



JOSÉ CARLOS BELLINI PETERSON

**HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO E RISCO CARDIOVASCULAR EM
MULHERES IDOSAS**

**SUBCLINICAL HYPOTHYROIDISM AND CARDIOVASCULAR
RISK IN ELDERLY WOMEN**

Campinas

2012



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

Faculdade de Ciências Médicas

JOSÉ CARLOS BELLINI PETERSON

**HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO E RISCO CARDIOVASCULAR EM
MULHERES IDOSAS**

**SUBCLINICAL HYPOTHYROIDISM AND CARDIOVASCULAR
RISK IN ELDERLY WOMEN**

Tese de Doutorado apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da
Universidade Estadual de Campinas – Unicamp para obtenção do título
de Doutor em Clínica Médica – Área de Concentração: Clínica Médica.

Doctoral Thesis presented to the Faculty of Medical Sciences, State
University of Campinas - UNICAMP for the title of Doctor in Medicine –
Concentration area: Medicine

Orientadora: Professora Doutora Maria Elena Guariento

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DA TESE DEFENDIDA
PELO ALUNO JOSÉ CARLOS BELLINI PETERSON E ORIENTADA PELA PROFA.
DRA. MARIA ELENA GUARIENTO

Assinatura da Orientadora

Campinas 2012

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA POR
ROSANA EVANGELISTA PODEROSO – CRB8/6652
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP

P442h Peterson, José Carlos Bellini, 1947 -
Hipotireoidismo subclínico e risco cardiovascular em
mulheres idosas / José Carlos Bellini Peterson. –
Campinas, SP : [s.n.], 2012.

Orientador: Maria Elena Guariento.
Tese (Doutorado) - Universidade Estadual de
Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Aterosclerose. 2. Colesterol. 3. Dislipidemias.
4. Triglicérides. 5. Tiroxina. I. Guariento, Maria
Elena. II. Universidade Estadual de Campinas.
Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em inglês: Subclinical hypothyroidism and cardiovascular risk in elderly women.

Palavras-chave em inglês:

Atherosclerosis

Cholesterol

Dyslipidemias

Triglycerides

Thyroxine

Área de concentração: Clínica Médica

Titulação: Doutor em Clínica Médica

Banca examinadora:

Maria Elena Guariento [Orientador]

Denise Engelbrecht Zantut Witmann

José Eduardo Martinelli

Olga Maria Fernandes Carvalho

Francisco Homero D'Abronzio

Data da defesa: 26-06-2012

Programa de Pós-Graduação: Clínica Médica

Banca examinadora da tese de Doutorado

José Carlos Belini Peterson

Orientador: Profa. Dra. Maria Elena Guariento

Membros:

1. Profª. Drª. Denise Engelbrecht Zantut Witmann

2. Prof. Dr. José Eduardo Martinelli

3. Profª. Drª. Olga Maria Fernandes Carvalho

4. Prof. Dr. Francisco Homero D'Abronzio

5. Profª. Drª. Maria Elena Guariento

Curso de pós-graduação em Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Data: 26/06/2012

SUMÁRIO

Pg

1. Resumo	v
2. Abstract.....	vii
3. Introdução	09
4. Revisão da Literatura	11
4.1 O Hipotireoidismo Subclínico	11
4.2 Considerações sobre o Hipotireoidismo Subclínico no Idoso	24
4.3 O Endotélio e a função tireoideana	29
4.4 A Aterosclerose e o hipotireoidismo subclínico	31
5. Justificativa.....	38
6. Objetivos	39
7. Material e Métodos.....	40
8. Resultados	46
9. Discussão.....	52
10. Conclusões	61
11. Referências Bibliográficas	63
12. Anexos	81
12.1 Parecer de Aprovação	81
12.2 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	82
12.3 Gráfico Padrão	83
12.4 Relação Colesterol Total sem e com HTSC	85
12.5 Relação Triglicérides sem e com HTSC	86
12.6 Relação HDL sem e com HTSC	87
12.7 Relação LDL sem e com HTSC	88

12.8	Relação VLDL sem e com HTSC	89
12.9	Relação Índice de Castelli I sem e com HTSC.....	90
12.10	Relação Índice de Castelli II sem e com HTSC.....	91
12.11	Relação Colesterol Total com Grupo Controle e Subgrupos 1 e 2 de HTSC	92
12.12	Relação Triglicérides com Grupo Controle e Subgrupos 1 e 2 de HTSC.....	93
12.13	Relação HDL com Grupo Controle e Subgrupos 1 e 2 de HTSC	94
12.14	Relação LDL com Grupo Controle e Subgrupos 1 e 2 de HTSC	95
12.15	Relação VLDL com Grupo Controle e Subgrupos 1 e 2 de HTSC	96
12.16	Relação Índice de Castelli I com Grupo Controle e Subgrupos 1 e 2 de HTSC..	97
12.17	Relação Índice de Castelli II com Grupo Controle e Subgrupos 1 e 2 de HTSC..	98

1. RESUMO

Fundamento: O hipotireoidismo subclínico é mais prevalente em mulheres idosas e existe uma correlação direta entre esta condição e as dislipidemias, com um conseqüente potencial aterosclerótico para a ocorrência de doenças cardiovasculares.

Objetivo: Verificar em mulheres idosas com hipotireoidismo subclínico a ocorrência de variações em seus perfis lipídicos e o consequente risco cardiovascular.

Métodos: Foram estudadas 121 mulheres com idade ≥ 65 anos, 76 delas com hipotireoidismo subclínico (grupo 1), comparadas a um grupo controle de 45 mulheres eutireoideas (grupo 2). Foi estudada a relação entre hipotireoidismo subclínico e valores de colesterol total, suas frações e triglicérides. Os índices de Castelli I e II foram utilizados para avaliar o risco cardiovascular. Foram excluídas outras condições que causem dislipidemia.

Resultados: Pacientes com hipotireoidismo subclínico apresentaram valores mais elevados de colesterol total, suas frações (exceto HDL-c) e triglicérides; e os índices de Castelli I e II, quando comparadas ao grupo controle ($p < 0,01$). No grupo 1 foram identificados dois subgrupos de pacientes, o primeiro com menores valores na elevação TSH e nos Índices Castelli I e II; o

segundo com maiores valores na elevação de TSH, e nos Índices de Castelli I e II.

Conclusão: O estudo demonstrou uma forte correlação entre dislipidemia e hipotireoidismo subclínico e que quanto mais elevado o TSH, mais alterado o perfil lipídico, e mais elevados os índices de Castelli I e II, com conseqüente aumento do risco cardiovascular.

Palavras-chave: hipotireoidismo subclínico, dislipidemia, risco cardiovascular, mulheres idosas

2. ABSTRACT

Background: Subclinical hypothyroidism is more prevalent in elderly women. There is a direct correlation between this condition and dyslipidemia, with consequent arteriosclerotic potential for the occurrence of cardiovascular diseases.

Objective: The objective of this study was to verify in elderly women with subclinical hypothyroidism lipid profile variation, with consequent modification in cardiovascular risk.

Methods: There were included 121 female patients with age ≥ 65 years old, 76 with subclinical hypothyroidism (group 1). They were compared with a 45 group control of euthyroid patients (group 2). Other conditions that lead to dyslipidemia were excluded. The relation between subclinical hypothyroidism and the levels of total cholesterol and its fractions, and triglycerides were studied. Also, indexes of Castelli I and II were used to evaluate cardiovascular risk.

Results: Patients with subclinical hypothyroidism presented higher levels of all the fractions of cholesterol (except HDL-c), triglycerides and indexes of Castelli I and II, when compared to

control group ($p < 0.01$). In group 1, there were identified two subgroups of patients, being the first one with less elevated levels of TSH e lower levels of Castelli I and II, and the second one with higher levels of TSH and with a higher variation of the indexes of Castelli I and II.

Conclusions: This study demonstrated a strong correlation between dyslipidemia and subclinical hypothyroidism in elderly women; in addition, it showed that the higher the TSH, the worse the lipid profile, and the higher indexes of Castelli I and II.

Key-words: subclinical hypothyroidism, dyslipidemia, cardiovascular risk, elderly women

3. INTRODUÇÃO

O papel da tireóide no ser humano tem sido objeto de especulações e estudos durante séculos. O mixedema resultante da ausência da glândula tireoideana com a conseqüente necessidade de terapia de reposição hormonal, foi inicialmente reportado em 1891 (Martin et al.,1996).

Durante os últimos cinqüenta anos, investigadores têm desenvolvido metodologias para mensuração das concentrações séricas tanto dos hormônios tireoideanos, quanto do hormônio tireoestimulante (TSH). A fisiologia da tireóide e as mudanças que podem ocorrer nas desordens tireoideanas têm sido exaustiva e claramente elucidadas. O clássico paradigma para diagnóstico das doenças tireoideanas envolve uma história clínica detalhada, um exame físico minucioso e a seleção de exames complementares específicos, tanto para as hiper como para as hipofunções. Os testes laboratoriais da função tireoideana passaram, então, a ter uma importância fundamental, pois muitos pacientes são diagnosticados como portadores de disfunção tireoideana quando apresentam concentrações séricas anormais de hormônio tireoideano, TSH, ou ambos.

No entanto, algumas disfunções têm sido observadas em pacientes com poucos ou com nenhum sintoma, sendo chamados de

portadores de hiper ou hipotireoidismo subclínico (Griffin, 1998; Helfand e Redfern, 1998).

A dislipidemia decorrente da deficiência do hormônio tireoideano tem sido descrita, juntamente com outras causas desde os anos setenta e motivou este estudo, para verificar a relação entre o hipotireoidismo subclínico (HTSC) e a dislipidemia. A detecção precoce das alterações no metabolismo lipídico permitirá uma intervenção terapêutica também precoce e conseqüentemente profilática, principalmente em relação à doença vascular aterosclerótica notadamente a coronariopatia (DAC) e a doença vascular cerebral (DVC).

4. REVISÃO DA LITERATURA

4.1. O Hipotireoidismo subclínico

O hipotireoidismo subclínico (HTSC) é uma doença relativamente comum que ocorre em pacientes oligo ou assintomáticos. É caracterizado por níveis elevados de TSH, com níveis normais de T4 livre. Apresenta uma incidência de 2,8% no sexo masculino e 7,5% no sexo feminino (Surks e Ocampo, 1996; Tannis et al., 1996). Esta incidência é particularmente alta, chegando de 16% a 20% em mulheres acima dos 60 anos de idade (Vanderpump, 1995, Canaris, 2000, Surks, 2004)

A maioria dos autores acredita que o estado subclínico precede o hipotireoidismo clinicamente manifesto (HTC) e que 20 a 50% de tais indivíduos irão apresentar a doença sintomática 4 a 8 anos mais tarde. Outros autores apresentam em suas casuísticas resultados os mais diversos, em particular (Borgner et al., 1993) que destacam uma prevalência de dislipidemia em 22,5% de seus pacientes estudados, enquanto (Kung et al., 1995) mostram que 50% de seus pacientes com hipotireoidismo subclínico apresentam níveis elevados de lipoproteína A.

Entre as principais causas de hipotireoidismo podemos citar:

- Tireoidite crônica autoimune (doença de Hashimoto) como a causa mais comum (60%), com títulos de anticorpos antitireoperoxidase significativamente elevados (Romaldini et al., 1996).
- Tratamentos do hipertireoidismo: medicações antitiroideanas (propiltiouracil e metimazol)
- Tireoidectomia
- Radiodoterapia
- Causas medicamentosas: lítio, iodo, medicações que contenham iodo (como a amiodarona), fenilbutazona e sulfonamidas.

Como é sabido na literatura médica mundial (Goldeberg-Maitland e Frishman, 1998; Martinez-Triguero et al., 1998), o hipotireoidismo está entre as principais causas da dislipidemia secundária, cuja fisiopatologia (Borgner et al., 1993; Bruckert et al., 1993; Diekman et al., 1995) reside no fato de a falência hormonal tireoideana levar a um estado hipometabólico que resulta numa alteração lipídico-metabólica, a dislipidemia (Arem & Patsh, 1990a; Kung et al., 1995; Michalopoulou et al., 1998; Bindels et al., 1999; Kahaly, 2000).

O hipotireoidismo subclínico, é uma doença relativamente comum que ocorre em indivíduos assintomáticos (Surks e Ocampo, 1996). No entanto, é perfeitamente possível haver alterações metabólicas

que precedam as manifestações clínicas, podendo ser citada como exemplo, a própria dislipidemia, que se torna em um fator de grande importância no desenvolvimento da aterosclerose, principalmente da doença coronariana (Goldeberg-Maitland e Frishman, 1998).

Dentre os trabalhos mais significativos citamos o de (Rivolta et al., 1999), que estudaram a prevalência de hipotireoidismo subclínico em área metropolitana de Milão, Itália. Demonstram e conceituam a existência de uma enfermidade de características particulares, com níveis normais de tiroxina livre (T4L) associados a níveis aumentados de hormônio tireoestimulante (TSH). Achados semelhantes foram demonstrados por Brown e Hennessey (1989).

A prevalência de tal condição nosológica tem sido reportada na população geral entre 2 a 7% (Tunbridge et al., 1997) particularmente na população geriátrica. Bembien et al. (1994) descreveram índices de até 15%, enquanto Rosenthal et al. (1987) demonstram um percentual de 16,2% em mulheres com idade acima de 60 anos. Estudos epidemiológicos têm sido realizados no Reino Unido, Estados Unidos da América, França, Alemanha, Noruega, Japão e África do Sul (Okamura et al., 1987; Hintze et al., 1991; Cushing, 1993; Schaaf et al., 1993; Bembien et al., 1994; Levine e Keaney 1995; Muller et al., 1997; Adli, 1998; Brochmann et al.,

1998). Um dos estudos mais abrangentes – “The Colorado Thyroid Disease Prevalence Study” (Canaris et al., 2000) com uma casuística de 25.863 indivíduos, mostra que nesta população há uma prevalência de HTSC de 3 a 16% em homens e de 4 a 21% em mulheres e que existe uma clara conexão entre a disfunção tireoideana mínima e os valores aumentados de colesterol total, em média valores de 224 mg/dl.

Sob o aspecto clínico, estudos cuidadosos têm mostrado a presença de sintomas sistêmicos como: fadiga, pele e cabelos secos, intolerância ao frio, obstipação, câimbras musculares e redução da memória (Staub et al., 1992; Bembien et al., 1994; Manciet et al., 1995; Jaeschke et al., 1996; Rivolta et al., 1999).

Existem, também, evidências da associação do hipotireoidismo subclínico com disfunção do miocárdio (Cooper et al., 1984) e anormalidades lipídicas (Miura et al., 1994) e que apesar da aparente benignidade relativa da doença, aproximadamente 5% ao ano, evoluem para o hipotireoidismo clinicamente manifesto (Tunbridge et al., 1981).

É importante mencionar que estudos clínicos têm mostrado a eficácia da reposição hormonal com levotiroxina no hipotireoidismo

subclínico, principalmente quando os anticorpos antitireoideanos são positivos (Cushing, 1993; Adlin, 1998).

Em um de seus experimentos (Rivolta et al., 1999) levam em consideração a sintomatologia clínica associada a níveis laboratoriais normais de T4L e aumentados de TSH ultra-sensível, conforme se evidencia a seguir.

Tabela A. Dados demográficos da população estudada.

	Pacientes		Idade (média±DP)
	n	%	
População	1001	100,0	49,45 ± 13,40
Feminino	469	46,9	47,73 ± 15,36
Masculino	532	53,1	50,95 ± 12,61
População acima 65	122	12,2	71,17 ± 4,77
Feminino	62	6,2	71,34 ± 5,11
Masculino	60	6,0	71,00 ± 4,43

Fonte: Rivolta G. J Endocrinol Invest 22(9):694, 1999.

Tabela B. Prevalência de HTSC na população em estudo.

	Eutireoidismo %	HTSC%
População total (n=1001)	95,3	4,7
Feminino	93,8	6,2
Masculino	96,6	3,4
Idade $\leq$ 65 (n=879)	95,8	4,2
Idade $>$ 65 (n=122)	91,8	8,2
Feminino $>$ 65 (n=62)	88,7	11,3
Masculino $>$ 65 (n=60)	95,0	5,0

n=população, HTSC=hipotireoidismo subclínico.

Fonte: Rivolta G. J Endocrinol Invest 22(9):695, 1999.

Tabela C. Sinais e Sintomas presentes na população em estudo.

	Eutireoidismo (n=954)	HTSC (n=57)
	%	%
Redução de memória	9,6	20,8*
Ganho ponderal	10,0	16,7
Obstipação	14,4	20,8
Letargia	9,6	10,4
Anorexia	1,0	2,1
Dispneia	1,8	2,1
Intolerância ao frio	6,2	6,3
Queda de cabelos	8,9	8,9
Fraqueza	6,9	4,2

*p < 0,05. Fonte: Rivolta G. J Endocrinol Invest 22(9):696, 1999.

Estudos anteriores não recomendam um *screening* para o HTSC na população geral (U.S. Preventive Service Task Force, 1996). Alguns autores (Helfand e Crapol, 1990) têm recomendado o teste em mulheres com idade acima de 40 anos. Danese et al. (1996) usam como modelo determinações de TSH a cada 5 anos para indivíduos com idades superiores a 35 anos, pois o custo-benefício do diagnóstico do hipotireoidismo subclínico, quando tratado precocemente, justifica tais medidas. É possível prevenir a

progressão da doença para o hipotireoidismo clinicamente manifesto, reduzir os níveis de colesterol e melhorar os sintomas gerais.

Um estudo ainda mais abrangente (Scheen, 1999) enfoca o hipotireoidismo subclínico e a dislipidemia, inclusive dando uma grande importância ao perfil lipídico dos portadores de tal doença como uma das causas clássicas da dislipidemia secundária. Salienta ainda que assim como o hipertireoidismo está associado a uma redução da colesterolemia que se corrige com um tratamento antitireoideano eficiente, de forma inversa, o hipotireoidismo clínico ou subclínico, se acompanha de hipercolesterolemia que se reverte após a administração de hormônios tireoideanos. A dosagem de colesterol total é um marcador metabólico que indiretamente mostra a eficácia de um tratamento hormonal substitutivo, instituído em uma disfunção tireoideana.

A dosagem de TSH basal pelas técnicas modernas ultra-sensíveis permite o diagnóstico do hipotireoidismo frustro ou subclínico (TSH em limites superiores à normalidade ou discretamente elevados) ou hipertireoidismo subclínico (TSH em limites inferiores à normalidade ou diminuídos) (Scheen, 1996).

A principal proposta no trabalho de Scheen (1999) é analisar as anormalidades do metabolismo lipídico e de suas frações na

presença de perturbações francas da função tireoideana, assim como em seus estados subclínicos. No que concerne aos mecanismos fisiopatológicos responsáveis, diversas anomalias podem ocorrer: aumento da absorção intestinal do colesterol (Leclere et al., 1992), aumento de síntese hepática do colesterol e da fração VLDL-c (Debruim et al., 1993), redução do número de receptores de LDL-c, acompanhada de uma diminuição na eliminação de LDL-c pela via hepática, diminuição da atividade das *scavengers cells* (Abrams e Grundy, 1981; Leclere et al., 1992).

Estes mecanismos podem explicar as anormalidades lipídicas séricas freqüentemente encontradas no hipotireoidismo:

- Níveis elevados de colesterol total e das lipoproteínas, LDL-c, VLDL-c e IDL-c (lipoproteína de densidade intermediária);
- Ácidos graxos livres normais ou ligeiramente diminuídos;
- Lipoproteína (a) (Debruin et al., 1993) e triglicérides elevados (Spandrio et al., 1993);
- Taxas variáveis de HDL-c, normais ou ligeiramente diminuídas (Ball et al., 1991; O' Brien et al., 1997; Larsen et al., 1998).

Diferentes estudos na análise da prevalência de hipotireoidismo em uma população hipercolesterolêmica (Ball et al., 1991; Diekman et al., 1995) mostram uma prevalência duas vezes maior em

hipotireoideos do que em uma população de indivíduos normais. Por consequência, os autores podem demonstrar que um tratamento com reposição de hormônios tireoideanos adequado, permite melhorar o perfil lipídico desses pacientes hipotireoideos, com uma diminuição das concentrações de colesterol total e LDL-c, porém resultados menos aparentes em relação aos triglicérides e à lipoproteína (a) (Debruin et al., 1993; Spandrio et al., 1993; Diekman et al., 1995; O' Brien et al., 1997).

A questão fundamental sob o aspecto clínico é saber se estas anormalidades lipídicas agravam ou não o prognóstico cardiovascular nesta população hipotireoidea (O' Brien et al., 1997). Existem três estudos fundamentados que reportam o seguinte:

1. Um estudo em pacientes geriátricos mostra uma prevalência duas vezes maior de doença vascular aterosclerótica coronariana em pacientes hipotireoideos em relação a pacientes não hipotireoideos, em se pareando sexo e idade (Steinberg, 1968; Owen et al., 2006);
2. Um estudo coronariográfico relata que a progressão de lesões ateroscleróticas em indivíduos hipotireoideos melhora ou ainda pode ser prevenida com o uso de hormônio tireoideano, a levotiroxina (Perk e O' Neil, 1997);

3. Paradoxalmente existe uma prevalência relativamente menor de angina na população hipotireoidea, provavelmente por um hipometabolismo relativo permanente, fazendo com que o paciente hipotireoideo tolere melhor as diminuições mais importantes do débito coronariano que em sujeitos normais (Braverman e Utiger, 1991).

O hipotireoidismo subclínico é acompanhado de alterações no metabolismo lipídico com aumento do colesterol total, da fração LDL-c e da lipoproteína (a). (Caron et al., 1990; Kung et al., 1995; Scheen, 1996; Tannis et al., 1996; Alhaus et al., 1998 Gharib, 2005). No entanto esta associação não é observada em outros estudos (Staubs et al., 1992; Borgner et al., 1993).

Uma meta-análise através do estudo de 148 trabalhos de hipotireoidismo subclínico e dislipidemias, entre 1976 e 1995 realizado por Tannis et al. (1996), concluem que:

1. Frente a uma população a priori eutireoideana, o número de hipotireoidismo subclínico descoberto através de uma análise lipídica é duas a três vezes maior do que se observa em indivíduos com níveis normais de colesterol total;
2. A taxa de colesterol total em população normal está inversamente correlacionada aos valores de uma análise tireoideana e

ligeiramente aumentados em uma população com hipotireoidismo subclínico;

3. A administração de levotiroxina leva a uma normalização dos níveis de TSH em pacientes com hipotireoidismo subclínico e inclusive a uma diminuição dos níveis de colesterol total e LDL-c.

Outros trabalhos relatam em um número significativo de estudos (Arem & Patsch, 1990; Arem & Escalante, 1996; Danese et al., 2000) uma diminuição das taxas de LDL-c e apolipoproteína (b) após a administração de levotiroxina em pacientes que apresentam hipotireoidismo subclínico. Quanto à fração HDL-c certos autores mostram uma diminuição em seus valores na referida doença, assim como uma normalização após tratamento tireoideano. “Este resultado confere um efeito deletério e potencial do hipotireoidismo subclínico sobre o perfil lipídico, com um aumento da fração aterogênica do colesterol (LDL-c) e uma diminuição da fração anti-aterogênica (HDL-c)” (Caron et al., 1990; Kung et al., 1995).

Ainda um outro trabalho mais provocador de Dean e Fowler (1985) sugere uma relação direta do HTSC, com lesões coronarianas ateroscleróticas, com evidências demonstradas através de coronariografia neste grupo de pacientes.

Estes relatos levam a considerações que o HTSC se acompanha freqüentemente de valores elevados de LDL-c e diminuídos de HDL-c, que são efetivamente melhorados com a administração de hormônio tireoideano (levotiroxina) e tornam lógico o entendimento de um risco potencialmente maior nesta população, inclusive em se analisando a hipercolesterolemia e em particular a relação LDL-c / HDL-c (Law et al., 1994).

Para se tentar padronizar o HTSC, as seguintes organizações: “American Association of Clinical Endocrinologists” (AACE), “American Thyroid Association” (ATA), e “Endocrine Society” (ES) propuseram um Consenso em setembro de 2002, envolvendo especialistas; oito tireoideologistas, um cardiologista, um epidemiologista, um bioestatístico, um especialista em medicina baseada em evidências, um pesquisador em serviços de saúde, um especialista em medicina interna e um nutrólogo (Cooper et al., 2001).

Apesar das dificuldades de se implementar um consenso definitivo, ficou estabelecido que: devam existir três áreas de abordagem:

- (1) rotina de screening para o HTSC na população em geral;
- (2) rotina de screening para o HTSC em grávidas;

(3) rotina de tratamento de pacientes com HTSC com níveis de TSH de 4.5–10 mU/L (Ellrodt G, 1997; US Preventive Services Task Force, 2002; Ladenson e Singer, 2002; American Association of Clinical Endocrinologists, 2002; US Preventive Services Task Force, 2004).

4.2. Considerações sobre o hipotireoidismo subclínico no idoso

Trata-se de uma enfermidade comum, com uma prevalência que varia de 1 a 10% na população adulta, conforme o que se verifica em inúmeros estudos populacionais (Tunbridge et al. 1977; Nystrom et al., 1981; Falkenberg et al., 1983; Okamura et al., 1987; Vanderpump et al., 1995; Hak et al., 2000; Boelaert e Franklin, 2005).

Verifica-se um risco maior de ocorrência de HTSC no sexo feminino, em indivíduos idosos e naqueles com ingestão de iodo muito elevada (Chu e Crapo, 2001). Dessa forma, em mulheres idosas (≥ 65 anos), constata-se uma elevada prevalência de HTSC, registrando-se cifras de até 16% de diagnóstico de HTSC nesse segmento da população (Tannis, 1996; Rivolta, 1999; Scheen, 1999).

Avaliando 5960 idosos (≥ 65 anos) residentes na comunidade da Grã-Bretanha, Wilson et al. (2006) encontraram uma prevalência de 2,1% de portadores de HTSC, sendo essa mais comum entre mulheres e em faixa etária mais avançada.

Embora a real importância dessa entidade clínica, em termos de evolução para uma condição de hipotireoidismo franco (Díez e Iglesias, 2004), ou quanto à relevância do tratamento com levotiroxina, seja ainda bastante discutida na literatura pertinente (Chu e Crapo, 2001; Nananda et al., 2004; Surks et al., 2004; Gullu et al, 2005), merece ressalva a possível associação desse quadro com alterações nos níveis lipídicos.

A dislipidemia decorrente da deficiência do hormônio tireoideano já foi descrita (Canaris et al., 2000), mas sua relação com o HTSC ainda é discutível, tendo-se questionado essa associação (Hueston e Pearson, 2004). Entretanto, há relatos que demonstram melhora do perfil lipídico em portadores de HTSC, em vigência do uso de levotiroxina (Arem e Patsch, 1990; Caraccio et al., 2002; Ineck e Ng, 2003).

Em decorrência dessa possível associação entre HTSC e dislipidemia, desenvolveram-se estudos objetivando avaliar o risco cardiovascular associado a essa disfunção tireoideana. Imaizumi et al (2004) encontraram associação entre HTSC e cardiopatia isquêmica, independentemente de idade, pressão arterial, índice de massa corporal, dosagem de colesterol, tabagismo, velocidade de hemossedimentação ou presença de diabetes mellitus. Por sua vez,

Owen et al. (2006) estudaram mulheres portadoras de HTSC, sem antecedente de doença cardiovascular, concluindo que as mesmas apresentavam maior grau de rigidez arterial quando confrontadas com mulheres que apresentavam funcionamento tireoideano normal. Em função dessas controvérsias, é preciso avaliar melhor a possível relação entre HTSC, dislipidemia e risco cardiovascular. Torna-se importante estudar a relação entre o HTSC, presença de dislipidemia e o provável risco cardiovascular em mulheres idosas (≥ 65 anos), considerando-se a alta prevalência dessa endocrinopatia nesta faixa etária e sexo. A detecção precoce das alterações no metabolismo lipídico permite, caso essa situação se confirme, uma intervenção terapêutica também precoce e conseqüentemente profilática, principalmente em relação ao desenvolvimento de doença vascular aterosclerótica (DVA).

Variações da Colesterolemia em Limites Normais de TSH Basal

Um estudo de Michalopoulou et al. (1998) analisa as variações do perfil lipídico em função dos valores de TSH compreendidos entre valores normais (0,3 a 4,0 mU/L). Os autores neste estudo, frente a uma população hipercolesterolêmica aparentemente eutireoideana, administram tiroxina com finalidade hipocolesteremiante, e em função da dose utilizada, levam em consideração o valor do TSH

basal e principalmente a presença ou ausência de anticorpos antitireoideanos.

Demonstra-se no estudo que mesmo em níveis normais de TSH basal, a administração de 50µg de tiroxina durante 02 meses é capaz de reduzir significativamente os valores de colesterol total e LDL-c. Importa salientar que a redução de LDL-c ocorre apenas no grupo com anticorpos antitireoideanos positivos. Se esta hipótese for verificada poderia ser postulada a idéia de um tratamento hormonal substitutivo, em pacientes com perfil de risco aterosclerótico. É importante ressaltar ainda que os índices de alteração da função endotelial são sinais precoces de aterosclerose (American College Of Physicians, 1996).

Recomendações Práticas

1. Frente a um paciente com hipercolesterolemia, torna-se útil a pesquisa de um hipotireoidismo clínico ou subclínico (Diekman et al., 1995);
2. Se o paciente apresenta um nível de TSH basal em limite superior de normalidade ou acima do normal, é importante verificar o seu perfil lipídico e caso seja confirmado, instituir-se uma terapêutica com tiroxina (Borgner et al., 1993);

3. Frente a um paciente com hipertireoidismo devidamente tratado, após a normalização de suas funções tireoideanas, como é possível ocorrer uma alteração lipídica notadamente uma hipercolesterolemia, é importante acompanhar seu perfil lipídico (Scheen et al., 1999);

4. Quando um paciente hipotireoideo é submetido a tratamento substitutivo, é recomendável que este seja prudente e gradativo, a fim de se evitar descompensação cardiovascular (Klein et al., 1995).

A correção do hipotireoidismo com reposição hormonal melhora perfis lipídicos alterados em ambos os tipos de hipotireoidismo (HTC e HTSC). Finalmente, pela influência favorável dos hormônios tireoideanos sobre o perfil lipídico, torna-se a partir de agora, importante que sejam feitos estudos os mais aprofundados para se confirmar o impacto clínico do tratamento substitutivo tireoideano, em particular sobre o prognóstico vascular coronariano e cerebral, de pacientes com hipotireoidismo subclínico (Scheen, 1996).

4.3. O endotélio e a função tireoideana

A patogênese da associação entre disfunção endotelial e hipotireoidismo é complexa e ainda não estabelecida. O sistema cardiovascular é alvo específico de ação dos hormônios tireoideanos. Sendo assim, a disfunção tireoideana é acompanhada por alterações profundas na hemodinâmica cardiovascular. Tanto as células

musculares lisas vasculares (MLV) quanto o endotélio apresentam papel primordial na modulação do tônus vascular, constituindo alvos potenciais da ação dos hormônios tireoideanos (Kahaly GJ., 2005).

Pouco se conhece da interação do hormônio tireoestimulante (TSH) com as células endoteliais. Sabe-se que o receptor de TSH está presente não somente na tireóide, mas também em outros locais, como as células MLV (Sellitti DF. et al, 2000; Dardano et al., (2006) demonstraram que o aumento agudo do TSH circulante, após a infusão de TSH recombinante, induziu alteração significativa da vasodilatação endotélio-dependente nas artérias de condução com concomitante redução da atividade antioxidante do plasma. Juntos, esses achados sugerem que, além de aumento direto da vasodilatação dependente do endotélio pela ativação de receptores específicos do TSH, esse hormônio parece exercer efeito sistêmico complexo, incluindo a produção de citocinas, que alteram a disponibilidade do ON, levando à disfunção endotelial pelo aumento do estresse oxidativo.

Disfunção endotelial e hipotireoidismo

A hipótese de haver relação causal entre hipotireoidismo e aterosclerose foi primeiramente levantada em 1883 por Theodor Kocher que observou que a aterosclerose era comum após a retirada

da tireoide. Desde as primeiras associações entre essas duas patologias comuns, vários outros estudos clínicos demonstraram elo entre o hipotireoidismo e a aterosclerose (Kocher1883, Hak et al., 2000, Dörr, 2005).

O hipotireoidismo, assim como outras doenças endócrinas (obesidade, diabetes melito, acromegalia, síndrome de Cushing), está associado a maior mortalidade ou maior incidência de doenças cardiovasculares (Dörr, 2005).

Recentemente, foi demonstrada alteração da vasodilatação dependente do endotélio em pacientes com hipotireoidismo subclínico (HS) e o efeito benéfico da reposição da levotiroxina nesses pacientes (Taddei et al., 2003).

Também foi demonstrada correlação negativa entre disfunção endotelial e níveis de TSH (Lekakis et al. 1997, Cikim et al. 2004).

4.4. A aterosclerose e o hipotireoidismo subclínico

Diversos estudos epidemiológicos (Kannel, 1985; Stamler, 1993) estabeleceram uma relação direta entre valor de colesterol total (CT) morbidade e mortalidade por doença vascular aterosclerótica (DVA) merecendo destaque aqueles que analisaram grupos populacionais migrantes, que em sua cultura nativa apresentavam índices bem menores de morbi-mortalidade por DAC / DVA e, ao adquirirem

outros hábitos alimentares, com aumento da ingestão, do nível médio do CT e do LDL-c, passaram a apresentar, em relação a grupos controles, significativo aumento na incidência de doença arterial coronariana.

A precocidade e a elevada incidência de DAC / DVA em portadores de hipercolesterolemia familiar também são evidenciadas pela observação clínica e em estudos com animais de experimentação tornados hipercolesterolêmicos por dieta, drogas ou alterações genéticas (coelhos de Watanabe) assim como nas dislipidemias secundárias, e entre elas, as que são devidas ao hipotireoidismo, tanto clínico como o subclínico (HTC e HTSC) (Havel e Rapaport, 1995).

O risco de DAC / DVA aumenta significativa e progressivamente acima dos valores desejáveis de CT e LDL-c. Para o HDL-c, a relação é inversa: quanto mais elevado seu valor, menor o risco de DAC / DVA; (HDL-c > 60 mg/dl seria um “fator protetor” de DAC / DVA) e vice-versa.

Reduções do LDL-c podem retardar ou inibir o desenvolvimento da aterosclerose, ou propiciar sua regressão. Estabilizam as placas com menor risco de rotura ou erosão, assim como melhoram a função endotelial.

O endotélio participa ativamente no processo de aterogênese e suas complicações. Sofre ação direta de fatores de risco, como hipercolesterolemia (elevação das LDL), fumo e hipertensão arterial (HA) e sua suscetibilidade aos mesmos parece ter caráter hereditário.

A disfunção endotelial caracteriza-se por diminuição na resposta vasodilatadora ou pela resposta vasoconstritora à ação da acetilcolina. Isto tem sido observado em artérias sistêmicas de pacientes com hipercolesterolemia, sem DVA manifesta, e nas artérias coronárias (seguimentos não obstruídos) de portadores de DAC.

Esta disfunção parece ser decorrente da redução na síntese de óxido nítrico (substância com ação vasodilatadora) pelo endotélio ou pelo aumento na sua degradação ou por outras causas. Esses efeitos seriam consequência da ação das LDL oxidadas (LDL-o). A formação das LDL-o é etapa importante para sua remoção eficiente por receptores específicos ("scavengers receptors", ou receptores de remoção) dos macrófagos (monócitos atraídos da corrente sanguínea). A ação desses receptores permite acúmulo excessivo de ésteres de colesterol no interior dos macrófagos, levando à formação de "células espumosas", principais responsáveis pelo conteúdo de

colesterol da placa de ateroma. (Sposito et al., 2007). Hoje, a hipótese de resposta à lesão considera a aterosclerose como uma resposta inflamatória crônica da parede arterial iniciada por lesão endotelial (Mariotti, 2007).

De forma semelhante ocorre no HTSC porque a disfunção endotelial vai contribuir para a aterogênese. Uma função endotelial anormal resulta em reações anormais entre a parede vascular e as plaquetas, facilitando a adesão de monócitos na superfície endotelial (Kahaly, 2000).

A Lp(a) representa isoladamente risco de DAC / DVA e a simultaneidade de elevação dela com outros fatores de risco: LDL-c aumentado, homens com idade acima de 45 anos e mulheres na menopausa, história familiar de doença aterosclerótica, obesidade, hipertensão arterial, tabagismo, hipotireoidismo, diabetes melito e sedentarismo) parecem intensificar o risco dos mesmos (Novazzi et al., 1998).

Principais tipos de dislipidemias

As dislipidemias apresentam-se sob 4 variedades:

- 1- Hipercolesterolemia isolada
- 2- Hipertrigliceridemia isolada
- 3- Hiperlipidemia mista (aumento de CT e TG)

4- Diminuição isolada do HDL-c, em associação com aumento do LDL-c e/ou dos TG.

Utiliza-se desde 1967 a classificação fenotípica de Fredrickson, Lees e Levy para o diagnóstico inicial e a terapêutica das dislipidemias.

Quanto à etiologia, as dislipidemias são divididas em:

- A. Primárias (consequentes a causas genéticas, mesmo podendo manifestar-se apenas quando somada à influência ambiental);
- B. Secundárias (consequentes a outras doenças ou uso de medicamentos).

As hipolipidemias são:

- A. Diminuição das LDL-c: abetalipoproteinemia e hipobetalipoproteinemia;
- B. Diminuição das HDL-c: hipoalfalipoproteinemia e deficiência familiar de apo-A (doença de Tangier).

As dislipidemias secundárias são distúrbios adquiridos do metabolismo dos lípidos e das lipoproteínas, consequentes a doenças (entre elas o HTSC) ou ao efeito adverso de certos medicamentos. O quadro abaixo mostra distúrbios e medicamentos comumente associados a alterações nos níveis de lípidos e lipoproteínas.

Quadro 1. Hiperlipidemias secundárias.

Alterações laboratoriais. lipídicas	Doença / medicamento
Hipercolesterolemia	Síndrome Nefrótica Disgamaglobulinemia Porfíria intermitente aguda Doença hepática obstrutiva Uso de corticosteróides Uso de anabolizantes
Hiperlipidemia combinada (aumento de CT e TG)	Síndrome nefrótica Hipotireoidismo clínico e subclínico Doença de Cushing Diabetes melito não controlado Uso de Diuréticos
Hipertrigliceridemia	Diabetes melito Uremia Sepse Obesidade Lúpus Eritematoso Sistêmico Disgamaglobulinemia Lipodistrofia Uso de anticoncepcionais (estrógeno) Uso de álcool Uso de agentes bloqueadores β - adrenérgicos Uso de isotretionina

Sposito AC. et al.,2007

A dislipidemia pode ser entendida como uma enfermidade que leva a alterações dos lípides e/ou das lipoproteínas: aumento do CT, do LDL-c (lipoproteína de baixa densidade), dos triglicérides, do VLDL-c (lipoproteína de muito baixa densidade) e diminuição do HDL-c (lipoproteína de alta densidade).

Interessa especificamente a dislipidemia secundária mista, que tem como fatores etiológicos: a síndrome nefrótica, a insuficiência renal crônica, a hepatopatia, o uso de determinados medicamentos, notadamente: os diuréticos, alguns betabloqueadores, anticoncepcionais, corticosteróides, e algumas endocrinopatias (síndrome de Cushing diabetes melito) e o hipotireoidismo, razão principal do nosso tema (American College Of Physicians, 1996; Baron, 1999; Sposito et al., 2007).

A associação entre dislipidemia e aterosclerose é universalmente aceita pela comunidade científica. Os dados que permitiram estabelecer com segurança esse vínculo foram obtidos de estudos anatomopatológicos, experimentais, epidemiológicos e clínicos, a maioria deles utilizando para análise, valores bioquímicos das dosagens de CT, TG, HDL-c ou da determinação indireta de LDL-c (Havel e Rapaport, 1995; Bennett e Plum, 1997).

5. JUSTIFICATIVA

Considerando-se a relevância dos trabalhos iniciais, reconhecendo e conceituando o hipotireoidismo subclínico. Os levantamentos epidemiológicos importantes, demonstrando as significativas incidências e prevalências desta entidade nosológica, notadamente na população de mulheres idosas. A metodologia de mensuração do TSH ultrasensível, permitindo este diagnóstico. Os estudos da relação entre as alterações do endotélio e a aterosclerose decorrente da dislipidemia. A busca de reconhecer a relação entre o hipotireoidismo subclínico e o risco de eventos cardiovasculares, na população idosa do sexo feminino, mais predisposta ao HTSC, nos motivaram a realizar o presente estudo.

6. OBJETIVOS

- 1) Verificar a ocorrência de alterações no perfil lipídico em um grupo de mulheres com idade igual ou superior a 65 anos, portadoras de HTSC.
- 2) Avaliar a relação entre os níveis de T4L e TSH e as variáveis do perfil lipídico: colesterol total (CT), LDL - colesterol, HDL - colesterol, VLDL - colesterol, triglicérides (TG), índice de Casteli I: relação colesterol total / HDL - colesterol e índice de Casteli II: relação LDL - colesterol / HDL - colesterol, caracterizando-se perfis clínico-laboratoriais nesse grupo de pacientes.

7. MATERIAL E MÉTODOS

Foram estudadas 810 mulheres, com idade igual ou superior a 65 anos, conforme estas se apresentavam para consulta no Ambulatório de Endocrinologia da Faculdade de Medicina de Jundiaí (FMJ – SP, Brasil). Desta amostra, foram incluídas neste trabalho 121 pacientes, compondo-se o Grupo 1: portadoras de hipotireoidismo subclínico (N=76); Grupo 2: mulheres eutireoideas (N=45), submetidas à avaliação clínica e laboratorial no Ambulatório de Endocrinologia da FMJ. A observação clínica foi registrada em prontuário médico específico, constituindo-se da anamnese, exame físico com avaliação de peso e altura, determinação do índice de massa corporal ($IMC = \text{peso em kg} / \text{altura em m}^2$) e medida de pressão arterial (decúbito dorsal e sentada), além da assinatura do Termo de Consentimento para a Pesquisa, previamente submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FMJ, sob nº 143/08 em 04/06/2008.

Os seguintes exames complementares, em duas amostras, foram realizados: medida de TSH ultra-sensível, T4 livre, anticorpos

antitiroperoxidase (ATPO), colesterol total (CT) e frações (HDL-c, LDL-c, VLDL-c), triglicérides (TG), glicemia, TGO, TGP e creatinina. Foram determinados os níveis de TSH, T4L e antitireoperoxidase (TPOAb) séricos por eletroquimioluminescência, método utilizando o Elecsys 1010/2010 e Modular Analytics E170 analyzers da Roche. As medidas de intervalo foram: para TSH; 0.005-100.0 µUI/ml com os valores de referência normais: 0.35-5.5 µUI/ml, para T4 livre; 0.023-7.77 ng/dl com os valores de referência normais: 0.70-1.80 ng/dl e para TPOAb 5-600UI/ml com valores de referência normais: até 35 UI/ml. Foram consideradas portadoras de HTSC as pacientes com valores normais de T4L e TSH acima de 5,5 µUI/ml.

O método utilizado para glicemia de jejum foi o cinético ou de ponto final, com sensibilidade de 0.41mg/dl e valores de referência:

- 70 a 99 mg/dl – normal
- 100 a 125 mg/dl – glicemia alterada
- ≥ 126 mg/dl (em duas dosagens) – provável diabetes mellitus

Foram determinados os níveis de creatinina, TGO e TGP pelo método enzimático automatizado, com valores de referência até 1,25 mg/dl para creatinina, até 35 U/L para TGO e até 40U/L para TGP.

Concentrações de CT e TG séricos foram mensurados utilizando-se o método enzimático (Colesterol 250, Doles Lab. Goiania, Goiás) e

(Triglicérides 120, Doles Lab. Goiânia, Goiás). Os valores de referência normais foram: para CT até 200 mg/dl e para TG até 150 mg/dl.

A dosagem de HDL-c sérica foi determinada no sobrenadante da precipitação seletiva pelo polietileno glicol tamponado (PEG 6000). O teor de colesterol da fração HDL-c foi medida pelo sistema enzimático “Colesterol-250” com valores de referência normais acima de 40 mg/dl. (Colesterol-HDL, Doles Lab. Goiânia, Goiás). Para determinar a concentração da fração LDL-c foi usada a fórmula de Friedewald: $LDL-c = \text{colesterol total} - (\text{HDL-c} + \text{triglicérides}/5)$, com valores de referência normais abaixo de 100 mg/dl. A fração VLDL-c foi calculada como valor obtido de $\text{triglicérides}/5$, com valores de referência normais abaixo de 30 mg/dl.

Também se avaliou a relação CT/HDL-c (índice de Castelli I) e LDL-c/HDL-c (índice de Castelli II), segundo os parâmetros propostos por Castelli (1988), a faixa de normalidade para mulheres é: Castelli I, até 4.3 e para o índice de Castelli II até 2.9.

Fatores de Exclusão

- Foram excluídas desse estudo mulheres que apresentavam: idade inferior a 65 anos; diagnóstico prévio de hipotireoidismo clinicamente manifesto ou hipotireoidismo subclínico em tratamento; diabetes melito ou outra endocrinopatia como acromegalia e síndrome de Cushing, que pudesse cursar com elevação dos níveis lipídicos; hepatopatias, alcoolismo, nefropatias; tabagismo; uso de drogas que pudessem elevar os níveis lipídicos: lítio, iodo, medicações que contenham iodo (como a amiodarona), fenilbutazona e sulfonamidas; antecedentes de DVA.

Aspectos Éticos

Foi utilizado o protocolo proposto por João Hamilton Romaldini, HSPE, Hospital do Servidor Público Estadual.

Toda paciente participante da pesquisa, ou seu representante legal, assinou o seu consentimento livre e esclarecido (Anexo 1)

Tratamento Estatístico

Para descrever o perfil da amostra segundo as variáveis em estudo, foram feitas tabelas de frequência das variáveis categóricas com valores de frequência absoluta (n) e percentual (%), e estatísticas descritivas das variáveis contínuas, com valores de média, desvio padrão, valores mínimo e máximo, mediana e quartis.

Para comparação das variáveis categóricas entre os grupos de mulheres idosas com e sem hipotireoidismo subclínico foram utilizados os testes Qui-Quadrado ou exato de Fisher (para valores esperados menores que 5), e o teste de Mann-Whitney para comparação de variáveis numéricas entre 2 grupos, devido à ausência de distribuição normal das variáveis. Para comparar as variáveis entre os grupos, ajustando para a idade foi utilizada a análise de covariância (ANCOVA).

Para estudar os fatores que mais discriminam os grupos de mulheres idosas com e sem hipotireoidismo subclínico foi utilizada a análise de regressão logística, com modelos univariado e multivariado, e critério Stepwise de seleção de variáveis.

Para analisar a relação entre as variáveis numéricas foi utilizado o coeficiente de correlação de Spearman, devido à ausência de distribuição normal das variáveis.

Para analisar a relação conjunta entre as variáveis principais e a formação de perfis foi utilizada a Análise de Conglomerados (Cluster Analysis), pelo método da partição. As variáveis sem distribuição normal foram transformadas em logaritmo para utilização nestas análises. Em seguida, todas as variáveis foram padronizadas, para evitar diferenças de magnitudes de escalas. O princípio da análise de perfis objetiva agrupar esses pontos em conjuntos que, pretende-se, evidenciem aspectos marcantes da amostra. Assim, dados um conjunto de observações conhecidas por uma listagem de suas características, objetiva-se encontrar a melhor maneira de descrever seus padrões de similaridade mútuos.

O nível de significância adotado para os testes estatísticos foi de 5%, ou seja, $p < 0.05$.

Para análise estatística foi utilizado o seguinte programa computacional: The SAS System for Windows (Statistical Analysis System), versão 8.02. SAS Institute Inc, 1999-2001, Cary, NC, USA.

8. RESULTADOS

Apresentamos, a seguir, os resultados obtidos de acordo com as comparações das variáveis categóricas e numéricas entre os dois grupos (idosas com HTSC - grupo 1, e sem HTSC - grupo 2; controle), o perfil lipídico nos grupos, a análise de regressão logística univariada e multivariada para hipotireoidismo subclínico e a caracterização dos perfis dos subgrupos 1 e 2, encontrados no grupo de pacientes com HTSC; e a determinação dos anticorpos antitireoperoxidase.

Tabela 1: Comparação das variáveis categóricas nos dois subgrupos: com HSTC (grupo 1) e sem HSTC (grupo 2)

Variáveis	Grupo 1 (n=76)	Grupo 2 (n=45)	p
Idade (anos)	74,52 ± 5,552	76,42 ± 5,77	0,0896
PAS (mmHg)	137,0 ± 17,44	137,8 ± 19,26	0,920
PAD (mmHg)	87,89 ± 10,87	88,78 ± 11,97	0,675
IMC (kg/m ²)	29,71 ± 5,78	28,96 ± 1,96	0,590

Os dados são expressos em média ± desvio padrão

PAS- Pressão arterial sistólica; PAD- Pressão arterial diastólica; IMC- Índice de massa corpórea

Tabela 2. Comparação das variáveis numéricas relativas ao perfil lipídico nos dois subgrupos: com HTSC (Grupo 1) e sem HTSC (Grupo 2)

Variáveis	Grupo 1 com HTSC (n=76)	Grupo 2 sem HTSC (n=45)	p
CT	257,1 ± 61,22	201,3 ± 35,61	<0,001*
HDL-c	39,30 ± 8,78	56,71 ± 13,84	<0,001*
LDL-c	146,5 ± 42,94	123,6 ± 45,89	0,01*
VLDL-c	51,55 ± 27,09	34,30 ± 28,20	<0,001*
TG	224,5 ± 123,3	154,4 ± 72,23	<0,001*
CT/HDL-c	6,99 ± 2,76	3,78 ± 1,24	<0,001*
LDL-c/HDL-c	4,01 ± 1,74	2,29 ± 1,20	<0,001*

Os dados são expressos em média ± desvio padrão

* Estatisticamente significativo

CT- colesterol total; HDL-c- lipoproteína de alta densidade; LDL-c- lipoproteína de baixa densidade; VLDL-c- lipoproteína de muito baixa densidade; TG- triglicérides; CT/HDL-c Índice de Castelli I; LDL-c/HDL-c Índice de Castelli II.

Tabela 3. Análise de regressão logística univariada e multivariada, comparando-se a associação das variáveis estudadas em relação ao HTSC

Análise Univariada			
Variável	p	OR	IC 95% OR
IMC	<0,001	1,30	1,12 – 1,50
CT	<0,001	1,02	1,01 – 1,03
TG	0,002	1,01	1,00 – 1,02
HDL-c	<0,001	0,87	0,82 – 0,92
LDL-c	0,011	1,01	1,00 – 1,02
VLDL-c	0,006	1,04	1,01 – 1,07
CT/HDL-c	<0,001	2,84	1,91 – 4,22
LDL-c/HDL-c	<0,001	2,54	1,68 – 3,83
Análise Multivariada			
CT/HDL-c	<0.001	3.61	2.01 – 6.49
LDL-c/HDL-c	<0.001	3.21	1.81 – 4.29

IMC- Índice de massa corpórea; CT- colesterol total; TG- triglicérides;

HDL-c- lipoproteína de alta densidade; LDL-c- lipoproteína de baixa densidade;

VLDL-c- lipoproteína de muito baixa densidade; CT/HDL-c Índice de Castelli I;

LDL-c/HDL-c Índice de Castelli II; OR- Razão de risco para hipotireoidismo subclínico;

IC 95% OR=Intervalo de 95% de confiança para OR (*Odds Ratio*).

Tabela 4. Comparação das principais variáveis numéricas estudadas entre os grupos sem HTSC (controle) e subgrupos 1 e 2, constituídos a partir do grupo com HTSC

Variáveis	Grupo controle (45) Mediana	Subgrupo1 (55) Mediana	Subgrupo2 (21) Mediana	p
Idade	<u>76,00</u>	69,00	69,00	< 0,001 (A)
PAS	130,00	140,00	130,00	0,990
PAD	90,00	90,00	90,00	0,991
IMC	26,00	<u>28,10</u>	<u>27,60</u>	< 0,001 (A)
T4L	1,05	<u>1,30</u>	<u>1,10</u>	0,045 (B)
TSH	2,86	<u>8,0</u>	<u>11,40</u>	<0,001 (B)
CT	200,00	<u>243,00</u>	<u>308,00</u>	< 0,001 (B)
TG	129,00	156,00	<u>310,00</u>	< 0,001 (C)
HDL-c	55,50	<u>41,00</u>	<u>34,00</u>	< 0,001 (B)
LDL-c	125,00	134,00	<u>180,00</u>	< 0,001 (C)
VLDL-c	26,00	<u>41,00</u>	<u>49,00</u>	< 0,001 (B)
CT/HDL-c	3,61	<u>5,92</u>	<u>8,87</u>	< 0,001 (B)
LDL-c/HDL-c	1,95	<u>3,46</u>	<u>5,03</u>	< 0,001 (B)

PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; IMC: índice de massa corporal; TSH: hormônio tireoestimulante; T4L: tiroxina livre; CT: colesterol total; TG: triglicérides; HDL-c: lipoproteína de alta densidade; LDL-c: lipoproteína de baixa densidade; VLDL-c: lipoproteína de muito baixa densidade; CT/HDL-c: índice de Castelli 1; LDL-c/HDL-c: índice de Castelli 2. * Valor-p, referente ao teste de Kruskal-Wallis para comparação dos valores entre os 3 grupos (Controle, Subgrupo 1 e Subgrupo 2). Diferenças significativas (teste post-hoc de Dunn; $p < 0.05$): (A) Controle ≠ Subgrupo 1,

Controle $\neq$ 'Subgrupo 2; **(B)** Controle $\neq$ Subgrupo1, Controle $\neq$ Subgrupo 2,
Subgrupo 1 $\neq$ Subgrupo 2; **(C)** Controle $\neq$ Subgrupo 2, Subgrupo1 $\neq$ Subgrupo 2.

Tabela 5: Comparação da variável categórica ATPO entre os grupos sem HTSC (controle) e subgrupos 1 e 2, constituídos a partir do grupo com HTSC

ATPO	Grupo controle (45)	Subgrupo 1 (55)*	Subgrupo 2 (21)*	TOTAL
<35	20	15	1	36
Frequencia (%)	<u>44,44</u>	27,27	4,76	
>35	25	40	20	85
Frequencia (%)	55,56	<u>72,73</u>	<u>95,24</u>	
TOTAL	45	55	21	121

ATPO: antitireoperoxidase * Teste Qui-Quadrado: $p=0,007$

9. DISCUSSÃO

Em nossa pesquisa, a partir de 810 mulheres estudadas, encontramos 76 delas com HTSC (9,38%).

Os resultados obtidos no presente estudo estão de acordo com publicações referentes à associação entre hipotireoidismo subclínico e dislipidemia (Arem R. e Patsch W, 1990, Caraccio N. et al., 2002 e Ineck A.B.e NG T., 2003).

Particularmente, Ineck e Ng (2003) consideram que o HTSC contribui, potencialmente, para promover um perfil lipídico pró-aterogênico, sendo o seu efeito tanto mais evidente quanto mais elevado for o nível de TSH.

Neste grupo de idosas portadoras de HTSC, encontrou-se um valor médio de CT (257.12 ± 61.22 mg/dl), TG (224.46 ± 123.30 mg/dl), LDL-c (146.49 ± 42.94 mg/dl) e HDL-c (39.30 ± 8.78 mg/dl) . É nítida a alteração dos níveis lipídicos encontrada nesse grupo de pacientes, tanto no que se refere à hipercolesterolemia, acompanhada da elevação de LDL-colesterol, quanto à hipertrigliceridemia (Tabelas 2,3,4; Gráficos 12.4 a 12.10) . Convém lembrar que, na seleção das pacientes para essa pesquisa, foram

afastadas aquelas que pudessem apresentar dislipidemia secundária a outro estado clínico-metabólico ou associada a efeito(s) iatrogênico(s).

Por outro lado, as integrantes desse grupo de estudo eram do sexo feminino, com idade igual ou superior a 65 anos. Fatos que a literatura demonstra claramente com uma prevalência maior de HTSC em mulheres de faixa etária mais avançada (Sawin C.T. et al, 1985; Chu J.W. e Crapo L.M., 2001).

Entretanto, não se constatou, nessa pesquisa, associação significativa entre a idade e os níveis de TSH ($p = 0.0896$), Tabela 1.

O grupo de pacientes estudadas apresentou uma PAS média de $137,0 \pm 17.44$ mmHg (mínimo: 100 mmHg, máximo: 190 mmHg) e uma PAD média de 87.89 ± 10.87 mmHg (mínimo: 60 mmHg, máximo: 110 mmHg). Em um estudo populacional com 30.728 indivíduos, Asvold et al (2007) observaram uma relação linear positiva entre os níveis de TSH e os valores da PAS e da PAD (2,0 mmHg para cada mIU/L de TSH em homens e 1,8 mmHg para cada mIU/L de TSH em mulheres). No presente estudo, não se observou associação entre a pressão arterial e os valores de TSH ($p = 0,920$ para PAS e $p = 0,675$ para PAD), Tabela 1.

De forma semelhante, precisa ser considerado nessa pesquisa, o valor do IMC (média: $29,71 \pm 5,78 \text{ kg/m}^2$, mínimo: $20,00 \text{ kg/m}^2$, máximo: $34,80 \text{ kg/m}^2$) que oscilou de valores abaixo do normal, passando pelos níveis normais até valores compatíveis com sobrepeso e obesidade. Segundo Knudsen et al. (2005), valores elevados de TSH estão associados com a maior ocorrência de obesidade. Para esse grupo de estudo, entretanto, não se observou relação significativa entre os níveis de TSH e o valor de IMC ($p = 0,590$), Tabela 1.

Com relação ao nível de anticorpos antitireoideanos, observou-se uma evidente positividade nesse grupo de mulheres idosas portadores de HTSC (78.95% do total com ATPO $> 35 \text{ U/ml}$), achado que confirma a tireoidite crônica autoimune de Hashimoto como a maior e a principal causa de déficit de função tireoideana (Romaldini, et al., 1996), Tabela 5.

A Tabela 3 apresenta os resultados das análises de regressão logística univariada e multivariada (com critério Stepwise de seleção de variáveis) para estudar quais variáveis melhor discriminam entre as com e sem hipotireoidismo subclínico.

Pelos resultados, verifica-se que as razões CT/HDL (Índice de Castelli I) e LDL/HDL (Índice de Castelli II) foram conjuntamente

significativas como fatores discriminantes entre as com e sem hipotireoidismo subclínico.

É importante ressaltar, que o dado de maior relevância nesse estudo refere-se ao achado de dois perfis clínico-laboratoriais nesse grupo de estudo com HTSC. Comparando-se os achados dos dois perfis de pacientes, verifica-se que o segundo apresenta valor significativamente inferior tanto para T4L como para HDL-c. Além disso, o primeiro perfil de HTSC se apresenta com menores valores médios de TSH, CT, LDL-c), VLDL-c), TG), CT/HDL-c e LDL-c/HDL-c); enquanto que no segundo com HTSC, todos esses parâmetros laboratoriais apresentam valores significativamente maiores, conforme a Tabela 4, que apresenta as comparações das principais variáveis categóricas e numéricas entre os 3 grupos de idosos (controle - sem HTSC, subgrupo1 e subgrupo 2.

Conforme os achados de Ineck e Ng (2003), as pacientes com maiores valores de TSH foram aquelas que apresentaram um perfil lipídico de maior risco para aterogênese. Dessa forma, constata-se que esse grupo de mulheres idosas, portadoras de HTSC, não apresentou comportamento homogêneo quanto aos valores de hormônios tireoideanos, TSH e perfil lipídico. Aquelas com menores valores de T4L e HDL-c são as que configuram um perfil lipídico pró-

aterogênico muito mais evidente, o que se correlaciona com os índices significativamente mais altos expressos pela relação CT/HDL-c (índice de Castelli I) e LDL-c/HDL-c (índice de Castelli II), que nesse estudo se encontram em valores que ultrapassaram três vezes o limite superior da normalidade, verificando-se que entre as 21 integrantes do subgrupo 2, o risco cardiovascular expresso por esses dois índices é significativamente maior ($p < 0.001$, para os dois índices) que para as integrantes do subgrupo 1 (Tabela 4).

Embora não se trate de estudo populacional, frente aos achados relatados nesse trabalho e com base em dados da literatura, (Arem e Patsch1990; Caraccio et al., 2002 e Ineck e NG, 2003), pode-se sugerir a reposição com levotiroxina para os indivíduos portadores de HTSC que evoluam com valores progressivamente menores de T4L e HDL-c (ainda que dentro dos níveis de normalidade) e com maiores valores de TSH, CT e LDL-c, pois os mesmos se aproximam de um perfil metabólico mais aterogênico. Pode-se sugerir, também, o monitoramento regular dos níveis de T4L e HDL-c, em vigência do HTSC, pois, além de indicar a possibilidade de evolução para o hipotireoidismo franco, a diminuição do nível desse hormônio, bem como dessa fração do colesterol, pode estar relacionada à piora do perfil lipídico em termos de risco para DVA.

Por não existir um consenso, esta decisão terapêutica deve ser individualizada, procurando-se normalizar os níveis de TSH com dosagens mais baixas nos idosos.

O HTSC é doença comum, atingindo entre 4 e 10% da população adulta mundial (Cibbons et al., 2009). Essa incidência aumenta em pacientes com idade avançada (Falkenberg et al. ,1983Helfand, e Redfern, 1998,; Canaris et al., 2000; Hak et al; 2000 e Boelaert e Franklyn, 2005).

Na literatura, a relação desta enfermidade com maior risco para doenças cardiovasculares ainda é controversa (Foldes e Winkler, 2010). Sgarbi et al. (2010), em estudo prospectivo desenvolvido ao longo de 7,5 anos, evidenciaram que a moléstia representou um fator de risco independente para incremento da mortalidade.

O presente estudo avaliou o risco cardiovascular relacionado ao HTSC através da análise do perfil lipídico e índices de Castelli em uma população com idade igual ou superior a 65 anos. No grupo de pacientes portadoras de HTSC, os níveis de CT, TG, LDL-c, VLDL-c, e Índice de Castelli I e II foram significativamente mais elevados, quando comparadas a idosas eutireoideas, o que evidencia um perfil de maior risco para eventos cardiovasculares nesse grupo. É importante ressaltar que 78.95% das portadoras de HTSC

apresentavam nível de colesterol sérico elevado. Além disso, a maior parte das pacientes com HTSC (75%) também apresentava níveis de HDL-c diminuídos, enquanto 75.5% das que compunham o grupo controle tinha valores normais de HDL-c.

O uso dos Índices de Castelli I e II para avaliação do risco cardiovascular tem sido descrito por diversos autores. Santos et al. (1998) avaliaram o risco de desenvolvimento de aterosclerose em homens e mulheres hipercolesterolêmicos. Mais recentemente, Silva et al. (2007) utilizaram esses parâmetros para analisar os fatores de risco relacionados às doenças cardiovasculares em pacientes diabéticos do tipo II. No presente estudo, os índices de Castelli se mostraram mais elevados no grupo com HTSC, demonstrando um maior risco cardiovascular nesse grupo (Tabela 4 e Gráficos 12,11 a 12.17).

Rodondi et al. (2010) fizeram uma extensa avaliação dos dados de literatura a partir de consulta à base de dados MEDLINE e EMBASE, no período de setembro de 1972 à maio de 2007. Esses autores constataram que, embora existam achados conflitantes na literatura, onze estudos desenvolvidos nos Estados Unidos, Europa, Austrália, Brasil e Japão, envolvendo 55.287 adultos, com um registro de 6,2% de diagnósticos de HTSC, evidenciaram que essa

condição clínica está associada a um aumento no risco de eventos cardiovasculares e de mortalidade por doença coronariana, particularmente entre os que apresentam concentração de TSH igual ou superior a 10 μ UI/L. Achados semelhantes foram obtidos no presente estudo. Uma análise das pacientes com HTSC demonstrou que quanto maiores os níveis de TSH, menores os níveis de T4L e pior o perfil lipídico e os índices de Castelli I e II, com consequente aumento do risco cardiovascular para essa população.

Através de estudo realizado por Gopinath et al. (2010) que avaliou 1.768 indivíduos com idade igual ou superior a 55 anos, notou-se que um em cada seis pacientes com HTSC desenvolveu quadro franco de hipotireoidismo ao longo de cinco anos.

Confrontando nossos achados com os dados dos estudos previamente discutidos, concluímos que o HTSC é uma doença heterogênea, que pode se manifestar de maneiras distintas, e que provavelmente o subgrupo com alterações hormonais e lipídicas mais acentuadas tenha maior tendência a evoluir para o franco hipotireoidismo.

O impacto das dislipidemias na expectativa de vida dos idosos é notável, principalmente nas mulheres, em que sua incidência é maior. Arem et al. (1990), Danese et al. (2000), Caraccio et al.

(2002) e Neves et al. (2008), demonstraram que melhorias no perfil lipídico do idoso, mesmo que discretas, podem se refletir na diminuição da ocorrência de eventos cardiovasculares.

Rodondi et al. (2010) propuseram o tratamento de pacientes com HTSC quando os níveis de TSH ultrapassam o valor de 10 μ UI/L, mesmo quando os valores de T4L encontram-se normais. Acreditamos que o tratamento hormonal influenciará no perfil lipídico, reduzindo o risco cardiovascular, principalmente na população com HTSC que provavelmente evoluirá para hipotireoidismo manifesto.

Os achados de Gilbert et al. (2011), Cooper (2012), Danzi (2012), Traub-Weidinger et al. (2012), Nanchenet al (2012) apoiam o estudo de Rodondi et al. (2010), sustentando a existência de risco cardiovascular nos idosos com HTSC, notadamente quando os valores de TSH estão acima de 10 mUI/L.

10. CONCLUSÕES

O presente estudo, avaliando mulheres idosas portadoras de HTSC, evidenciou a associação desta enfermidade com alteração no perfil lipídico, através de elevação dos níveis de CT, TG, LDL-c e VLDL-c, além de diminuição do HDL-c. Essas alterações, expressas por aumento dos Índices de Castelli I e II, associam-se a maior risco de ocorrência de doenças cardiovasculares. Verificou-se também uma heterogeneidade no grupo das pacientes com HTSC, o que permite a associação entre maiores níveis de TSH e alterações no perfil lipídico.

Desta forma, a partir do presente estudo verificou-se que:

- 1) Mulheres idosas com HTSC mostram um perfil pró-aterogênico.
- 2) Os índices de Castelli I e II apresentam-se 2 a 3 vezes superiores ao normal.
- 3) Foram encontrados dois subgrupos distintos quando se considerou o nível hormonal, o perfil lipídico e o risco cardiovascular.
- 4) No subgrupo 1 (n=55) foram encontrados valores mais elevados de T4L e HDL-c, e menos elevados de TSH, CTe frações e TG; índices de Castelli I e II.

5) No subgrupo 2 (n=21) foram encontrados valores menos elevados de T4L e HDL-c, e mais elevados de TSH, CT e frações e TG; índices de Castelli I e II.

Proposições:

- 1) Pode-se propor o monitoramento regular, para se observar:
a diminuição de T4L e a elevação de TSH.
- 2) O benefício com o tratamento pela levotiroxina sódica deve ser considerado, em função do risco de DVA.
- 3) Critérios absolutamente individualizados devem ser instituídos para se estabelecer uma terapêutica adequada.

11. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Abrams JJ, Grundy, SM. Cholesterol Metabolism In Hypothyroidism And Hyperthyroidism In Man. J Lipid Res 1981; 22:323-337.
- 2- Adlin V. Subclinical Hypothyroidism: Deciding When To Treat. Am Fam Physician 1998; 57:776-780.
- 3- Alhaus B, Staub J, Ryff-De Lèche A. Ldl/Hdl-Changes In Subclinical Hypothyroidism: Possible Risk Factors For Coronary Heart Disease. Clin Endocrinol 1998; 28:157-163.
- 4- American College of Physicians. Guidelines For Using Serum Cholesterol, High Density Lipoprotein Cholesterol, And Triglyceride Levels As Screening Tests For Preventing Coronary Heart Disease In Adults. Ann Intern Med 1996; 65:124-515.
- 5- Arcanjo CL, Piccirillo L J, Machado IV, Andrade Jr CRM. Clemente EL, Gomes MB. Avaliação de Dislipidemia e de Índices Antropométricos em Pacientes com Diabetes Mellitus tipo 1. Arq Bras Endocrinol Metab. Dezembro 2005; vol 49 nº 6.
- 6- Arem R, Patsch W. Apolipoprotein Levels In Subclinical Hypothyroidism. Arch Int Med 1990a; 150:2097-2100.

- 7- Arem R, Patsch W. Lipoprotein And Apolipoprotein Levels In Subclinical Hypothyroidism. Effect Of Levothyroxine Therapy. Arch Int Med 1990b; Vol 150, No 10.
- 8-Arem R, Escalante D. Subclinical Hypothyroidism: Epidemiology, Diagnosis, And Significance. Adv Intern Med 1996; 41:213-250.
- 9- Asvold BO. Association between Blood Pressure and Serum Thyroid-Stimulating Hormone Concentration Within the Reference Range: A Population-Based Study. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2007; Vol 92, No 3, 841-845.
- 10- Ball MJ, Grifitths D, Thorogood M. Asymptomatic hypothyroidism and hypercholesterolaemia. J R Soc Med 1991; 84:527-529.
- 11- Baron RB. Lipid Abnormalities. Current Medical Diagnosis & Treatment 1999; 28:1161-1173.
- 12- Bemben DA, Hamm R.M, Morgan L. Thyroid Disease In The Elderly. Part 2. Predictability Of Subclinical Hypothyroidism. J Fam Pract 1994; 38:583-588.
- 13- Bennett JC, Plum F. Cecil Tratado De Medicina Interna. 20a.Ed. Rio De Janeiro : Guanabara Koogan, 1997; Cap.173:1199-1210.
- 14- Bindels AJ, Westendorp RG, Frolich M., Seidell JC, Blokstra A, Smelt AH. The Prevalence Of Subclinical Hypothyroidism At Different

Total Plasma Cholesterol Levels In Middle Aged Men And Women: A Need For Case-Finding? Clin Endocrinol (Oxf) 1999; 50:217-220.

15- Biondi B, Klein I. Hypothyroidism as a risk factor for cardiovascular disease. Endocr Rev. 2004; 24:1-13.

16- Boelaert K, Franklyn JA. Thyroid Hormone In Health And Disease. Journal Of Endocrinology 2005; 187, 1-15

17- Borgner U, Arnts HR, Peters H, Schleusener H. Subclinical Hypothyroidism And Hyperlipoproteinaemia: Indiscriminate L-Thyroxine Treatment Not Justified. Acta Endocrinol 1993; 128:202-206.

18- Braverman LE, Utiger RD. The Thyroid: A Fundamental And Clinical Text. 6a.Ed. Philadelphia : Jb Lippincot, 1991.

19- Brochmann H, Bjoro, T, Gaader P.I. A Randomized Study In A Noruegian Rural Community (Naeroy). Acta Endocrinol (Copenhagen) 1998; 117:7-12.

20- Brown CA, Hennessey JV. Clinical Significance Of Mildly Elevated Thyrotropin Levels With Normal Thyroxine Levels. South Med J 1989; 82:681-685.

21- Bruckert E, Gennes JL, Dairou F, Turpin G. Fréquence Des Hypothyroidies Dans Une Population De Sujets Hyperlipidémiques. La Presse Médicale 1993; 22:57-60.

- 22- Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor GM, Ridgway EC. The Colorado Thyroid Disease Prevalence Study. Arch Int Med 2000; Vol 160, No 4:526-534.
- 23- Cappola AR, Ladenson PW. Hypothyroidism and atherosclerosis. J Clin Endocrinol Metab. 2003; 88:2438-44.
- 24- Caraccio N, et al. Lipoprotein Profile In Subclinical Hypothyroidism: Response to Levothyroxine Replacement, a Randomized Placebo-Controlled Study. Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism 2002; Vol 87, No 4:1533-1538.
- 25- Caron P, Calaze C, Parra H. Decreased Cholesterol In Subclinical Hypothyroidism: The Effect Of L-Thyroxine Therapy. Clin Endocrinol 1990; 33:519-523.
- 26- Castelli WP, et al. Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels. The Framingham Study, Journal of the American Medical Association, JAMA 1986; 256:2835-8.
- 27- Castelli WP. Cholesterol and lipids in the risk of coronary artery disease – the Framingham Heart Study. Can J Cardiol 1988; 4: 5A-10A.
- 28- Chu JW, Crapo LM. The Treatment Of Subclinical Hypothyroidism Is Seldom Necessary. Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism 2001; Vol 86, No 10: 4591-4599.

- 29- Gibbons V, Lillis S, Conaglen J, Lawrenson R. The reality of subclinical hypothyroidism in general practice. *J Prim Health Care*. 2009 Sep; 1(3):215-21
- 30- Cooper DS, Halpern R, Wood LC. L-Thyroxine Therapy In Subclinical Hypothyroidism. *Ann Intern Med* 1984; 101:18-24.
- 31- Cooper D S, Bernadette Biondi. Subclinical thyroid disease. *The Lancet*. Mar 2012, Vol. 379, No. 9821: 1142-1154
- 32- Cushing G.W. Subclinical Hypothyroidism. Understanding Is The Key To Decision Make. *Postgrad Med* 1993; 94:95-97.
- 33- Danese MD, Powe NR, Sawin CT, Landenson PW. Screening For Mild Thyroid Failure At The Periodic Health Examination: A Decision And Cost-Effectiveness Analysis. *Jama* 1996; 276:285-292.
- 34- Danese MD, et al. Effect of Thyroxine Therapy on Serum Lipoproteins in Patients with Mild Thyroid Failure: A Quantitative Review of the Literature. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(9):2993-3001.
- 35- Danzi S., Klein I. Subclinical Hypothyroidism and the Heart: The Beat Goes On. *Thyroid*. March 2012, 22(3): 235-236.
- 36- Dardano A, Ghiadoni L, Plantinga Y, Caraccio N, Bemi A, Duranti E, et al. Recombinant human thyrotropin reduces endotheliumdependent vasodilation in patients monitored

for differentiated thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91:4175-8.

37- Dean JW, Fowler PB. Exaggerated Responsivness To Thyrotropin Releasing Hormone: A Risk Factor In Women with Coronary Artery Disease. Br Med J 1985; 290:1555-1561.

38- Debruin T, Van Barlinger H, Van Linden-Sibenius M. Lipoprotein (A) And Apolipoprotein (B); Plasma Concentration In Hypothyroid, Euthyroid, And Hyperthyroid Subjects. J Clin Endocrinol Metab 1993; 76:121-126.

39- Diekman T, Lansberg PJ, Kastelein JJP, Wiersinga W.M. Prevalence And Correction Of Hypothyroidism In A Large Cohort Of Patients Referred For Dyslipidemia. Arch Int Med 1995; 155:1490-1495.

40- Diez J, Iglesias P. Spontaneous Subclinical Hypothyroidism In Patients Older Than 55 Years: An Analysis Of Natural Course And Risk Factors For The Development Of Overt Thyroid Failure. Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism 2004;Vol 89, No 10: 4890-4897.

41- Dörr M, Völzke H. Cardiovascular morbidity and mortality in thyroid dysfunction. Minerva Endocrinol. 2005;30:199-216.

42- Duntas LH. Thyroid disease and lipidis. Thyroid 2002;12:287-93

- 43- Duntas LH, Wartofsky L. Cardiovascular risk and subclinical hypothyroidism: focus on lipids and new emerging risk factors. What is the evidence? *Thyroid*. 2007; 17:1075-84.
- 44- Falkenberg M, et al. Screening Of An Elderly Female Population For Hypo-And-Hyperthyroidism By Use Of A Thyroid Hormone Panel. *Acta Med Scand* 1983; 214:361-365.
- 45- Foldes J, Winkler G. Subclinical Hypothyroidism and the risk for cardiovascular diseases. Are epidemiological studies giving the right answers? *Orv Hetil*. 2010 Sep 12;151(37):1488-94.
- 46- Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*. 1972; 18 (6): 499-502.
- 47- Gharib H., R. Michael Tuttle, H. Jack Baskin, Lisa H. Fish, Peter A. Singer, Michael T. McDermott. Subclinical Thyroid Dysfunction: A Joint Statement on Management from the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Thyroid Association and The Endocrine Society, *Thyroid* 2005; Vol 15, Number 1.
- 48- Gilbert A. Sigal Geraldo Medeiros-Neto, Juliana C. Vinagre, Jayme Diamant, and Raul C. Maranhão. Lipid Metabolism in Subclinical Hypothyroidism: Plasma Kinetics of Triglyceride-Rich

Lipoproteins and Lipid Transfers to High-Density Lipoprotein Before and After Levothyroxine Treatment Thyroid. April 2011, 21(4): 347-353.

49- Goldeberg-Maitland M, Frishman, WH. Thyroid Hormone And Cardiovascular Disease. Am Heart J 1998; 135:187-196.

50- Gopinath B, Wang JJ, Kifley A. Wall JR. Eastman CJ, Leeder SR, Mitchell P. Five-year incidence and progression of thyroid dysfunction in an older population. Intern Med J. 2010 Sep; 40(9):642-9.

51- Griffin G. Screening For Subclinical Thyroid Disease. J Fam Pract 1998; 47(4):248-249.

52- Gullu S, et al. Effects Of Levothyroxine Treatment On Biochemical And Hemostasis Parameters In Patients With Hypothyroidism. European Journal Of Endocrinology 2005; Vol 152, Issue 3: 355-361.

53- Hak J, et al. Subclinical Hypothyroism Is An Independent Risk Factor For Atherosclerosis And Infarction In Elderly Women: The Rotterdam Study. Arch Intern Med 2000; 132: 270-278

54- Havel RJ, Rapaport E. Management Of Primary Hyperlipidemia. N Engl J Med, 1995; 332:1941.

- 55- Helfand M, Crapol M. Screening Of Thyroid Disease. Ann Intern Med 1990; 112:840-849.
- 56- Helfand M, Redfern CC. Screening For Thyroid Disease: An Update. Ann Intern Med 1998; 129:144-158
- 57- Hintze G, Burgardt U, Baumert J. Prevalence Of Thyroid Dysfunction In Elderly Subjects From The General Population In An Iodine Deficiency Area. Aging (Milano) 1991; 3:325-331.
- 58- Hueston W, Pearson W. Subclinical Hypothyroidism And The Risk Of Hypercholesterolemia. Annals Of Family Medicine 2004; 2:351-355.
- 59- Imaizumi M, et al. Risk for Ischemic Heart Disease and All-Cause Mortality in Subclinical Hypothyroidism. Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism 2004; Vol 89, No 7: 3365-3370
- 60- Ineck AB, Ng T. Effects of Subclinical Hypothyroidism and Its Treatment on Serum Lipids. The Annals of Pharmacotherapy 2003; Vol 37, No 5: 725-730.
- 61- Jaeschke R, Guyatt G, Gerstein H, Patterson C. Does Treatment With L-Thyroxine Influence Health Status In Middle-Aged And Older Adults With Subclinical Hypothyroidism? J Gen Intern Med 1996; 11:744-749.

- 62- Kahaly GJ. Cardiovascular And Atherogenic Aspects Of Subclinical Hypothyroidism. *Thyroid* 2000; 10:665-679.
- 63- Kahaly GJ, Dillmann WH. Thyroid hormone action in the heart. *Endocr Rev.* 2005;26:704-28
- 64- Kannel WB. Lipids, Diabetes, And Coronary Heart Disease: Insight From The Framingham Study. *Am Heart J* 1985; 110:1100-1107.
- 65- Klein M, Pascal V, Aubert V. Coeur Et Thyroide. *Ann Endocrinol* 1995; 6:473-486.
- 66- Kocher T. Ueber Kropfexstirpation und ihre Folgen. *Arch Klin Chir.* 1883;29:254-337.
- 67- Knudsen N. Small Differences In Thyroid Function May be Important for Body Mass Index and The Occurrence of Obesity in the Population. *Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2005; Vol 90, No 7, 4019-4024.
- 68- Kung AW, Pang RW, Janus ED. Elevated Serum Lipoprotein In Subclinical Hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 43(4):445-449.
- 69- Larsen PR, Davies TF, Hay ID. The Thyroid Gland. *William's Textbook Of Endocrinology* 1998; 9a Ed. New York : W.B Saunders; P.389-516.

- 70- Law MR, Wald NJ, Thompson SG. By How Much And How Quickly Does Reduction In Serum Cholesterol Lower Risk Of Ischaemic Heart Disease? Br Med J 1994; 308:367-373.
- 71- Leclerc J, et al. La Thyroïde: De La Physiologie Cellulaire Aux Dysfonctions, Des Concepts À La Pratique Clinique 1992; Paris : Editions Expansion Scientifique Française.
- 72- Levine G.N, Keaney Jr JF, Vita JA. Cholesterol Reduction In Cardiovascular Disease: Clinical Benefits And Possible Mechanisms. N Engl J Med 1995; 332:512.
- 73- Mahley RW, Weisgraber KH, Farese Jr RV. Disorders of lipid metabolism. In: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg MD, Larsen PR (eds). Williams Textbook of Endocrinology. 9th ed. Philadelphia: W.B. Saunders 1998:1099-119.
- 74- Manciet G, Dartigues JF, Decamps A. The Paquid Survey And Correlates Of Subclinical Hypothyroidism In Elderly Community Residents In The Southwest Of France. Age Ageing 1995; 24:235-241.
- 75- Mariotti S, Cambuli VM. Cardiovascular risk in elderly hypothyroid patients. Thyroid. 2007; 17:1067-73.
- 76- Martin IS, Ocampo E. Subclinical Thyroid Disease. Am J Med 1996; 100:217-223.

- 77- Martinez-Triguero ML, Hernandez-Mijares A, Nguyen Tu-T. Effect Of Thyroid Hormone Replacement On Lipoprotein(A), Lipids, And Apolipoproteins In Subjects With Hypothyroidism. Mayo Clin Proc 1998; 73:837-841.
- 78- Michalopoulou G, Alevizaki M, Piperinos G. High Serum Cholesterol Levels In Persons With “High Normal” TSH Levels: Should One Extend The Definition Of Subclinical Hypothyroidism? Eur J Endocrinol 1998; 138(2):141-145.
- 79- Miura S, Iitaka M, Yoshimura H. Disturbed Lipid Metabolism In Patients With Subclinical Hypothyroidism: Effect Of L-Thyroxine Therapy. Int Med 1994; 33:413-417.
- 80- Muller, G.M., Levitt, N.S., Louw, S.J. Thyroid Dysfunction In The Elderly. S Afr Med J 1997;87:1119-1123.
- 81- Nananda F. Et Al. Subclinical Thyroid Disease. Jama 2004; 291: 239-243.
- 82- Nanchen D, Gussekloo J, Westendorp RG, Stott DJ, Jukema JW, Trompet S, Ford I, Welsh P, Sattar N, Macfarlane PW, Mooijaart SP, Rodondi N, de Craen AJ; on behalf of the PROSPER Group. Subclinical thyroid dysfunction and the risk of heart failure in older persons at high cardiovascular risk. J Clin Endocrinol Metab. January 11, 2012

- 83- Neves C, Alves M, Medina JL, Delgado JL. Doenças da Tireóide, Dislipidemia e Patologia Cardiovascular. Rev Port Cardiologia. 2008; 27(10):1211-1236.
- 84- Novazzi, J.P., Fonseca, F.A., Martinez, T.L.R. Orientação Medicamentosa Nas Dislipidemias. Rev Bras Med Abril 1998; V.55, Edição Especial.
- 85- O'brien, T., Katz, K., Hodge, D. The Effect Of The Treatment Of Hypothyroidism And Hyperthyroidism On Plasma Lipids And Apolipoproteins. Clin Endocrinol 1997; 46:16-20.
- 86- Ochs N, Auer R, Bauer D, Nanchen D, Gusselklo J, Cornuz J, et al. Meta-analysis: subclinical thyroid dysfunction and the risk for coronary heart disease and mortality. Ann Intern Med. 2008; 148:832-45.
- 87- Okamura, K., Nakashima, T., Ueda, K. Thyroid Disorders In The General Population Of Hisayama Japan, With Special Reference To Prevalence And Sex Differences. Int J Epidemiol 1987; 16:545-549.
- 88- Owen P.J.D. Et Al. Subclinical Hypothyroidism, Arterial Stiffness, and Myocardial Reserve. Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism 2006; Vol 91, No 6: 2126-2132.

- 89- Perk, M., O'neil, B.J. The Effect Of Thyroid Hormone Therapy On Angiographic Coronary Artery Disease Progression. Can J Cardiol, 1997; 13:273-276.
- 90- Rivolta, G., Cerutti, R., Miano, G. Prevalence Of Subclinical Hypothyroidism In A Population Living In The Milan Metropolitan Area. L'endocrinol Invest, 1999; 22(9):693-697.
- 91- Rodondi N. et al. Subclinical thyroid dysfunction, cardiac function, and the risk of heart failure. The Cardiovascular Health Study. J Am Coll Cardiol 2008;52:1152-9.
- 92- Rodondi N et al. Subclinical Hypothyroidism, Coronary Disease and Mortality Risk. JAMA, 2010; 304 (12): 1365-1374
- 93- Romaldini, J.H., Biancalana, M.M., Figueiredo, D.I., Farah, C.S., Mathias, P.C. Effect Of L-Thyroxine Administration On Antithyroid Antibody Levels, Lipid Profile, And Thyroid Volume In Patients With Hashimoto's Thyroiditis. Thyroid 1996; 6:183-187.
- 94- Romaldini, JH, Sgarbi, JA, Farah, CS. Subclinical thyroid disease: subclinical hypothyroidism and hyperthyroidism. Arq Bras Endocrinol Metab 2004; vol 48, no 1.
- 95- Rosenthal, M.J., Hunt, W.C72-Schaaf, L., Pohl, T., Schmidt, R. Screening For Thyroid Disorders In A Working Population. Clin Investig 1993; 71:126-131.

- 96- Santos RD, Maranhão RC. Comparação entre Homens e Mulheres Hipercolesterolêmicos de Alto Risco de Desenvolvimento de Aterosclerose. Estudo dos Fatores de Risco e da Resposta ao Tratamento com Pravastatina. Arq Bras Cardiol.1988; volume 70 (nº6): 383-387.
- 97- Sawin CT. et al. The aging thyroid. Thyroid deficiency in the Framingham Study. Archives of Internal Medicine, 1985; Vol 145, No8.
- 98- Schaaf, L, Pohl, T, Schmidt, R. Screening For Thyroid Disorders In A Working Population. Clin Investig 1993; 71:126-131.
- 99- Scheen, A.J. Le Traitement Des Hyperlipidémies. Rev Med Liege 1996; 47:169-184.
- 100- Scheen, AJ. Comment J'explore Un Sujet Adulte Suspect D'hypothyroidie. Rev Med Liege 1999; 51:376-378.
- 101- Sellitti DF, Dennison D, Akamizu T, Doi SQ, Kohn LD, Koshiyama H. Thyrotropin regulation of cyclic adenosine monophosphate production in human coronary artery smooth muscle cells. Thyroid. 2000;10:219-25.
- 102- Silva, R.C.P; Simões, MJS, Leite, A.A. Fatores de risco para doenças cardiovasculares em idosos com diabetes mellitus tipo 2. Rev Ciênc Farm. Apl. 2007; vol 28 (1):113-121.

- 103- Spandrio, S, Sleiman, I, Sacchini, T. Lipoprotein(A) In Thyroid Dysfunction Before And After Treatment. Horm Metab Res 1993; 25:586-589.
- 104- Sposito, AC; Caramelli, B; Fonseca, FAH; Bertolami, MC. IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. Arq. Bras. Cardiol. vol.88 suppl.1 São Paulo Apr. 2007.
- 105- Staub, JJ, Althaus, BU, Engler, H. Spectrum Of Subclinical And Overt Hypothyroidism: Effect On Thyrotropin, Prolactin And Thyroid Reserve, And Metabolic Impact On Peripheral Target Tissues. Am J Med 1992; 92:631-642.
- 106- Steinberg, AD. Myxedema And Coronary Artery Disease: A Comparative Autopsy Study. Ann Intern Med 1968; 68:338-344.
- 107- Surks, MI, Ocampo, E. Subclinical Thyroid Disease. Am J Med 1996; 100:217-223.
- 108- Surks MI et al. Subclinical Thyroid Disease. Journal Of The American Medical Association, Jama 2004; 291: 228-238
- 109- Tannis, BC, Westendorp, RGI, Smelt, AHM. Effect Of Thyroid Substitution On Hypercholesterolaemia In Patients With Subclinical Hypothyroidism: A Reanalysis Of Intervention Studies. Clin Endocrinol 1996; 44:643-649.

- 110- Traub-Weidinger T. et al. Coronary Vasoreactivity in Subjects with Thyroid Autoimmunity and Subclinical Hypothyroidism Before and After Supplementation with Thyroxine. *Thyroid*. March 2012, 22(3): 245-251.
- 111- Tunbridge, WMG, Brewis, M, French, JM. Natural History Of Autoimmune Throiditis. *British Medical Journal* 1981;282:258-262.
- 112- Tunbridge, WMG, Evered, DC, Hall, R. The Spectrum Of Thyroid Disease In A Community: The Whickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997;7:481-493.
- 113- U.S. Preventive Service Task Force. Guide To Clinical Preventive Services: Report Of The U.S. Preventive Services Task Force 1996;2nd Ed. Baltimore : Williams & Wilkins.
- 114- Us Preventive Services Task Force Guide To Clinical Preventive Services 2002; 3rd Ed. Agency For Healthcare Research And Quality, Rockville, Md.
- 115- Us Preventive Services Task Force Screening For Thyroid Disease: Recommendation Statement. *Ann Intern Med* 2004; 140:125–127.
- 116- Vanderpump, MP, Tunbridge WM, French JM. The Incidence Of Thyroid Disorders In The Community: A Twenty-Year Follow-Up Of The Whickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 43:55-68.

117-Wilson, J.D., Foster, D.W. Williams: Textbook Of Endocrinology 1998; 9a Ed. New York : W. B. Saunders.

118- Wilson S. et al. Prevalence Of Subclinical Thyroid Dysfunction And Its Relation To Socioeconomic Deprivation In The Elderly: A Community-Based Cross-Sectional Survey. Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism 2006; Vol 91, No 12: 4809-4816.

12. ANEXOS

12.1 Parecer de Aprovação



FACULDADE DE MEDICINA DE JUNDIAÍ

Autarquia Municipal criada por Lei Municipal N° 1506 de 12 de março de 1968

CN PJ N° 50.985.266/0001-09

Reconhecimento Federal Decreto N° 7165 6 de 04/01/1973

Rua Francisco Telles, 250 - Fone: (11) 4587-1095 - Fax: (11) 4587-1095 - Cx. Postal 1295 –

CEP 13202-550 - Jundiaí-SP

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

Jundiaí, 4 de junho de 2008

Ilustríssimo Senhor

JOSÉ CARLOS BELLINI PETERSON

Ref.: Aprovação de Projeto de Pesquisa

Título: “HIPOTIREOIDISMO SUBCLÍNICO E RISCO CARDIOVASCULAR EM MULHERES IDOSAS – PROTOCOLO 143/08”.

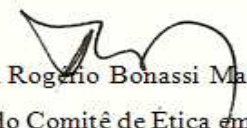
Prezado Pesquisador:

O Comitê de Ética em Pesquisa CEP desta Faculdade, em reunião no dia 4 de junho de 2008, no cumprimento de suas atribuições e após revisão de seu protocolo de pesquisa, emitiu parecer **APROVANDO** os seguintes documentos:

Versão 1 do Protocolo de Pesquisa original, de 8 de abril de 2008

Lembramos a V.Sa. que é necessário enviar a este CEP relatórios semestrais e relatório de eventos adversos, caso estes venham a ocorrer, assim como relatório final com os resultados da pesquisa, para finalização do processo. Quaisquer dúvidas estamos à disposição.

Atenciosamente


Prof. Dr. Rogério Bonassi Machado
, Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa

12.2 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Eu _____ RG _____ ou meu representante legal _____ RG _____

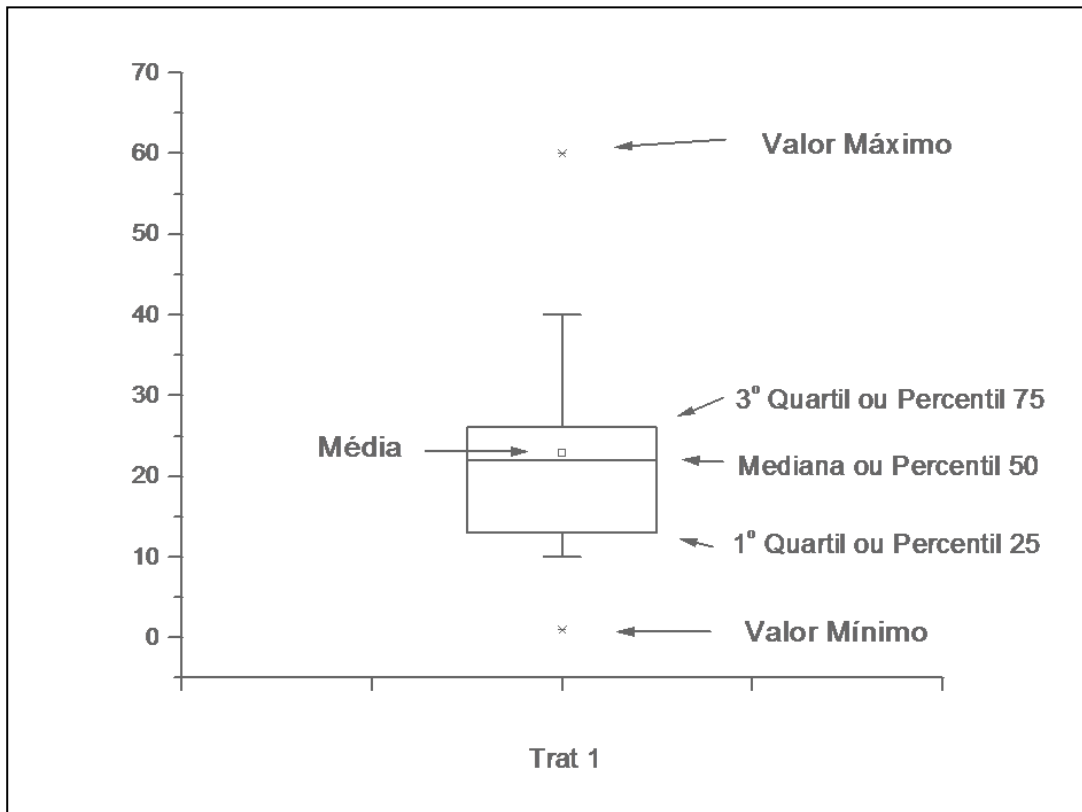
Declaro concordar em participar da pesquisa de doutorado do Dr. José Carlos Bellini Peterson sobre **Hipotireoidismo Subclínico e risco cardiovascular em mulheres idosas**, sabendo que para tal trabalho ser executado, será colhida uma amostra de meu sangue. Tenho conhecimento que este exame é usado há vários anos e que o risco é menor que o mínimo* (Resolução 196/96), não havendo métodos agressivos que coloquem em risco minha saúde física ou mental. Tenho esclarecimento que receberei informações sobre os resultados dos exames, do sigilo destes, e que caso eu não queira continuar, poderei sair da pesquisa em qualquer momento, sem prejuízo para a minha saúde. Estou ciente que os dados deste trabalho serão mantidos em segredo. Declaro que tenho o direito de ser avisado sobre qualquer alteração no curso do projeto e que não serei prejudicado caso desista da pesquisa na condução do tratamento a minha saúde.

Jundiaí, ____ de _____ de _____

Ass do Examinador

Ass. Paciente ou Responsável

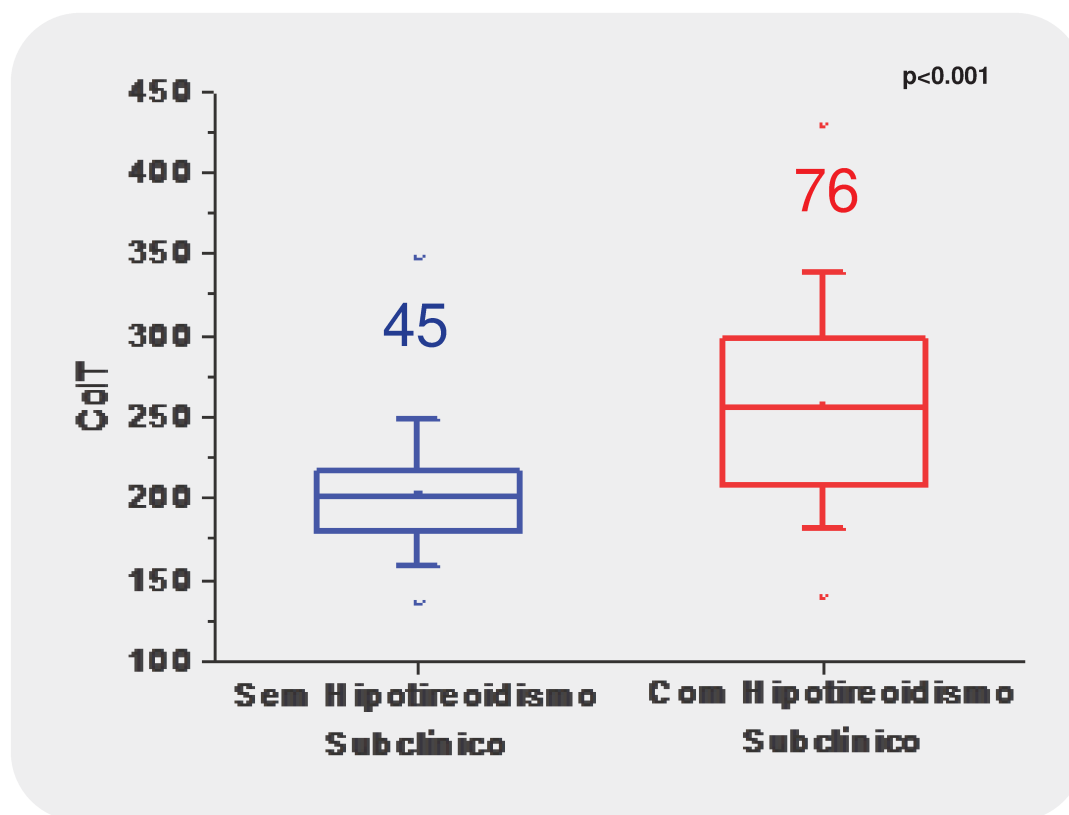
12.3 Gráfico Padrão



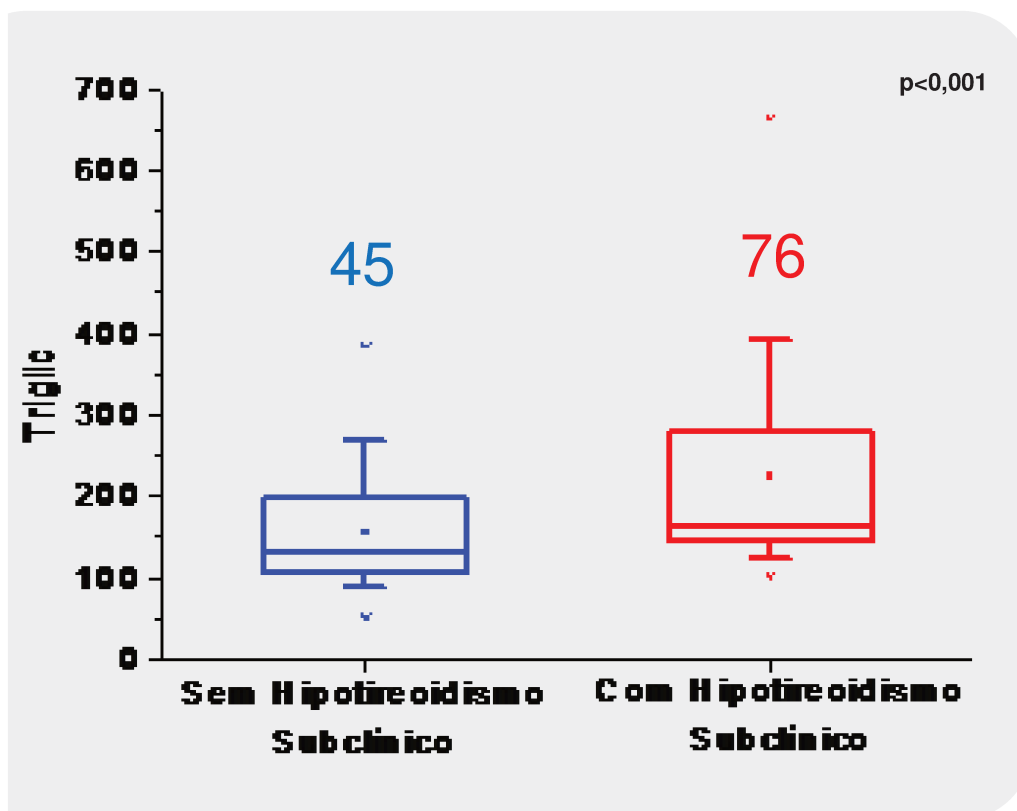
- A mediana (traço do meio da caixa) e a média (quadrado pequeno) são medidas de tendência central, ou seja, resumem em apenas um valor o centro do conjunto de dados, mostrando que os dados se distribuem ao redor desse valor, para aquele tratamento.
- Os Quartis 1 e 3 (extremos da caixa) mostram a dispersão dos valores ao redor da mediana (ou do centro do conjunto de dados). Quanto maior a caixa, maior a dispersão. As caudas além da caixa também indicam a variabilidade dos valores para aquele determinado tratamento. Quanto maiores as caudas, também haverá grande dispersão no conjunto de dados.
- Os asteriscos inferior e superior indicam, respectivamente, os valores mínimo e máximo para aquele tratamento. Se os asteriscos caírem em cima da cauda, não serão considerados como observações discrepantes. Mas, se ficarem distantes, indicam que são observações bem menores ou maiores que as demais dentro do seu grupo.

- Para comparar os valores de um grupo com os demais, verifica-se primeiramente o local onde está a mediana e, em seguida, analisa-se a sobreposição das caixas e das caudas entre os grupos. Geralmente, mas não necessariamente, se dois grupos forem diferentes, então suas caixas ou caudas não estarão sobrepostas, ou seja, não estarão na mesma posição.

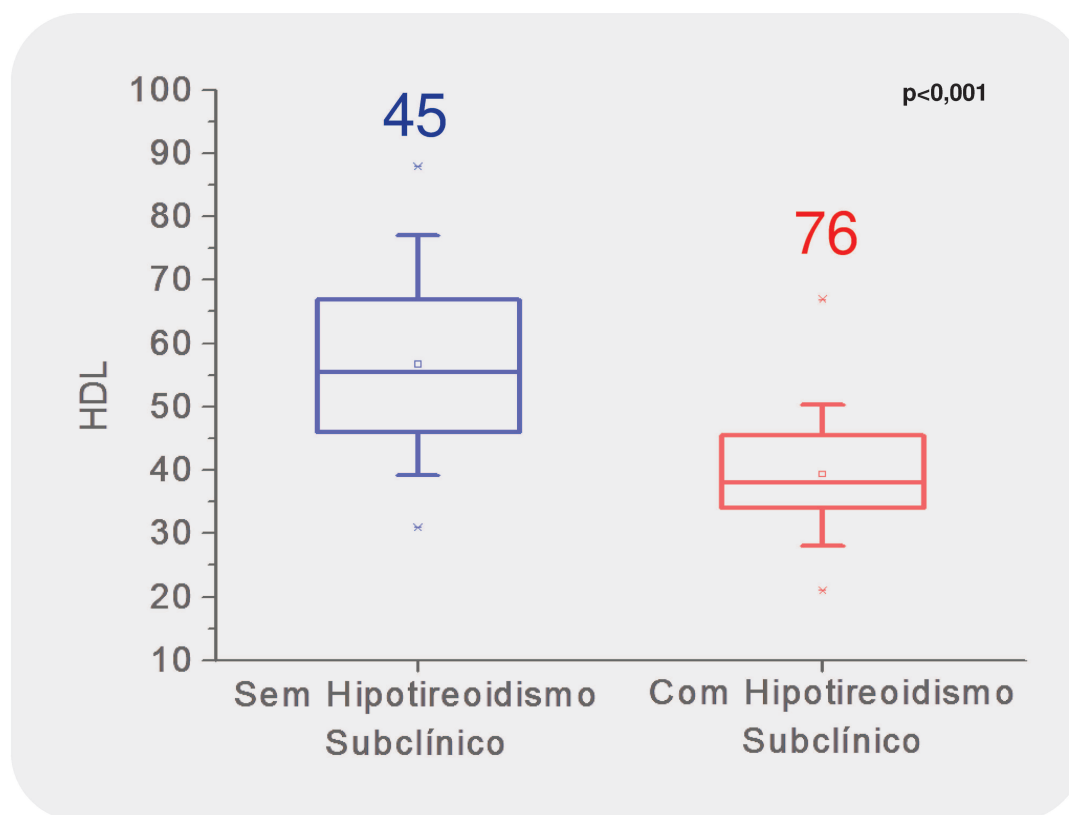
12.4 Relação Colesterol Total sem e com HTSC



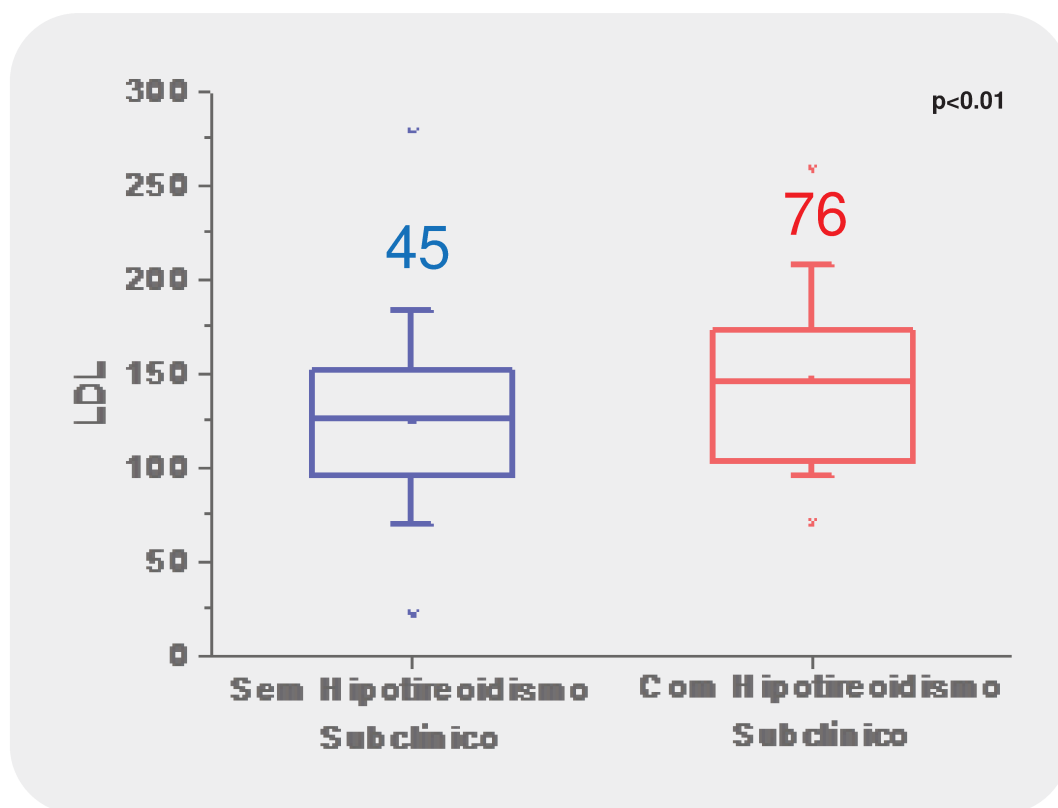
12.5 Relação Triglicérides sem e com HTSC



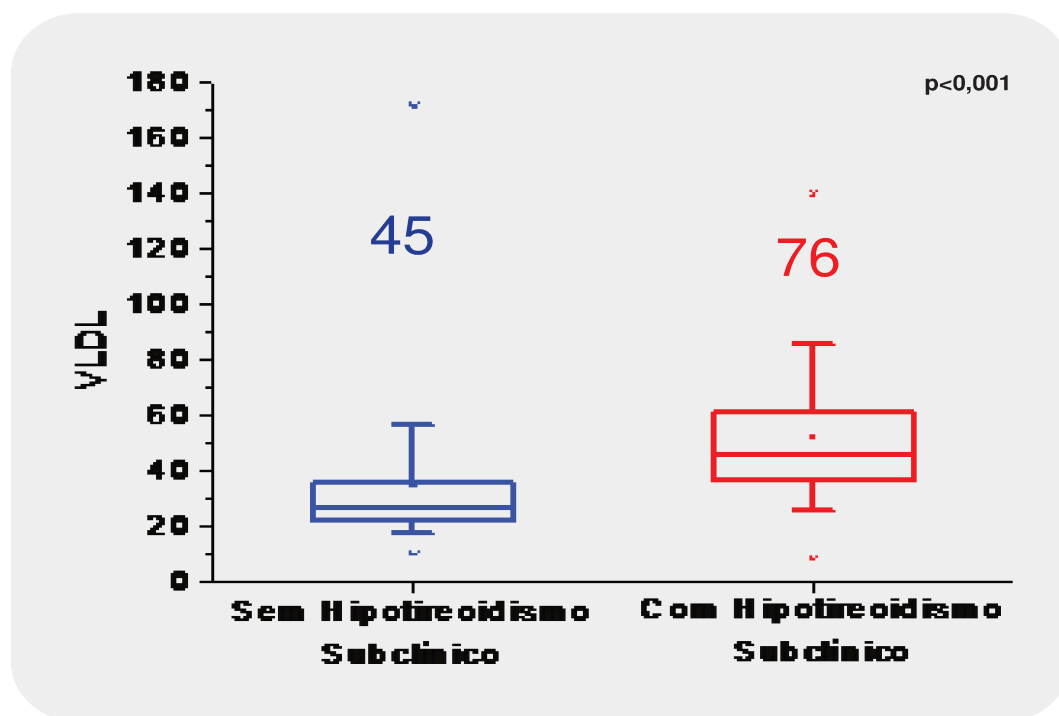
12.6 Relação HDL sem e com HTSC



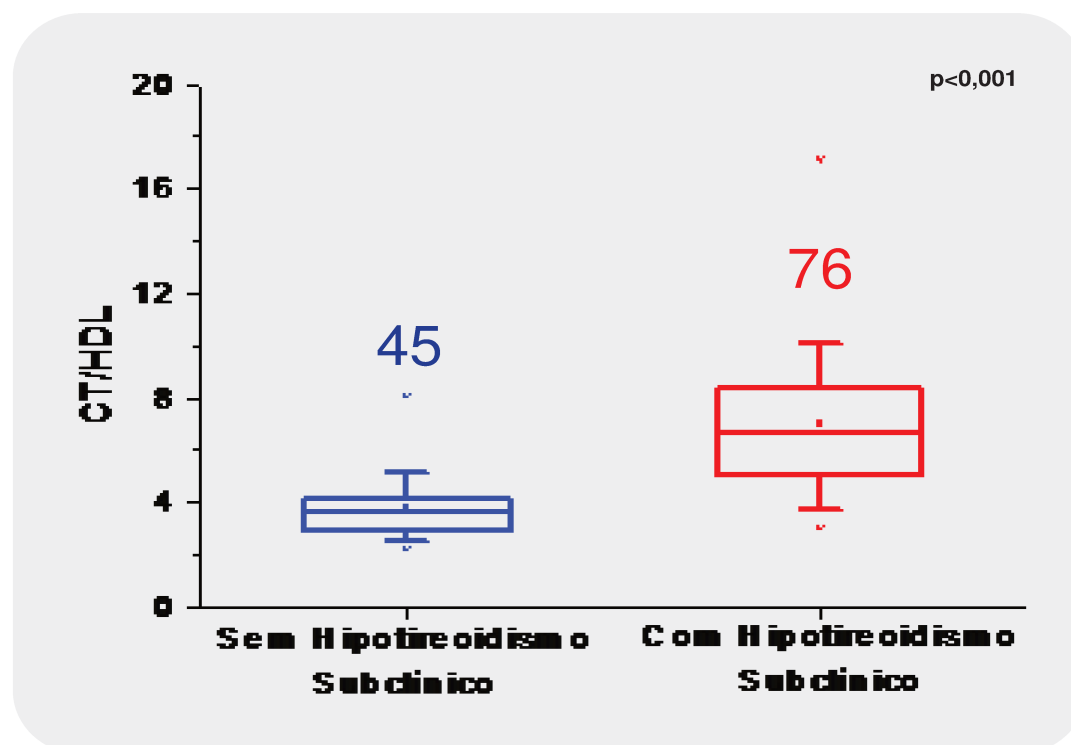
12.7 Relação LDL sem e com HTSC



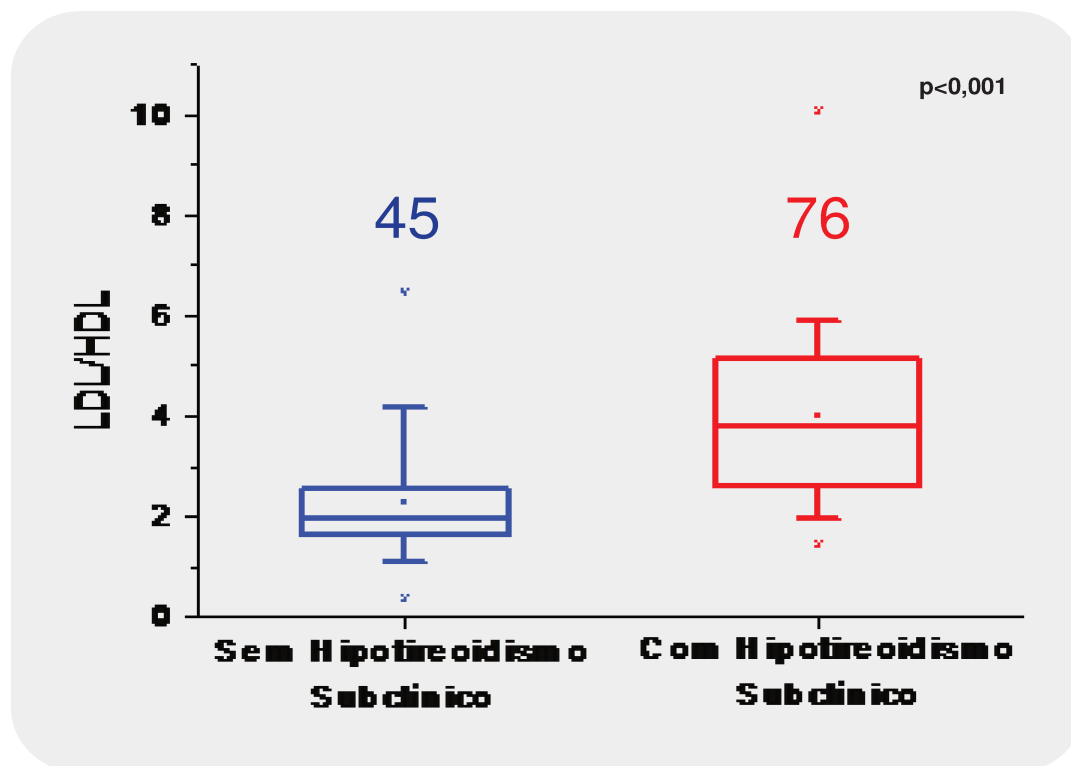
12.8 Relação VLDL sem e com HTSC



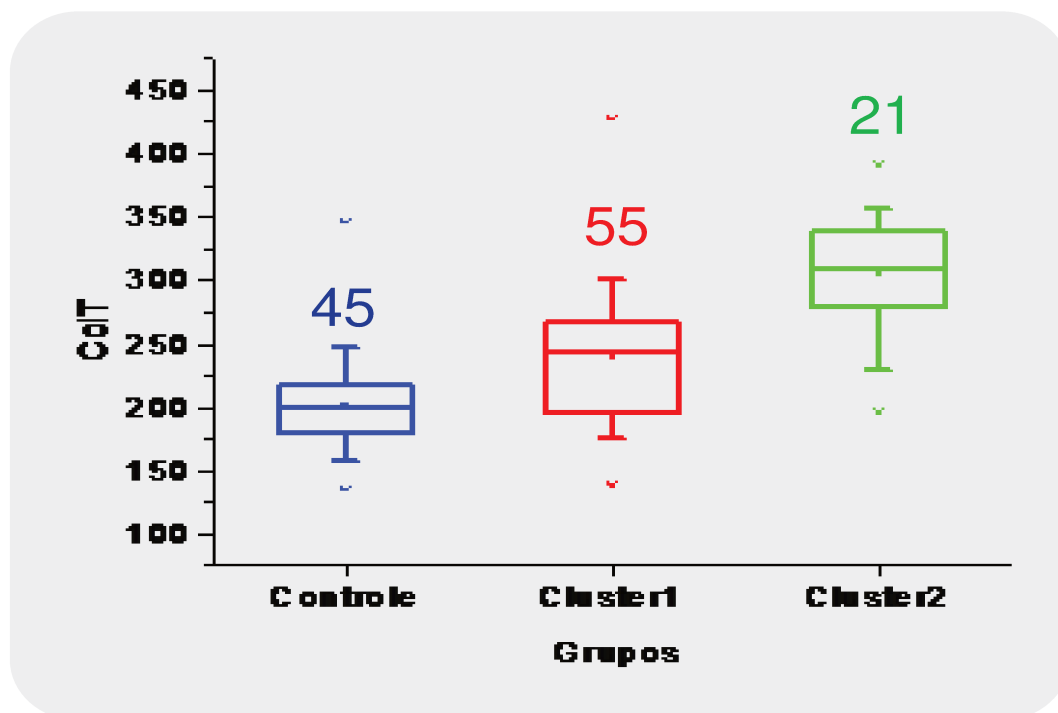
12.9 Relação Índice de Castelli I sem e com HTSC



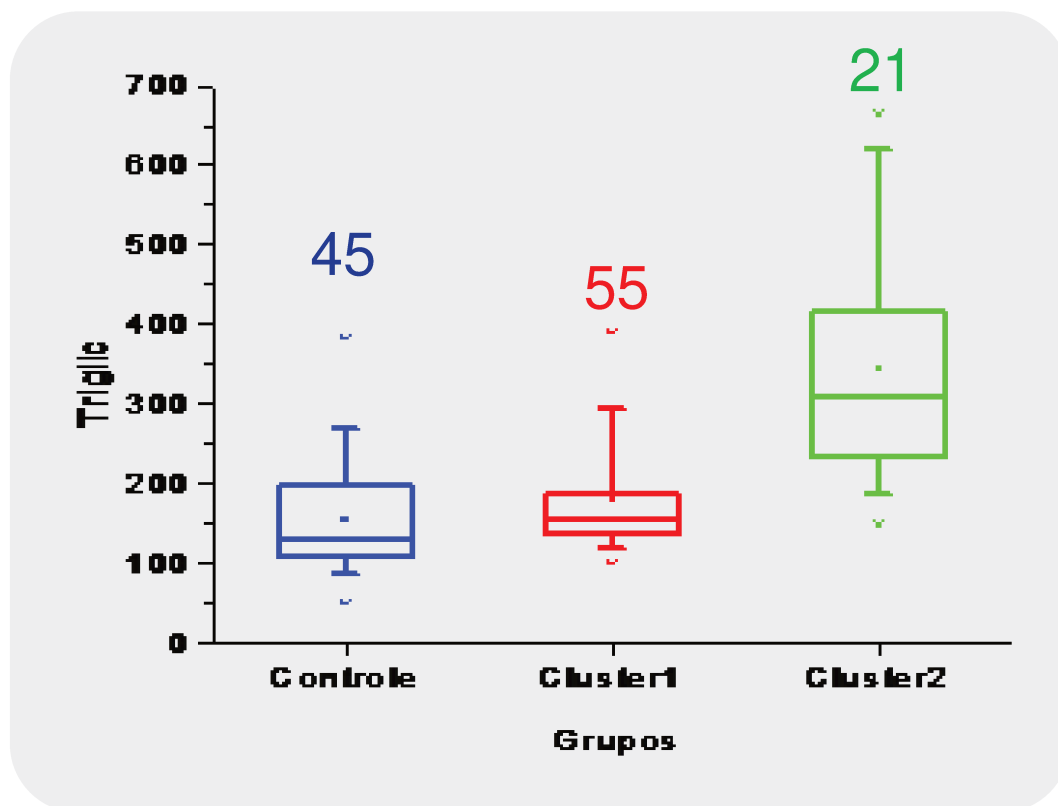
12.10 Relação Índice de Castelli II sem e com HTSC



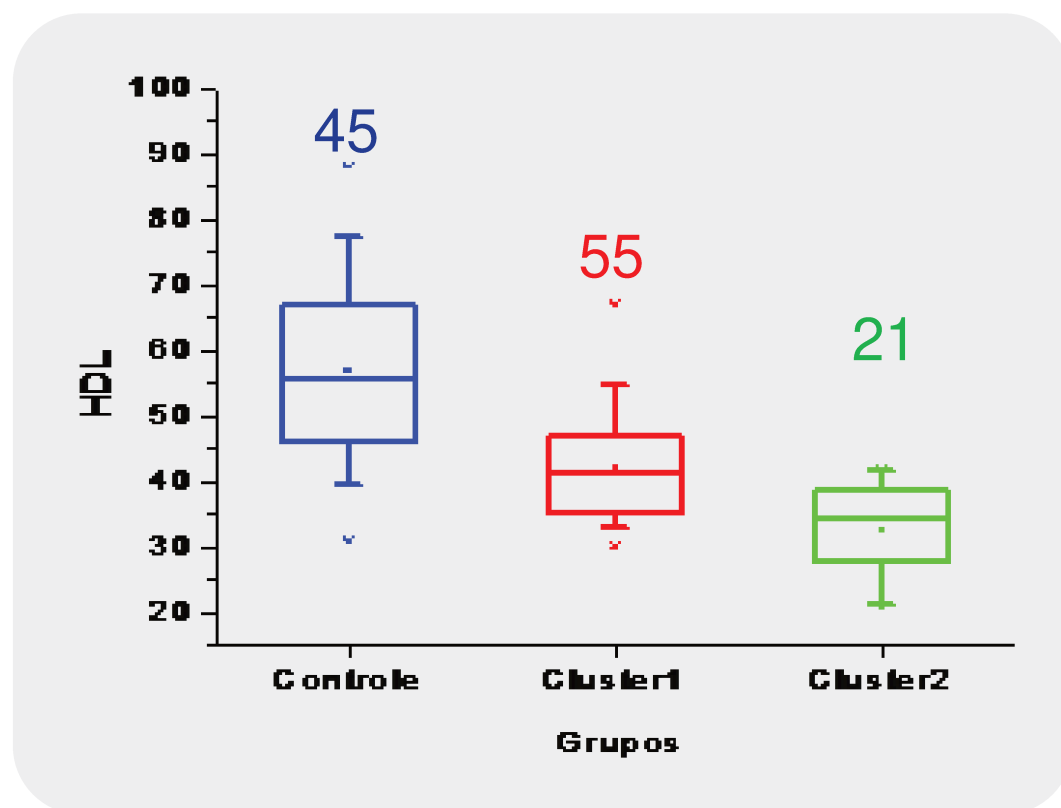
12.11 Relação Colesterol Total com Grupo Controle e Subgrupos 1 e 2 de HTSC



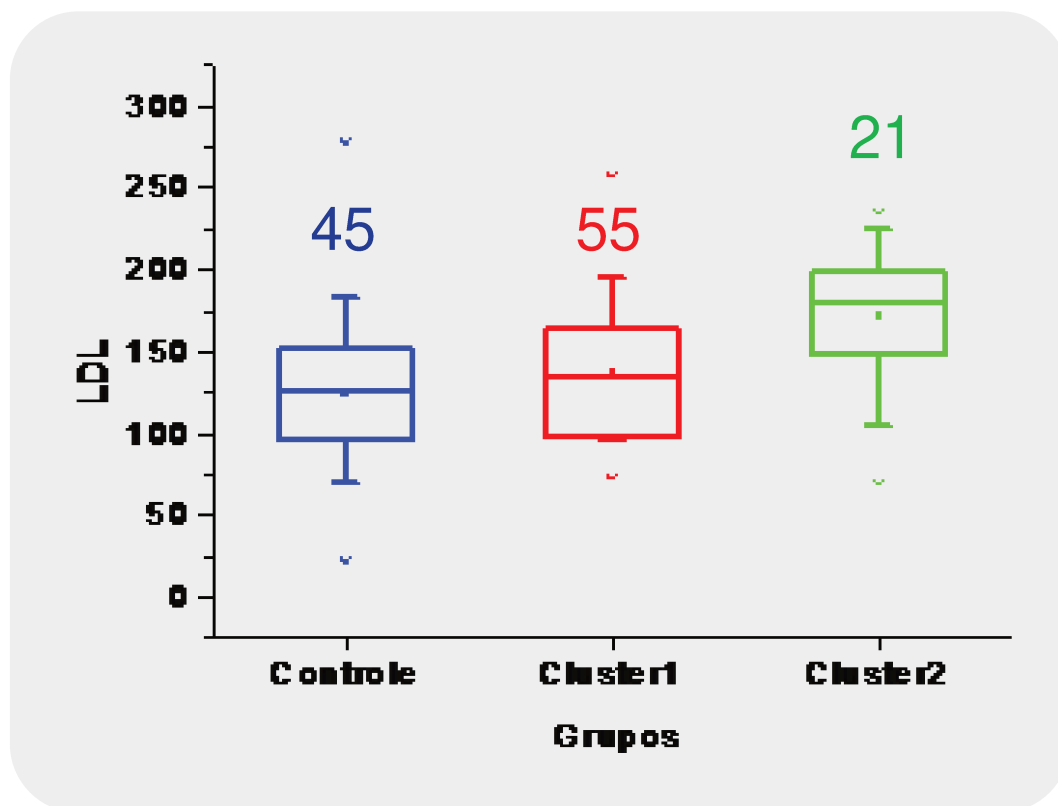
12.12 Relação Triglicérides com Grupo Controle e Subgrupos 1 e 2 de HTSC



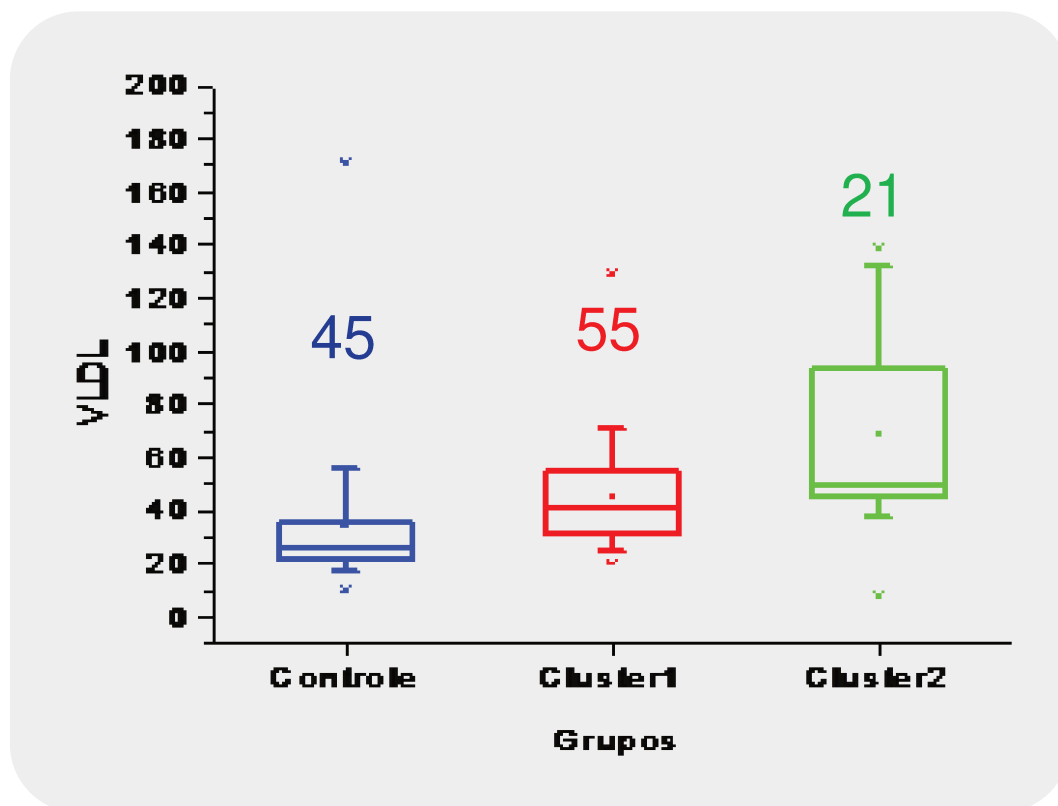
12.13 Relação HDL com Grupo Controle e Subgrupos 1 e 2 de HTSC



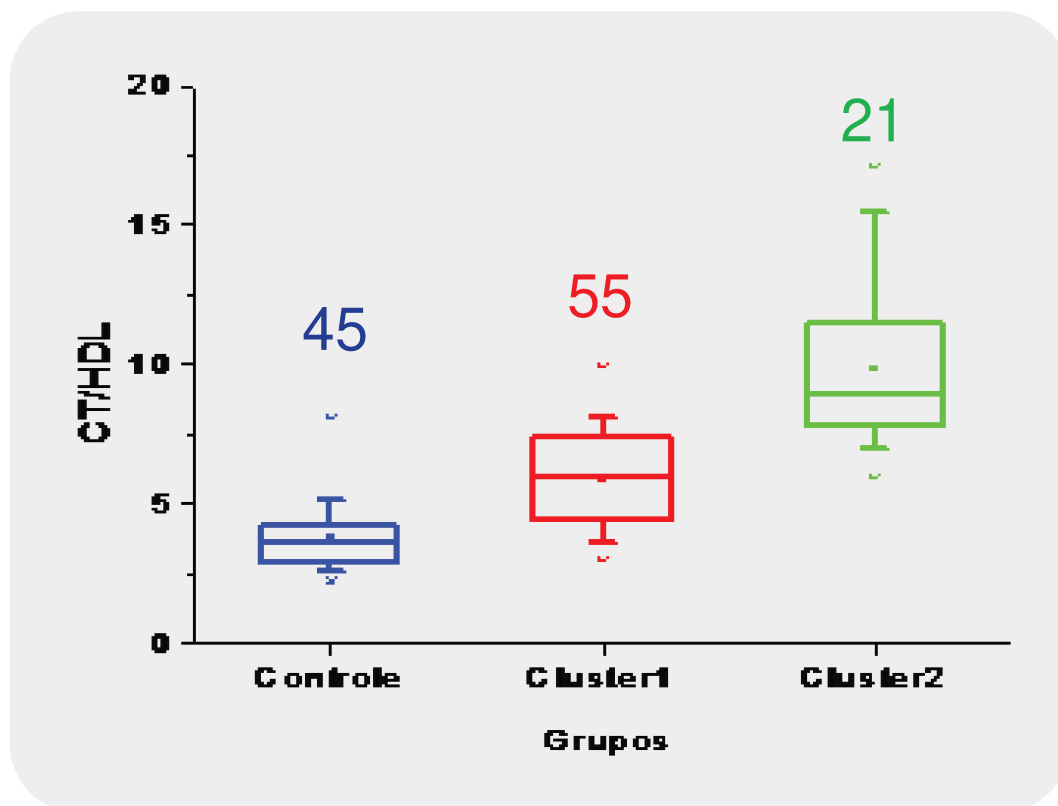
12.14 Relação LDL com Grupo Controle e Subgrupos 1 e 2 de HTSC



12.15 Relação VLDL com Grupo Controle e Subgrupos 1 e 2 de HTSC



12.16 Relação Índice de Castelli I com Grupo Controle e Subgrupos 1 e 2 de HTSC



12.17 Relação Índice de Castelli II com Grupo Controle e Subgrupos 1 e 2 de HTSC

