

Associação entre aumento da concentração de tirotrópina e longevos: o que sabemos?

Association between increased serum thyrotropin concentration and the oldest old: what do we know?

Gláucia Cruzes Duarte¹, Maysa Seabra Cendoroglo¹, Lara Miguel Quirino Araújo¹, Clíneu de Mello Almada Filho¹

RESUMO

Avaliar os artigos que consideram a relação entre a concentração da tirotrópina sérica, indivíduos muito idosos e seus eventos. Foram selecionados artigos do PubMed, SciELO e LILACS publicados entre 2004 e 2012, que consideraram uma população ≥ 65 anos, escritos em inglês, espanhol ou português. Os estudos que avaliaram a associação entre níveis séricos elevados de tirotrópina sérica e idosos com hipotireoidismo subclínico foram escolhidos, desde que incluíssem uma subpopulação com 80 anos ou mais. Treze estudos foram selecionados. Não houve associação significativa entre maior risco de eventos cardiovasculares, doença coronariana ou mortalidade. A concentração elevada de tirotrópina sérica foi associada à longevidade. Mais estudos randomizados controlados são necessários para o melhor entendimento do potencial benefício da elevação de concentração da tirotrópina sérica nos longevos, reposição hormonal e longevidade.

Descritores: Hipotireoidismo; Idosos de 80 anos ou mais; Longevidade

ABSTRACT

To assess studies that evaluate the relation between serum thyrotropin concentration, very old subjects, and their events. We searched the PubMed, SciELO, and LILACS databases for articles published between 2004 and 2012. Our search was restricted to studies involving humans aged 65 years or older, and written in English, Spanish, or Portuguese. Studies that evaluated the association between elevated serum thyrotropin concentration among elderly subjects with subclinical hypothyroidism were chosen since at least in part they included a subpopulation of individuals aged 80 years and above. Thirteen studies were selected. No significant increase in risk of cardiovascular events, coronary heart disease, or total mortality was observed. Elevated thyrotropin concentration was associated with longevity.

More randomized controlled trials are required to better define the potential benefits of elevated thyrotropin concentration in this oldest old population, hormone replacement, and longevity.

Keywords: Hypothyroidism; Aged, 80 and over; Longevity

INTRODUÇÃO

O hipotireoidismo subclínico é um diagnóstico laboratorial⁽¹⁾ definido por um nível sérico excepcionalmente alto de tirotrópina (TSH) associado a uma concentração plasmática normal de tiroxina livre (fT4).⁽²⁻⁴⁾ É comum entre indivíduos idosos e sua prevalência aumenta com a idade, acometendo 6% da população entre 70 e 79 anos de idade e 10% dos indivíduos acima de 80 anos.^(5,6) A prevalência de hipotireoidismo subclínico é menor em negros que em brancos, em mulheres com mais de 80 anos de idade, e em populações com deficiência de iodo.⁽¹⁾

A disfunção subclínica da tireoide tem sido associada a vários desfechos clínicos negativos, como hipercolesterolemia, aterosclerose,⁽⁷⁾ eventos coronarianos e morte,^(2,7) capacidade funcional cognitiva,^(2,8,9) depressão,⁽¹⁰⁾ deficiência,⁽²⁾ baixa função física,⁽¹¹⁾ e risco de progressão para franco hipotireoidismo.⁽¹²⁾

A concentração sérica de TSH aumenta discretamente em indivíduos hígidos muito idosos,⁽¹³⁾ independentemente da presença de anticorpos antitireoidianos^(5,14) e junto de um declínio dependente da idade

¹ Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Autor correspondente: Gláucia Cruzes Duarte – Universidade Federal de São Paulo, Rua Sena Madureira, 1.500 – Vila Clementino – CEP: 04021-021 – São Paulo, SP, Brasil – Tel.: (11) 5576-4840
E-mail: endocrino.dragluciaduarte@gmail.com

Data de submissão: 7/7/2013 – Data de aceite: 28/6/2014

DOI: 10.1590/S1679-45082015RW2874

em níveis séricos de triiodotironina livre e total (T3). Isso sugere que alguns indivíduos muito idosos possam ter um ponto de ajuste alterado no eixo hipotálamo-pituitária-tireoide.⁽⁴⁾ Apesar de um provável aumento nos níveis séricos de triiodotironina reversa (rT3) com a idade,⁽¹¹⁾ as concentrações séricas livres e totais de tiroxina (T4) continuam inalteradas e complicam a interpretação dessas medidas, já que as comorbidades crônicas e o uso de medicamentos frequentemente estão presentes nessa população. É possível que a diminuição da função tireoidiana e da taxa metabólica⁽¹¹⁾ seja um mecanismo adaptativo para evitar o catabolismo e reduzir o dano ao DNA por espécies reativas de oxigênio.⁽¹³⁾ Ademais, há relatos de que indivíduos centenários⁽¹⁴⁾ e seus descendentes têm níveis séricos de TSH mais elevados, o que caracteriza um fenótipo hereditário.⁽¹⁵⁻¹⁷⁾

A despeito dessas evidências, continua incerta a hipótese de que algum grau de diminuição fisiológica na atividade da tireoide, em nível tissular, possa favorecer indivíduos idosos.

OBJETIVO

Analisar estudos que avaliaram a relação entre concentrações séricas elevadas de tirotropina no hipotireoidismo leve e comorbidades em indivíduos com mais de 80 anos de idade.

MÉTODOS

Esta revisão foi conduzida na Disciplina de Geriatria e Gerontologia na Universidade Federal de São Paulo,

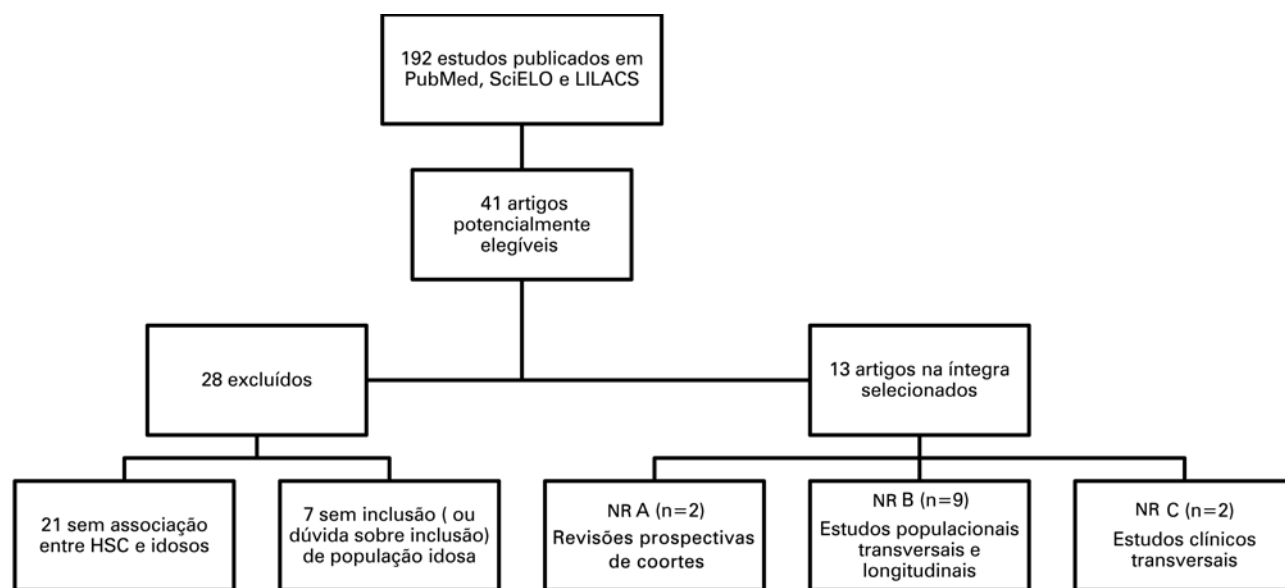
com aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa local. Buscamos nos bancos de dados PubMed, *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) e LILACS artigos publicados entre 2004 e 2012, e realizamos o último levantamento em abril de 2013. Para realizar a busca, usamos as seguintes combinações de palavras-chave: “*subclinical hypothyroidism*” OR “*mild hypothyroidism*” WITH “*oldest old*” OR “*very old*” OR “*80 and over*” or “*centenarians*” OR “*longevity*”. Nossa busca foi restrita a estudos envolvendo seres humanos com idade de 65 anos ou mais, escritos em inglês, espanhol ou português.

Foram selecionados estudos que avaliaram a associação entre níveis séricos elevados de TSH em idosos com hipotireoidismo subclínico, já que, em parte, incluíam a subpopulação de indivíduos com 80 anos de idade ou mais. Excluímos estudos em que faltava essa informação e estudos sobre doenças não tireoidianas ou síndrome de T3 baixo. Alguns desses estudos não excluíam pacientes com franco hipotireoidismo. Não fizemos nenhuma restrição quanto a desenho do estudo ou tamanho de amostra.

RESULTADOS

Nossa pesquisa identificou 192 estudos (Figura 1).

Foram excluídos 28 estudos irrelevantes por não cobrirem a associação entre hipotireoidismo subclínico e longevos (n=21) ou por não considerarem claramente a população mais idosa (n=9). Treze estudos foram selecionados e classificados segundo o método *Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence*.⁽¹⁸⁾ Três estudos foram realizados na Holanda,^(2,11,16) um no Reino Unido,⁽⁹⁾ um na Itália,⁽¹⁷⁾ quatro nos Estados



HSC: hipotireoidismo subclínico; NR: nível de recomendação.

Figura 1. Critérios aplicados para seleção de estudos

Unidos^(5,14,15,19) e três no Brasil.⁽²⁰⁻²²⁾ Um dos estudos incluiu subpopulações de vários países⁽⁷⁾ (Quadro 1). O número total de sujeitos incluídos nos estudos variou de

109⁽²²⁾ a 55.287 indivíduos.⁽⁷⁾ Em estudos que consideraram a duração do seguimento, o tempo médio variou de 2⁽⁹⁾ a 20 anos.⁽⁷⁾ Foram adotados diferentes valores de

Quadro 1. Estudos que avaliam a associação entre hipotireoidismo subclínico e os longevos

Autor	Ano	Desenho do estudo	n	Idade	TSH (limite superior) (mUI/L)	Seguimento	Endpoints	Crítérios de exclusão	Desfechos/resultados
Gussekkoo et al. ⁽²⁾	2004	Prospectivo com coorte	704	80-84	4,8	4 anos	Condição da tireoide, deficiência, cognição e sobrevida	N/A	Níveis excepcionalmente altos de TSH podem prolongar o tempo de vida
Surks et al. ⁽⁵⁾	2007	RS da coorte	16.533	12-80+	4,5	N/A	Prevalência de HSC	Relato de doença da tireoide, bócio ou uso de medicações relacionadas à tireoide	O HSC é superestimado, a não ser que seja usada uma faixa de variação de TSH específica para a idade
Rodondi et al. ⁽⁷⁾	2010	RS da coorte prospectiva	55.287	18-100	4,5	Variável	DAC e mortalidade por DAC	Principalmente indivíduos sintomáticos e/ou hipotireoidismo acentuado	HSC associado ao risco de DAC e mortalidade por DAC em indivíduos com TSH >10 mUI/L
Hogervorst et al. ⁽⁹⁾	2008	Coorte prospectiva	1.047	64-94	4,8	2 anos	Cognição	Fragilidade física ou comprometimento cognitivo grave	Altos níveis log TSH associados a menores escores de MEEEM
Van den Beld et al. ⁽¹¹⁾	2005	Transversal	403	73-94	4,3	4 anos	Hormônios tireoidianos, função física e mortalidade	Mulheres, indivíduos que não vivem de forma independente, graves problemas de mobilidade, doença sistêmica grave, incapacidade física ou mental para visitar o centro do estudo	Níveis séricos baixos de ft4 associados a melhor sobrevida em 4 anos, refletindo um mecanismo de adaptação para evitar catabolismo excessivo
Atzmon et al. ⁽¹⁴⁾	2009	Caso-controle	232	97+	4,0	N/A	Longevidade e TSH	N/A	TSH mais elevado em indivíduos centenários e pode contribuir para longevidade
Atzmon et al. ⁽¹⁵⁾	2009	Caso-controle	598	69-85+	4,0	N/A	Genética de TSH elevado e longevidade	N/A	SNPs no TSHR contribuem para função diminuída da tireoide e longevidade
Rozing et al. ⁽¹⁶⁾	2010	Transversal	859	89+	4,8	N/A	Longevidade e função da tireoide	N/A	Baixa atividade da tireoide constitui um fenótipo hereditário e contribui para longevidade familiar
Corsonello et al. ⁽¹⁷⁾	2010	Transversal	604	60-85+	4,2	N/A	Longevidade e função da tireoide	N/A	Função diminuída da tireoide em relação à longevidade
Spencer et al. ⁽¹⁹⁾	2008	RS da coorte	16.088	12-80+	4,5	NA	TSH e aTPO	Relato de doença da tireoide ou uso de medicações relacionadas à tireoide	Limites superiores de TSH podem ser alterados por indivíduos aTPO-negativo com disfunção autoimune oculta da tireoide
Duarte et al. ⁽²⁰⁾	2009	Caso-controle	399	60-92	4,0	NA	Prevalência de disfunção da tireoide nos idosos	Relato de doença da tireoide ou fígado, cirurgia da tireoide, terapia com iodo radioativo, exames radiológicos com meio de contraste ou uso de medicações relacionadas à tireoide	Os idosos têm prevalência mais alta de hipotireoidismo e nódulos da tireoide; um terço tem excreção urinária de iodo e tireoidite autoimune
Benseñor et al. ⁽²¹⁾	2011	Transversal	1.373	65-80+	5,0	NA	Prevalência de disfunção da tireoide em idosos	NA	Prevalência de doença da tireoide em homens, e a taxa de hipotireoidismo não diagnosticado é mais alta
Tonial et al. ⁽²²⁾	2007	Transversal	109	60-80	5,6	N/A	Prevalência de hipotireoidismo nos idosos	N/A	Alta prevalência de hipotireoidismo

TSH: hormônio estimulante da tireoide; N/A: não se aplica; RS: revisão sistemática; HSC: hipotireoidismo subclínico; DAC: doença coronariana; MEEEM: Miniexame do Estado Mental; ft4: tiroxina livre; TSHR: receptor do hormônio estimulante da tireoide; aTPO: anticorpo antitireoperoxidase; SNPs: polimorfismos de nucleotídeo único.

referência de TSH, com a referência mínima variando de 0,27 a 0,5mUI/L, e a máxima, entre 4,0 e 5,6mUI/L.

Dois estudos selecionados foram multicêntricos. Um consistia em estudo epidemiológico longitudinal⁽⁹⁾ em seis centros da Inglaterra e do País de Gales, para avaliar a associação entre declínio cognitivo, analisado pelo Miniexame do Estado Mental (MEEM), e altos níveis de TSH em indivíduos idosos. O outro estudo incluiu 11 coortes prospectivas de diferentes países (Estados Unidos, Austrália, Europa, Brasil e Japão) e demonstrou um maior risco de doença coronariana e mortalidade por coronariopatia em indivíduos com concentrações de TSH de 10mUI/L ou mais.⁽⁷⁾ Entretanto, quando a análise incluía apenas indivíduos com 80 anos de idade ou mais, nenhum aumento significativo no risco de eventos cardiovasculares, doença coronariana ou mortalidade total foi observado.⁽⁷⁾

Alguns dos estudos transversais e longitudinais populacionais reconheceram que os limites superiores de níveis de TSH poderiam ter sido alterados por indivíduos com disfunção autoimune oculta da tireoide e pelos resultados negativos para os títulos séricos de anticorpo antitireoperoxidase (aTPO),⁽¹⁴⁾ enquanto outros consideraram que os resultados superestimaram a hipofunção tireoidiana, já que nenhuma faixa de TSH específica para a idade foi adotada, e, assim, havia a possibilidade de identificação de indivíduos saudáveis como tendo doença tireoideia subclínica.⁽⁵⁾ Apesar desses fatos, a maioria dos estudos confirmou que o TSH sérico estava elevado nessa população, que aumenta com a idade,⁽²¹⁾ e que esse achado é muito comum na população acima de 80 anos de idade.⁽¹⁴⁾ Níveis mais altos de TSH foram associados à longevidade, especialmente nos mais idosos,^(2,14,19) o que se estendia a familiares,^(16,17) e podia ser correlacionado a uma melhor sobrevivência.⁽⁸⁾ Os resultados de estudos clínicos transversais mostraram uma maior prevalência de hipotireoidismo subclínico e franco nos sujeitos mais idosos.⁽²¹⁻²³⁾

DISCUSSÃO

Diferentes estudos sugeriram que a glândula tireoide sofre alterações anatômicas e fisiológicas com o tempo, fornecendo evidências de que sua função diminui com a idade.

Uma metanálise demonstrou que eventos cardiovasculares e mortalidade em pacientes com hipotireoidismo subclínico ficaram restritos àqueles com menos de 65 anos de idade.^(24,25) Em contraste, mostrou não haver associação entre um risco maior de eventos coronarianos ou mortalidade e níveis elevados de TSH para indivíduos idosos com 80 anos ou mais.⁽⁷⁾ Uma possível explicação para essa discrepância pode ser que os parti-

cipantes com hipotireoidismo subclínico incluídos nesses estudos já tinham fatores de comorbidade preexistentes (como dislipidemia e disfunção endotelial), ou até doença cardiovascular, e a exposição a desfechos mais graves ou fatais antes da idade de 80 anos aumentava seus riscos de eventos cardiovasculares.⁽²⁶⁾ Assim, aqueles que sobreviviam teriam uma chance maior de envelhecer. Não está claro por que um nível excepcionalmente alto teria associação com mortalidade⁽²⁾ menor e longevidade. É possível que uma taxa metabólica mais baixa e uma concentração flutuante do TSH sérico possam ser representadas por sinais precoces de hipocogenicidade da tireoide ao exame ultrassonográfico,^(27,28) com diminuição de fT4, aumento de rT3, e alteração do ponto de ajuste pituitário,^(14,23) como já foi documentado em indivíduos centenários, e poderia denotar processos metabólicos de adaptação, para evitar catabolismo excessivo.^(11,23) De fato, parentes dos longevos apresentaram tendência de repetir esse achado laboratorial^(16,17) mostrando regulação negativa de hormônios da tireoide em função de predisposição genética⁽¹⁵⁾ e se beneficiando de um tempo de vida mais longo.^(2,11,15,17)

Pacientes idosos com doença subclínica da tireoide apresentaram os piores resultados gerais no MEEM. A associação entre franco hipotireoidismo e disfunção cognitiva está bem estabelecida, e há casos descritos de demência secundária por causa de disfunção da tireoide.⁽⁹⁾ Em contrapartida, alguns estudos controversos relataram uma relação inversa entre TSH elevado e função da memória⁽⁹⁾ ou até ausência de associação, considerando idosos acima de 85 anos.⁽²⁾ Uma observação semelhante já foi feita quanto à depressão. Enquanto alguns estudos relatam a piora do humor com o hipotireoidismo subclínico,⁽¹⁰⁾ outros não confirmaram essa associação.^(29,30)

Os estudos não mostraram nenhuma evidência de que a função reduzida da tireoide tenha uma associação positiva com capacidade funcional⁽²⁾ ou função física reduzida.⁽¹¹⁾

Na literatura, falta informação sobre os riscos de níveis de TSH discretamente aumentados, tanto na população em geral e quanto nos indivíduos mais idosos. Concentrações anormais de TSH frequentemente são encontradas nesses indivíduos idosos e associadas a uma expectativa de vida mais longa, embora o mecanismo exato para isso continue desconhecido.

Talvez o uso de valores de referência específicos para idade possa oferecer uma distribuição de TSH mais confiável, mais representativa da população idosa. Essa seria uma oportunidade de redefinir o limite superior de normalidade para o TSH sérico, pelo menos para a população muito idosa.⁽³¹⁾

As metas para os níveis de TSH durante a terapia de reposição com levotiroxina tendem a ser individualizada e devem ser ajustadas para cerca de 6mUI/L em indivíduos com mais de 70 anos.⁽⁶⁾ Embora pareça improvável que a reposição da levotiroxina seja benéfica e possa ser até prejudicial,^(12,13) o tratamento deve ser administrado a pacientes considerados de alto risco para doença cardiovascular (*diabetes mellitus*, disfunção diastólica ou hipertensão, aterosclerose e fumantes) com TSH >10mUI/L e para aqueles com anticorpos antitireoidianos e/ou achados positivos na ultrassonografia, que possam progredir para o franco hipotireoidismo.^(6,12,32)

CONCLUSÃO

As implicações clínicas e recomendações de tratamento atuais para os indivíduos mais idosos com hipotireoidismo subclínico ainda não são claras. Com a expansão gradual do grupo de indivíduos muito idosos, mais estudos randomizados controlados são necessários para melhor definir os benefícios da reposição de hormônio tireoidiano nessa população.

REFERÊNCIAS

- Peeters RP. Thyroid hormones and aging. *Hormones (Athens)*. 2008;7(1):28-35. Review.
- Gusseklou J, van Exel E, Craen AJ, Meinders AE, Frölich M, Western RG. Thyroid status, disability and cognitive function and survival in old age. *JAMA*. 2004;292(21):2591-9.
- Brabant G, Beck-Peccoz P, Jarzab B, Laurberg P, Orgiazzi J, Szabolcs I, et al. Is there a need to redefine the upper normal limit of TSH? *Eur J Endocrinol*. 2006;154(5):633-7. Review.
- Laurberg P, Andersen S, Carlé A, Karmisholt J, Knudsen N, Pedersen IB. The TSH upper reference limit: where are we at? *Nat Rev Endocrinol*. 2011;7(4):232-9. Review.
- Surks MI, Hollowell JG. 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(12):4575-82.
- Biondi B. Should we treat all subjects with subclinical thyroid disease the same way? *Eur J Endocrinol*. 2008;159(3):343-5.
- Rodondi N, den Elzen WP, Bauer DC, Cappola AR, Razvi S, Walsh JP, Asvold BO, Iervasi G, Imaizumi M, Collet TH, Bremner A, Maisonneuve P, Sgarbi JA, Khaw KT, Vanderpump MP, Newman AB, Cornuz J, Franklyn JA, Westendorp RG, Vittinghoff E, Gussekloo J; Thyroid Studies Collaboration. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *JAMA*. 2010;304(12):1365-74.
- Parle J, Roberts L, Wilson S, Pattison H, Roalfe A, Haque MS, et al. A randomized controlled trial of the effect of thyroxin replacement on cognitive function in community-living elderly subjects with subclinical hypothyroidism: the Birmingham Elderly Thyroid study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(8):3623-32.
- Hogervorst E, Huppert F, Matthews FE, Brayne C. Thyroid function and cognitive decline in the MRC Cognitive Function and Ageing Study. *Psychoneuroendocrinology*. 2008;33(7):1013-22.
- Chueire VB, Romaldini JH, Ward L. Subclinical hypothyroidism increases the risk for depression in the elderly. *Arch Gerontol Geriatr*. 2007;44(1):21-8.
- Van den Beld A, Visser TJ, Feelders RA, Grobbee DE, Lamberts SW. Thyroid hormone concentrations, disease, physical function and mortality in elderly men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(12):6403-9.
- Biondi B, Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocr Rev*. 2008;29(1):76-131. Review.
- Peeters RP. Thyroid function and longevity: new insights into an old dilemma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(12):4658-60.
- Atzmon G, Barzilai N, Hollowell JG, Surks MI, Gabrieli I. Extreme longevity is associated with increased serum thyrotropin. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(4):1251-4.
- Atzmon G, Barzilai N, Surks MI, Gabrieli I. Genetic predisposition to elevated serum thyrotropin is associated with exceptional longevity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(12):4768-75.
- Roziog MP, Houwing-Duistermaat JJ, Slagboom PE, Beekman M, Frölich M, de Craen AJ, et al. Familial longevity is associated with decreased thyroid function. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(11):4979-84.
- Corsonello A, Montesanto A, Berardelli M, De Rango F, Dato S, Mari V, et al. A cross-section analysis of FT3 age-related changes in a group of old and oldest-old subjects, including centenarians' relatives, shows that a down-regulated thyroid function has a familial component and is related to longevity. *Age Ageing*. 2010;39(6):723-7.
- Phillips B, Ball C, Sackett D, Badenoch D, Straus S, Haynes S, et al. Oxford Centre for Evidence-based Medicine – Levels of Evidence (March 2009). Nuffield Department of Primary Care Health Sciences; 2009 Available from: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>
- Spencer CA, Hollowell JG, Kazarosyan M, Braverman LE. National Health and Nutrition Examination Survey III thyroid-stimulating hormone (TSH)-thyroperoxidase antibody relationships demonstrate that TSH upper reference limits may be skewed by occult thyroid dysfunction. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(11):4236-40.
- Duarte GC, Tomimori EK, Camargo RY, Rubio IG, Wajngarten M, Rodrigues AG, et al. The prevalence of thyroid dysfunction in elderly cardiology patients with mild excessive iodine intake in the urban area of São Paulo. *Clinics*. 2009;64(2):135-42.
- Benseñor IM, Goulart AC, Lotufo PA, Menezes PR, Scazufca M. Prevalence of thyroid disorders among older people: results from the São Paulo Ageing & Health Study. *Cad. Saúde Pública*. 2011;27(1):155-61.
- Tonial R, Rosa LA, Rosa MI, Basso FO, Argente JS. Prevalência de hipotireoidismo em residentes das seis instituições para idosos do município de Criciúma – SC. *Arq Catarinenses Med*. 2007;36(4):37-41.
- Mooradian AD. Subclinical hypothyroidism in the elderly: to treat or not to treat? *Am J Ther*. 2011;18(6):477-86.
- Ochs N, Auer R, Bauer DC, Nanchen D, Gussekloo J, Cornuz J, et al. Meta-analysis: subclinical thyroid dysfunction and the risk for coronary heart disease and mortality. *Ann Intern Med*. 2008;148(11):832-45.
- Razvi S, Shakoor A, Vanderpump M, Weaver JU, Pearce SH. The influence of age on relationship between subclinical hypothyroidism and ischemic heart disease: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(8):2998-3007.
- Mariotti S. Mild hypothyroidism and ischemic heart disease: is age the answer? *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(8):2969-71.
- Rosário PW, Bessa B, Valadão MM, Purisch S. Natural history of mild subclinical hypothyroidism: prognostic value of ultrasound. *Thyroid*. 2009;19(1):9-12.
- Shin DY, Kim EK, Lee EJ. Role of ultrasonography in outcome prediction in subclinical hypothyroid patients treated with levothyroxine. *Endocr J*. 2010;57(1):15-22.
- Kim JM, Stewart R, Kim SY, Bae KY, Yang SJ, Kim SW, et al. Thyroid stimulating hormone, cognitive impairment and depression in an older Korean population. *Psychiatry Investig*. 2010;7(4):264-9.
- Freitas AC, Campolina AG, Ribeiro RL, Kitadai FT. Comparação de função cognitiva e depressão em pacientes hipotireoideos subclínicos com eutireoideos e hipotireoideos em tratamento, acima de 65 anos. *Rev Bras Clin Med*. 2009;7:89-94.
- Boucai L, Hollowell JG, Surks MI. An approach for development of age-, gender-, and ethnicity-specific thyrotropin reference limits. *Thyroid*. 2011;21(1):5-11.
- Sgarbi JA, Teixeira PF, Maciel LM, Mazeto GM, Vaisman M, Montenegro Junior RM, et al. Consenso brasileiro para 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):166-83.