
| Tratamento para hipertireoidismo franco com antitireoídiano ou radioiodo | Artefatos laboratoriais |
| Tireoidite subaguda, indolor e silenciosa | |



Embora saibamos, a partir de estudos populacionais, que o TSH está elevado em áreas suficientes de iodo [22] nos idosos centenários saudáveis, é importante ressaltar que, ao contrário, em áreas carentes de iodo, o TSH nessa população específica encontra-se abaixo da faixa normal de referência [30,31].

Nos idosos, os baixos níveis séricos de TSH e T3, e aumento de T3 reverso, podem sugerir uma redução (idade-dependente) da atividade da 5'-desiodase ou alterações de marcadores nutricionais, nos muito idosos, com deficiência de iodo por muito tempo [31].

Os riscos associados ao hipertireoidismo subclínico endógeno persistente nos idosos são: evolução para a forma franca de hipertireoidismo; comprometimento da qualidade de vida, risco de piora da disfunção cognitiva ou progressão da demência, eventos cardiovasculares como piora da função cardíaca, fibrilação atrial, insuficiência cardíaca, acidente vascular cerebral, morte, fraturas, além do comprometimento funcional muscular, fadiga e piora da capacidade física no esforço. [8]

– Risco de evolução para Hipertireoidismo manifesto: o grau de supressão do TSH é o melhor parâmetro preditor da evolução da forma subclínica para forma franca de hipertireoidismo, ou seja, quanto mais baixo o TSH, maior o risco [8,24,28,32]. Com o hipertireoidismo subclínico grau 1 evoluindo numa frequência menor que o grau 2, encontrando-se taxas de 6.8 % vs. 20%, respectivamente [33], (razão de risco de 3.4, 95% IC:1.6-7.0) de um TSH indetectável evoluir para a forma franca da doença [33]. Nos idosos, pelo fato da causa mais comum de hipertireoidismo subclínico ser o bócio multinodular tóxico e não doença autoimune (Doença de Graves), o hipertireoidismo subclínico parece permanecer mais estável ao longo dos anos, comparável a Doença de Graves com uma evolução mais lenta para sua forma plena. Porém, uma progressão mais frequente, ocorre nos indivíduos idosos expostos a quantidades insuficientes de iodo, numa taxa de 10% em 5 anos [34,35], principalmente, quando ocorre suplementação ou exposição ao iodo (hipertireoidismo

induzido por iodo), geralmente de forma iatrogênica, por contrastes iodados ou medicações contendo iodo [36]

– Qualidade de vida e sintomas de tireotoxicose: o hipertireoidismo subclínico pode estar associado a sinais e sintomas de aumento dos hormônios tireoidianos, como palpitações, tremores, intolerância ao calor, sudorese, nervosismo, ansiedade e intolerância ao exercício [20,37], bem como comprometimento da qualidade de vida, tanto nos componentes físicos como mentais [20,37]. Sobre os idosos, especificamente, num estudo de 15 pacientes (idade: 61-90 anos) com hipertireoidismo subclínico, o escore médio de Wayne (escala de índice de sinais e sintomas de tireotoxicose) foi semelhante aos dos pacientes com tireotoxicose, e pior que naqueles em eutireoidismo [38]. Porém, nos idosos em geral, os possíveis sinais e sintomas de hipertireoidismo são mascarados, e a ausência dessas manifestações não exclui o diagnóstico [39]. Sendo os indicadores mais comuns de leve aumento de hormônio tireoidiano, nos idosos, os sintomas cardiovasculares, como acontece nos idosos com hipertireoidismo franco [8,15].

– Disfunção cognitiva: em relação ao risco de demência nos idosos com hipertireoidismo subclínico, os dados são conflitantes e o mecanismo incerto [40,41,42]. A favor da associação temos: uma revisão sistemática recente mostrando associação entre hipertireoidismo subclínico e níveis de TSH normal-baixo e disfunção cognitiva ou demência [43]. E um estudo populacional prospectivo coreano, evidenciando que baixos níveis de TSH estão independentemente associados com risco de disfunção cognitiva nos idosos [44]. Sobre dados contra a associação temos: dois estudos prospectivos não encontrando associação entre baixos níveis de TSH e risco de disfunção cognitiva e demência ou diminuição da capacidade funcional [45,46]. E no estudo TEARS, o risco de demência apesar de aumentado no hipertireoidismo subclínico, não teve relação com os níveis de TSH, sugerindo não ter relação de causalidade [47].

– Risco de eventos cardiovasculares: em pacientes jovens, o hipertireoidismo subclínico promove alterações hiperdinâmicas e na massa cardíaca que são reversíveis e melhoram com a restauração do eutireoidismo [8], o que não podemos afirmar para os idosos. Dois estudos prospectivos recentes, não encontraram associação entre hipertireoidismo subclínico e massa ventricular esquerda no idosos [48,49]. Isso pode ser explicado pelo fato de que nos idosos, o hipertireoidismo subclínico não está associado a sinais e sintomas de hiperatividade adrenérgica [50], embora,


lamentavelmente, não tenhamos dados sobre tratamento ou progressão para disfunção tireoidiana nesses estudos [48,49].

– Fibrilação atrial (FA): os idosos com hipertireoidismo subclínico apresentam um risco aumentado de FA em 2 a 3 vezes [15, 50]. Destacando-se haver um aumento na incidência de FA também em idosos com níveis séricos de TSH normal-baixo (0.1-0.5 $\mu\text{IU/mL}$) com um risco relativo de incidência de 1.6 (95% Intervalo de Confiança [IC]: 1.0-2.5) [50] e 1.85 (95% IC: 1.14-3.00) [15]. Mais recentemente, foi encontrada, uma associação entre nível TSH-dependente e risco de FA, através de todo o espectro da função tireoidiana num grande estudo de coorte populacional [51]. Comparado com indivíduos eutireoidianos (TSH: 0.4-5.0 $\mu\text{IU/mL}$), o risco de FA aumenta com a diminuição dos níveis de TSH, de uma função normal-alta (TSH: 0.2-0.4 $\mu\text{IU/mL}$) com um índice de incidência relativa (IIR) de 1.12, para hipertireoidismo subclínico leve (TSH 0.1-0.2 $\mu\text{IU/mL}$, IRR=1.16) e hipertireoidismo subclínico grau 2 (TSH < 1.0 $\mu\text{IU/mL}$, IRR=1.41) [51].

– Risco de Insuficiência Cardíaca: no estudo PROSPER o risco de insuficiência cardíaca mostrou-se aumentado em pacientes idosos com história de doença cardiovascular [52]. Num recente estudo de coorte retrospectivo dinamarquês, foi demonstrado uma tendência para risco aumentado de eventos cardíacos maiores e insuficiência cardíaca com o aumento do grau de hipertireoidismo [53]. Numa análise sensitiva estratificada, o risco de eventos cardíacos maiores, foi principalmente encontrada em indivíduos idosos acima de 65 anos. [53]

– Acidente Vascular Cerebral: o risco de acidente vascular cerebral no hipertireoidismo subclínico é controverso, apesar do risco associado ao hipertireoidismo manifesto, FA e estado protrombótico presente na hiperfunção tireoidiana. Uma recente revisão sistemática, baseada em seis estudos prospectivos, não suportou a ideia de aumento de risco de acidente vascular cerebral no hipertireoidismo subclínico. Os dados existentes na literatura ainda são controversos [54].

– Fraturas: os debates sobre o risco de fratura no hipertireoidismo subclínico se devem pois tal fato é influenciado pelo tempo de duração da doença (no caso o hipertireoidismo subclínico) e os fatores de risco associados com a perda de massa óssea [55]. É a grande dificuldade da maioria dos trabalhos é realmente estabelecer o tempo de duração do hipertireoidismo subclínico, com dados mais consistentes de risco nas mulheres pós-menopausa. Existem, no entanto, dados



contraditórios, demonstrando um risco mais elevado de fratura em homens com hipertireoidismo subclínico acima de 65 anos, mas não em mulheres [56]. No estudo TEARS, o hipertireoidismo subclínico foi associado ao aumento do risco de fraturas, mas não relacionado a concentração de TSH [47]. Destaco que num estudo de coorte populacional, uma simples medida de diminuição do TSH, foi associado com um aumento do risco de fraturas em mulheres idosas [55]. Esse estudo em larga escala, demonstrou uma clara correlação entre os níveis de TSH, duração do baixo TSH e risco de fraturas osteoporóticas em relação a idade e sexo [55], posteriormente, o mesmo autor demonstrou que o risco excessivo de fraturas osteoporóticas maiores no hipertireoidismo subclínico nas mulheres pós-menopausa, foi associado com o risco cumulativo do tempo de hipertireoidismo (dose excessiva de tiroxina). [57]

– Capacidade cardiopulmonar de esforço: o hipertireoidismo subclínico está associado ao comprometimento na capacidade funcional e hemodinâmica no esforço e na recuperação em adultos [17], bem como maior comprometimento da força muscular e fadiga [20]. Num estudo cross-seccional nosso, com pacientes em hipertireoidismo subclínico induzido, comparado com controles eutireoidianos, os pacientes com hipertireoidismo subclínico demonstraram pior resposta funcional ao exercício, menores valores de consumo de oxigênio e tempo de exercício, com alcance prematuro do limiar anaeróbico. Além disso, os pacientes com hipertireoidismo subclínico, tiveram uma recuperação da FC e pressão arterial após o exercício mais lenta que os pares eutireoidianos. [17]. Nenhum estudo na literatura sobre a função cardiopulmonar em idosos, especificamente, com hipertireoidismo subclínico.

TSH < 1.0 μ IU/mL no idoso

Ao contrário do limite superior da faixa de normalidade do TSH nos idosos, que vem sendo bastante debatido, e inclusive, modificado recentemente [7], pouco se tem na literatura sobre o limite inferior normal de TSH nessa população [14,15,44,58]. A maioria dos trabalhos na literatura sobre níveis de TSH nos idosos, separa de um lado o hipertireoidismo subclínico (grau 1 e/ou grau 2) do eutireoidismo, colocando todos os eutireoidianos dentro de um mesmo e único grupo de avaliação, sem separar por faixas de tercís ou quartís de TSH dentro da referência de normalidade [15,16,40,43,51,55].

Recentemente alguns poucos autores descreveram algumas associações de doenças e limite inferior de normalidade do TSH [12,14,44,58]. Mais especificamente,


alguns [12,58] definiram essas associações com o menor tercil de TSH, dentro da faixa de normalidade (TSH < 1.0µIU/mL). E por isso, usado na presente tese como ponto de corte para se avaliar um possível comportamento de “hipertireoidismo subclínico” nos idosos dentro desse limite inferior de normalidade do TSH. E da mesma forma que no hipertireoidismo subclínico graus 1 e 2, acredita-se que, quanto mais baixo o TSH, maior o risco e associação com o hipertireoidismo manifesto, suas comorbidades relacionadas e piores desfechos clínicos [14,15,16,33,38,40,43,44,50,51,53,55,56,57,58]. Segue, abaixo, na **Tabela 4** os trabalhos citados na literatura sobre o TSH normal < 1.0 µIU/mL:

Tabela 4 – Estudos recentes que avaliaram o TSH na faixa inferior normal de referencia

| Autor, ano | Desenho do Estudo | Faixa de TSH (µIU/mL) inferior normal avaliada | Pacientes | Intervenção | Desfechos/Conclusão | Tempo de seguimento |
|-------------------|---|---|---|--|---|---------------------|
| Tan, 2008 [58] | Estudo prospectivo longitudinal (Framingham Study) | Avaliou 3 faixas de TSH normal: 1) TSH < 1.0 2) TSH 1.0-2.1 3) TSH > 2.1 | Homens e mulheres Idosos, sem demência Média de idade=71 anos N=1864 | Sem intervenção, estudo de avaliação de risco de demência | Mini Exame do Estado Mental (Mini-Mental) Associação positiva entre TSH baixo e risco de doença de Alzheimer nas mulheres. Esse risco não foi demonstrado nos homens. | 12.7 anos |
| Medici, 2014 [12] | Estudo de coorte, com fase seccional e prospectiva, populacional (dados do Estudo de Rotterdam) | Avaliou 3 faixas de TSH normal: 1) TSH 0.300 - 1.00 2) TSH 1.01 – 1.60 3) TSH > 1.61 – 4.0 | Homens e mulheres, Idosos holandeses, eutireoidianos, ≥ 55 anos Média de idade=70.6 anos N=1503 | Sem intervenção, estudo de avaliação de risco de desenvolvimento de sintomas depressivos | Avaliar associação entre níveis de TSH dentro da faixa de normalidade e risco de depressão. Concluiu que os idosos com níveis de TSH < 1.0, dentro da faixa de normalidade, tiveram uma incidência maior de sintomas depressivos no seccional, bem como um significativo aumento de risco de desenvolvimento de síndrome depressiva ao longo de 8 anos. Identifica o TSH normal-baixo como fator de risco para depressão em idosos. | 8 anos |
| Leader, 2014 [14] | Estudo de coorte, prospectivo | Avaliou 3 faixas de TSH normal: 1) TSH baixo | Homens e mulheres eutireoidianos, ≥ 65 | Sem intervenção, estudo de avaliação de | 1) Fraturas de quadril 2) Outra fratura osteoporótica As mulheres | 102 ± 3 meses |

| | | | | | | |
|----------------|---|---|--|--|--|--------|
| | vo, baseado história populacional | (0.35-1.6) 2) TSH intermediário (1.7-2.9) 3) TSH alto (3.0-4.2) | anos (população de Clalit Health Services) n=14325 | risco de fraturas | eutireoidianas com TSH baixo, mas mesmo dentro da faixa normal, tiveram um maior risco de fraturas que aquelas com TSH normal mais alto. Essa associação de risco não foi demonstrado nos homens. | |
| Moon 2014 [44] | Estudo prospectivo, populacional (KLoSHA) | Avaliou dentro da faixa normal de TSH, sua correlação linear de risco com disfunção cognitiva/demência; e os níveis médios de TSH de quem progrediu ou não para disfunção cognitiva ou demência: TSH baixo-normal (média 1.78) vs. TSH alto-normal (média 2.24) | Homens e mulheres Idosos, eutireoidianos, sem demência Média de idade=72.1 ±6.5 anos N=313 | Sem intervenção, estudo de avaliação de risco de progressão da disfunção cognitiva ou demência | Associação entre os níveis de TSH com Risco de disfunção cognitiva leve e demência. O grupo que progrediu para disfunção cognitiva ou demência tinha TSH mais baixo que o grupo que não progrediu. <ul style="list-style-type: none"> • A cada □ de 1.0 do TSH do basal, foi associado a □ de 1.7x o risco de maior risco de progressão para disfunção cognitiva em toda a população • Nos pacientes com cognição normal, a cada □ de 1.0 do TSH, teve □ de 1.5 x risco de progressão para disfunção cognitiva leve ou demência • Nos pacientes que no basal tinham disfunção cognitiva leve, a cada □ de 1.0 do TSH, teve □ de 6.8 x risco de progressão para disfunção cognitiva leve ou demência | 5 anos |

Os dados existentes sobre os níveis de TSH, incluindo a faixa de normalidade, e o risco de FA, não foram considerados para essa tabela. Isso porque, apesar de Auer J. *et al* (2001) terem demonstrado uma relação de risco cinco vezes maior para FA na presença de baixos níveis de TSH [15], o grupo não avaliou diferentes faixas de TSH normal. Nesse estudo, toda a faixa de normalidade de TSH foi considerada como algo



único e foi comparada ao hipertireoidismo subclínico e hipertireoidismo franco. Como não foi caracterizada exatamente a faixa inferior de normalidade que buscamos melhor estudar, não incluímos os dados na tabela 4, apesar de outros autores posteriormente focarem nessa faixa específica de referencia para o TSH [50,51].

Como podemos perceber, além de muito poucos dados referentes a estudos sobre a faixa inferior-normal de TSH ($<1.0 \mu\text{IU/mL}$) nos idosos, estes são muito recentes.

O interesse em avaliar idosos com TSH $< 1,0 \mu\text{IU/mL}$ surgiu inicialmente com análises de dados do estudo de Framingham (2008), onde se avaliou o impacto sobre o desenvolvimento de demência dos tercis de normalidade do TSH no idoso: TSH $< 1.0 \mu\text{IU/mL}$; TSH $1.0-2.1 \mu\text{IU/mL}$ e TSH $> 2.1 \mu\text{IU/mL}$ [58]. Nesse estudo evidenciou-se que o TSH entre $0.10-1.08 \mu\text{IU/mL}$ em mulheres, se associou positivamente com risco de demência por Alzheimer (razão de risco: $1,91$ [IC= $1,21-3.01$]) e outras causas ($1,95$ [1,31-2,90]), mesmo após exclusão daquelas em uso de levotiroxina (razão de risco: $1,72$ [1,07-2,76]). Cabe ressaltar que ocorreu a inclusão de algumas pacientes com hipertireoidismo subclínico grau 1 nesse grupo de pacientes.

Posteriormente, destaca-se um estudo prospectivo que demonstrou que o TSH baixo, mesmo quando dentro do intervalo de referência, está associada à disfunção cognitiva, publicado por Moon *et al.* (2014) [44]. E dados oriundos do Estudo de Rotterdam, Medici (2014) [12] que mostrou associação entre níveis de TSH normal-baixo (TSH $<1.0 \mu\text{IU/mL}$) e risco de depressão em idosos. Além de terem uma incidência maior de sintomas depressivos, os idosos com TSH normal $< 1.0 \mu\text{IU/mL}$, tiveram um risco maior de desenvolver sintomas depressivos ao longo de quase uma década quando comparada aos outros dois tercis de TSH (TSH entre $1.01-1.60 \mu\text{IU/mL}$ e TSH entre $1.61-4.00 \mu\text{IU/mL}$). [12] Identificando-se assim, o TSH normal-baixo como um fator de risco para depressão em idosos.

Destacam-se também estudos transversais, sendo um incluindo 469 [40] e outro 119 participantes [59] que demonstraram que níveis de TSH baixo, mesmo dentro da faixa de referência, estariam associados à demência, apesar de não serem prospectivos, nem populacionais; além de compararem grupos recrutados com demência inicialmente.

Sobre os dados de fratura e níveis normais baixo de TSH, os dados da literatura são mais conflitantes [47,55,56,14], principalmente por ser mais difícil caracterizar o tempo de doença [55], e porque o próprio fator idade e menopausa nas mulheres já




interferem nessas análises. Dados sugerem que, da mesma forma que no hipertireoidismo subclínico [47], as mulheres menopausadas, com níveis normais-baixo de TSH, têm um risco associado maior de fraturas que aquelas com TSH normal-alto ou não menopausadas. Os mesmos resultados não se confirmam para os homens [14].

CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS

A presente tese apresenta 1 manuscrito publicado (Artigo no 1, Resultados I), 1 manuscrito submetido e aceito para publicação (Artigo no 2, Resultados II), e um manuscrito submetido (Anexo 1), para publicação em periódicos expressivos da literatura médica nacional e internacional, bem como uma revisão sobre hipotireoidismo em idosos (Anexo 2), e interpretação dos valores de TSH elevado como diagnóstico diferencial (Anexo 3), em revista indexada nacional e capítulo de livro de Endocrinologia cancelado pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia & Metabologia, respectivamente. Ao longo do desenvolvimento dos dados, também pudemos apresentar parte dos resultados do teste cardiopulmonar como "Comunicação oral - Prêmio Jovem Cientista - Finalistas III – Clínico ", no "*XVI Encontro Brasileiro de Tireóide*" em de maio de 2014, em São Paulo/SP (Anexo 4), e depois, outra parte com dados de qualidade de vida como Poster (Anexo 5) e estudo longitudinal como tema livre (Anexo 6), durante o *15th International Thyroid Congress*, em outubro, 2015, em Orlando, Flórida, U.S.A..

O primeiro manuscrito publicado na revista "Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia" (Artigo no. 1 do corpo da Tese) foi para avaliar nosso principal objetivo: saber se realmente tratar com metimazol, aqueles pacientes idosos sem comorbidades e independentes em todos os aspectos da vida diária, com TSH normal baixo, mas livre de qualquer patologia (inclusive tireoidiana), doença ou medicação que pudesse influenciar na capacidade cardíaca e pulmonar, qualidade de vida, FC, pressão arterial, níveis de TSH e desempenho físico, traria algum benefício ou mudança nos dois desfechos estudados: capacidade cardiopulmonar no pico de esforço (com todas as suas variáveis envolvidas) e qualidade de vida. E para termos uma avaliação realmente livre de fatores confundidores que pudessem influenciar nos nossos desfechos, durante o teste de esforço e a própria percepção de qualidade de vida, desenhamos uma metodologia com rígidos critérios de inclusão/exclusão (ver no 1º parágrafo da página 3 do Artigo No. 01, em Resultados I da Tese), com idosos voluntários sem comorbidades (o que convenhamos é muito difícil nos dias atuais), captados na população do Rio de Janeiro, numa busca exaustivamente ativa.

Ao mesmo tempo que ser idoso sem comorbidade e sem medicações influenciadoras nos nossos testes, tenha limitado nosso "n", esse aspecto, torna nossa avaliação mais "limpa" de confundidores, mas ao mesmo tempo, pode ser o fator pelo




qual não conseguimos demonstrar nossa hipótese de que elevar o TSH seja benéfico sobre os parâmetros avaliados, indo contra alguns achados que esperávamos, baseado no que tínhamos na literatura. Vale ressaltar que, todos os três e únicos estudos que mostram pior desfecho em idosos com TSH no limite inferior do normal (sintomas depressivos [12], piora cognitiva [13,44,58] e fraturas de quadril [14] não avaliaram idosos sem comorbidades. Portanto, estamos comparando dados de populações completamente diferentes em relação à suas características.

A questão de importante relevância nessa comparação é que quando avaliamos pacientes idosos não-saudáveis ou frágeis com TSH baixo, esse TSH baixo pode, não necessariamente, e até provavelmente, não significar hiperfunção tireoidiana (que seria a nossa hipótese no “saudável” e objetivo do estudo), mas o TSH baixo, representar uma consequência da comorbidade associada ou medicação em uso. Ou seja, algum fator associado a comorbidade que leva ao bloqueio do TSH, como por exemplo, o uso da metformina, agonistas dopaminérgicos, doenças crônicas etc, influenciando a interpretação do TSH ou dados.

Portanto, o resultado negativo com o aumento do TSH no nosso estudo é para essa população de idosos livre de doenças, e não podem ser aplicados para um grupo com múltiplas comorbidades, medicações ou frágeis em diversos aspectos.

Reconhecemos algumas limitações relevantes, mas que abrem perspectivas para futuras pesquisas como: a ausência de um grupo controle “saudável” com TSH no limite inferior seguido sem tratamento com metimazol para saber se ao longo do tempo, observaríamos alguma piora nos parâmetros cardiopulmonares no pico de esforço e qualidade de vida. Uma hipótese e dúvida que fica, e necessita de maiores esclarecimentos, é que: será que o metimazol segurou ou evitou uma possível piora nesses parâmetros a longo prazo? Será que ter um desfecho negativo no nosso trabalho, não mostrando melhora com a elevação do TSH, não pode ser, eventualmente, um resultado positivo, se tivéssemos ou soubéssemos que não tratar ou não elevar o TSH nesse grupo com seu TSH normal-baixo, piorariam em vários aspectos ao longo do tempo?

Outra limitação que reconhecemos, mas que também abre perspectiva para futuros estudos, é o tempo relativamente curto de seguimento, de quase 1 ano, mesmo numa população com uma média de idade de 71 anos. Será que se acompanhássemos por um período de tempo maior, em algum momento na frente, encontraríamos impacto




ou diferença em elevar o TSH nessa população de idosos? Isso tornar-se-ia de extrema relevância em estudos de massa óssea, por exemplo, já que sabemos do risco de fraturas associado ao hipertireoidismo subclínico, mas que, um tempo mais prolongado de acompanhamento, seria importante. Será que o tempo que acompanhamos esses pacientes (no mínimo 6 meses com TSH consecutivamente $> 2.5 \mu\text{IU/mL}$ foi suficiente para os achados que estávamos procurando? Essas e outras questões precisam ser respondidas com novos estudos, com tempo de seguimento maior.

Uma crítica que também podemos fazer é o número de exames de TSH no basal antes de iniciar o estudo. Sabemos que o TSH flutua ao longo de algumas semanas e poderíamos pensar se um TSH inicialmente mais baixo não poderia normalizar espontaneamente alguns meses depois. Além do custo e da demora que isso poderia trazer para o início do estudo, podemos contrapor com um dado importante, de que mesmo após início do metimazol na dose de 5mg/dia, a maioria dos pacientes após 2-3 meses permanecia com o TSH normal-baixo, fazendo com que tivesse que ser elevada a dose na grande maioria dos pacientes para 10 mg, alguns até 20mg/dia (dose máxima atingida em uma paciente). Os pacientes levavam em torno de 4 a 6 meses para atingirem o TSH alvo, e por isso a média de seguimento foi de 11 meses, pois era repetido os testes de desfecho após 6 meses com TSH persistentemente normal-alto.

Esse foi o primeiro estudo prospectivo que usou terapia com metimazol, em pacientes saudáveis em todos os aspectos, livres de qualquer patologia tireoidiana, incluindo bócio multinodular ou autônomo, com TSH no limite inferior do normal para avaliar qualquer desfecho clínico. O que, além de original, mostra ousadia, uma vez que sabemos que não há indicação de tratar com droga antitireoidiana idosos com TSH entre $0,4 - 0,9 \mu\text{IU/mL}$, e nem estamos recomendando isso.

Mas apesar de ousado, consideramos seguro, visto que, o que estávamos propondo era somente elevar o TSH normal-baixo para dentro da sua faixa de normalidade, mas num nível mais elevado. Ressalto que nenhum paciente apresentou evento adverso com metimazol, e as perdas ocorridas no seguimento não foram pela medicação, e sim porque um paciente quis parar por vontade própria, pois não queria mais ficar fazendo exames e indo às consultas de seguimento, e dois pacientes se mudaram da cidade, ficando impossibilitados de fazerem os novos testes no final do estudo.

A grande relevância desse estudo foi justamente questionar o ponto de corte



inferior de normalidade do TSH em idosos ≥ 65 anos saudáveis, com estudo prospectivo intervencionista, uma vez que vem se observando mudança dos valores de referência superior do TSH, e pouco se tem na literatura sobre o seu limite inferior. Acreditamos também que, apesar de indesejados do ponto de vista do investigador, os resultados negativos são importantes para nossas perguntas, e mais importante ainda, abre novos questionamentos e hipóteses para futuras pesquisas a serem feitas. Uma questão que ainda pretendo avaliar com os dados que temos dos registros de teste cardiopulmonar de esforço é além da variabilidade da frequência cardíaca de repouso e no pico de esforço, mas fundamentalmente, o intervalo *RR* do eletrocardiograma de repouso e esforço, e sua possível relação com risco de arritmia ou FA.

Diante dos resultados negativos do primeiro e principal trabalho, resolvemos juntar os dados de sintomas depressivos e cognição colhidos no estudo seccional e prospectivo nesse grupo de idosos saudáveis recrutados voluntariamente da população na Cidade do Rio de Janeiro, com os dados da uma coorte longitudinal de idosos, com tempo de seguimento similar, do grupo da geriatria do nosso Hospital Universitário Terciário (HUCFF), com dados de TSH, cognição e depressão (mesmos questionários aplicados), originando o segundo artigo da tese (Artigo no 2, Resultado II na Tese), em fase de revisão favorável de aceite para publicação na revista “Endocrine Journal”. Mas aqui, misturando idosos com e sem comorbidades, todos com TSH dentro da faixa normal de referência para idosos.


Nesse segundo estudo, no entanto, por termos juntado dados de uma coorte em observação longitudinal, pudemos ter um grupo controle com TSH $< 1.0 \mu\text{IU/mL}$ para comparar com aquele com níveis basais de TSH $< 1.0 \mu\text{IU/mL}$, mas que recebeu intervenção com metimazol (apesar de não homogêneo). Nesta publicação, demonstramos não haver associação entre sintomas depressivos e demência, comparando as duas faixas de TSH dentro da normalidade ($< 1.0 \mu\text{IU/mL}$ vs. $\geq 1.0 \mu\text{IU/mL}$), e no seguimento de 1 ano, considerando somente os pacientes sem demência, a elevação de TSH no grupo que usou metimazol não mostrou alterações nos sintomas depressivos. Mas sim, menor queda da função cognitiva, quando comparada ao grupo que ficou com o TSH mais baixo sem receber metimazol, sugerindo a possibilidade de, no caso da função cognitiva, a elevação do TSH naqueles com seus níveis próximos, mas normal, do que hoje chamamos de hipertireoidismo subclínico, possa ter prevenido ou evitado uma piora. Além do mais, no grupo acompanhado com TSH normal-alto ($>$

1.0 $\mu\text{IU/mL}$), observou-se uma tendência a menor piora cognitiva. Fica a hipótese de que, deixar o TSH mais elevado no idoso, mas dentro da normalidade, possa impedir a piora cognitiva com o tempo.

O quarto trabalho apresentado nesta tese (Anexo 2), publicado na revista “Jornal Brasileiro de Medicina”, não faz parte dos dados da tese, mas partiu do fato de estarmos estudando níveis de TSH no idoso. Fomos convidadas pelo Editor Chefe da Revista, através da minha orientadora, Patrícia de Fátima dos Santos Teixeira, para escrevermos um artigo de Revisão sobre Tratamento do Hipotireoidismo no Idoso, quando fizemos uma revisão de literatura sobre o hipotireoismo. O que abriu ideias para o terceiro manuscrito com o banco de dados da tese (Trabalho no. 3, Anexo 1), recentemente submetido para “Aging and Mental Health”.

Nesse último artigo (Anexo 1), discorremos e discutimos sobre os diferentes pontos de corte adotados para definir o hipotireoidismo subclínico, e explora se usarmos o critério antigo ou o critério atual por faixa etária, não teríamos diferenças em termos de associação com sintomas depressivos ou demência. Concluimos que independente do critério adotado, o hipotireoidismo subclínico não foi associado com síndrome depressiva ou demência nos idosos. Este estudo contribui com a literatura no sentido de ser o primeiro estudo que avalia hipotireoidismo subclínico em idosos, usando os novos valores de referência de TSH por faixa etária, uma vez que, o que temos até então, são somente dados de hipotireoidismo subclínico e desfechos, incluindo depressão e demência, usando como critérios diagnósticos de hipotireoidismo subclínico em idosos, pontos de corte inferiores de TSH (hoje considerados inadequados). Ou seja, definição de hipotireoidismo subclínico com TSH mais baixo, deixando de pegar aqueles com TSH mais elevado, e que atualmente consideramos normal.

O quinto trabalho da tese (Anexo 3), também não é, como o anexo 2, dados da tese, mas uma publicação em forma de capítulo do livro “PROENDÓCRINO” (2014), sobre um assunto que estudamos muito ao longo do doutorado, que é a interpretação do TSH e fatores interferentes nesses resultados, bem como o diagnóstico diferencial do TSH, onde, obviamente, também foi abordado o TSH elevado no idoso. Nesse capítulo além da abordagem didática sobre a interpretação dos valores de TSH, incluímos casos clínicos, bem como questões comentadas, com o objetivo de ser parte do material de estudo dos candidatos a prova de título de especialista da SBEM (Sociedade Brasileira de Endocrinologia & Metabologia).



Desta forma, acreditamos ter contribuído de modo significativo com a literatura médica, particularmente no que se refere a interpretação dos níveis de TSH nos idosos, ficando ainda muitas perspectivas futuras no esclarecimento se realmente esse TSH no limite inferior da normalidade ($0.4 - 0.9 \mu\text{IU/mL}$) é realmente seguro, sem risco de poder ser misturado com, ou ter comportamento de hipertireoidismo subclínico grau 1. E se isso vir a ser confirmado, abre possibilidade de mudanças dos paradigmas no tratamento dessas disfunções subclínicas nos idosos, bem como mudanças no próprio diagnóstico de hipertireoidismo subclínico.

Novas contribuições resultantes deste estudo poderão ainda ser submetidas para publicação, como a variabilidade *RR* no eletrocardiograma de idosos com TSH normal-baixo, em resposta aos assuntos, ainda passíveis de controvérsias e pouco explorados na literatura.

De nosso conhecimento, é a primeira vez que se questiona tratar o TSH normal baixo ($0.4 - 0.9 \mu\text{IU/mL}$) considerando poder se comportar como hipertireoidismo subclínico grau 1 em idosos, apesar de haverem poucas publicações demonstrando pior desfecho nessa faixa de TSH [12, 13, 14,44,58]. Mas nenhuma delas usou intervenção, na tentativa de elevar o TSH, dando ineditismo aos nossos trabalhos.

Vejo como necessários novos estudos prospectivos, placebo-controlados, multicêntricos, de mais longo prazo, avaliando sob os diversos aspectos, o limite inferior de TSH nos idosos, bem como sua elevação após uso de metimazol, e risco cardiovascular, como morte cardiovascular, infarto agudo do miocárdico, acidente vascular cerebral, mortalidade geral, risco de arritmias e fraturas, bem como fadiga, força, desempenho físico, qualidade de vida, depressão e cognição.

Esses dados são de grande relevância, pois estabelecendo o real risco do TSH persistentemente no limite inferior do normal, e este se comportando como hipertireoidismo subclínico nos indivíduos idosos, esses idosos permaneceriam assintomáticos com uma disfunção tiroídiana subclínica por longo período de tempo, aumentando sua exposição aos efeitos deletérios da doença, o risco de complicações e de morte.


Nesse sentido, desde a graduação de medicina na UFRJ, quando era aluna de Iniciação Científica no Serviço de Endocrinologia, depois passando pelo Mestrado, e agora Doutorado, posso afirmar com toda certeza o quanto cresci, amadureci, aprendi,



recebi, bem como tive a oportunidade de contribuir também para o fortalecimento da Disciplina de Endocrinologia e Metabologia da Faculdade de Medicina da UFRJ, se mostrando ser, apesar de todas as dificuldades na pesquisa clínica em nosso país, um grande e verdadeiro centro formador de novos pesquisadores em Endocrinologia. E continuarei seguindo a linha da verdade científica, da pesquisa clínica e docência.

CONCLUSÕES

1. Não encontramos diferenças na capacidade cardiopulmonar no pico de esforço nem na qualidade de vida, em idosos com 65 anos ou mais, nas diferentes faixas de normalidade do TSH ($< 1 \mu\text{IU/mL}$ e $\geq 1 \mu\text{IU/mL}$). (Trabalho No. 01)
2. A elevação do TSH para a metade superior da faixa de normalidade, fornecendo metimazol àqueles sujeitos com TSH inicial de 0.4-0.9 $\mu\text{IU/mL}$, não levou a mudanças na capacidade cardiopulmonar nem na qualidade de vida. (Trabalho No. 01)
3. Não foi observada associação entre sintomas depressivos e demência com níveis de TSH ($< 1 \mu\text{IU/mL}$ vs. $\geq 1 \mu\text{IU/mL}$). (Trabalho No. 02)
4. No seguimento de 1 ano, excluindo pacientes com demência, a elevação do TSH para níveis $> 2.5 \mu\text{IU/mL}$ com metimazol, naqueles idosos com TSH inicialmente normal-baixo ($< 1 \mu\text{IU/mL}$) pareado com controles (1 grupo com TSH $< 1 \mu\text{IU/mL}$ e outro com TSH $> 1 \mu\text{IU/mL}$, ambos seguidos em observação) não mostrou alterações nos sintomas depressivos (mesmo quando consideramos fatores potenciais de confundimento, como idade > 80 anos, acidente vascular cerebral, diabetes mellitus ou depressão). (Trabalho No. 02)
5. Idade > 80 anos foi o único fator de risco independente identificado para demência quando avaliamos fatores confundidores para tal (idade > 80 anos, TSH $< 1.0 \mu\text{IU/mL}$, hipertensão arterial, acidente vascular cerebral, diabetes mellitus e depressão). (Trabalho No. 02, em Resultados II e No. 03, em Anexo 1)
6. Na avaliação temporal de 1 ano de seguimento para alterações cognitivas nos idosos ≥ 65 anos, excluindo os pacientes com demência no basal, o único grupo que mostrou mudanças significativas, com menor piora cognitiva, foi aquele com TSH inicialmente baixo ($< 1 \mu\text{IU/mL}$) que recebeu terapia com metimazol para elevar o TSH para níveis $> 2.5 \mu\text{IU/mL}$, dentro da faixa de normalidade. Sugerindo que, a terapia com metimazol, de alguma forma, possa ter prevenido a piora cognitiva observada no grupo com TSH $< 1 \mu\text{IU/mL}$ não tratado. E mais, o grupo acompanhado com TSH normal-alto ($> 1 \mu\text{IU/mL}$), observou-se uma tendência a menor piora cognitiva. E quando comparado com o grupo que permaneceu com TSH baixo ($< 1.0 \mu\text{IU/mL}$) sem tratamento com metimazol, essa diferença foi significativa, com maior piora cognitiva no grupo que permaneceu com TSH baixo sem tratamento. Deixamos a possível hipótese de que deixar o TSH mais elevado, mas dentro da normalidade para o idoso,



possa, de alguma forma, ser benéfico ao prevenir ou evitar a piora cognitiva com o tempo. (Trabalho No. 02)

7. Idade ≥ 85 anos foi o único fator de risco encontrado para síndrome depressiva e demência em idosos ≥ 65 anos tanto com TSH normal ou pouco alto (hipotireoidismo subclínico). O hipotireoidismo subclínico, independente do critério de definição adotado para tal (tradicional ou ajustado para a idade), não foi associado com síndrome depressiva ou demência. (Trabalho No. 03, Anexo 1).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division: World Population Prospects: The 2006 Revision, Executive Summary.(2006). <http://www.un.org/esa/population/publications/wpp2006/English.pdf>
2. S.J. Russell, C.R. Kahn. Endocrine regulation of ageing. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 2007; 8, 681–691.
3. M.I Surks, J.G. Hollowell. Age-specific distribution of serum thyrotropin and antithyroid antibodies in the US population: implications for the prevalence of subclinical hypothyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007; 92, 4575–4582.
4. K.A. Woeber. Aging and the thyroid. *West. J. Med.* 1985; 143(5), 668–669.
5. A. Lipson, E.L. Nickoloff, T.H. Hsu. A study of age-dependent changes in thyroid function tests in adults. *J. Nucl. Med.* 1979; 20(11), 1124–1130.
6. A.P. Bremner, P. Feddema, P.J. Leedman, *et al.* Age-related changes in thyroid function: a longitudinal study of a community-based cohort. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012; 97(5), 1554–1562.
7. R. Fontes, C.R. Coeli, F. Aguiar, *et al.* Reference interval of thyroid stimulating hormone and free thyroxin in a reference population over 60 years old and in very old subjects (over 80 years): comparison to young subjects. *Thyroid Res* 2013; 6(13), 1–8.
8. B. Biondi, L. Bartalena, D.S. Cooper, L. Hegedus, P. Laurberg, G.J. Kahaly. The 2015 European Thyroid Association Guidelines on Diagnosis and Treatment of Endogenous Subclinical Hyperthyroidism. *Eur. Thyroid J.* 2015; 4, 149-163.
9. S.O. Silva, I.T. Chan, A. Maryana, *et al.* Impact of thyroid status and age on comprehensive geriatric assessment. *Endocrine* 2014; 47, 255-265.
10. E.M. Simonsick, A.B. Newman, L. Ferrucci, *et al.* Subclinical hypothyroidism and functional mobility in older adults. *Arch. Intern. Med.* 2009; 169(21), 2011–2017.
11. J. Gussekloo, E.V. Exel, A.J.M. Craen, *et al.* Thyroid status, disability and cognitive function, and survival in old age. *JAMA* 2014; 292(21), 2591–2599.
12. M. Medici, N. Direk, W.E. Visser, *et al.* Thyroid function within the normal range and the risk of depression: a population-based cohort study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014; 99, 1213–1219.
13. J.H. Moon, S. Ahn, J. Seo, J.W. Han, K.M. Kim, S.H. Choi, S. Lim, Y.J. Park, H.C. Jang. The effect of long-term thyroid-stimulating hormone suppressive therapy on the cognitive function of elderly patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99(10), 3782-3789.
14. A. Leader, R.H. Ayzenfeld, M. Lishner, E. Cohen, D. Segev, D. Hermoni. Thyrotropin levels within the lower normal range are associated with an increased risk of hip fractures in euthyroid women, but not men, over the age of 65 years. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99(8), 2665-2673.
15. A.R. Cappola, L.P. Fried, A.M. Arnold, M.D. Danese, L.H. Kuller, G.L. Burke, R.P. Tracy, P.W. Ladenson. Thyroid status, cardiovascular risk, and mortality in older adults. *JAMA* 2006; 295, 1033–1041.
16. J.A. Auer, P. Scheibner, T. Mische, W. Langsteger, O. Eber, B. Eber.


Subclinical hyperthyroidism as a risk factor for atrial fibrillation. *American Heart Journal* 2001; 142, 838–842.

17. P.S. Vigário, D.S. Chachamovitz, P.F. Teixeira, M.A. Santos, F.P. Oliveira, M. Vaisman. Impaired functional and hemodynamic response to graded exercise testing and its recovery in patients with subclinical hyperthyroidism. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia* 2011; 55 (3), 202-212.
18. S. Tognini, G. Pasqualetti, V. Calsolaro, et al. Cognitive function and quality of life in mild thyroid hormone deficiency. *Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov* (2014). doi: 10.2174/1872214808666140723111533.
19. P. Vigário, P. Teixeira, V. Reuters, et al. Perceived health status of women with overt and subclinical hypothyroidism. *Med Princ Pract* 2009; 18, 317–322.
20. D.S.O. Chachamovitz, P.S. Vigário, M.F.N. Cordeiro, et al.: Quality of life, muscle strength, and fatigue perception in patients on suppressive therapy with levothyroxine for differentiated thyroid carcinoma. *Am J Clin Oncol* 2013; 36(4), 354–361.
21. P.S. Vigário, D.S. Chachamovitz, M.F.N. Cordeiro, et al. Effects of physical activity on body composition and fatigue perception in patients on thyrotropin-suppressive therapy for differentiated thyroid carcinoma. *Thyroid* 2011; 21(7), 695–700.
22. Atzmon G, Barzilai N, Hollowell JG, Surks MI, Gabriely I. Extreme longevity is associated with increased serum thyrotropin. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009; 94, 1251-1254.
23. Surks, M. I. and Boucai, L. Age- and race-based serum thyrotropin reference limits. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2010; 95(2), 496–502.
24. Biondi B., Cooper D.S. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocr Rev*, 2008; 29, 76–131.
25. Parle J, Roberts L, Wilson S, Pattison H, Roalfe A, Haque MS, et al: A randomized controlled trial of the effect of thyroxine replacement on cognitive function in community-living elderly subjects with subclinical hypothyroidism: the Birmingham Elderly Thyroid study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010, 95(8):3623–3632.
26. UK National Statistics. [<http://www.statistics.gov.uk/hub/population/population-change/population-projections/index.html>]
27. Scott Wilkes, Simon Pearce, Vicky Ryan, Tim Rapley, Lorna Ingoe and Salman Razvi. Study of Optimal Replacement of Thyroxine in the EIDerly (SORTED): protocol for a mixed methods feasibility study to assess the clinical utility of lower dose thyroxine in elderly hypothyroid patients: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2013; 22;14-83.
28. Cooper DS, Biondi B: Subclinical thyroid disease. *Lancet* 2012; 379:1142-1154.
29. Aghini-Lomardi F, Antonangeli L, Martino E, et al: The spectrum of thyroid disorders in an iodine-deficient community: the Pescopagano survey. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:561-566.
30. Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, Demers LM, Feldt-Rasmussen U, Henry JF, LiVosli VA, Niccoli-Sire P, John R, Ruf J, Smyth PP, Spencer CA, Stockigt JR; Guidelines Committee, National Academy of Clinical Biochemistry. Laboratory

medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid*. 2003;13(1):3-126.

31. Mariotti S, Barbesino G, Caturegli P, Bartalena L, Sansoni P, Fagnoni F, Monti D, Fagiolo U, Franceschi C, Pinchera A. Complex alteration of thyroid function in healthy centenarians. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993;77(5):1130-4.
32. Biondi B. Natural history, diagnosis and management of subclinical thyroid dysfunction. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2012;26(4):431-46.
33. Das G, Ojewuyi TA, Baglioni P, Geen J, Premawardhana LD, Okosieme OE. Serum thyrotrophin at baseline predicts the natural course of subclinical hyperthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012;77(1):146-51.
34. Elte JW, Bussemaker JK, Haak A. The natural history of euthyroid multinodular goitre. *Postgrad Med J*. 1990;66(773):186-90.
35. Wiener JD, de Vries AA. On the natural history of Plummer's disease. *Clin Nucl Med*. 1979;4(5):181-90.
36. Belfiore A, Sava L, Runello F, Tomaselli L, Vigneri R. Solitary autonomously functioning thyroid nodules and iodine deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 1983;56(2):283-7.
37. Biondi B, Palmieri EA, Fazio S, Cosco C, Nocera M, Saccà L, Filetti S, Lombardi G, Perticone F. Endogenous subclinical hyperthyroidism affects quality of life and cardiac morphology and function in young and middle-aged patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(12):4701-5.
38. Stott DJ, McLellan AR, Finlayson J, Chu P, Alexander WD. Elderly patients with suppressed serum TSH but normal free thyroid hormone levels usually have mild thyroid overactivity and are at increased risk of developing overt hyperthyroidism. *Q J Med*. 1991;78(285):77-84.
39. Boelaert K, Torlinska B, Holder RL, Franklyn JA. Older subjects with hyperthyroidism present with a paucity of symptoms and signs: a large cross-sectional study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(6):2715-26.
40. Van Osch LA, Hogervorst E, Combrinck M, Smith AD. Low thyroid-stimulating hormone as an independent risk factor for Alzheimer disease. *Neurology*. 2004;62(11):1967-71.
41. Van der Cammen TJ, Mattace-Raso F, van Harskamp F, de Jager MC. Lack of association between thyroid disorders and Alzheimer's disease in older persons: a cross-sectional observational study in a geriatric outpatient population. *J Am Geriatr Soc*. 2003;51(6):884.
42. de Jong FJ, den Heijer T, Visser TJ, de Rijke YB, Drexhage HA, Hofman A, Breteler MM. Thyroid hormones, dementia, and atrophy of the medial temporal lobe. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(7):2569-73.
43. Gan EH, Pearce SH. Clinical review: The thyroid in mind: cognitive function and low thyrotrophin in older people. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(10):3438-49.
44. Moon JH, Park YJ, Kim TH, Han JW, Choi SH, Lim S, Park do J, Kim KW, Jang HC. Lower-but-normal serum TSH level is associated with the development or progression of cognitive impairment in elderly: Korean Longitudinal Study on Health and Aging (KLoSHA). *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(2):424-32.

45. Wijsman LW, de Craen AJ, Trompet S, Gussekloo J, Stott DJ, Rodondi N, Welsh P, Jukema JW, Westendorp RG, Mooijaart SP. Subclinical thyroid dysfunction and cognitive decline in old age. *PLoS One*. 2013;8(3):e59199.
46. Virgini VS, Wijsman LW, Rodondi N, Bauer DC, Kearney PM, Gussekloo J, den Elzen WP, Jukema JW, Westendorp RG, Ford I, Stott DJ, Mooijaart SP; PROSPER Study Group. Subclinical thyroid dysfunction and functional capacity among elderly. *Thyroid*. 2014;24(2):208-14.
47. Vadiveloo T, Donnan PT, Cochrane L, Leese GP. The Thyroid Epidemiology, Audit, and Research Study (TEARS): morbidity in patients with endogenous subclinical hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(5):1344-51.
48. Pearce EN, Yang Q, Benjamin EJ, Aragam J, Vasani RS. Thyroid function and left ventricular structure and function in the Framingham Heart Study. *Thyroid*. 2010;20(4):369-73.
49. Dörr M, Ittermann T, Aumann N, Obst A, Reffelmann T, Nauck M, Wallaschofski H, Felix SB, Völzke H. Subclinical hyperthyroidism is not associated with progression of cardiac mass and development of left ventricular hypertrophy in middle-aged and older subjects: results from a 5-year follow-up. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010;73(6):821-6.
50. Sawin CT, Geller A, Wolf PA, Belanger AJ, Baker E, Bacharach P, Wilson PW, Benjamin EJ, D'Agostino RB. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. *N Engl J Med*. 1994;331(19):1249-52.
51. Selmer C, Olesen JB, Hansen ML, Lindhardsen J, Olsen AM, Madsen JC, Faber J, Hansen PR, Pedersen OD, Torp-Pedersen C, Gislason GH. The spectrum of thyroid disease and risk of new onset atrial fibrillation: a large population cohort study. *BMJ*. 2012; 27;345:e7895.
52. Nanchen D, Gussekloo J, Westendorp RG, Stott DJ, Jukema JW, Trompet S, Ford I, Welsh P, Sattar N, Macfarlane PW, Mooijaart SP, Rodondi N, de Craen AJ; PROSPER Group. Subclinical thyroid dysfunction and the risk of heart failure in older persons at high cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(3):852-61.
53. Selmer C, Olesen JB, Hansen ML, von Kappelgaard LM, Madsen JC, Hansen PR, Pedersen OD, Faber J, Torp-Pedersen C, Gislason GH. Subclinical and overt thyroid dysfunction and risk of all-cause mortality and cardiovascular events: a large population study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(7):2372-82.
54. Chaker L, Baumgartner C, Ikram MA, Dehghan A, Medici M, Visser WE, Hofman A, Rodondi N, Peeters RP, Franco OH. Subclinical thyroid dysfunction and the risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol*. 2014;29(11):791-800.
55. Abrahamsen B, Jørgensen HL, Laulund AS, Nybo M, Brix TH, Hegedüs L. Low serum thyrotropin level and duration of suppression as a predictor of major osteoporotic fractures-the OPENTHYRO register cohort. *J Bone Miner Res*. 2014;29(9):2040-50.
56. Lee JS, Buzková P, Fink HA, Vu J, Carbone L, Chen Z, Cauley J, Bauer DC, Cappola AR, Robbins J. Subclinical thyroid dysfunction and incident hip fracture in older adults. *Arch Intern Med*. 2010;170(21):1876-83.
57. Abrahamsen B, Jørgensen HL, Laulund AS, Nybo M, Bauer DC, Brix TH,



Hegedüs L. The excess risk of major osteoporotic fractures in hypothyroidism is driven by cumulative hyperthyroid as opposed to hypothyroid time: an observational register-based time-resolved cohort analysis. *J Bone Miner Res.* 2015;30(5):898-905.

58. Tan ZS, Beiser A, Vasan RS, Au R, Auerbach S, Kiel DP, Wolf PA, Seshadri S. Thyroid function and the risk of Alzheimer disease: the Framingham Study. *Arch Intern Med* 2008;168:1514–1520.

59. Dobert N, Hamscho N, Menzel C, et al. Subclinical hyperthyroidism in dementia and correlation of the metabolic index in FDG-PET. *Acta Med Austriaca.* 2003;30:130–133.

SOBRE A AUTORA

Dhiãnah Santini de Oliveira Chachamovitz, MD, MsC, PhD



Investigadora Principal em vários *trials* multicêntricos e internacionais na área de Diabetes Mellitus tipo 2 e desfechos cardiovasculares bem como estudos de vida real na área de diabetes. Atualmente atua como Endocrinologista e Clínica Geral, Gerente Médica de Pesquisa Clínica em Diabetes no Cemed Amil/UHG, Professora de Medicina, da Disciplina de Endocrinologia & Metabologia da Universidade Estácio de Sá (UNESA), Coordenadora da Clínica Médica e do Sétimo período da UNESA e Coordenadora de Campanhas da **Sociedade Brasileira de Diabetes** biênio 2020/2021.

SOBRE A AUTORA

Graduação em **Medicina pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)** (2002). Residência Médica em **Clínica Médica pela Universidade Estadual do Rio de Janeiro (UERJ)** (2003 - 2004) Residência Médica em **Endocrinologia & Metabologia pela Universidade Estadual do Rio de Janeiro) (UERJ)** (2005 – 2006). **Mestrado** em Medicina, na área de Endocrinologia na Universidade Federal do Rio de Janeiro (**UFRJ**) (2008 – 2010). **Doutorado** em Medicina, na área de Endocrinologia na Universidade Federal do Rio de Janeiro (**UFRJ**) (2011-2015)

Foi Professora Responsável pela Disciplina de Nutrologia da Faculdade de Medicina da Universidade Gama Filho (2011-2012), assumindo depois a Disciplina de Endocrinologia & Metabologia da mesma até seu fechamento (2013). De 2003 a 2010 trabalhou no **Hospital Procordis**, em emergências cardiológicas e unidade coronariana até seu fechamento. Depois assumiu o projeto e implantou o controle glicêmico no **Hospital Totalcor – Ipanema** (hospital de cardiologia), seguindo então para para a rede Amil e **Hospital Procardíaco**, onde atua até hoje. Em 2017 assumiu a **Gestão do Centro Médico do Pró-Cardíaco**, Rio de Janeiro até 2018. E hoje atua como Médica Endocrinologista do Hospital Procardíaco/ RJ (atual).

www.editorapublicar.com.br
contato@editorapublicar.com.br
@epublicar
facebook.com.br/epublicar

Dhiãnah Santini de Oliveira Chachamovitz

NÍVEIS BAIXOS DE TSH EM UMA POPULAÇÃO IDOSA SAUDÁVEL:

AVALIAÇÃO DA CAPACIDADE
CARDIOPULMONAR, QUALIDADE DE VIDA,
COGNIÇÃO E DEPRESSÃO



2021



www.editorapublicar.com.br
contato@editorapublicar.com.br
@epublicar
facebook.com.br/epublicar

Dhiãnah Santini de Oliveira Chachamovitz

NÍVEIS BAIXOS DE TSH EM UMA POPULAÇÃO IDOSA SAUDÁVEL:

AVALIAÇÃO DA CAPACIDADE
CARDIOPULMONAR, QUALIDADE DE VIDA,
COGNIÇÃO E DEPRESSÃO



2021

