



# Avaliação da mortalidade associada ao *status* tireoidiano em uma coorte de pessoas idosas eutireoidianas de ambulatório de geriatria em hospital universitário

Assessment of mortality associated with thyroid status in a cohort of euthyroid older adults from a geriatric outpatient clinic at a university hospital

Aline Saraiva da Silva Correia<sup>1</sup>

Natália Santana Paiva<sup>2</sup>

Claudia Medina Coeli<sup>2</sup>

Mario Vaisman<sup>1,3</sup>

Patrícia de Fátima Santos Teixeira<sup>1,3</sup>

## Resumo

**Objetivo:** Avaliar associações entre a média da tireotropina (TSH) e tiroxina livre (T4L) mantida durante *follow-up*, e mortalidade em pacientes idosos eutireoidianos definidos de acordo com a faixa de referência específica para a idade (FR-e) do TSH. **Método:** Coorte retrospectiva tipo análise de sobrevivência incluindo pacientes idosos eutireoidianos acompanhados no ambulatório de hospital universitário entre 2010 e 2013. Todos os participantes haviam sido avaliados quanto ao risco de incapacidade funcional como critério para admissão nesse ambulatório. As médias dos valores de TSH e T4L foram calculadas através das dosagens obtidas no período de acompanhamento. Cada FR-e de TSH foi dividida em quatro partes iguais, considerando níveis mais baixos como variável de exposição ( $\leq 1,75$  mUI/L para  $< 80$  e  $\leq 2,0$  mUI/L para  $\geq 80$  anos). Os níveis de T4L foram dicotomizados em duas categorias ( $<$  e  $\geq 1,37$  ng/dL). O desfecho foi o tempo até a morte. A regressão de risco proporcional de Cox foi empregada para estimar a hazard ratio (HR) e o intervalo de confiança (IC) de 95%. **Resultados:** 285 participantes (73% mulheres, idade média = 80,4 anos) seguidos pela mediana de 5,7 anos (IQR = 3,7–6,4; máximo = 7), sendo que 114 faleceram. Após o modelo final ajustado, a mortalidade esteve associada ao TSH no limite inferior (HR=1,7; IC=1,1–2,7;  $p=0,016$ ) e ao T4L mais elevado. (HR=2,0; IC=1,0–3,8;  $p=0,052$ ). **Conclusão:** Níveis médios de T4L mais altos e de TSH mais baixos foram associados ao risco de morte em coorte de idosos eutireoidianos usando FR-e de TSH.

**Palavras-chave:** Hormônios tireoidianos. Avaliação geriátrica. Mortalidade.

<sup>1</sup> Universidade Federal do Rio de Janeiro, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-graduação em Endocrinologia. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

<sup>2</sup> Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto de Estudos em Saúde Coletiva, Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

<sup>3</sup> Universidade Federal do Rio de Janeiro, Faculdade de Medicina, Departamento de Clínica Médica. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Não houve financiamento para a execução deste trabalho

Os autores declaram não haver conflito na concepção deste trabalho.

Correspondência/Correspondence  
Aline Saraiva da Silva Correia  
alinesscorreia@gmail.com

Recebido: 08/10/2023

Aprovado: 06/03/2024

## Abstract

**Objective:** To assess the associations between the mean thyrotropin (TSH) and mean free thyroxine (FT4), detected during follow-up, and mortality in a group of older euthyroid patients according to age-specific reference range (as-RR) for TSH. **Method:** Retrospective survival analysis cohort including euthyroid elderly patients who were being monitored at the outpatient clinic of a university hospital from 2010 to 2013. All participants had been assessed for the risk of functional disability as a criterion for admission to this outpatient clinic. Mean TSH and FT4 values were calculated using hormone dosages obtained during the follow-up period. Each as-RR for TSH was divided into four equal parts, considering the lower levels as the main exposure variable ( $\leq 1.75$  mIU/L for  $< 80$ , and  $\leq 2.0$  mIU/L for  $\geq 80$  years). FT4 levels were explored according to two categories ( $< e \geq 1.37$  ng/dL). The outcome was time to death. We used Cox proportional hazard regression to estimate the hazard ratio (HR) and 95% confidence interval (CI). **Results:** 285 participants (73% females, mean age =80.4 years) followed by a median of 5.7 years (IQR =3.7–6.4; maximum =7), of which 114 died. After the adjusted final model, mortality was associated with the lowest mean TSH (HR=1.7; CI=1.1–2.7;  $p=0.016$ ) and with the upper mean of FT4 (HR=2.0; CI=1.0–3.8;  $p=0.052$ ). **Conclusions:** Higher FT4 and lower TSH mean levels were associated with risk of death in a cohort of euthyroid older adults using an as-RR of TSH.

**Keywords:** Thyroid hormones. Geriatric assessment. Mortality.

## INTRODUÇÃO

A relação entre os níveis de hormônios tireoidianos e a mortalidade depende de várias condições, mas principalmente da idade do grupo estudado. A partir do primeiro estudo<sup>1</sup> publicado em 2004, que mostrou diferenças entre a associação de mortalidade e hipotireoidismo subclínico (HSC) de acordo com a idade da população, vários pesquisadores se interessaram em estudar o porquê e como essa associação difere em pessoas idosas. Estudos longitudinais demonstraram que o aumento do hormônio estimulante da tireoide (TSH) e a diminuição da tiroxina livre (T4L) foram associados a um menor risco de morte<sup>2-4</sup> e outros desfechos negativos, como declínio funcional<sup>5,6</sup> e sarcopenia<sup>7</sup>.

Esses estudos diferem em sua metodologia, pois alguns avaliam o status tireoidiano pela presença ou ausência de HSC<sup>1,5</sup>, mas em outros casos avaliam diferentes espectros da função tireoidiana, mesmo incluindo indivíduos com TSH sérico na faixa normal<sup>1-4</sup>, através do estudo de variações dos níveis séricos de TSH ou T4L. Uma revisão recente de estudos longitudinais com adultos eutireoidianos identificou que baixas concentrações de TSH estavam associadas a maior risco de doença cardiovascular e morte independentemente da idade, enquanto níveis de T4L no limite superior

da normalidade foi associado a maior risco apenas em indivíduos com mais de 70 anos<sup>8</sup>.

É bem relatado que os níveis de TSH aumentam progressivamente com a idade, mesmo excluindo indivíduos com evidência bioquímica de doenças da tireoide. Esse fenômeno não corresponde à disfunção crônica da tireoide, mas provavelmente trata-se de uma consequência normal do processo de envelhecimento<sup>9</sup>, inclusive sem evidência de benefício de reposição de levotiroxina<sup>10</sup>. Portanto, tornou-se necessário redefinir o que são valores normais de TSH em populações idosas, pois os valores de referência atuais tendem a superestimar o diagnóstico de HSC nessa população<sup>11,12</sup>.

Faixas de referência de TSH ajustadas à idade não foram aplicadas em estudos anteriores avaliando as associações entre função tireoidiana em pessoas idosas e mortalidade. Isso pode explicar os resultados que sugerem melhores desfechos em pacientes idosos com HSC. Uma hipótese é que esses idosos possam representar um grupo de indivíduos que apresentam elevações fisiologicamente esperadas do TSH sérico e não necessariamente tem diagnóstico de HSC. Dessa forma, esse grupo de pessoas idosas com TSH sérico mais elevado provavelmente apresentam uma saúde global melhor do que aqueles com TSH em níveis mais baixos. E ainda mais importante, esse grupo

poderia receber um diagnóstico de doença da tireoide que não existiria se referências adequadas específicas para a idade fossem aplicadas para TSH sérico<sup>11,12</sup>.

Até a presente data, os dados científicos não são suficientes para afirmar que as associações entre níveis de TSH e desfechos em pessoas idosas estão em concordância com as variações no T4L sérico. Uma metanálise mostrou que provavelmente o T4L tem maior poder de associação com desfechos clínicos do que o TSH<sup>13</sup>. No entanto, é importante observar que não podemos colocar no mesmo grupo para análise indivíduos com diferentes características e condições de saúde que estão relacionadas a diferentes impactos na função da desiodase. Considerando que algumas populações específicas, como indivíduos idosos e com doenças crônicas, podem ter a função da desiodase prejudicada, seria esperado e justificado que o TSH possa não refletir um bom parâmetro da função tireoidiana nesse grupo de pacientes.

Nenhum estudo anterior avaliou as associações entre status tireoidiano e mortalidade em idosos considerando os valores médios dos hormônios tireoidianos obtidos ao longo do tempo e não apenas usando as medidas basais. Além disso, nenhum estudo aplicou a faixa de referência específica para a idade (FR-e) do TSH para definir eutireoidismo. Assim, o objetivo do presente estudo foi avaliar as associações entre o TSH médio e o T4L com mortalidade em um grupo de pacientes idosos eutireoidianos, usando FR-e de TSH para definir a função tireoidiana normal.

## MÉTODO

Trata-se de um estudo de coorte retrospectiva do tipo análise de sobrevivência, que incluiu pacientes com idade  $\geq 65$  anos acompanhados pelo ambulatório de geriatria de um hospital universitário terciário. Os participantes haviam sido previamente triados quanto ao risco de incapacidade funcional<sup>14</sup>, uma vez que a presença de maior risco era critério de admissão nesse ambulatório. Faz parte da rotina do ambulatório de geriatria a realização de avaliação funcional, cognitiva e laboratorial anual. Todos os pacientes que frequentavam regularmente a clínica entre março de 2010 e dezembro de 2013 foram

considerados para inclusão no estudo. Os dados foram coletados em registros de prontuário na inclusão, no terceiro e no sexto ano de seguimento

Somente os pacientes que mantiveram o TSH sérico dentro do intervalo de referência ajustado para a idade<sup>11</sup> (0,4–5,8 mUI/L para indivíduos  $< 80$  anos e 0,4–6,7 mUI/L para aqueles  $\geq 80$  anos), durante todo o período da coorte, foram incluídos nas análises estatísticas.

Os critérios de exclusão foram: história de doença da tireoide, uso de levotiroxina ou drogas que afetam a função da tireoide (por exemplo, lítio, amiodarona, interferon e radioiodo), hospitalização recente ( $\leq 2$  meses antes das escalas da avaliação geriátrica e dosagens hormonais). Esses critérios foram avaliados no momento do início da coorte e buscado em registros de prontuário no terceiro e sexto ano após a primeira avaliação.

Para avaliar o impacto do perfil hormonal específico no desfecho estudado, determinamos as médias dos níveis séricos de TSH e T4L obtidos no período de acompanhamento. Os níveis séricos de TSH e T4L foram avaliados usando ensaios imunométricos com um sistema automatizado de quimioluminescência de terceira geração (Immulite 2000, Diagnostic Products Corporation, Gwynedd, Reino Unido). A faixa de referência (FR) para TSH recomendada pelo fabricante foi de 0,4 a 4,0 mUI/L. No entanto, em vez de adotar o FR recomendado pelo fabricante, adotamos o FR específico para idade (FR-e) para TSH previamente determinado para nossa população<sup>11</sup> (0,4–5,8 mUI/L para indivíduos  $< 80$  anos e 0,4–6,7 mUI/L para aqueles  $\geq 80$  anos). O TSH médio foi dividido em quatro partes iguais da FR-e para indivíduos  $< 80$  anos (0,4–1,75; 1,76–3,10; 3,11–4,46; 4,47–5,8) e para pessoas com 80 anos ou mais (0,4–2,00; 2,01–3,60; 3,61–5,20; 5,21–6,7).

O limite inferior (0,4–1,75 mUI/L para indivíduos  $< 80$  anos e 0,4–2,0 mUI/L para aqueles  $\geq 80$  anos) foi considerada a principal variável de exposição.

A faixa de referência (FR) para T4L recomendado pelo fabricante foi de 0,8–1,9 ng/dL, e a média dos níveis de T4L foi dividida em duas categorias, sendo os valores que estivessem na metade superior (1,37–1,9 ng/dL) ou na metade inferior (0,8–1,36 ng/dL) da FR.

Todos os participantes foram submetidos a avaliação geriátrica ampla que incluiu avaliação da cognição usando o Miniexame do Estado Mental (MEEM)<sup>15</sup>, avaliação das atividades básicas da vida diária (ABVD) usando o Índice de Katz<sup>16</sup>, atividades instrumentais da vida diária (AIVD) usando o Questionário de Avaliação de Saúde (HAQ)<sup>17</sup> e depressão usando a Escala de Depressão Geriátrica (EDG)<sup>18</sup> ou a Escala de Cornell para Depressão na Demência (ECDD)<sup>19</sup>. Todas as escalas utilizadas foram validadas para a população brasileira e aplicadas por médicos treinados no serviço de geriatria do hospital universitário.

O valor de corte para comprometimento cognitivo foi ajustado de acordo com níveis de escolaridade específicos para a população brasileira<sup>15</sup> (MEEM <25 para participantes com educação formal e MEEM <19 para aqueles sem escolaridade). Um escore EDG >5 (em pacientes com escores MEEM ≥13) ou um escore ECDD ≥10 (escores MEEM < 13) definiu a ocorrência de sintomas depressivos. O ECDD tem sido recomendado como um instrumento melhor para avaliar sintomas depressivos em pacientes com cognição diminuída<sup>19</sup>. Os pacientes que obtiveram a pontuação máxima em ambas as escalas (6 no Índice de Katz e 3 no HAQ) foram considerados com dependência funcional total.

Definimos como “polifarmácia” o uso de cinco ou mais medicamentos<sup>20</sup>. A ocorrência da síndrome de queda foi determinada pelo relato de ≥2 quedas no ano anterior<sup>21</sup>. Definimos como “baixo peso” os pacientes com índice de massa corporal (IMC) ≤21 kg/m<sup>2</sup><sup>22</sup>. Tabagismo foi definido como atual ou ex-tabagista que parou há menos de 10 anos. A presença de comorbidades médicas foi avaliada usando o índice combinado de comorbidades de Charlson, que leva em consideração a idade do paciente e a presença de condições médicas comuns<sup>23</sup>.

O desfecho foi o tempo até o óbito. O óbito foi buscado inicialmente por informação em prontuários e ligações telefônicas. No caso dos prontuários sem registro de consulta ambulatorial há mais de 6 meses,

sem registro de óbito e sem sucesso em contato telefônico, o desfecho mortalidade foi acessado através de processos de *linkage* probabilístico com o banco de dados de mortalidade do Estado do Rio de Janeiro, Brasil, cujo acesso foi autorizado pela secretaria de saúde do Estado do Rio de Janeiro (SES/RJ), condicionado à aprovação ética. O processo de vinculação seguiu normas de boas práticas visando à garantia de segurança e privacidade de dados. Dessa forma, não houve nenhuma perda de seguimento para a análise do desfecho (óbito). Consideramos os participantes sobreviventes até o término do estudo como censura.

A pesquisa está de acordo com a Resolução n.º 466/2012 e a Resolução n.º 510/2016. O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) aprovou o estudo pelo parecer número 2.465.187, em 11/01/2018, com dispensa de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Na análise estatística, usamos o método de Kaplan-Meier e o teste de log-rank para calcular o tempo de sobrevivência e comparar o tempo de sobrevivência entre diferentes grupos de pacientes. O modelo de regressão de Cox foi utilizado para análise simples e múltipla. Calculamos as taxas de risco (*Hazard ratio*: HR) e os intervalos de confiança (IC) de 95% correspondentes enquanto ajustamos todas as covariáveis disponíveis. Todas as covariáveis significativas no modelo bruto no nível  $p < 0,20$  foram incluídas para o modelo de regressão cox multivariável. A suposição de risco proporcional foi avaliada para todas as covariáveis e nenhuma delas violou a suposição. Realizamos o ajuste do modelo multivariável e utilizamos os valores-p dos testes de Wald das variáveis individuais para descobrir as variáveis que poderiam ser excluídas do modelo para remover um efeito residual. O procedimento resultou na remoção das covariáveis dependência funcional total e comprometimento cognitivo basal do modelo final. Incluímos o gênero, que consideramos ser uma variável demográfica importante.

## DISPONIBILIDADE DE DADOS

O conjunto de dados não está publicamente disponível devido conter informação que compromete a privacidade dos participantes de pesquisa. O arquivo de dados deste estudo inclui informação derivada de processo de vinculação probabilística, não podendo ser compartilhado publicamente em função do compromisso assumido da divulgação apenas de dados agregados.

## RESULTADOS

Inicialmente, um total de 427 pacientes foram considerados potencialmente elegíveis. Após a aplicação dos critérios de exclusão, o grupo estudado foi composto por 285 participantes, conforme Figura 1.

A população tinha idade média de 80,4 anos e apresentava alta prevalência de deficit cognitivo (62,8%), além de 4,2% apresentar dependência funcional total. A população estudada foi composta

por 73% de mulheres, apresentou mais de 70% de polifarmácia e um alto índice de comorbidade de Charlson. O período máximo de seguimento de um participante foi de 7 anos. A duração mediana foi de 5,7 anos (IQR=3,7–6,4).

A Tabela 1 mostra as características dos participantes e compara as características entre os que faleceram (n=114) e os que não faleceram (n=171) durante o seguimento.

A sobrevida global foi de 4,9 anos (IC=4,7–5,1;  $p < 0,001$ ), enquanto entre os participantes com a média do TSH mantida no limite inferior foi de 4,4 anos (IC=3,8–4,9;  $p = 0,011$ ) e entre os com T4L na metade superior foi de 3,8 anos (IC= 2,6–5,0;  $p = 0,041$ ).

As curvas de sobrevida de Kaplan–Meier foram realizadas para diferentes variáveis que poderiam estar associadas. As menores taxas de sobrevida foram observadas em indivíduos eutireoidianos com média de T4L na metade superior e naqueles com média do TSH no limite inferior da normalidade. As respectivas curvas estão apresentadas nas figuras 2 e 3.

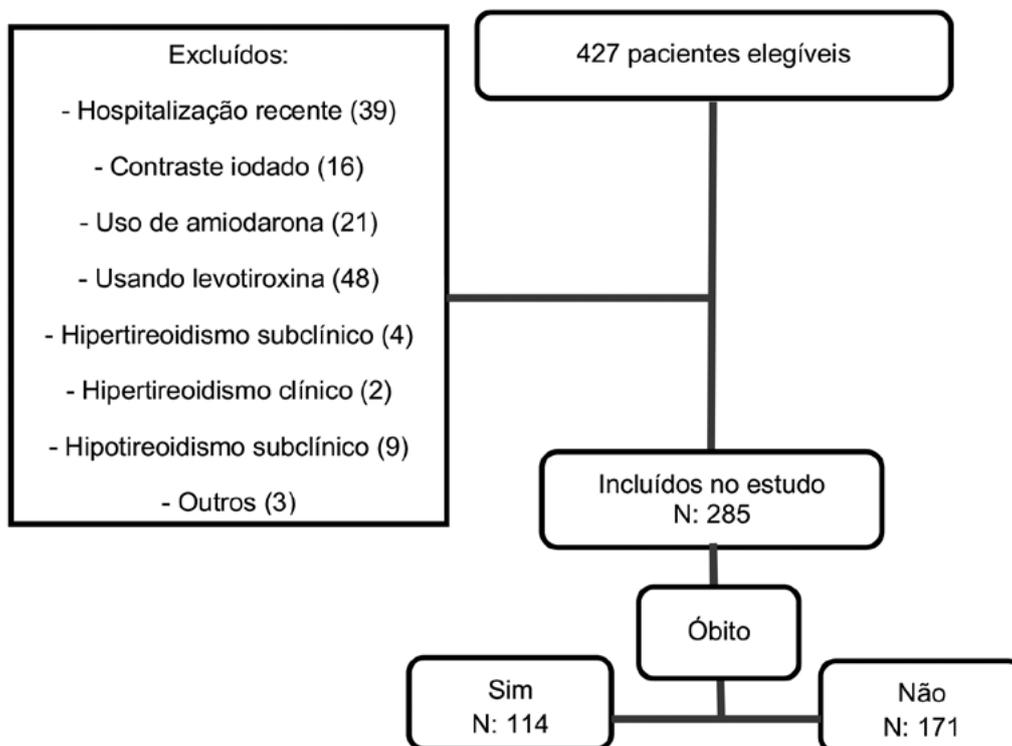
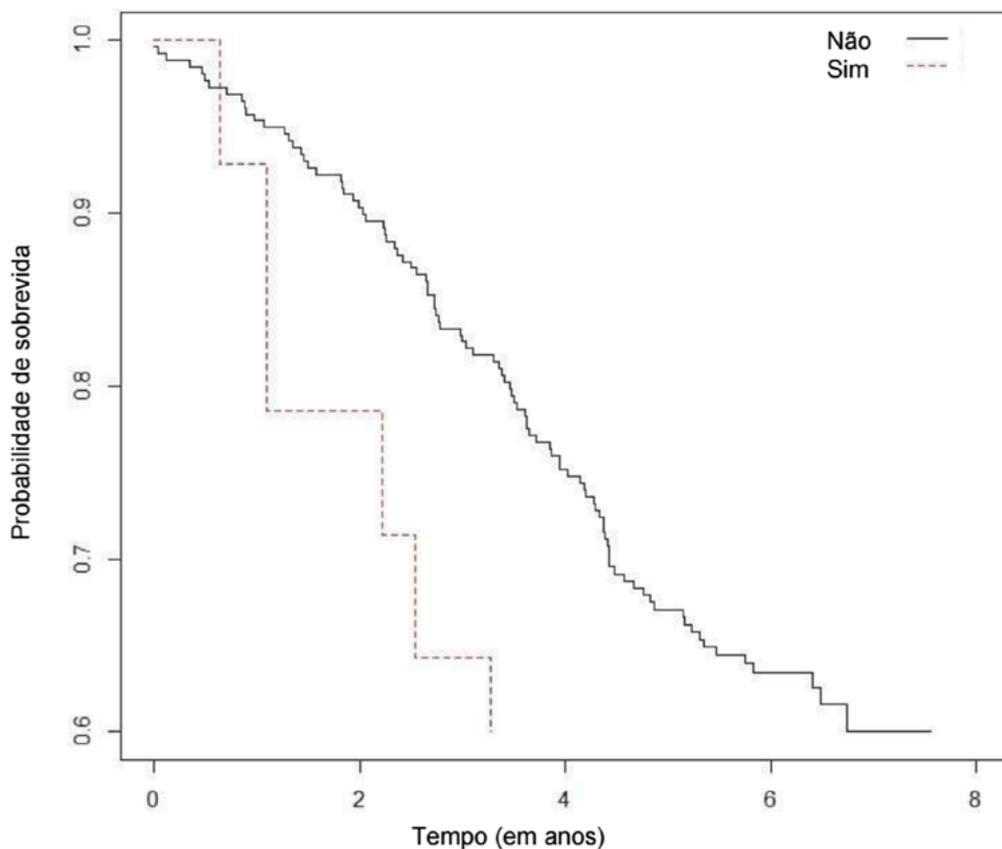


Figura 1. Fluxograma da seleção dos participantes do estudo. Rio de Janeiro, RJ, Brasil, 2010/2013 e 2016/2018.

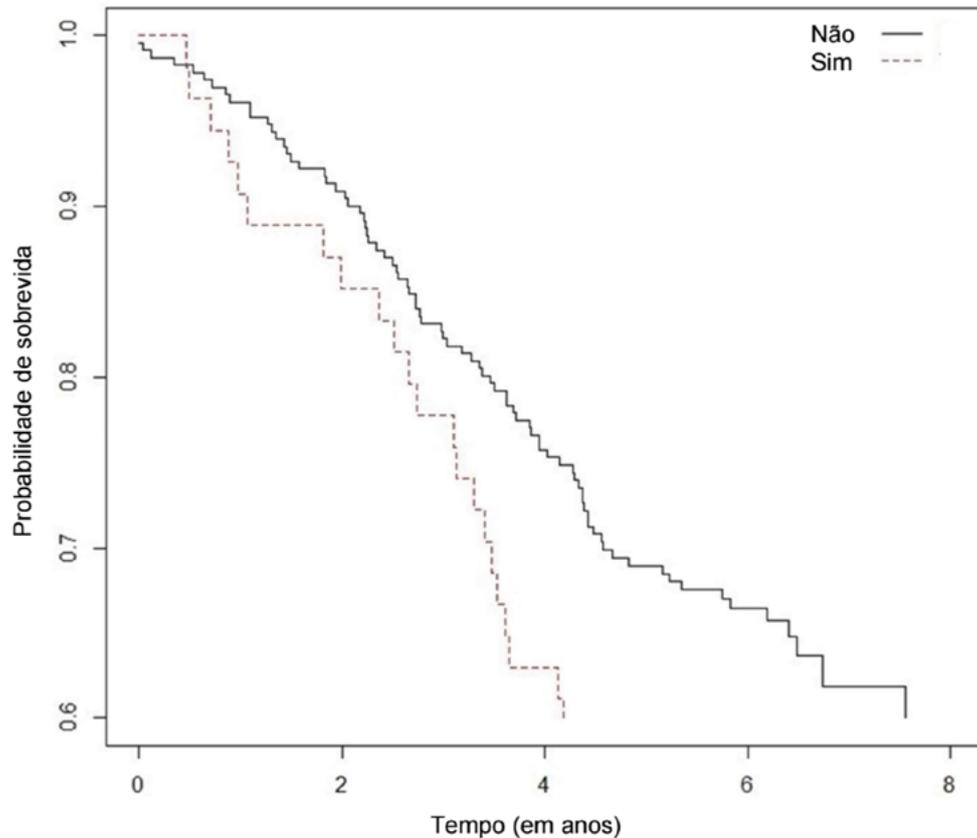
**Tabela 1.** Características dos participantes e comparação entre os que morreram e os que não morreram durante o acompanhamento. Rio de Janeiro, RJ, Brasil, 2010/2013 e 2016/2018.

Característica	Amostra total (285)	Óbito		p-valor
		Sim (n =114)	Não (n= 171)	
Idade média (DP) anos	80,4 (±6,9)	82,6 (±6,6)	78,9 (±6,6)	<0,001
Mulher:Homem	208:77	72:42	136:35	-----
Mulheres. No. (%)	208 (73%)	72 (63,2%)	136 (79,5%)	0,002
Dependência funcional total. No. (%)	12 (4,2%)	10 (8,8%)	2 (1,2%)	0,002
Comprometimento cognitivo No. (%)	179 (62,8%)	90 (78,9%)	89 (52%)	<0,001
Sintomas depressivos No. (%)	102 (35,8%)	42 (39,3%)	60 (36,4%)	0,631
Polifarmácia No. (%)	210 (73,7%)	86 (75,4%)	124 (72,5%)	0,583
Síndrome de quedas. No. (%)	63 (22,1%)	25 (21,9%)	38 (22,2%)	0,954
Baixo peso No. (%)	22 (7,7%)	14 (12,4%)	8 (4,7%)	0,015
Índice combinado de comorbidades de Charlson. mediana (IQR)	5,0 (4,0 – 6,0)	6,0 (5,0 – 7,0)	5,0 (4,0 – 5,0)	<0.001
Tabagismo. No. (%)	106 (37,2%)	44 (38,6%)	62 (36,5%)	0,717
Limite inferior da média do TSH. No. (%)	54 (18,9%)	32 (28,1%)	22 (12,9%)	0,002
Metade superior da média do T4L. No. (%)	14 (4,9%)	10 (9,3%)	4 (2,4%)	0,022
Tempo de acompanhamento em anos. mediana (IQR)	5,7 (3,7 – 6,4)	3,2 (2,0 – 4,4)	6,3 (5,8 – 6,7)	<0.001

DP: desvio padrão; IQR: intervalo interquartil; TSH: hormônio estimulante da tireoide; T4L: tiroxina livre.



**Figura 2.** Curva de sobrevivência de Kaplan–Meier para indivíduos com média de T4L na metade superior da normalidade. Rio de Janeiro, RJ, Brasil, 2010/2018.



**Figura 3.** Curva de sobrevivência de Kaplan–Meier para indivíduos com média de TSH no limite inferior da normalidade. Rio de Janeiro, RJ, Brasil, 2010/2018.

A Tabela 2 mostra o modelo de regressão de Cox bruto e multivariado para todas as covariáveis que estimam a mortalidade geral em pacientes entre 2010 e 2018. O risco de morte no modelo bruto foi associado à idade (HR=1,07; IC=1,04-1,09;  $p<0,001$ ), sexo feminino (HR=0,5; IC=0,4–0,8;  $p=0,001$ ), dependência funcional total (HR=4,6; IC=2,3–8,8;  $p<0,001$ ), comprometimento cognitivo (HR=2,6; IC=1,7–4,1;  $p<0,001$ ), baixo peso (HR=2,5; IC=1,4–4,4;  $p=0,002$ ), índice de Charlson (HR=1,3; IC=1,2–1,4;  $p<0,001$ ), TSH médio no limite inferior (HR=2,0; IC=1,3–3,0;  $p=0,001$ ) e T4L médio na metade superior (HR=2,6; IC=1,5–

5,0;  $p=0,004$ ). Todas as covariáveis significativas no modelo bruto no nível  $p<0,20$  foram incluídas para o modelo de regressão cox multivariável. A dependência funcional total e o comprometimento cognitivo foram excluídos do modelo para remover um efeito residual (teste de Wald). Após o modelo final ajustado, a mortalidade continuou associada à idade (HR=1,06; IC=1,02–1,09;  $p=0,02$ ), baixo peso (HR=2,2; IC=1,2–4,1;  $p=0,012$ ), índice de Charlson (HR=1,2; IC=1,1–1,3;  $p=0,005$ ), TSH médio no limite inferior da normalidade (HR=1,7; IC=1,1–2,7;  $p=0,016$ ) e tendia a estar associado à T4L médio na metade superior (HR=2,0; IC=1,0–3,8;  $p=0,052$ ).

**Tabela 2.** Modelo de regressão de Cox bruto e multivariada para todas as covariáveis que estimam a mortalidade geral. Rio de Janeiro, RJ, Brasil, 2010/2018.

Características	Modelo bruto HR (95% IC)	p-valor	Modelo ajustado HR (95% IC)	p-valor
Idade basal. anos	1,07 (1,04;1,09)	< 0,001*	1,06 (1,02;1,09)	0,002
Sexo (feminino)	0,5 (0,4; 0,8)	0,001*	0,73 (0,47;1,1)	0,160
Dependência funcional total (sim)	4,6 (2,3;8,8)	< 0,001*	NS	NS
Comprometimento cognitivo (sim)	2,6 (1,7;4,1)	< 0,001*	NS	NS
Sintomas depressivos (sim)	0,9 (0,6;1,4)	0,720	-	-
Polifarmácia (sim)	1,1 (0,8;1,8)	0,530	-	-
Síndrome de quedas (sim)	1,0 (0,6;1,5)	0,940	-	-
Baixo peso (sim)	2,5 (1,4;4,4)	0,002*	2,2 (1,2;4,1)	0,012
Índice combinado de comorbidades de Charlson	1,3 (1,2;1,4)	< 0,001*	1,2 (1,1;1,3)	0,005
Tabagismo (sim)	1,1 (0,7-1,6)	0,740	-	-
Limite inferior da média do TSH (sim)	2,0 (1,3;3,0)	0,001*	1,7 (1,1;2,7)	0,016
Metade superior da média do T4L (sim)	2,6 (1,5;5,0)	0,004*	2,0 (1,0;3,8)	0,052

Abreviações: HR. Hazard ratio; IC. Intervalo de confiança; NS. Não significativo.\* Variáveis com p-valor < 0,20 foram inseridas na regressão múltipla de Cox.

## DISCUSSÃO

O presente estudo é o primeiro a avaliar as associações entre valores obtidos através das médias dos níveis de TSH e T4L, realizados durante uma coorte, e mortalidade em um grupo de pacientes idosos eutireoidianos. Destacando-se que a definição de função tireoidiana normal foi estabelecida a partir de uma faixa de referência de TSH específica para a idade. Existem vários estudos longitudinais que avaliaram a associação entre os níveis de hormônio tireoidiano dentro da faixa de referência e mortalidade<sup>1-5,8,24-31</sup>, mas nenhum deles usou a média dos valores obtidos durante o acompanhamento, nem aplicou faixas de referência específicas para a idade, ao definir o que seriam considerados níveis séricos normais de TSH.

Esta coorte mostrou uma associação entre mortalidade geral e idade, baixo peso e elevado índice de comorbidades; porém, não encontrou associação com transtorno depressivo, ao contrário do que foi identificado em um estudo recente conduzido em idosos brasileiros residentes na comunidade<sup>32</sup>. O risco de morte também foi associado à média do TSH no limite inferior da normalidade ( $\leq 1,75$  mIU/L

para  $< 80$  anos e  $\leq 2,0$  mIU/L para  $\geq 80$  anos), o que permaneceu estatisticamente significativo após modelos de análise multivariada. Esses achados estão alinhados com estudos anteriores que demonstraram que os níveis basais de TSH no limite inferior da normalidade estariam positivamente associados à mortalidade<sup>8,24-26</sup>. Deve-se destacar que apenas um desses estudos obteve mais de uma medida de TSH ao longo da coorte<sup>4</sup>. Outros estudos encontraram uma associação entre TSH e mortalidade apenas entre mulheres<sup>2,27</sup> e não nos participantes eutireoidianos em geral. Nosso grupo é composto principalmente por mulheres, porém a associação foi mantida mesmo controlando para o sexo.

A associação entre a média dos níveis de T4L na metade superior da faixa normal ( $\geq 1,37$  ng/dL) e o risco de morte manteve significância limítrofe na análise multivariada em nosso estudo, esses resultados estão de acordo com a maioria dos estudos longitudinais anteriores<sup>1,3,8,28,29</sup> que avaliaram a função tireoidiana e o risco de morte por todas as causas e mortalidade cardiovascular. Alguns demonstraram associação apenas em homens<sup>2,5,30</sup>. Em alguns estudos<sup>4,24,25</sup> com população idosa, o risco de morte foi associado a maiores níveis de

T4L e menores de TSH simultaneamente, estando de acordo com nossos achados.

Um diferencial importante do presente estudo são as características da população avaliada, a qual foi composta por idosos com idade média de 80,4 anos, com alta prevalência de comprometimento cognitivo e dependência funcional. Muitos estudos avaliando a mortalidade e o status tireoidiano incluíram populações mais jovens que a nossa, até mesmo indivíduos de meia-idade<sup>8,27,29,31</sup>, sendo que apenas alguns incluíram pessoas com mais de 80 anos<sup>1-3,28</sup>. A maioria dos estudos de mortalidade em pacientes eutireoidianos foi realizado em grupos de idosos robustos vivendo na comunidade, exceto dois<sup>2,3</sup> que incluíram idosos frágeis e demonstraram que níveis mais baixos de T4L estariam associados a menor taxa de mortalidade. No entanto, os estudos não incluíram, em nenhuma etapa de suas análises, avaliação cognitiva, estado funcional ou o índice de comorbidade de Charlson. Essas covariáveis foram consideradas no presente estudo apesar de no modelo ajustado final as variáveis comprometimento cognitivo e a dependência funcional total não terem sido inseridas com o objetivo de remover o efeito residual das mesmas.

O tamanho da coorte foi uma limitação do estudo, o que se justificou pelos rígidos critérios de exclusão do estudo e algumas peculiaridades da população, como alto índice de comorbidades e idade avançada. Além disso, trata-se de um grupo de idosos selecionados com alto risco de perda funcional, uma vez que este é um critério de admissão nesse ambulatório de geriatria. Nossos resultados não podem ser generalizados para idosos robustos e com poucas comorbidades. Essa associação encontrada entre status tireoidiano e mortalidade também não pode ser considerada válida para indivíduos idosos com internação recente ou que iniciaram tratamento com levotiroxina, pois esses foram excluídos do estudo.

Outra possível limitação do estudo foi usar a média dos níveis hormonais sem considerar a análise da correlação individual dessa variável ao longo do tempo, através de testes específicos. No entanto, ao se verificar que a grande maioria dos estudos

que avaliaram associação entre mortalidade e status tireoidiano usaram apenas uma única dosagem hormonal basal, o fato de nesta coorte ter sido avaliada mais de uma dosagem hormonal pode ser considerada um diferencial positivo.

Apesar de não ter sido objeto deste estudo, a ausência de medidas de triiodotironina livre (T3L) e T3 reverso (T3r) também pode ser considerada uma limitação. Embora existam várias evidências da associação de T4L com risco de morte<sup>1,3,5,13</sup>, os resultados de pesquisas que avaliaram associação entre T3 e mortalidade são conflitantes. Um estudo longitudinal recente com adultos de meia-idade mostrou que maiores níveis de T3L estavam associados à maior mortalidade em mulheres, mas não em homens<sup>28</sup>. Inversamente, uma coorte retrospectiva demonstrou que maior relação T3L/T4L estava ligada à diminuição da mortalidade por todas as causas e cardiovascular<sup>31</sup>. Outro estudo longitudinal que avaliou mortalidade global em adultos eutireoidianos identificou uma associação em forma de U com razão T3L/T4L<sup>33</sup>. Em grupos de indivíduos mais idosos, as concentrações de T3r estão associadas a uma função física inferior<sup>5</sup>. Um estudo que avaliou a mortalidade em nonagenários mostrou que razões T3L/T4L mais altas, níveis mais altos de T3L e níveis mais baixos de T4L foram associados a uma menor taxa de mortalidade independente do status de longevidade familiar<sup>3</sup>. Essas evidências sugerem que uma melhor conversão de T4 para T3 está associada a menor mortalidade. Porém, a redução dessa conversão pode ser consequência de comorbidades que levam à redução da ação de desidases e que, por sua vez, também estaria associada a maior mortalidade; logo, não é possível estabelecer uma relação causal direta entre sobrevida e relação T3/T4.

## CONCLUSÃO

Os resultados do nosso estudo identificam uma associação positiva entre valores de T4L mantidos em média no limite superior, bem como de TSH no limite inferior, com mortalidade de idosos eutireoidianos, usando uma faixa de referência de TSH específica para a idade para definir a função tireoidiana normal.

Esses achados sugerem que um funcionamento levemente reduzido da função tireoidiana esteja associado a melhor sobrevida em pacientes idosos com características semelhantes à população avaliada, ou seja, idade avançada, alto índice de comorbidades e risco de incapacidade funcional. Sendo assim, o presente estudo reforça a necessidade de se evitar o diagnóstico excessivo de hipotireoidismo em idosos, frente a mínimas elevações do TSH. Tal conduta levaria a hipertratamento e iatrogenia. Além disso, talvez até possamos inferir que possivelmente os alvos terapêuticos de TSH para idosos em tratamento com levotiroxina devam ser diferenciados, porém, mais estudos são necessários para validar essa conclusão.

## AUTORIA

- Aline Saraiva da Silva Correia – concepção e delineamento da pesquisa, coleta, análise e interpretação dos dados, redação do artigo.
- Natália Santana Paiva – análise estatística, criação dos gráficos, interpretação dos dados coletados.

## REFERÊNCIAS

1. Gussekloo J, Van Exel E, de Craen AJ, Meinders AE, Frolich M, Westendorp RG. Thyroid status, disability and cognitive function, and survival in old age. *JAMA* 2004; 292(21):2591–2599. doi:10.1001/jama.292.21.2591
2. Ogliari G, Smit RA, Van Der Spoel E, Mari D, Torresani E, Felicetta I et al. Thyroid status and mortality risk in older adults with normal thyrotropin: sex differences in the Milan geriatrics 75+ cohort study. *Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences* 2017; 72(4), 554-559. doi: 10.1093/gerona/glw113.
3. Van Vliet NA, van der Spoel E, Beekman M, Slagboom PE, Blauw GJ, Gussekloo J et al. Thyroid status and mortality in nonagenarians from long-lived families and the general population. *Aging (Albany NY)* 2017; 9(10):2223. doi: 10.18632/aging.101310.
4. Cappola AR, Arnold AM, Wulczyn K, Carlson M, Robbins J, Psaty BM. Thyroid function in the euthyroid range and adverse outcomes in older adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100(3):1088–1096. doi: 10.1210/jc.2014-3586.
5. Van den Beld AW, 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):6403–6409. doi: 10.1210/jc.2005-0872.
6. Correia ASDS, Nascimento ML, Teixeira LBDM, Silva SO, Vaisman M, Teixeira PF. Free thyroxine but not TSH levels are associated with decline in functional status in a cohort of geriatric outpatients. *European Geriatric Medicine* 2022; 13(1): 147-154. doi: 10.1007/s41999-021-00589-y.
7. Szlejf C, Suemoto CK, Janovsky CC, Barreto SM, Diniz MdFH, Lotufo PA et al. Thyroid function and sarcopenia: results from the ELSA-Brasil study. *J Am Geriatr Soc* 2020; 68(7):1545–1553. doi: 10.1111/jgs.16416.
8. Xu Y, Derakhshan A, Hysaj O, Wildisen L, Ittermann T, Pingitore A et al. The optimal healthy ranges of thyroid function defined by the risk of cardiovascular disease and mortality: systematic review and individual participant data meta-analysis. *Lancet Diabetes and Endocrinology* 2023; 11 (10):743 - 754. doi: 10.1016/S2213-8587(23)00227-9.

- Cláudia Medina Coeli - revisão crítica do artigo e aprovação da versão a ser publicada.
- Mário Vaisman – concepção e delineamento da pesquisa, revisão crítica do artigo e aprovação da versão a ser publicada.
- Patrícia de Fátima dos Santos Teixeira – concepção e delineamento da pesquisa, interpretação dos dados, revisão crítica do artigo e aprovação da versão a ser publicada.

## AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem às médicas geriatras Silvana Oliveira e Silva Moreira, Michele Lopes Fagundes Nascimento e Leticia Barros Barreto que contribuíram de forma significativa na coleta inicial de dados que permitiram a realização deste trabalho.

Editado por: Marquiony Marques dos Santos

9. Cappola A R, Auchus R J, El-Hajj Fuleihan G, Handelsman D J, Kalyani R R, McClung M et al. Hormones and Aging: An Endocrine Society Scientific Statement. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2023;108(8):1835-1874. doi: 10.1210/clinem/dgaa225
10. Mooijaart SP, Du Puy RS, Stott DJ, Kearney PM., Rodondi N, Westendorp RG et al. Association between levothyroxine treatment and thyroid-related symptoms among adults aged 80 years and older with subclinical hypothyroidism. *JAMA* 2019; 322(20): 1977-1986. doi: 10.1001/jama.2019.17274.
11. Fontes R, Coeli CR, Aguiar F, Vaisman M. Reference interval of thyroid stimulating hormone and free thyroxine in a reference population over 60 years old and in very old subjects (over 80 years): comparison to young subjects. *Thyroid Res* 2013; 6(1):13. doi: 10.1186/1756-6614-6-13.
12. Yamada S, Horiguchi K, Akuzawa M, Sakamaki K, Yamada E, Ozawa A et al. The Impact of Age- and Sex-Specific Reference Ranges for Serum Thyrotropin and Free Thyroxine on the Diagnosis of Subclinical Thyroid Dysfunction: A Multicenter Study from Japan. *Thyroid* 2023; 33(4), 428-439. doi: 10.1089/thy.2022.0567
13. Fitzgerald SP, Bean NG, Falhammar H, Tuke J. Clinical parameters are more likely to be associated with thyroid hormone levels than with TSH levels: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid* 2020; 30(12):1695–1709. doi: 10.1089/thy.2019.0535.
14. Lachs MS, Feinstein AR, Cooney LM Jr, Drickamer MA, Marottoli RA, Pannill FC et al. A simple procedure for general screening for functional disability in elderly patients. *Ann Intern Med* 1990; 112(9):699–706. doi: 10.7326/0003-4819-112-9-699.
15. Lourenco RA, Veras RP. Mini-mental state examination: psychometric characteristics in elderly outpatients. *Rev Saude Publica* 2006; 40:712–719. doi: 10.1590/s0034-89102006000500023.
16. Lino V, Pereira S, Camacho L, Ribeiro SF, Buksman S (2008) Cross-cultural adaptation of the independence in activities of daily living index (Katz Index). *Cad Saude Publica* 2008; 24(1):103–112. doi: 10.1590/s0102-311x2008000100010.
17. Ferraz M, Oliveira LM, Araujo P, Atra E, Tugwell P. Crosscultural reliability of the physical ability dimension of the health assessment questionnaire. *J Rheumatol* 1990; 17(6):813
18. Paradela EMP, Lourenco RA, Veras RP. Validation of geriatric depression scale in a general outpatient clinic. *Rev Saude Publica* 2005; 39:918–923. doi: 10.1590/s0034-89102005000600008.
19. Carthery-Goulart MT, Areza-Fegyveres R, Schultz RR, Okamoto I, Caramelli P, Bertolucci PHF et al. Versao brasileira da Escala Cornell de depressao em demencia (Cornell depression scale in dementia). *Arq Neuropsiquiatr* 2007; 65(3B):912–915. doi: 10.1590/s0004-282x2007000500037
20. Pazan F, Wehling, M. Polypharmacy in older adults: a narrative review of definitions, epidemiology and consequences. *European geriatric medicine* 2021; 12: 443-452. doi: 10.1007/s41999-021-00479-3.
21. Montero-Odasso M, van der Velde N, Martin F C, Petrovic M, Tan M P, Ryg J et al. World guidelines for falls prevention and management for older adults: a global initiative. *Age and ageing* 2022; 51(9): 1- 36. doi: 10.1093/ageing/afac205.
22. Volkert D, Beck AM, Cederholm T, Cruz-Jentoft A, Goisser S, Hooper L et al. ESPEN guideline on clinical nutrition and hydration in geriatrics. *Clin Nutr* 2019; 38(1):10–47. doi: 10.1016/j.clnu.2018.05.024.
23. Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol* 1994; 47(11):1245–1251. doi: 10.1016/0895-4356(94)90129-5.
24. Ceresini G, Marina M, Lauretani F, Maggio M, Bandinelli S, Ceda G P, Ferrucci L. Relationship Between Circulating Thyroid-Stimulating Hormone, Free Thyroxine, and Free Triiodothyronine Concentrations and 9-Year Mortality in Euthyroid Elderly Adults. *Journal of the American Geriatrics Society* 2016; 64(3), 553-560. doi: 10.1111/jgs.14029.
25. Bano A, Chaker L, Mattace-Raso FUS, Terzikhan N, Kavousi M, Ikram MA, et al. Thyroid function and life expectancy with and without noncommunicable diseases: A populationbased study. *PLoS Med* 2019; 16(10): e1002957. doi: 10.1371/journal.pmed.1002957.
26. Zhu P, Lao G, Chen C, Luo L, Gu J, Ran J. TSH levels within the normal range and risk of cardiovascular and all-cause mortality among individuals with diabetes. *Cardiovascular Diabetology* 2022; 21(1): 254. doi:10.1186/s12933-022-01698-z
27. Altay S, Onat A, Can G, Tusun E, Şimşek B, Kaya A. High-normal thyroid-stimulating hormone in euthyroid subjects is associated with risk of mortality and composite disease endpoint only in women. *Archives of Medical Science* 2018; 14(6): 1394-1403. doi: 10.5114/aoms.2016.63264.
28. Van de Ven A C, Netea-Maier R T, De Vegt, F, Ross H A, Sweep F C, Kiemeny L A, et al. Associations between thyroid function and mortality: the influence of age. *European journal of endocrinology* 2014; 171(2): 183-191. doi: 10.1530/EJE-13-1070.

29. Groothof D, Flores-Guerrero J L, Nolte I M, Bouma H R, Gruppen E G, Bano A, et al. Thyroid function and risk of all-cause and cardiovascular mortality: a prospective population-based cohort study. *Endocrine* 2021; 71, 385-396. doi: 10.1007/s12020-020-02397-z.
30. Yeap BB, Alfonso H, Hankey GJ, Flicker L, Golledge J, Norman PE et al. Higher free thyroxine levels are associated with all-cause mortality in euthyroid older men: the Health In Men Study. *Eur J Endocrinol* 2013; 169(4):401–408. doi: 10.1530/EJE-13-0306
31. Lang X, Li Y, Zhang D, Zhang Y, Wu N, Zhang Y. FT3/FT4 ratio is correlated with all-cause mortality, cardiovascular mortality, and cardiovascular disease risk: NHANES 2007-2012. *Front. Endocrinol* 2022; 13:964822. doi:10.3389/fendo.2022.964822
32. Nascimento PPP do, Aprahamian I, Yassuda MS, Neri AL, Batistoni SST. Fragilidade, depressão e mortalidade em uma coorte de pessoas idosas residentes na comunidade. *Rev bras geriatr gerontol* [Internet]. 2022;25(5):e210225. doi:10.1590/1981-22562022025.210225.pt
33. Yu G, Liu S, Song C, Ma Q, Chen X, Jiang Y et al. Association of sensitivity to thyroid hormones with all-cause mortality in euthyroid US adults: a nationwide cohort study. *European Thyroid Journal* 2024;13(1), e230130. doi:10.1530/ETJ-23-0130