

HIPOTIREOIDISMO EM INDIVÍDUOS IDOSOS: REVISÃO DE LITERATURA

HYPOTHYROIDISM IN OLD AGE: LITERATURE REVIEW

NAYARA PINTO LOUREDO^{1*}, POLIANA LIBÓRIO DOS SANTOS VILLAS BOAS¹, SARA SOARES TAVARES¹, WARLEY CLEITON RUFINO FERNANDES¹, CRISTIANA SAMPAIO MOTA SOUZA²

1. Acadêmicos do curso de graduação do curso de Medicina do Instituto Metropolitano de Ensino Superior / IMES- Univaço, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil; 2. Professora e médica graduada na UFMG, especialização em Clínica Médica e Endocrinologia (UFMG) e mestrado em Clínica Médica (UFMG), Disciplina Clínica Integrada I do curso de Medicina do Instituto Metropolitano de Ensino Superior / IMES- Univaço, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil.

* Rua Olavo Bilac 799, apto 301, Santa Mônica, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. CEP 31520-420. nayaralouredo201@gmail.com

Recebido em 11/09/2021. Aceito para publicação em 18/10/2021

RESUMO

Introdução: Hipotireoidismo é uma das mais frequentes desordens endócrinas. Ocorre quando a glândula tireoide não produz hormônios suficientes. É uma doença comum em pacientes acima de 60 anos. **Objetivos:** Descrever a prevalência do hipotireoidismo no idoso e o impacto dessa doença. **Método:** Revisão de literatura mediante pesquisa bibliográfica de plataformas, como SciELO e PubMed. **Desenvolvimento:** Os hormônios produzidos pela glândula tireoide, triiodotironina (T3) e tiroxina (T4), têm impacto na saúde, afetando o metabolismo. Influenciam o controle de funções vitais, como temperatura corporal e frequência cardíaca. A manifestação clínica é inespecífica, sendo essa característica ainda mais evidente nos pacientes idosos. Os sintomas e sinais podem incluir ganho de peso, sonolência, pele seca e constipação, mas a falta desses sintomas não exclui o diagnóstico. Este se baseia nos seus sintomas e nos resultados de exames laboratoriais que medem os níveis de TSH e T4. O tratamento padrão envolve o uso diário do hormônio tireoidiano levotiroxina. **Conclusão:** É necessária uma avaliação cuidadosa os resultados dos testes da função tireoidiana e no gerenciamento dessa doença. O interesse tem aumentado com o reconhecimento de que a deficiência tireoidiana pode estar relacionada à incapacidade, à alteração da função cognitiva, ao risco de doença cardiovascular e à longevidade.

PALAVRAS-CHAVE: Hipotireoidismo, idoso, TSH, hormônios tireoidianos.

ABSTRACT

Introduction: Hypothyroidism is one of the most frequent endocrine disorders. It occurs when the thyroid gland does not produce enough hormones. It is a common disease in patients over 60 years of age. **Objectives:** To describe the prevalence of hypothyroidism in the elderly and the impact of this disease. **Method:** Literature review through bibliographic research of platforms such as SciELO and PubMed. **Development:** The hormones produced by the thyroid gland, triiodothyronine (T3) and thyroxine (T4), have an impact on health, affecting metabolism. They influence the control of vital functions, such as body temperature and heart rate. The clinical manifestation is nonspecific, and this characteristic is even more evident in elderly patients. Symptoms and signs can include weight gain, drowsiness, dry skin and

constipation, but the lack of these symptoms does not rule out the diagnosis. This is based on your symptoms and the results of laboratory tests that measure TSH and T4 levels. Standard treatment involves daily use of thyroid hormone levothyroxine. **Conclusion:** Careful evaluation of thyroid function test results and management is required. of this disease. Interest has increased with the recognition that thyroid deficiency may be related to disability, altered cognitive function, risk of cardiovascular disease and longevity.

KEYWORDS: Hypothyroidism, elderly, TSH, thyroid hormones.

1. INTRODUÇÃO

Os hormônios tireoidianos influenciam os principais órgãos e sistemas, através do controle do metabolismo. Para isso, seus níveis devem ser adequados para o funcionamento do organismo. A disfunção tireoidiana é uma condição comum que afeta entre 3 e 21% da população, sendo a prevalência maior nas mulheres e, especialmente, em indivíduos idosos¹.

O hipotireoidismo é caracterizado por uma deficiência na produção do hormônio pela glândula tireoide em diferentes graus. Uma deficiência grave de hormônios da tireoide se manifesta como hipotireoidismo clínico (HC) ou declarado. A forma leve ou moderada, denominada hipotireoidismo subclínico (HSC), é definida pela concentração de hormônio estimulador da tireoide (TSH ou *Thyroid Stimulating Hormone*) bioquimicamente acima do limite superior do intervalo de referência, com os níveis de hormônio tireoidiano dentro dos limites de normalidade².

O hipotireoidismo pode ser classificado como primário (devido à deficiência de hormônio tireoidiano), secundário (devido à deficiência de TSH) ou terciário (devido à deficiência de hormônio liberador de tireotropina). Devido ao predomínio do hipotireoidismo primário, este será priorizado no trabalho³.

As condições mais comuns associadas à disfunção tireoidiana são o HC e HSC devido à tireoidite

autoimune de Hashimoto⁴.

Idosos representam 12% da população mundial com previsão de duplicar esse valor até 2050 e triplicar em 2100. A Organização Mundial de Saúde (OMS) define envelhecimento saudável como o processo de desenvolvimento e manutenção da capacidade funcional que permite o bem-estar na idade avançada⁵.

A sintomatologia do HC no indivíduo idoso é bem variada e pode afetar o sistema cardiovascular, a cognição, a mobilidade e fragilidade e, como consequência, a longevidade do paciente. Já nos indivíduos com HSC, a manifestação clínica é sutil ou até mesmo ausente^{6,1}.

O diagnóstico do hipotireoidismo muitas vezes não é tão evidente. É um distúrbio endócrino que requer um alto grau de suspeita em cenários clínicos diferentes. Para determinar se o hipotireoidismo está presente, os médicos devem estar atentos aos sinais e sintomas².

Em geral, a investigação laboratorial das disfunções tireoidianas é direcionada aos indivíduos com suspeita clínica de tireoidopatias. O HSC pode estar associado aos sintomas de hipotireoidismo, mas as manifestações clínicas não costumam ser evidentes e, quando ocorrem, podem apresentar caráter bastante inespecífico. Assim, a investigação seria realizada em situações nas quais existe a suspeita sobre o HSC ou como *screening* em grupos específicos de indivíduos, como em mulheres acima de 35 anos a cada cinco anos, pacientes com história prévia ou familiar de doença tireoidiana, submetidos à cirurgia de tireoide, terapia prévia com iodo radioativo ou radiação externa no pescoço, diabetes tipo 1, história pessoal ou familiar de doença autoimune, síndrome de Down e Turner, tratamento com lítio ou amiodarona, depressão, dislipidemia e hiperprolactinemia⁷.

Após a confirmação do diagnóstico de hipotireoidismo e tomada a decisão de reposição hormonal, o principal objetivo do tratamento é restaurar o eutireoidismo, melhorando-se os sintomas e as alterações metabólicas associadas à deficiência do hormônio tireoidiano². O tratamento do hipotireoidismo deve ser individualizado e deve buscar preservar a qualidade de vida do idoso. A falta de adesão ao tratamento, a polifarmácia e a presença de multimorbidades podem contribuir para o mau controle do hipotireoidismo no idoso⁸.

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

2. MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica, mediante

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

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

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

3. DESENVOLVIMENTO

Conceito

O processo de envelhecimento está relacionado a alterações em vários níveis do eixo hipotálamo-hipófise-tireoide. A elevação de TSH e o aumento dos títulos de autoanticorpos (antitireoperoxidase e antitireoglobulina) são as principais modificações encontradas⁸.

Os distúrbios ocasionados pela desregulação do sistema endócrino, mais precisamente as alterações ligadas à glândula tireoidiana, causam grandes danos à saúde, como: fraqueza, fadiga, sonolência, intolerância ao frio, perda de apetite. Sinais e sintomas que podem ser confundidos com o processo de envelhecimento⁹.

O hipotireoidismo é um estado clínico resultante da quantidade insuficiente ou ausência de hormônios circulantes da glândula tireoide triiodotironina (T3) e tiroxina (T4), que ocasiona queda do metabolismo e prejuízo das atividades biológicas que dependem do estímulo dos hormônios tireoidianos para acontecerem^{10,11}.

A forma mais prevalente é o hipotireoidismo primário ocasionado por uma falência da própria glândula, mas também pode ocorrer devido a doença hipotalâmica ou hipofisária (denominado hipotireoidismo central). O hipotireoidismo central ocorre por estímulo insuficiente da glândula tireoide pelo TSH, seja por prejuízo na secreção ou função da hipófise (hipotireoidismo secundário) ou hipotálamo (hipotireoidismo terciário). A clínica do hipotireoidismo central é menos exuberante que a do primário¹².

O HC primário ocorre quando os níveis de TSH estão elevados e as concentrações livres de T3 e T4 estão reduzidas, enquanto o HSC é definido como TSH acima da faixa de normalidade e tiroxina livre (T4L) normal^{13,14}.

Epidemiologia

De acordo com NHANES III (*National Health And Nutrition Examination Survey*), a prevalência global de hipotireoidismo é de 4,6%, sendo 0,3% para o tipo clínico e 4,3% para o tipo subclínico, respectivamente,

resultando na doença endócrina mais frequente em idosos, com maior prevalência no gênero feminino¹⁵.

A prevalência da disfunção tireoidiana varia de acordo com distribuição geográfica, sexo e idade. Entre os indivíduos com mais de 65 anos varia entre 0,5 e 2,3% para o hipertireoidismo e entre 0,9 e 5,9% para o hipotireoidismo. Em caso de doença subclínica, é conhecida uma prevalência global de 13%, sendo menos frequente o hipertireoidismo subclínico, variando entre 0,5 e 2,3%¹⁶.

O crescimento demográfico nos países do Ocidente correspondeu a um aumento da população com mais de 65 anos de idade. Na Itália, que perde apenas para o Japão na população idosa, os acima de 80 anos são 6,7% da população total, enquanto 22% são constituídos por maiores de 65 anos¹⁵.

Uma metanálise de estudos em nove países europeus estimou a prevalência de hipotireoidismo, não diagnosticado, em torno de 5%. O hipotireoidismo ocorre mais frequentemente em mulheres, pessoas idosas, e em indivíduos brancos, embora os dados sobre diferenças étnicas sejam escassos. Hipotireoidismo é mais comum em pacientes com doenças autoimunes, como diabetes tipo 1, atrofia gástrica autoimune e doença celíaca e pode ocorrer como parte de múltiplas endocrinopatias autoimunes³.

Na América Latina, a prevalência de disfunção tireoidiana varia de acordo com a idade, raça e sexo, sendo mais frequente em mulheres do que em homens e em brancos e mulatos, mais que em negros. A prevalência de hipertireoidismo subclínico é de 3,9% e a de HSC, 11,8%. A maior frequência de níveis elevados de TSH foi documentada em mulheres acima dos 50 anos, para os quais sugere-se a realização de estudos dirigidos aos idosos¹⁶.

Segundo o IBGE, a população brasileira manteve a tendência de envelhecimento dos últimos anos e ganhou 4,8 milhões de idosos desde 2012, superando a marca dos 30,2 milhões em 2017, segundo a Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios Contínua – Características dos Moradores e Domicílios¹⁷.

No Brasil, segundo dados do Ministério da Saúde, o hipotireoidismo é o agravo mais comum da tireoide. A prevalência é de 5% na população brasileira e de 15% em indivíduos com mais de 60 anos. Quanto ao gênero, é cerca de oito vezes mais frequente em mulheres, e a principal forma de apresentação (95% dos casos) é o hipotireoidismo primário^{2,18,11}.

Fisiopatologia

A tireoide, localizada abaixo da laringe e em regiões laterais e anterior à traqueia, é uma glândula endócrina responsável por secretar hormônios, dentre eles T3 e T4. É regulada pelo TSH, que é produzido e liberado pela hipófise anterior. O hormônio estimulador de tireotropina (TRH) é secretado através do hipotálamo, que irá atuar na hipófise, estimulando a liberação de TSH. O TSH irá estimular as células tireoidianas, através dos receptores do TSH (TSHR ou

Thyroid-Stimulating Hormone Receptor), para que ocorra proliferação celular, produção e liberação de T3 e T4^{2,19}.

Essa glândula é constituída por estruturas, como: folículos tireoidianos, coloide (substância composta pela glicoproteína tireoglobulina, que contém T3 e T4), células epiteliais cubóides (que revestem os folículos e liberam os produtos da tireoide para o interior), células C (secretam o hormônio calcitonina, que participa do metabolismo do cálcio) e capilar sanguíneo¹⁹.

O iodo é um composto essencial na formação dos hormônios tireoidianos, sendo obtido através da alimentação. Esse componente é a forma oxidada do iodo²⁰.

O T4 é o hormônio de maior produção tireoidiana. Assim, o T4 sofre processo de deiodinação nos tecidos, que resulta na síntese de T3, hormônio ativo. Os hormônios tireoidianos são ligados à tireoglobulina, uma matriz de produção e armazenamento dessas substâncias. Esses realizam feedback negativo na produção e secreção de TSH e TRH, o que mantém a concentração de substância hormonal circulante dentro dos limites de normalidade²¹.

Além de ativar a transcrição gênica, esses hormônios são responsáveis por aumentar a atividade metabólica celular e afetar o crescimento e as funções específicas como: o metabolismo de carboidratos e gorduras e a atuação sob os sistemas cardiovascular, nervoso e função sexual¹⁹.

O conhecimento do mecanismo de *feedback* de secreção hormonal no adulto é importante para diferenciá-lo das modificações do eixo hipotálamo-hipófise-tireoide nos idosos. O nível de TSH circulante sofre influência e influencia o nível dos hormônios tireoidianos, sendo um marcador sensível da função glandular. Dessa forma, a diminuição dos valores de TSH indica hiperfunção da tireoide, enquanto o aumento dos níveis de TSH significa hipofunção da glândula¹⁵.

Hipotireoidismo refere-se à deficiência hormonal provocada pela alteração no eixo hipotálamo-hipófise-tireoide, sendo uma das doenças mais comuns da tireoide, onde ocorre uma alteração ou disfunção na produção ou na ação dos hormônios tireoidianos²².

O envelhecimento traz alterações tanto na estrutura quanto na função da tireoide, o que afeta a produção, o metabolismo, o transporte e a ação dos hormônios tireoidianos³.

Os níveis de TSH aumentam com a idade. Essa resposta pode ocorrer por conta de uma adaptação da glândula ao processo de envelhecimento ou uma função anormal, que ainda não foi elucidada. As disfunções da tireoide com o avanço da idade podem estar ligadas aos danos celulares pelo estresse oxidativo, ocasionados pela exposição contínua às espécies reativas de oxigênio, como peróxido de hidrogênio, na produção dos hormônios tireoidianos²³.

Alguns estudos, revelaram que com o avanço da idade há aumento dos níveis séricos de TSH na população idosa, em áreas iodo-suficientes. O

mecanismo está relacionado à alteração da sensibilidade da hipófise nesse grupo e mudança no feedback negativo entre T4L e TSH. Contudo, algumas conclusões foram discordantes, tornando este entendimento ainda incerto. Apesar da incerteza, existem evidências que mostram o aumento de TSH sérico em idosos e que essa alteração pode refletir na mudança da fisiologia nessa população²⁴.

Etiologia

A etiologia do hipotireoidismo é diversa e pode estar associada à autoimunidade, à deficiência de iodo, à resistência hormonal, ao uso de medicamentos, tais como a amiodarona, interferon alfa e lítio, assim como a fatores infecciosos, ressaltando-se os vírus da influenza, adenovírus, HIV, entre outros. Outras causas são resultantes de medidas terapêuticas do hipertireoidismo como, por exemplo, uso de iodo radioativo 131, cirurgia ou utilização de substâncias antitireoidianas².

As doenças autoimunes da tireoide são a principal causa de hipotireoidismo, em áreas com suficiência de iodo. Dentre as patologias autoimunes mais comuns, destaca-se a tireoidite de Hashimoto. A causa depende de uma combinação entre suscetibilidade genética e fatores de risco ambientais, como ingestão de iodo, estresse, radiação, selênio, infecção viral e drogas. Essa associação determina a quebra da tolerância imunológica, resultando em ataque autoimune à própria tireoide. A infiltração linfocítica, na glândula, especialmente de células T, ocasiona destruição folicular, fibrose, atrofia dos tireócitos e representa a principal característica da doença autoimune da tireoide²⁵.

É importante ressaltar que não só a deficiência de iodo prejudica a função da tireoide, mas também o excesso de iodo, incluindo-se a hipercorreção de um estado anterior de deficiência de iodo²⁶.

As etiologias do tipo secundária e terciária acontecem quando há alteração na hipófise (deficiência de TSH) ou alteração no hipotálamo (deficiência de TRH), e estão geralmente relacionadas a tumores nesses locais, à cirurgia e radioterapia, entre outros²⁷.

O HSC compartilha a mesma etiologia que o hipotireoidismo primário. Idosos apresentam prevalentemente HSC. Assim como em jovens, a tireoidite autoimune é a causa mais comum de hipotireoidismo entre os idosos. Além das doenças autoimunes, as etiologias no indivíduo mais velho podem ser por hipotireoidismo pós-cirúrgico (após tireoidectomia subtotal) e hipotireoidismo após terapia ablativa. De acordo com pesquisas, a radioterapia por feixe externo para o tratamento de doenças malignas de cabeça e pescoço foi associada a uma alta incidência de hipotireoidismo primário²³.

Outra possível causa de hipotireoidismo em idosos é iatrogênica: drogas que interferem com a absorção de L-tiroxina, bem como drogas potencialmente prejudiciais ao tecido da glândula (betabloqueadores, interferon- α , interleucina-2, lítio, etionamida,

inibidores de tirosina-quinase) e medicamentos tireostáticos (metimazol, perclorato e propiltiouracil) poderiam determinar hipotireoidismo. O dano induzido pela droga é geralmente transitório, sendo recomendado um monitoramento periódico da função glandular pelo menos duas vezes ao ano¹⁵.

Manifestações Clínicas

O espectro clínico da disfunção tireoidiana inclui desde a ausência até sintomas mais graves que afetam a qualidade de vida e, com menor frequência, a morte. Não obstante, o idoso se apresenta, muitas vezes, oligossintomático¹⁶.

Os médicos devem estar alerta para detectar os sinais e sintomas mais frequentes de hipotireoidismo, como bradicardia, reflexo aquileu lentificado, pele grossa e seca, fraqueza, letargia, fala lenta, edema de pálpebras, intolerância ao frio, diminuição da sudorese, pele fria, macroglossia, bócio, edema facial, cabelo seco e sem brilho, aumento da área cardíaca detectado pela radiografia, palidez de pele, perturbações da memória, constipação, ganho de peso, perda de cabelo, dispneia, edema periférico, rouquidão, anorexia, nervosismo, menorragia, surdez, palpitações, abafamento de bulhas cardíacas, dor precordial, baixa acuidade visual, entre muitos outros². Outras manifestações incluem edema pericárdico, ascite, hipoacusia, hipertensão diastólica. Alguns sintomas psiquiátricos também podem ser observados, tais como a depressão, demência, mudança de personalidade e, raramente, psicose²⁸.

Com o passar dos anos de vida, há uma diminuição na secreção hormonal que, através da menor degradação, é compensada pela diminuição do seu uso, devido à diminuição da massa magra. Os valores de TSH aumentam com a idade, enquanto a produção de T3 livre (T3L) e total diminui diretamente com o envelhecimento. A concentração de T4L e total não muda, embora seu metabolismo seja mais lento. A apresentação clínica não é muito específica, o que pode ser confundido com outras comorbidades como depressão, fadiga, lentidão mental, entre outras. A gravidade dos sintomas é dada pela idade e sensibilidade hormonal²⁹.

Como a doença cardiovascular é a principal causa de mortalidade no mundo, a identificação de seus fatores de risco é imperativa. Tanto as doenças clínicas quanto as subclínicas da tireoide estão associadas a doença coronariana, insuficiência cardíaca, aumento de risco de fibrilação atrial e mortalidade cardiovascular³⁰.

A relação entre hipotireoidismo e comprometimento cognitivo, depressão e outras manifestações psiquiátricas, tem sido considerada há muito tempo. O termo transtorno mixedematoso foi criado para descrever o quadro de confusão, desorientação e psicose que foi observado nesses pacientes¹.

Diagnóstico

O hipotireoidismo clássico ou HC é definido como

concentrações diminuídas de T4L e T3L com aumento do TSH ultrasensível. O HSC, que é comumente considerado como um sinal de insuficiência tireoidiana precoce é definido pelas concentrações de TSH acima do intervalo de referência e por níveis normais de T4L e T3L³.

Quando a presença de hipotireoidismo é clinicamente suspeita, testes laboratoriais serão realizados. O perfil bioquímico da tireoide nos dará as informações complementares: aumento do TSH e diminuição do T4L, o que pode estar associado à diminuição do T3, e a presença de anticorpos contra o tecido tireoidiano, como anticorpos antitireoperoxidase, antimicrosomal ou anti-TPO (ATPO) e antitireoglobulina (anti-Tg), se aproximará da origem imunológica degenerativa. Cerca de 10% da população pode ter autoanticorpos tireoidianos e função tireoidiana normal, mas a presença principalmente de anti-TPO aumenta o risco de evolução para hipotireoidismo^{29, 11}.

O diagnóstico do hipotireoidismo deve ser feito com cautela em pessoas idosas. Os níveis de TSH se correlacionam e aumentam com a idade, podendo significar um aumento fisiológico com possível papel cardioprotetor, melhor funcionalidade e maior longevidade. Durante o envelhecimento, foi observado aumento do TSH circulante, independentemente da existência de uma doença da tireoide. A elaboração de um intervalo de referência de TSH relacionado à idade poderia evitar erros de classificação dos pacientes, manejo abaixo do ideal e possíveis riscos iatrogênicos. Portanto, ao confrontar um aumento nos níveis circulantes de TSH em idosos, especialmente nos mais longevos, é importante levar a um correto diagnóstico abrangendo cuidadosamente o quadro clínico, bem como técnicas laboratoriais e de imagem^{15,31,8}.

Alguns autores propuseram dividir o HSC em uma forma moderada (concentrações séricas de TSH de 4,5-9,9 mU/L) e uma forma grave (TSH $\geq$ 10 mU/L) em relação às suas respectivas consequências clínicas e decisões terapêuticas. Outros chamam de HSC grau I (4,5 a 9,9) e grau II ($\geq$ 10 mU/L)^{32, 2}.

Assim, ao enfrentar um aumento nos níveis circulantes de TSH em idosos, é importante seguir um caminho diagnóstico adequado, capaz de abranger tanto o quadro clínico, bem como técnicas laboratoriais e de imagem, com atenção especial à presença de fragilidade, comorbidades e politerapia¹⁵.

Tratamento

O risco de progressão para o hipotireoidismo franco pode ser um primeiro parâmetro a ser considerado na decisão clínica sobre o tratamento. Nesse sentido, pacientes com HSC persistente, particularmente com concentrações séricas do TSH $>$ 10 mU/L, aTPO positivo e/ou com alterações ultrassonográficas sugestivas de autoimunidade tireoidiana, seriam candidatos ao tratamento em razão das características associadas com maior taxa de progressão para o hipotireoidismo manifesto³³.

As possíveis indicações e orientações para o tratamento de HSC nessa população visam à melhora nos sintomas, a prevenção do hipotireoidismo evidente e a prevenção de eventos adversos. Como o HSC é frequentemente transitório, é recomendado que uma segunda medida de TSH seja realizada 1 a 3 meses após o teste inicial e antes de se iniciar o tratamento. Se o valor inicial do TSH for superior a 15 mU/L, o exame deve ser repetido em 1 a 2 semanas. Quando a escolha pelo tratamento medicamentoso for decidida, a normalização de TSH em nível considerado adequado para a idade é o objetivo da terapia em pacientes idosos. A levotiroxina é a medicação de escolha e quando o grau da disfunção tireoidiana é leve, pequenas doses dessa medicação (por exemplo, 25-75 µg) são adequadas para restaurar os níveis de TSH na maioria dos pacientes³².

Estudos demonstraram que tratamentos inadequados representam um risco desnecessariamente alto para os idosos, principalmente devido à polifarmácia (utilização de cinco drogas ou mais), o que traz como consequência interações medicamentosas e efeitos adversos³⁴.

Existe uma controvérsia considerável sobre o limite superior da normalidade para os valores de TSH, embora a maioria dos laboratórios utilize um limiar de 4,5 a 5 mU/L. A Academia Nacional de Bioquímica Clínica argumenta que o limite superior do hormônio estimulador da tireoide deve ser reduzido para 2,5 mU/L porque 95% da população geral eutireoidiana rastreadas rigorosamente apresentam valores séricos entre 0,4 e 2,5 mU/L³⁵.

Em pacientes com HSC persistente e níveis séricos do TSH $<$ 10 mU/L, o tratamento pode ser considerado para subgrupos de pacientes com características específicas: portadores de doença cardiovascular preexistente ou com risco cardiovascular elevado (síndrome metabólica, dislipidemia, diabetes, hipertensão arterial), particularmente com idade $<$ 65 anos e com níveis de TSH $>$ 7 mU/L em razão do maior risco cardiovascular e de mortalidade por essa causa. Em estudos de coorte populacional, o tratamento do HSC não mostrou efeito favorável na redução de risco cardiovascular e/ou de mortalidade em pacientes idosos, mas sim para indivíduos adultos jovens. O tratamento do HSC em pacientes idosos $>$ 65 anos é recomendado apenas em face de níveis sustentados de TSH $>$ 10 mU/L, em razão da ausência de associação com o risco cardiovascular e de mortalidade nesta faixa etária, da inexistência de efeitos favoráveis do tratamento em estudos de coorte populacional, e pelo maior risco de insuficiência cardíaca em idosos com HSC e níveis de TSH $>$ 10 mU/L³³.

Um estudo recente realizado com 389 médicos foi feito com o objetivo de compreender como esses profissionais decidiam tratar esses pacientes ou não. Três fatores foram relatados para tomada de decisão: idade, sintomatologia (como taquicardia e tremores) e a presença de arritmias cardíacas. Além disso, 53% deles consideraram como meta TSH $<$ 3,0 mU/L em

octagenários e aproximadamente 90% estipularam como meta TSH > 1,5 mUI/L para os indivíduos maiores de 85 anos. Isso mostra não haver uma determinação muito clara desses valores³⁶.

A levotiroxina geralmente deve ser ofertada em doses diferenciadas para os indivíduos mais velhos em decorrência das mudanças metabólicas ocorridas nessa faixa etária^{32, 6}. Além disso, esse medicamento deve ser ofertado em formulação sólida e tomado com o estômago vazio. A levotiroxina é absorvida no intestino delgado e a ingestão é recomendada pela manhã, 30 a 60 minutos antes do café da manhã. A ingestão antes de dormir (2 a 3 horas após a última refeição) pode melhorar a absorção e pode ser considerada para aumentar a adesão terapêutica^{2,3}.

Segundo a última diretriz clínica brasileira para o manejo do hipotireoidismo, publicada em 2013, é contraindicado o tratamento de rotina para indivíduos acima de 65 anos de idade com HSC, na maioria dos casos, quando o nível de TSH estiver abaixo de 10 mU/L, já que níveis séricos pouco superiores entre 4,5-10 mU/L podem trazer uma proteção cardiovascular e aumentar a expectativa de vida². Outro estudo relata que o início de tratamento deve ser iniciado em pacientes que estejam com valores de TSH superiores a 10 mUI/L, presença de sintomas ou anticorpos antitireoidianos positivos³⁷. Isso se justifica já que os níveis de TSH tendem a aumentar com o passar dos anos e não costumam ultrapassar 7-8 mU/L³².

Um ponto a favor do motivo de não se iniciar o tratamento quando os níveis de TSH estiverem abaixo de 10 mU/L é que os hormônios tireoidianos influenciam a função cardíaca. Eles regulam a transcrição de proteínas estruturais e reguladoras no sistema cardiovascular, predispõem a inflamação crônica e alterações teciduais (como alteração do colágeno e desidratação) e causam alterações hemodinâmicas por seu efeito nos músculos lisos da parede arterial. Tudo isso pode alterar a função cardíaca e, juntamente com a aterosclerose (condição comum em idosos), aumentar o risco de manifestações cardiovasculares³⁸.

Além disso, o tratamento não deve ser utilizado se o objetivo for otimizar a função cognitiva desses indivíduos. O alvo terapêutico para o TSH em idosos entre 60-70 anos deve ser entre 3-4 mU/L e já naqueles acima de 70 anos deve ser entre 4-6 mU/L². A dose inicial recomendada seria de 0,3-0,4 µg/Kg/dia¹⁵.

A dose de levotiroxina que normaliza o nível sérico de TSH é menor em pacientes idosos devido a alterações na renovação de T4 secundárias à redução da massa corporal magra relacionada à idade. É razoável, também, de acordo com outro importante estudo, aumentar o TSH sérico desejado em até 6 ou 7 mU/L em pessoas com idade superior a 70-80 anos, principalmente se estão em risco de arritmias cardíacas ou fraturas osteoporóticas¹. Em uma pesquisa realizada na Suíça, com clínicos gerais de diversas regiões do país, houve divergência quanto ao valor para iniciar a terapia tireoidiana, variando entre 25 µg a

100 µg³⁹.

Além disso, deve-se permanecer com a mesma marca comercial de levotiroxina; caso seja necessária uma alteração em outra formulação laboratorial da medicação, os níveis de TSH devem ser monitorados²³. Somado a isso alguns alimentos (café expresso, proteína de soja, fibras dietéticas) e drogas (ferro, cálcio, agentes sequestradores de ácidos biliares, sucralfato, hidróxido de alumínio e os inibidores da bomba de prótons) podem diminuir a absorção intestinal da levotiroxina. Nesses casos, deve-se evitar a ingestão simultânea com esse medicamento, aumentando-se o intervalo de administração das drogas. Devem ser consideradas também algumas doenças digestivas como gastrite crônica, infecções por *Helicobacter pylori*, *Giardia lamblia*, que podem também diminuir a absorção da levotiroxina. Outros medicamentos podem acelerar o metabolismo da levotiroxina, tais como fenitoína, carbamazepina, inibidores da tirosina-quinase e rifampicina, o que leva a um aumento da necessidade da levotiroxina. Se doses altas da droga (> 2 mcg/kg/dia) não normalizarem os níveis de TSH, devem ser consideradas má adesão, interferência por drogas ou síndromes de má absorção².

Já em outro estudo realizado com 526 clínicos gerais de 6 países (Holanda, Alemanha, Inglaterra, Irlanda, Suíça e Nova Zelândia), quando questionados quanto às estratégias terapêuticas para o HSC e às doses iniciais de levotiroxina, os resultados foram bem diversos, o que demonstra não haver um consenso muito claro sobre a conduta a ser realizada nesse caso. Foi observado também que os médicos estavam menos dispostos a tratar idosos com 85 anos de idade do que aqueles com 70 anos⁴⁰.

Outra pesquisa realizada envolveu 737 idosos com HSC que utilizaram levotiroxina como tratamento. Não foram observados benefícios em relação à sintomatologia específica causada pela alteração na tireoide, principalmente naqueles indivíduos mais velhos⁴¹.

Em uma pesquisa realizada nos Estados Unidos, após a avaliação de uma compilação de artigos, foi estimado que 20% dos indivíduos em uso de levotiroxina são tratados em excesso, o que leva a baixos níveis de TSH e possíveis efeitos adversos associados ao hipertireoidismo. Por isso, se o início da terapia de reposição com levotiroxina for considerado adequado, recomenda-se um monitoramento cuidadoso dos níveis de TSH²³.

Os valores de referência de TSH e as condições de tratamento divergem quanto à faixa etária nos indivíduos idosos. Tal situação interfere na decisão ou não de tratar esses pacientes que apresentam HSC, conforme Tabela 1³².

Tabela 1. Tratamento de indivíduos idosos com HSC.

TSH (mU/L)		< 65 ANOS	≥ 65 ANOS
GRAU 1	4,5 - 6,9	Não tratar Considere tratar: • Sintomáticos	Não tratar

		- Risco de progressão - Bócio	
	7,0 - 9,9	Não tratar <i>Considere tratar:</i> Pacientes com alto risco cardiovascular e AVE	Não tratar
GRAU 2	≥ 10,0	Tratar	Tratar

Fonte: Biondi, Capolla, Cooper. 2019³²

Após o início da terapia, a dosagem do TSH é repetida após 4 a 12 semanas e depois a cada 6 meses. Quando estiver estabilizada deve ser medida anualmente^{2,3}. Somado a isso, é necessário o monitoramento ao longo de toda a vida para verificar a dose necessária de levotiroxina e a adesão ao tratamento, levando-se em conta as variações que podem ocorrer em decorrência do uso dela².

Portanto, diante do exposto, são necessárias mais pesquisas para entender completamente por que a função da tireoide muda em indivíduos mais velhos e se a modulação dos hormônios da tireoide é vantajosa para o envelhecimento e a longevidade¹.

4. DISCUSSÃO

Os hormônios tireoidianos são importantes para a regulação do metabolismo, sendo essenciais para o crescimento e para o desenvolvimento normais, e para o controle do metabolismo no adulto e controle funcional dos tecidos^{20,42}.

Os idosos representam uma expressiva parcela da população brasileira, sendo o envelhecimento populacional atribuído tanto ao avanço da medicina quanto ao incremento das conquistas sociais e à melhoria da saúde pública. Com isso, há um predomínio das doenças crônicas⁴³.

Além de doenças específicas da tireoide que podem envolver essa população, o processo de envelhecimento em si desempenha um papel peculiar no eixo tireoidiano, desde o hipotálamo até o metabolismo e ação do hormônio tireoidiano periférico. O avançar da idade leva à redução da absorção e organificação do iodo, com uma resposta tireoidiana alterada ao TSH. Além disso, alterações na bioatividade do TSH, na sensibilidade dos tireócitos ao TSH, no metabolismo do hormônio tireoidiano, bem como nos receptores e cofatores que modulam a resposta à entrada de T3 foram descritos. No geral, esses processos resultam na produção reduzida de hormônio tireoidiano¹⁵.

Nessa faixa etária, os pacientes geralmente possuem múltiplas comorbidades, em uso de diferentes classes de medicamentos e apresentam diversos sintomas, alguns dos quais considerados como parte do processo de envelhecimento. Por isso, segundo diversos autores, é desafiador para o médico atribuir a sintomatologia referida pelo paciente à disfunção tireoidiana¹⁶.

Já é consenso na literatura que o hipotireoidismo leva a uma queda do metabolismo e prejuízo das atividades biológicas que dependem do estímulo dos

hormônios tireoidianos para acontecerem.

A probabilidade de progressão para HC e o significado do HSC, incluindo o impacto na qualidade de vida, a função cognitiva, o risco cardiovascular e a expectativa de vida, devem ser cuidadosamente considerados². Este risco de progressão é citado em outro estudo como primeiro parâmetro para a decisão de tratar ou não aquele indivíduo.

A sintomatologia do HC no indivíduo idoso é bem variada. Já nos indivíduos com HSC, a manifestação clínica é sutil ou até mesmo ausente^{6,1}.

A presença de sintomas atribuíveis ao hipotireoidismo é frequentemente considerada por clínicos na indicação do tratamento; entretanto, os efeitos da terapia de reposição com levotiroxina no HSC sobre o humor, cognição e qualidade de vida divergem entre diferentes estudos, de acordo com o tipo de população estudada, com a forma de definição de HSC e com os métodos de mensuração dos desfechos em questão. Poucos foram os ensaios clínicos, randomizados e controlados por placebo que avaliaram o impacto do tratamento nesses desfechos³³.

Devido à grande variação na apresentação clínica e ausência geral de sintomas específicos, a definição dessa doença é predominantemente bioquímica¹.

Existem muitas controvérsias em relação às recomendações para rastreio, valor de referência de TSH no diagnóstico e indicação de tratamento do HSC na população idosa. O início insidioso da doença e sintomatologia inespecífica são vistos muitas vezes como alteração do envelhecimento⁸.

O intervalo de referência de TSH varia entre laboratórios e populações, porém 0,4 - 4,5 mUI/L é o mais habitualmente usado. No entanto, no idoso, os estudos sugerem que o HSC tem impacto diferente na sobrevida global, comparativamente à população jovem. Nesta perspectiva, algumas orientações internacionais sugerem uma abordagem diagnóstica e terapêutica diferenciada no paciente idoso³⁷.

O tratamento do hipotireoidismo deve ser individualizado e deve buscar preservar a qualidade de vida do idoso. A falta de adesão ao tratamento, a polifarmácia e a presença de multimorbidades podem contribuir para o mau controle do hipotireoidismo no idoso⁸.

A última diretriz brasileira de manejo do hipotireoidismo traz um ponto fundamental sobre quando não deve ser instituído o tratamento medicamentoso (levotiroxina), que é quando o TSH estiver maior que 10 em indivíduos acima de 65 anos com HSC, o que corrobora com os demais estudos.

5. CONCLUSÃO

O hipotireoidismo consiste em uma baixa produção hormonal pela glândula tireoide. A deficiência destes hormônios torna lenta e inadequada a conversão dos alimentos em energia, a manutenção da temperatura corpórea e a atividade vital do organismo. O tratamento do paciente hipotireoidiano é simples e de fácil acesso, consistindo em reposição hormonal por administração

de análogos de hormônios tireoidianos, como a levotiroxina, que atua normalizando os níveis séricos de TSH e T4L.

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

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

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

6. REFERÊNCIAS

- [1] Leng O, Razvi S. Hypothyroidism in the older population. *Thyroid Res* 2019; 12(2):1-10.
- [2] Brenta G, Vaisman M, Sgarbi JA, *et al.* Diretrizes clínicas práticas para o manejo do hipotireoidismo. *Arq Bras Endocrinol Metab*.2013; 57 (4): 265-99.
- [3] Chaker L, Bianco AC, Jonklaas J, *et al.* Hypothyroidism. *Lancet*. 2017 Sep 23; 390(10101):1550-1562.
- [4] Janovsky CCPs, Bittencourt MS, Goulart AC, *et al.* Prevalence of anti thyroperoxidase antibodies in a multiethnic Brazilian population: The ELSA-Brasil Study. *Arch Endocrinol Metab*. 2019;63(4):351-7.
- [5] Tavares RE, De Jesus MCP, Machado DR, *et al.* Envelhecimento saudável na perspectiva de idosos: uma revisão integrativa. *Rev Bras Geriatr Gerontol* 2017; 20(6): 889-900.
- [6] Du Puy RS, Postmus I, Stott DJ, *et al.* Study protocol: a randomized controlled trial on the clinical effects of levothyroxine treatment for subclinical hypothyroidism in people aged 80 years and over. *BMC Endocr Disord*. 2018 Sep ;18(1):1-14.
- [7] Sgarbi JA, Teixeira PFS, Maciel LMZ, *et al.* Consenso brasileiro para a abordagem clínica e tratamento do hipotireoidismo subclínico em adultos: recomendações do Departamento de Tireoide da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. *Arq Bras Endocrinol metab* 2013; 57(3):166-183.
- [8] Neves CMFP, Deveza M, Teixeira RJ. Hipotireoidismo subclínico em idosos na atenção primária: ênfase na prevenção quaternária. *Revista HUPE* 2016; 15 (3): 227-234.
- [9] Brasil. Blog da Saúde (Ministério da saúde). Hipertireoidismo e Hipotireoidismo: você sabe a diferença? Brasília, DF: 2014. [Acesso em :11 jul. 2021.] Disponível em: <http://www.blog.saude.gov.br/ykq376>.
- [10] Oliveira V, Maldonado RR. Hipotireoidismo e hipertireoidismo – Uma breve revisão sobre as disfunções tireoidianas. *Interciência & Sociedade* 2014 3(2): 36-44.
- [11] Sales P, Cercato C, Halpern A. Hipotireoidismo. In: Sales P, Cercato C, Halpern A. O essencial em endocrinologia. Rio de Janeiro: Roca; 2016.
- [12] Moraes SR, Cintra, TJDS, Cardoso CE, *et al.* Hipotireoidismo em pacientes do SUS no município de Vassouras/RJ. *Almanaque multidisciplinar de pesquisa UNIGRANRIO* 2016; 1(2): 18-27.
- [13] Miranda GMD, Mendes ACG, Silva ALA. O envelhecimento populacional brasileiro: desafios e consequências sociais atuais e futuras. *Rev Bras Geriatri Gerontol* 2016 19(3):507-519.
- [14] Okosieme O, Gilbert J, Abraham P, *et al.* Management of primary hypothyroidism: statement by the British Thyroid Association Executive Committee. *Clin Endocrinol* 2016; 84(6):799-808.
- [15] Calsolaro C, Nicolai F, Pasqualetti G, *et al.* Overt and subclinical hypothyroidism in the elderly: when to treat? *Front Endocrinol* 2019; 10(177): 1-8.
- [16] Chaves W, Amador D, Tovar H. Prevalencia de La disfunción tiroidea en lapoblación adulta mayor de consulta externa. *Acta Med Colomb* 2018 Mar; 43(1): 24-30.
- [17] IBGE. Instituto Brasileiro De Geografia E Estatística. Agência IBGE Notícias - Estatuto do idoso completa 15 anos. Brasil: 2018.[Acesso em: 30 jul. 2021.] Disponível em: <https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-noticias/2012-agencia-denoticias/noticias/22690-estatuto-do-idoso-completa-15-anos> Acesso em: 30 jul. 2020.
- [18] Kim M, Ladenson P. Tireoide. In: Goldman, L.; Ausiello, D. Cecil Medicina. 24 ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2014.
- [19] Hall JE. Hormônios metabólicos da tireoide. In: Guyton, A.C; Hall, J. E. Tratado de fisiologia médica. 13 ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2017.
- [20] Hannoush ZC, Weiss RE. Defects of thyroid hormone synthesis and action. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2017; 46(2): 375 - 388.
- [21] Rauen G, Wachholz PA, Graf H, *et al.* Abordagem do hipotireoidismo subclínico no idoso. *Rev Bras Cli Med* 2011; 9(4): 294-299.
- [22] Tomaz FDD, Silva AM, Bissoli CF, *et al.* Prevalência de Hipotireoidismo em Idosos no Município de Taubaté-SP. *Rev Bras Ciencias da Saúde* 2016; 20(3): 235-240.
- [23] Hennessey JV, Espallat R. Diagnosis and Management of Subclinical Hypothyroidism in Elderly Adults: A Review of the Literature. *J Am Geriatr Soc* 2015; 63(8) 1663 – 1673.
- [24] Jasim S, Gharib H. Thyroid and aging. *Endocr Pract* 2018; 24(4):369-374.
- [25] Antonelli A, Ferrari SM, Corrado A, *et al.* Autoimmune thyroid disorders. *Autoimmun Rev* 2015 ;14 (2): 174-180.
- [26] Eastman CJ, Zimmermann MB. The iodine deficiency disorders. [Acesso em: 17 ago. 2020]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK285556/>.
- [27] Abreu LA, Leite LT, Guimarães LF, *et al.* Relevância

- do rastreio do hipotireoidismo na prática clínica. *Braz J Surg Clin Res* 2016 ; 15(1):39-45.
- [28] Pedroso B, Taneda M. Análise dos casos de hipotireoidismo na região noroeste do Mato Grosso. *SAJES* 2016; 1(1).
- [29] D'hyver de las deses C. Patologías endócrinas más frecuentes en el adulto mayor. *Rev Fac Med* 2017; 60(4):45- 57.
- [30] Miranda ÉJFP, Hoshi RA, Bittencourt MS, *et al.* Relationship between heart rate variability and subclinical thyroid disorders of the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Braz J of Med Biol Res* 2018; 51(11): 1-8.
- [31] Gourmelon R, Donadio-andréI S, Chikh, K, *et al.* Subclinical Hypothyroidism: is it Really Subclinical with Aging? *Aging Dis* 2019; 10(3):520-29.
- [32] Biondi B, Cappola AR, Cooper DS. Subclinical Hypothyroidism: A review. *JAMA* 2019; 322(2):153-60.
- [33] Sgarbi JA, Teixeira PFS, Maciel LMZ, *et al.* Consenso brasileiro para a abordagem clínica e tratamento do hipotireoidismo subclínico em adultos: recomendações do Departamento de Tireoide da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2013;57 (3): 166-183.
- [34] Ruggeri RM, Trimarchi F, Biondi B. L-Thyroxine replacement therapy in the frail elderly: a challenge in clinical practice. *Eur J Endocrinol.* 2017; 177 (4): 199-217.
- [35] Grossman A, Weiss A, Koren-Morag N, *et al.* Subclinical thyroid disease and mortality in the elderly: a retrospective cohort study. *Am J Med.* 2016; 129 (4): 423-430.
- [36] Papaleontiou M, Gay BL, Esfandiari NH, *et al.* The impact of age in the management of hypothyroidism: results of a nationwide survey. *Endocr Pract.* 2016; 22 (6): 708-715.
- [37] Silva SM, Carvalho A, Lopes-Pereira M, *et al.* Subclinical Hypothyroidism on the Elderly. *Acta Med Port.* 2018; 31 (12): 766-773.
- [38] Nakova VV, Krstevska B, Kostovska ES, *et al.* The effect of levothyroxine treatment on left ventricular function in subclinical hypothyroidism. *Arch Endocrinol Metab.* 2018; 62 (4): 392-398.
- [39] Baumgartner C, Den Elzen WP, Blum MR, *et al.* Variation in treatment strategies of Swiss general practitioners for subclinical hypothyroidism in older adults. *Swiss Med Wkly.* 2015; 145: w14156.
- [40] Den Elzen WP, Lefèbre-van de Fliert AA, Virgini V, *et al.* International variation in GP treatment strategies for subclinical hypothyroidism in older adults: a case-based survey. *Br J Gen Pract.* 2015; 65 (631): 121-132.
- [41] Stott DJ, Rodondi N, Kearney PM, *et al.* Thyroid Hormone Therapy for Older Adults with Subclinical Hypothyroidism. *N Engl J Med.* 2017; 376 (26): 2534-2544.
- [42] Mullur R, Liu YY, Brent GA. Thyroid hormone regulation of metabolism. *Physiol Rev.* 2014; 94 (2): 355-382.
- [43] Manso MEG, Biffi ECA, Gerardi TJ. Prescrição inadequada de medicamentos a idosos portadores de doenças crônicas em um plano de saúde no município de São Paulo, Brasil. *Rev. bras. geriatr. gerontol.* 2015; 18 (1): 151-164.