



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

Relação entre Acidente Vascular Cerebral e Doenças Tiroideias

Marta Vanessa Mendonça Marques

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Professor Doutor Francisco José Álvarez Pérez

Covilhã, junho de 2016

Dedicatória

*Porque o mundo não está construído para ti
Mas mesmo assim tentas aproveitar
O melhor que ele tem
Tatiana*

Agradecimentos

Na realização de uma dissertação, que constitui o auge acadêmico em termos de conhecimento, embora seja um trabalho a título pessoal e individual, existem sempre contributos que não podem deixar de ser aqui mencionados e agradecimentos que têm que ser expressos.

Começo por agradecer ao meu Orientador, Professor Doutor Francisco Alvarez pela confiança que depositou em mim, e pela sua disponibilidade, apoio e incentivo durante todo este período de desenvolvimento da tese.

Gostaria de agradecer às pessoas de quem mais gosto neste mundo. Elas são o meu mundo e o meu chão, e sempre estiveram ao meu lado a apoiar-me e a ajudar-me em tudo o que eu precisasse. Obrigada Lucélia e Tatiana.

Queria agradecer aos meus pais pela ajuda, paciência, pelo amor e pela disponibilidade que sempre tiveram e por tanto me terem ajudado a dar mais um passo na minha jornada.

Gostaria de agradecer às minhas tias Deolinda e Irene pela disponibilidade que sempre tiveram e pelo amor que me deram ao longo do curso.

Queria agradecer às princesas da minha vida, as minhas primas Carolina e Lara. Apesar de não ter podido estar presente e vê-las crescer como gostaria, é incrível a alegria e o carinho que demonstram de cada vez que eu vou a casa.

Por último tenho que agradecer ao meu namorado pela paciência que demonstrou ao longo destes seis anos de curso.

Em geral a todos os que pouco ou muito contribuíram para realizar este trabalho, um sentido obrigado!

Resumo

Acidente Vascular Cerebral, é caracterizado por um *deficit* neurológico, de início abrupto, que ocorre devido a uma lesão focal no sistema nervoso central. O acidente vascular cerebral pode ser classificado em acidente vascular cerebral isquêmico, que pode ser trombótico ou embólico, acidente vascular cerebral hemorrágico, criptogénico ou ainda ataque isquémico transitório.

O exame complementar de diagnóstico mais utilizado para a confirmação da presença de um AVC é a tomografia axial computadorizada sem contraste, pelo fato de este exame ser bastante sensível. Também poderemos utilizar a ressonância magnética (RM) pois esta permite uma detecção precoce das lesões encontradas pela TAC e de áreas de infarto reduzidas. Já a Ressonância magnética angiográfica, modalidade da RM que usa um contraste de gadolínio de maneira a visualizar melhor dos vasos sanguíneos cerebrais, permite uma reconstrução em 3D da árvore vascular possibilitando a sua visualização pormenorizada.

Durante os últimos anos temos visto uma diminuição do número de mortes por AVC, sendo esta diminuição devido a uma melhor compreensão e consciencialização da população sobre os fatores de risco, assim como pela detecção precoce do AVC e pela melhoria dos tratamentos existentes.

São vários os fatores de risco encontrados que contribuem para o aumento do risco de AVC. Num estudo realizado, apenas 10 fatores de risco contribuíram para 87% dos casos de AVC. Esses fatores de risco são a hipertensão, níveis dos lípidos, inatividade física, tabaco, dieta, *ratio* cintura-anca, história de diabetes, ingestão excessiva de álcool, *stress* ou depressão e causas cardíacas. A hipertensão destaca-se por ser o principal fator de risco.

Palavras-chave

Acidente Vascular Cerebral, Hipertiroidismo, Hipotiroidismo, Hipotiroidismo Subclínico, Tireotoxicose.

Abstract

Stroke is characterized by a neurological deficit of sudden onset, which occurs due to a focal injury in the central nervous system. A stroke can be divided into ischemic stroke, which can be thrombotic or embolic, hemorrhagic stroke, cryptogenic or transient ischemic attack.

The exam most widely used to confirm the presence of a stroke is the CT scan without contrast because this test is very sensitive. We may also use magnetic resonance imaging as this allows early detection of lesions found by CT and small infarct areas. The angiographic magnetic resonance imaging, a MRI method using a gadolinium contrast in order to better visualization of the cerebral blood vessels, allows a 3D reconstruction of the vascular tree enabling a detailed view.

During the last years we have seen a decrease in the number of deaths from stroke, this decrease is due a better understanding and conscience of the population about the risk factors as well as the early detection of stroke and improvement of existing treatments.

There are several risk factors found that contribute to the increased risk of stroke. In a study, only 10 risk factors contributing to 87% of stroke cases, they are high blood pressure, high lipid levels, physical inactivity, tobacco, diet, ratio waist-hip, history of diabetes, increased intake of alcohol, stress or depression and cardiac causes. Hypertension stands out to be the biggest risk factor.

Keywords

Stroke, Hypothyroidism, Subclinical Hypothyroidism, Hyperthyroidism, Thyrotoxicosis.

Índice

Dedicatória.....	ii
Agradecimentos	iii
Resumo	iv
Palavras-chave	iv
Abstract.....	v
Keywords	v
Índice	vi
Lista de Tabelas.....	vii
Lista de Acrónimos.....	viii
Introdução.....	x
<i>Objetivos</i>	x
<i>Metodologia</i>	x
Acidente Vascular Cerebral	1
Tiróide	5
Hipotiroidismo	6
<i>Hipotiroidismo e AVC</i>	7
Hipotiroidismo Subclínico	12
<i>Hipotiroidismo Subclínico e AVC</i>	13
Hipertiroidismo e Tireotoxicose.....	16
<i>Hipertiroidismo/Tireotoxicose e AVC</i>	17
Conclusão	21
Bibliografia.....	24

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Alterações dos parâmetros de coagulação em indivíduos hipotiroideos.

Tabela 2 - Alterações dos níveis de leptina em indivíduos hipotiroideos.

Tabela 3 - Alterações dos parâmetros de coagulação em indivíduos com hipertiroidismo.

Lista de Acrónimos

AIT	Acidente Isquémico Transitório
AVC	Acidente Vascular Cerebral
AT III	Antitrombina III
C	Colesterol
CAD	Doença Arterial Coronária
FA	Fibrilhação Auricular
FG	Fibrinogénio
FvW	Fator von Willebrand
FVIII	Fator VIII
FIX	Fator IX
FX	Fator X
HDL	Lipoproteína de Elevada Densidade
HC	Hipotiroidismo Central
HPI	Hipotiroidismo Primário Autoimune
HS	Hipotiroidismo Subclínico
IMC	Índice de Massa Corporal
L-T4	Levotiroxina
LDL	Lipoproteína de Baixa Densidade
PAI-1	Inibidor do ativador de plaminogénio 1
PT	Tempo de Protrombina Ativada
PTTa	Tempo de Tromboplastina Parcial ativado
RM	Ressonância Magnética
RMA	Ressonância Magnética Angiográfica
SNC	Sistema Nervoso Central
t-PA	Ativador do Plasminogénio Tecidual
T3	3,5,3'-triiodotironina
T4	3,5,3',5'-l-tetraiodotironina
TAC	Tomografia Axial Computorizada

Relação entre Acidente Vascular Cerebral e Doenças Tiroideias

TH	Tempo de Hemorragia
TC	Tempo de Coagulação
TSH	Hormona Estimulante da Tiróide
TT	Tireotoxicose
TV	Tromboembolismo Venoso
TVP	Tromboembolismo Venoso Profundo

1. Introdução

Hoje em dia, tem-se notado um aumento da população mundial, assim como o aumento da idade média de vida da população, contribuindo para um notório crescimento do número de casos de acidente vascular cerebral (AVC).

AVC é definido pela Organização Mundial de Saúde como *“uma interrupção do fluxo sanguíneo para o cérebro, normalmente causada pela rutura ou bloqueio dos vasos, que impede o suprimento de oxigênio e nutrientes, causando dano ao cérebro.”*

O hipotireoidismo é uma doença endócrina comum que normalmente ocorre devido à deficiência de iodo ou devido a doença tiroideia. O hipotireoidismo poderá provocar dislipidemia, disfunção endotelial, hipercoagulabilidade, comprometimento da fibrinólise, hiperhomocisteinemia, inflamação sistêmica e anormalidades plaquetares.

Hipotireoidismo subclínico é definido pela elevação da tireotropina com níveis normais de tiroxina (T4), ocorrendo em 5 a 10 % dos pacientes com mais de 65 anos, sendo mais prevalente entre mulheres mais velhas. Os sintomas e sinais presentes no hipotireoidismo subclínico são inespecíficos, sendo iguais aos encontrados no hipotireoidismo.

Hipertireoidismo ocorre devido a hiperatividade da glândula tiróide, ocorrendo um aumento da libertação de hormonas tiroideias. Os sintomas mais comuns presentes no hipotireoidismo são o nervosismo, a ansiedade, hiperatividade, intolerância ao calor, aumento da transpiração e palpitações. Nos pacientes com mais de 60 anos existe um predomínio das manifestações cardíacas e miopáticas.

1.1 Objetivos

O objetivo desta dissertação é a análise da literatura médica sobre o AVC e as doenças da tiroide, onde é feita uma introdução sobre o que é um AVC e posteriormente a relação entre este e as diferentes patologias tiroideias nomeadamente o hipotireoidismo, hipotireoidismo subclínico e por último hipertireoidismo.

1.2 Metodologia

A metodologia usada baseia-se na pesquisa de literatura médica, principalmente em artigos científicos encontrados através dos motores de busca *Medscape*, *PubMed*, *ScienceDirect* e *UptoDate*. Foram selecionados diversos artigos científicos, entre outros materiais, com os termos de pesquisa: *Stroke*, *Cerebrovascular accident*, *Ischemic stroke*, *Hemorrhagic stroke*, *hypothyroidism*, *subclinic hypothyroidism*, *hyperthyroidism*, *thyroid*,

hipotireoidismo, hipotireoidismo subclínico, hipertireoidismo, acidente vascular cerebral. Foram utilizados os artigos existentes em inglês e em português, sem limite temporal, sendo apenas escolhidos estudos que têm como intervenientes seres humanos.

2. Acidente Vascular Cerebral

O cérebro humano tem uma elevada atividade metabólica, dependendo de um constante fluxo sanguíneo para suprir as suas necessidades. Esta elevada atividade metabólica juntamente com incapacidade de armazenamento faz com que aquando da interrupção do fluxo sanguíneo possa ocorrer morte celular do território irrigado pelo(s) vaso(s) ocluído(s).¹

A duração e a reversibilidade da isquémia ou hipoxia cerebral é variável, ou seja o tecido cerebral quando é privado de nutrientes poderá sobreviver sem lesões permanentes em alguns pacientes enquanto na maioria irá ocorrer dano.²

Dados epidemiológicos recentes indicam que 16.9 milhões de pessoas sofrem um AVC por ano, o que representa uma incidência global de 258/100,000/ano, com marcada diferença entre os países de elevado e baixo rendimento e com uma incidência ajustada à idade de 1,5 vezes superior em homens.³

Em Portugal o acidente vascular cerebral constitui a principal causa de morte e de incapacidade permanente.⁴ Nos Estados Unidos o AVC é a quarta causa de morte entre os adultos com idade igual ou superior a 45 anos e foi a quinta causa de morte em 2013.⁵

Em Portugal, de 2008 até 2012, houve uma redução da taxa de mortalidade atribuída ao AVC, descendo de uma taxa de mortalidade em 2008 de 14,8/1000,000 habitantes com <70 anos para 12,2/100,000 habitantes com <70 anos em 2012, indicando uma redução significativa da mortalidade por AVC de 17,57%. O AVC foi a 5ª causa de anos potenciais perdidos, com 14.379 anos perdidos, estando acima das doenças isquémicas do coração e da doença hepática crónica e cirrose.⁶

Em Portugal, mais concretamente em 2013, 12273 pessoas morreram devido ao AVC.⁷ Durante os últimos anos ocorreu uma diminuição do número de mortes por AVC⁷ tendo esta diminuição ocorrido devido a uma melhor compreensão e consciencialização da população sobre os fatores de risco, assim como pela deteção precoce do AVC e melhoria dos tratamentos existentes.

São inúmeros os fatores de risco que contribuem para o desenvolvimento do AVC. Os fatores de risco já estabelecidos que contribuem para um aumento do risco de AVC são a hipertensão (fator de risco modificável mais importante), anormalidade dos níveis lipídicos (aumento dos níveis de colesterol, LDL e triglicéridos e diminuição dos níveis de HDL), inatividade física (aumento o risco de AVC e enfarte em 50%), obesidade, alimentação não saudável (estima-se que uma baixa ingestão de fruta e vegetais aumente o risco de AVC em 11%; elevada ingestão de gorduras saturadas), diabetes mellitus, doença cardíaca (FA, insuficiência cardíaca...), anemia falciforme, contraceção hormonal, idade (risco de AVC duplica a cada década após os 55 anos), hereditariedade ou história familiar (risco aumentado se história de AVC num familiar de primeiro grau antes dos 55 anos se homem ou antes dos 65

anos se mulher), raça (risco aumentado em negros, chineses, japoneses e hispânicos-americanos).⁸⁹

Acidente Vascular Cerebral (AVC), é caracterizado por um *deficit* neurológico com um início abrupto, que ocorre devido a uma lesão do sistema nervoso central (SNC). A maioria das lesões cerebrais de causa vascular são focais, exceto as que provocam um aumento da pressão intracraniana, podendo provocar hipoperfusão cerebral global como por exemplo AVC maciço ou hemorragia subaracnoideia.²

Um AVC pode ser dividido em AVC isquémico (cerca de 80%) ou AVC hemorrágico (cerca de 20%).¹⁰

Num AVC isquémico há uma disfunção neurológica devido a uma redução do fluxo sanguíneo que demora pouco mais do que alguns segundos, e podem ser divididos em trombóticos ou embólicos, dependendo da constituição do trombo.^{2,10}

O AVC trombótico ocorre devido à obstrução de um vaso sanguíneo pela formação de um coágulo (trombo) nas artérias cerebrais, que irá bloquear o fluxo sanguíneo, este fenómeno ocorre normalmente em artérias estreitadas devido à aterosclerose. Quando ocorre um acidente vascular cerebral trombótico numa artéria de pequeno calibre, situada numa zona profunda do cérebro, o AVC é denominado lacunar.

No AVC embólico, o(s) vaso(s) sanguíneo(s) irão ser obstruídos, total ou parcialmente, por um trombo, massa sólida ou ar que irá viajar até o cérebro e alojar-se numa artéria/veia cerebral. Os êmbolos podem ser constituídos por gordura, se existir história de fraturas, ou poderão também ser constituídos por um agregado de bactérias e de células inflamatórias.¹¹ Este tipo de AVC normalmente está associado à FA.⁴

Um AVC silencioso ocorre quando existe evidência da ocorrência de um AVC mas não existe história de disfunção neurológica.²

O AVC hemorrágico ocorre quando existe um rápido desenvolvimento de defeitos neurológicos atribuídos a uma coleção focal de sangue no parênquima cerebral ou no sistema ventricular que não seja causada por trauma. A hemorragia produz rapidamente sinais neurológicos devido ao efeito de massa sobre as estruturas cerebrais, aos efeitos tóxicos do sangue, pelo aumento da pressão intracraniana ou devido à contração dos vasos sanguíneos de pequeno calibre próximo da hemorragia⁴. Os indivíduos afetados apresentam défices neurológicos similares ao AVC isquémico mas aparentam estar mais doentes e podem apresentar sinais de aumento da pressão intracraniana.

Existe também a possibilidade de ocorrer um ataque isquémico transitório, que acontece quando o fluxo sanguíneo é restaurado rapidamente, sendo pouco o dano ocorrido no tecido cerebral e os seus sintomas são transitórios. A sua definição requer que todos os

sinais e sintomas neurológicos se resolvam num período inferior ou igual a 1 hora sem evidência de acidente vascular cerebral nos estudos de imagem.²

Os AVCs que não se inserem em nenhuma das categorias acima mencionadas são designados como AVC criptogénico ou AVC idiopático.

Quando os sinais e sintomas neurológicos têm uma duração superior a 24 horas ou é demonstrado um enfarte cerebral, estamos perante um acidente vascular cerebral.

As manifestações clínicas do AVC são altamente variáveis devido à complexa estrutura do encéfalo e da sua vascularização. Ao analisar os sinais e sintomas dos pacientes poderemos conseguir localizar a região lesada devido a lesão isquémica/hemorrágica e a(s) artéria(s) envolvida(s). Quando ocorre a oclusão da artéria coroidal anterior, que se origina da artéria carótida interna e irriga o ramo posterior da cápsula interna e a região de substância branca póstero-lateral a esta, o paciente poderá apresentar hemiplegia contralateral, hemianestesia e hemianopsia homônima.¹¹

O exame complementar de diagnóstico mais utilizado para a confirmação da presença de um AVC é o tomografia axial computadorizada (TAC) sem contraste, pelo fato de este exame ser bastante sensível, permitindo-nos visualizar as áreas afetadas, diferenciar entre os diferentes tipos de AVC e também por ser um exame que está disponível na maioria dos hospitais. Esta modalidade de diagnóstico permite excluir patologia que poderá imitar o enfarte, tal como tumores cerebrais e hematoma subdural.² É necessário ter em conta que inicialmente nos AVCs isquémicos este exame de imagem poderá parecer normal porque o edema e a área de enfarte ainda não estão presentes, mas com o passar do tempo estes sinais tornam-se mais notórios e assim podem ser comprovados pelo TAC.

A ressonância magnética (RM) permite uma deteção precoce das lesões encontradas pela TAC além de áreas com enfarte de dimensões reduzidas. Poderá ser utilizada para a deteção da localização da hemorragia como também para podermos ter uma noção se estamos perante um AVC recente ou pelo contrário, diante de um AVC antigo. A alteração da visualização da hemorragia consoante o tempo em que ocorreu deve-se à evolução da estrutura da hemoglobina, dos produtos de oxidação e pela presença de eletrões não emparelhados.¹²

A RMA é uma modalidade da RM que usa contraste de gadolínio para melhor visualização dos vasos sanguíneos cerebrais. Esta modalidade de imagem permite uma reconstrução em 3D da árvore vascular, permitindo assim a sua visualização pormenorizada e a identificação de lesões em estágios iniciais.¹²

Apesar das técnicas de imagem existentes, a maneira definitiva para detetar necrose do tecido nervoso é a avaliação neuropatológica. Histologicamente, na área lesada pela ocorrência de um AVC, existe perda do citoplasma basofílico dos neurónios com perda das estruturas citoplasmáticas e um núcleo picnótico. O tempo necessário entre a interrupção do

fluxo sanguíneo e a presença de alterações histológicas é de aproximadamente 6 a 10 horas, por isso, se um paciente com necrose cerebral irreversível devido a um AVC, morrer em 1 a 2 horas após o início do episódio não será possível a observação de anormalidades histopatológicas no tecido afetado. ²

3. Tiróide

A glândula tiroideia é formada por dois lóbulos em forma de pêra, medindo 2,5-4 cm de comprimento, 1,5-2cm de largura e 1-1,5cm de espessura, separados pelo istmo localizado a meia distância entre o ápice da cartilagem tiroideia (“maçã-de-adão”) e a fúrcula supra-esternal.¹³

A tiróide é uma glândula que tem uma irrigação abundante. Esta é irrigada pela artéria tiroideia superior, com origem na artéria carótida comum ou externa; a artéria tiroideia inferior, ramo do tronco tireocervical da artéria subclávia; e a artéria *ima*, origina-se da artéria braqueocefálica na croça da aorta.¹³

A drenagem venosa é efetuada pelas veias tiroideias superior, lateral e inferior.

A tiróide é o maior órgão especializado na função endócrina do corpo humano. A sua principal função é a secreção das hormonas tiroideias, principalmente 3,5,3',5'-l-tetraiodotironina (T4) e, em menores quantidades, de 3,5,3'-triiodotironina (T3). As hormonas tiroideias são constituídas em 59-65% por iodo.¹³

Uma ingestão diária de iodo diminuída irá provocar uma redução de iodo na tiroide com uma diminuição da secreção de T4 que irá provocar um feedback negativo, aumentando a secreção de TSH. Se a ingestão de iodo se mantiver baixa o organismo irá tentar adaptar-se através do aumento da síntese de T3 em detrimento da T4 e da 5'-desiodação intratiroideia de T4 em T3 para uma produção de uma mistura hormonal mais ativa.

Inicialmente, o aumento dos níveis de iodo circulante irá inicialmente provocar um aumento das hormonas tiroideias até atingir um nível crítico. Se estivermos perante uma glândula tiroideia normal, quando é atingido o nível crítico, irá haver inibição do transporte de iodo. Em alguns indivíduos esta sobrecarga poderá provocar hipertiroidismo (doença de Graves) pela não adaptação da glândula tiroideia aos níveis elevados de iodo.

São várias as funções importantes que as hormonas tiroideias exercem sobre o organismo humano. Uma importante função é o aumento do consumo de oxigénio e a geração de calor, provocando a elevação da taxa metabólica basal, o que explica a hipersensibilidade ao calor dos pacientes com hipertiroidismo e o oposto no hipotiroidismo. Uma importante função exercida no sistema cardiovascular é o aumento da contractilidade do músculo cardíaco, assim como aumento do tónus diastólico do coração, exercendo um efeito inotrópico e cronotrópico positivo. Outra das funções das hormonas tiroideias é o aumento dos recetores beta-adrenérgicos nos músculos cardíaco e esquelético, no tecido adiposo e nos linfócitos assim como aumento da sensibilidade às catecolaminas. Também irão provocar aumento da síntese e degradação do colesterol.¹³

4. Hipotiroidismo

O hipotiroidismo é uma doença endócrina comum que normalmente ocorre devido à deficiência de iodo ou devido a doença tiroideia. Em áreas onde o aporte de iodo é adequado a causa mais comum de hipotiroidismo é a doença autoimune denominada Tireoidite de Hashimoto. Também poderá ocorrer devido a drogas (lítio ou drogas que diminuem a absorção de iodo) ou dever-se a doença hipotalâmica ou pituitária.^{14,15} A prevalência da disfunção tiroideia aumenta com a idade.¹⁵

O diagnóstico de hipotiroidismo baseia-se em testes laboratoriais devido à falta de especificidade das manifestações clínicas.¹⁶ Para diagnosticar o hipotiroidismo, inicialmente, é necessário medir os níveis da hormona TSH devido ao facto de que se os níveis de TSH estiverem normais há exclusão de hipotiroidismo primário mas, não poderá haver exclusão relativamente ao hipotiroidismo secundário. Se os níveis de TSH estiverem aumentados (4,5-10.0 mIU/L), é necessário a medição de T4 livre para confirmação no entanto há que ter em atenção que T4 tem um valor preditivo inferior ao do TSH, já que os valores desta hormona podem estar alterados em caso de doença severa ou de gravidez.¹⁵ Após estabelecer o diagnóstico poderemos medir os níveis de anticorpos TPO para exclusão ou não de hipotiroidismo autoimune, presentes em >90% dos pacientes.¹⁷

O hipotiroidismo pode ser primário, níveis elevados de TSH ou tirotropina e níveis baixos de T4 ou hipotiroidismo secundário, níveis baixos de TSH e T4.^{17,18}

Alguns dos sinais e sintomas presentes no hipotiroidismo são fadiga, perda de energia ou letargia, ganho ponderal apesar da diminuição do apetite, intolerância ao frio, pele seca, sonolência, cabelo seco, dores musculares, obstipação e irregularidade menstrual.¹⁷ Em crianças o hipotiroidismo poderá levar a atrasos no crescimento e no desenvolvimento.¹¹

O hipotiroidismo poderá provocar alterações no hemograma tais como anemia, hiponatremia, hiperlipidémia, elevação das transaminases e elevação da creatinina cinase.¹⁷

O hipotiroidismo poderá provocar dislipidémia, disfunção endotelial, hipercoagulabilidade, comprometimento da fibrinólise, hiperhomocisteinémia, inflamação sistémica e anormalidades plaquetares.¹⁹ Baixas concentrações da hormona tiroideia podem alterar a estrutura muscular arterial e causar espessamento das paredes dos vasos sanguíneos. Estas alterações são independentes da hipercolesterolémia.²⁰

As hormonas tiroideias possuem um efeito anti-ateroesclerótico devido a dilatação dos vasos sanguíneos, produção de substâncias vasodilatadoras e inibição do recetor da angiotensina II assim como inibição da transmissão do seu sinal.²¹

4.1 Hipotireoidismo e AVC

Um estudo, *Association between thyroid dysfunction and total cholesterol level in an older biracial population*¹⁵ avaliou a diferença da função tiroideia entre duas diferentes raças, a raça caucasiana e a raça negra. Neste estudo participaram 2799 indivíduos com idades compreendidas entre os 70 e 79 anos. Este estudo concluiu que o hipotireoidismo é mais prevalente entre os homens e as mulheres de raça caucasiana e em ambas as raças o hipotireoidismo era mais comum em mulheres. A associação entre o aumento de TSH e o aumento de colesterol foi semelhante em ambas as raças.

O estudo *Hyperhomocysteinemia and hypercholesterolemia associated with hypothyroidism in the third US National Health and Nutrition Examination Survey*²² tentou averiguar se existe uma relação entre o hipotireoidismo e a elevação dos níveis de colesterol e homocisteína. De uma amostra de 5837 participantes, 5811 eram não-hipotiróides e 26 tinham hipotireoidismo. Os participantes também participaram no *National Health and Nutrition Examination Survey III*, conduzido pelo *National Center for Health Statistics*. Todos os participantes tinham ≥ 15 anos e não estavam a tomar medicamentos que reduzia o colesterol. Os indivíduos com hipotireoidismo eram sobretudo mulheres mais velhas em comparação com os indivíduos eutiróides. O estudo demonstrou que nos indivíduos com hipotireoidismo a concentração de colesterol total era significativamente mais elevada do que nos indivíduos eutiróides e também que os níveis de LDL e triglicéridos estavam ligeiramente mais elevados. Os indivíduos com hipotireoidismo eram mais propensos a ter um enfarte e AVC e tinham uma história de consumo de tabaco, elevado IMC e baixa concentração de folato e vitamina B-12. Mais de 50% dos indivíduos hipotiróides estavam hiperhomocisteinémicos e cerca de dois-terços tinham hipercolesterolemia.

O estudo *Plasma Total Homocysteine Levels during Short-Term Iatrogenic hypothyroidism*²³ analisou 17 pacientes com uma idade média de 49 anos, sendo 35% homens, que realizaram tireoidectomia total devido a cancro na tiróide, não sendo especificado qual o tipo de cancro. Estes pacientes pararam a terapia farmacológica com T4 5 a 6 semanas antes da cintigrafia com ¹³¹I, entrando assim num estado hipotiroide iatrogénico, sendo esta retoma 2 dias após a cintigrafia. O estudo foi dividido em 2 fases. A Fase I inicia-se logo após a paragem da toma da levotiroxina, 6 semanas antes da cintigrafia, e vai até a realização da mesma, sendo que neste intervalo foram realizadas análises sanguíneas de 2 em 2 semanas. A Fase II tem uma duração de 10 semanas com início na retoma da levotiroxina 2 dias após a cintigrafia, sendo nesta fase também realizadas análises sanguíneas de 2 em 2 semanas. Após a interrupção da terapêutica todos os 17 pacientes entraram num estado hipotiroide durante o qual houve um aumento gradual da homocisteína ao longo das 6 semanas. Após a reinstituição da terapêutica, os níveis de homocisteína retomaram gradualmente aos níveis iniciais. Juntamente com estas alterações, foram observadas mudanças dos níveis de colesterol total e da creatinina sérica. Com a interrupção da terapêutica observou-se um

aumento dos níveis de colesterol total e creatinina sérica, com a sua retoma aos valores iniciais após terapêutica.

Um estudo na Tailândia, *Thyroid Disease as a Risk Factor for Cerebrovascular Disease*²⁴, avaliou a população tailandesa através do uso de dados provenientes do programa denominado *National Health Insurance*. Foram analisados os dados referentes a 5793 indivíduos com hipotireoidismo e comparados 18239 indivíduos de controlo. A idade média entre os dois grupos foi semelhante, sendo que no grupo controlo a idade média foi de 45,1 anos e nos indivíduos com hipotireoidismo a idade média foi de 45,8 anos. A relação homens mulheres também foi semelhante entre o grupo controlo e os indivíduos com hipotireoidismo. Os dados existentes no NHI são facultados pelos hospitais, por isso, os dados analisados são de indivíduos seguidos nas consultas hospitalares. Este estudo chegou à conclusão de que os indivíduos com hipotireoidismo têm maior probabilidade de ter doença cerebrovascular. Os pacientes com hipotireoidismo seguidos por diabetes mellitus, hiperlipidémia ou hipertensão, tinham um risco aumentado de 80% para o desenvolvimento de doença cerebrovascular.

O estudo, Estudo da prevalência e do valor prognóstico da disfunção tiroideia em pacientes com Acidente Vascular Cerebral²⁵, analisou os níveis de TSH em pacientes internados com o diagnóstico de AVC isquémico ou AVC hemorrágico na unidade de AVC do Centro Hospitalar da Cova da Beira, durante um período de 2 anos, 2010 e 2011. Dos pacientes internados, 9,8% tinha hipotireoidismo, e dentro desta percentagem apenas 1 tinha o diagnóstico já estabelecido de hipotireoidismo mas não cumpria a terapêutica. Os resultados demonstraram uma elevada prevalência de disfunção tiroideia, hipotireoidismo e hipertireoidismo entre pacientes internados com o diagnóstico de AVC hemorrágico ou isquémico.

O estudo *Low Serum Thyrotropin Is Associated with High Plasma Fibrinogen*²⁶, foi realizado numa zona no nordeste da Alemanha onde anteriormente havia deficiência de iodo. O estudo foi constituído por 3804 participantes, 47,4% mulheres e 52,5% homens, com uma idade média de 49,6 anos. Do total de participantes 43 apresentavam aumento dos níveis de TSH, 3362 eram eutiróides, 388 apresentavam uma diminuição dos níveis de TSH e 11 com hipertireoidismo secundário. Os participantes com níveis elevados de TSH tinham os níveis de fibrogénio mais elevados do que os eutiróides, sendo estes níveis observados em 14 (32,6%) dos indivíduos com elevação da TSH e 973 eutiróides (28,9%). Foram tidos em consideração outros fatores de risco que contribuem para a elevação dos níveis de fibrogénio que são idade avançada, sexo feminino, IMC elevado, consumo de tabaco, aumento dos níveis de LDL e lipoproteína a e medicação com glucocorticoides ou cumarina. Foi concluído que a função tiroideia está associada a alterações nos níveis de fibrogénio.

Um estudo, *Effects of levothyroxine treatment on biochemical and hemostasis parameters in patients with hypothyroidism*²⁷, debruçou-se sobre as alterações ocorridas na coagulação em pacientes com hipotireoidismo primário, ou seja níveis de TSH elevados e de T4

baixos, e avaliou as alterações dos parâmetros da coagulação após o tratamento com levotiroxina. Participaram 15 indivíduos com hipotireoidismo, todos mulheres e com uma idade média de 52,8 anos, e 15 pacientes eutiróides para controlo, também todos mulheres e com uma idade média de 49,2 anos. Os participantes com hipotireoidismo secundário apresentaram um aumento do tempo de hemorragia, do tempo de protrombina, do tempo parcial de tromboplastina ativada e do tempo de coagulação com uma diminuição da atividade do fator VIII e do fator von Willebrand (vWF) em comparação com os participantes controlo. Após o tratamento com levotiroxina observou-se uma diminuição do tempo de hemorragia, do tempo de protrombina, do tempo parcial de tromboplastina ativada e do tempo de coagulação com aumento da atividade do fator VIII e do fator vWF. Com estes dados foi concluído que o hipotireoidismo secundário está associado a alterações significativas nos parâmetros de coagulação, parâmetros estes que são revertidos após o tratamento com levotiroxina.

Um estudo, *Primary haemostasis in thyroid disease*²⁸, foram estudados 10 pacientes com hipertireoidismo, 9 com hipotireoidismo antes e após terapêutica (aquando o atingimento de um estado eutiroide) com levotiroxina e 15 indivíduos saudáveis como controlo. A idade média dos participantes com hipotireoidismo foi de 64 anos e a dos controlos foi de 37 anos. Nenhum dos participantes tomou alguma medicação com efeito plaquetar conhecido nas 2 semanas antes da colheita de análises sanguíneas. O estudo concluiu que existe uma alteração da hemóstase primária que é resolvida após o tratamento com levotiroxina.

Tabela 1 Alterações dos parâmetros de coagulação em indivíduos hipotiroideus.

Estudo	População	Patologia	FG ↑	FvW	FVIII	PT	aPTT	TH	TC
26	3804 participantes	↑ TSH Eutiróide	32,6% 28,9%						
27	15 HS e 15 eutiróides	HipoT Após LT4		↓ ↑	↓ ↑	↑ ↓	↑ ↓	↑ ↓	↑ ↓
28	9 com hipotireoidismo e 15 controlos	HipoT Após LT4		↓ ↑ (normalizou)				↑ ↓ (normalizou)	

FG- fibrinogénio; FvW- fator von Willebrand; FVIII- fator VIII; PT- tempo de protrombina, aPTT- tempo parcial de tromboplastina ativado; TH- tempo de hemorragia; TC- tempo de coagulação.

O tecido adiposo regula o armazenamento dos lípidos através da secreção de adipocinas, como a leptina e a adinopectina, pode libertar enzimas como a lipoproteína lípase e produz várias citocinas pró-inflamatórias e reagentes de fase aguda como o homólogo da proteína C reativa, lipocalina 24p3 e várias citocinas. Portanto desempenha um importante papel no metabolismo e na inflamação. Os adipócitos podem libertar proteínas ou derivados dos lípidos que são altamente pró-angiogénicos.²⁹

A adinopectina (também conhecida como GBP28, apM1, Acrp30 ou AdipoQ) é uma proteína produzida pelo tecido adiposo branco. Esta proteína aumenta a oxidação dos ácidos

gordos e reduz a síntese de glicose no fígado. Os seus níveis estão baixos em indivíduos com obesidade mórbida e aumenta com a perda de peso.³⁰

A leptina é um péptido pertencente à superfamília das citocinas classe I. Este péptido é produzido principalmente pelos adipócitos, sendo que os seus níveis estão diretamente relacionados com a massa de tecido adiposo branco. Os seus níveis são género-dependentes, tendo níveis mais elevados nas mulheres.³⁰ Pensa-se que a leptina tem um papel importante na regulação do apetite e no gasto de energia.³¹

O estudo *Lack of effects of circulating thyroid hormone levels on serum leptin concentrations*³¹ analisou se realmente existe uma relação entre as hormonas tiroideias e a leptina. Participaram 114 adultos com patologia tiroideia, dos quais 65 eram mulheres e 49 homens, com uma idade média de 48 anos. Do total dos 114 participantes, 36 tinham hipotiroidismo primário auto imune (25 mulheres e 11 homens), 38 tinham hipotiroidismo central (13 mulheres e 25 homens) que foram analisados antes e após o tratamento com L-tiroxina, e 40 com tirotoxicose (27 mulheres e 13 homens). Os indivíduos com patologia tiroideia foram comparados com o grupo controlo constituído por 561 mulheres e 393 homens. Em ambos os grupos, o de controlo e o com patologia tiroideia, os níveis séricos de leptina em homens eram mais baixo do que nas mulheres, e os seus níveis estavam relacionados com o IMC. Os níveis de leptina foram semelhantes entre os indivíduos com hipotiroidismo central antes e após terapêutica com L-tiroxina. Este trabalho concluiu que as hormonas tiroideias não têm um papel importante na regulação dos níveis de leptina, assim como na sua síntese e secreção na população analisada.

Um estudo, *Influence of Thyroid Status on Serum Immunoreactive Leptin Levels*³² analisou a influência que as hormonas tiroideias têm sobre os níveis de leptina. Neste estudo participaram 32 pacientes, 16 com hipotiroidismo autoimune (12 mulheres e 4 homens) e 16 com hipertiroidismo, sendo analisados os níveis de leptina antes e após terapêutica com T4 para os participantes com hipotiroidismo, quando a função tiroideia voltou ao normal. Não mencionam quantos participantes houve no grupo de controlo, mas foram selecionado com base na idade, sexo e IMC dos participantes com alteração da função tiroideia. O grupo controlo não possuía patologia conhecida mas tinham peso acima do considerado normal para idade e sexo, ou seja excesso de peso. Os indivíduos com hipotiroidismo apresentaram níveis baixos de leptina, sendo nestes também observada uma associação entre um aumento do IMC e a diminuição dos níveis de leptina.

Tabela 2 Alterações dos níveis de leptina em indivíduos hipotiroideus.

Estudo	População	Leptina	Leptina após L-T4	Resultado
<i>Lack of effects of circulating thyroid hormone levels on serum leptin concentrations</i> ³¹	114 participantes, 36 HPI, 38 HC, 40 TT		= antes de L-T4	As hormonas tiroideias não têm um papel importante na regulação dos níveis de leptina
<i>Influence of Thyroid Status on Serum Immunoreactive Leptin Levels</i> ³²	16 HPI, 12 mulheres e 4 homens	↓	↑	Os níveis de leptina estão diminuídas no hipotiroidismo.

HPI- hipotiroidismo primário autoimune; HC- hipotiroidismo central; TT- tirotoxicose

Ao analisarmos os estudos podemos concluir o hipotiroidismo tem uma maior prevalência no sexo feminino e na raça caucasiana.

Foi encontrada uma relação entre o hipotiroidismo e o aumento dos parâmetros lipídicos, principalmente no que concerne aos níveis de colesterol total. Esta relação positiva também foi observada entre o hipotiroidismo e os níveis de homocisteína. Tanto os níveis de colesterol como os de homocisteína irão retornar a valores normais com a terapêutica com levotiroxina nos indivíduos com hipotiroidismo.

Ao avaliar indivíduos que foram internados no hospital com diagnóstico de AVC foi possível verificar que uma percentagem significativa destes indivíduos possui hipotiroidismo.

Foi observado que existe uma diminuição dos fatores de coagulação nos indivíduos com hipotiroidismo, com subsequente aumento dos tempos de coagulação, provocando um aumento do risco de hemorragia. Estes parâmetros normalizam com o início da terapêutica de reposição das hormonas tiroideias.

Os estudos que analisaram as alterações da adipocina leptina demonstram que os indivíduos com hipotiroidismo apresentaram uma diminuição dos valores de leptina que normalizaram após terapêutica. Outro estudo não encontrou uma relação entre ambos.

5. Hipotiroidismo Subclínico

HS é definido pela elevação da tireotropina com níveis normais de tiroxina.¹⁵ Ocorre em 5 a 10 % dos pacientes com mais de 65 anos, sendo especialmente prevalente entre mulheres mais velhas.^{15,33}

Os sintomas e sinais presentes no HS são os mesmos dos encontrados no hipotiroidismo, mas não são específicos.

A causa mais comum de HS é a tiroidite autoimune (tiroidite de Hashimoto) e o tratamento prévio de hipertiroidismo. Alguns dos pacientes identificados como tendo HS então, muitas vezes, a tomar uma dose inadequada de levotiroxina para o tratamento do hipotiroidismo. Indivíduos com doenças autoimunes (doença de Addison ou diabetes tipo I) têm um risco aumentado de HS. Este risco também está aumentado nas grávidas em que, no primeiro trimestre foram identificados anticorpos anti-tiroideos.³⁴

Indivíduos com hipotiroidismo subclínico com elevação marcada de TSH e elevados títulos de anticorpos tiroideos têm um aumento do risco de progressão silenciosa para hipotiroidismo.³³

Um marcador da função endotelial que é considerado um sinal precoce de aterosclerose, é a vasodilatação mediada por fluxo, está significativamente alterada no hipotiroidismo subclínico, juntamente com um marcador da atividade autónoma, a diminuição da variabilidade da frequência cardíaca, sugerindo anormalidades hipofuncionais no sistema nervoso parassimpático.³³

Vários estudos demonstraram a presença de um mRNA receptor TSH nas artérias coronárias, aurículas e ventrículos, podendo assim os níveis elevados de TSH afetar diretamente estas estruturas.³⁵

O hipotiroidismo subclínico pode resultar num pequeno aumento da lipoproteína de baixa-densidade (LDL), colesterol (C) e numa diminuição da lipoproteína de elevada-densidade (HDL), alterações que aumentam o risco de desenvolvimento de aterosclerose e doença arterial coronária (CAD).³³

5.1 Hipotireoidismo Subclínico e AVC

No estudo *Risk for Ischemic Heart Disease and All-Cause Mortality in Subclinical Hypothyroidism* ³⁵ participaram 2856 indivíduos com uma idade média de 58,2 anos e 2293 controlos. Este estudo investigou a possibilidade de associação entre o HS e a aterosclerose (doença isquémica cardíaca e doença cerebrovascular) e sua mortalidade. A prevalência dos indivíduos com HS foi no total de 10,2%, sendo a prevalência nos homens de 9,8% e nas mulheres de 10,5%. Não houve muita diferença da prevalência de HS entre os diferentes sexos, apesar de na maioria dos outros estudos esta prevalência ser superior nas mulheres. Este facto poderá, muito provavelmente, ser devido a prevalência do HS ter sido superior nos homens com mais de 70 anos do que nas mulheres. Foi observado que o HS está associado a doença cardíaca isquémica nos homens mas não em mulheres, independentemente dos fatores de risco. Pensa-se que este risco deve-se à hipercolesterolemia e à hipertensão. Apesar disso o HS não está associado à doença cerebrovascular, tanto em homens como em mulheres.

Um estudo *Thyroid Status, Cardiovascular Risk, and Mortality in Older Adults: The Cardiovascular Health Study* ³⁶ observou 3233 intervenientes com idade igual ou superior a 65 anos. Foram analisadas as ocorrências doença arterial coronária, doença cerebrovascular (definida como AVC ou AIT), e morte (causa cardiovascular ou outra causa). A maioria, 2639 (82%) eram eutiróides. Das anormalidades analisadas, a maior prevalência foi do hipotireoidismo subclínico, encontrada em 496 indivíduos (15%). HS foi encontrado com uma maior prevalência nas mulheres. Não foi encontrada nenhuma associação tanto entre HS e doença cerebrovascular como entre HS e coronary heart disease

Um estudo, *Effect of thyroid substitution on hypercholesterolaemia in patients with subclinical hypothyroidism* ¹⁶, demonstrou que o HS era 2 a 3 vezes mais frequente em pessoas com colesterol plasmático total elevado. Adicionalmente, o nível do colesterol plasmático total estava ligeiramente elevado nos pacientes com disfunção subclínica da tireóide. Este estudo concluiu que o tratamento dos pacientes que têm juntamente hipercolesterolemia e HS diminuiu o colesterol plasmático total em 0.4 mmol/l, mas os níveis plasmáticos permaneceram elevados na maioria dos doentes, sendo por isso necessário outros tratamentos, tais como mudanças nos hábitos alimentares e inibidores da síntese de colesterol.

Um estudo *Alteration of Lipid Parameters in Patients With Subclinical Hypothyroidism* ³⁷ analisou se existe uma relação entre o HS e parâmetros lipídicos numa população do norte da Índia. Neste estudo participaram 70 indivíduos com HS e 100 eutiróides como controlo. Os níveis de colesterol total, triglicéridos e VLDL estavam significativamente aumentados nos indivíduos com HS comparativamente com o grupo controlo mas não foram observadas diferenças significativas nos níveis de LDL e HDL.

Um estudo, o *Effects of L-Thyroxine Therapy on Circulating Leptin and Adiponectin Levels in Subclinical Hypothyroidism*³⁸, procurou por uma possível relação entre os níveis de adinopectina e leptina em mulheres com HS e os possíveis efeitos após o início de tratamento com L-tiroxina. Neste estudo prospetivo participaram 43 mulheres, na pré-menopausa, com HS e um grupo de controlo composto por 53 mulheres com idade e IMC semelhantes ao grupo com HS. Todas as participantes tinham mais de 18 anos. O grupo de mulheres com HS tinham níveis de adinopactina e peptina semelhantes às mulheres do grupo de controlo. A terapia com L-tiroxina aumentou os níveis de adinopectina e diminuiu os níveis de leptina sem ocorrer qualquer alteração no tecido adiposo corporal total.

O estudo *Blood coagulation, fibrinolytic activity and lipid profile in subclinical thyroid disease: subclinical hyperthyroidism increases plasma factor X activity*³⁹ avaliou os parâmetros de coagulação e fibrinólise assim como do perfil lípido em indivíduos com doença tiroideia subclínica. Neste estudo participaram 30 indivíduos com HS, 7 homens e 23 mulheres com idade média de 41 anos, e 20 indivíduos saudáveis como controlo, 4 homens e 16 mulheres com idade média de 41,7 anos. Não foram encontradas diferenças entre os parâmetros de coagulação/fibrinólise nos indivíduos com HS mas os níveis de colesterol total e LDL apresentavam-se elevados nos indivíduos com HS em comparação com os controlos.

O estudo *Platelet activation in subjects with subclinical hypothyroidism*⁴⁰ procurou uma relação entre HS e o volume plaquetar médio. Neste estudo participaram 36 indivíduos com HS e 20 indivíduos eutiróides como grupo controlo, com percentagem de sexo, idade e IMC semelhante em ambos os grupos. O volume plaquetar médio estava significativamente mais elevado nos indivíduos com HS mas o número de plaquetas não apresentou diferenças entre os diferentes grupos. O aumento do volume plaquetar médio em indivíduos com HS poderá contribuir para um aumento do risco de AVC embólico.

O estudo *global fibrinolytic capacity in patients with subclinical hypothyroidism*⁴¹ avaliou as alterações na capacidade fibrinolítica global em mulheres na pré-menopausa com HS. Neste estudo participaram 15 indivíduos com HS com idades compreendidas entre os 20 e 40 anos e 15 indivíduos saudáveis como grupo controlo e com idade compreendida entre os 23 e 42 anos. Nenhum dos intervenientes realizou terapêutica tiroideia. Os níveis da capacidade fibrinolítica global apresentavam-se diminuídos nos indivíduos com HS, o que sugere que estes indivíduos apresentam um estado hipercoagulado e hipofibrinolítico.

A relação entre o HS e a doença cardíaca isquémica é controversa pois foram encontrados resultados contraditórios mas, relativamente à doença cerebrovascular não foi encontrada nenhuma relação.

Foi observado um aumento pouco significativo de alguns parâmetros lipídicos, como o colesterol total, VLDL e os triglicéridos, assim como se constatou que uma percentagem significativa de indivíduos com hipercolesterolemia apresentavam HS. Apesar disso, o

tratamento de HS não demonstrou ser eficaz, uma vez que houve uma redução pouco significativa no colesterol total dos indivíduos com HS.

Não foram encontradas alterações dos níveis de leptina e adinopectina em indivíduos com HS. O tratamento dos indivíduos com HS levou a um aumento dos níveis de adinopectina e diminuição dos com leptina mas não houve alterações no tecido adiposo total. Assim, podemos concluir que não foi encontrada uma relação entre o HS e as adipocinas adinopectina e leptina.

As alterações ocorridas a nível da coagulação/fibrinólise nos indivíduos com HS é controversa porque diferentes estudos demonstraram resultados díspares.

6. Hipertiroidismo e Tireotoxicose

A tireotoxicose é uma patologia que resulta da exposição dos tecidos a níveis elevados de hormonas tiroideias, sendo que na maioria dos casos ocorre devido a hiperatividade da glândula tiróide, denominada hipertiroidismo, podendo também ocorrer devido à ingestão excessiva de T4 e T3 ou pela sua secreção hormonal excessiva por tecidos ectópicos. (44) As causas mais comuns de hipertiroidismo são doença de Graves (bócio tóxico difuso), doença de Plummer (adenoma tóxico) e o bócio multinodular difuso. ⁴²

Os termos hipertiroidismo e tireotoxicose são muitas vezes utilizados para referir a uma patologia comum, mas na realidade as duas têm significado diferentes. O aumento da ingestão da hormona tiroideia e tireoidite aguda podem causar tireotoxicose ao contrário do hipertiroidismo que se deve a produção aumentada da hormona tiroideia. ⁴²

Os sintomas mais comuns presentes no hipertiroidismo são o nervosismo, a ansiedade, hiperatividade, intolerância ao calor, aumento da transpiração e palpitações. Os sinais mais comuns são taquicardia, hipertensão sistólica, pele quente e húmida, tremor das mãos, fraqueza muscular, perda peso apesar do aumento do apetite e oligomenorreia. ⁴² Nos pacientes com mais de 60 anos existe um predomínio das manifestações cardíacas e miopáticas. ¹³

Cerca de 85% dos pacientes com hipertiroidismo apresentam uma diminuição do peso corporal que ocorre apesar de haver um aumento do apetite em 65% dos pacientes. ⁴³

Para o diagnóstico de hipertiroidismo é necessário medir os níveis da hormona TSH, já que se os níveis de TSH estiverem normais poderemos excluir hipertiroidismo. Quando os níveis de TSH estiverem diminuídos, é indispensável a medição de T4 livre. Se estes valores estiverem aumentados temos o diagnóstico de hipertiroidismo mas se estes estiverem normais é necessário a medição dos níveis de T3. Após a medição dos níveis de T3 se estivermos perante um aumento temos o diagnóstico de hipertiroidismo mas se estivermos perante níveis normais de T3 temos o diagnóstico de hipertiroidismo subclínico. ⁴² A presença de uma diminuição da TSH com sinais oculares estabelece o diagnóstico de Doença de Graves. ¹³

Se após a medição dos níveis de TSH, T4 e T3 e exame físico não conseguirmos esclarecer a etiologia da tireotoxicose poderemos recorrer à cintigrafia. A doença de Graves na cintigrafia apresenta-se com um aumento difuso de ambos os lóbulos da tiróide, com captação uniforme do isótopo e elevada captação do iodo reativo. Na doença de Plummer iremos ter captação leve a moderadamente aumentada do iodo radioativo. ⁴²

6.1 Hipertiroidismo/Tireotoxicose e AVC

Um estudo, *Influence of Thyroid Status on Serum Immunoreactive Leptin Levels*³² analisou a influência que as hormonas tiroideias têm sobre os níveis de leptina. Neste estudo participaram 32 pacientes, 16 com hipotiroidismo auto imune e 16 com hipertiroidismo (12 mulheres e 4 homens), sendo analisados os níveis de leptina antes e após terapêutica com metimazol nos participantes com hipertiroidismo, quando houve a normalização da função tiroideia. Não mencionam quantos participantes houve no grupo de controlo, mas foram selecionado com base na idade, sexo e IMC dos participantes com alteração da função tiroideia. O grupo controlo não possuía patologia conhecida mas tinham excesso de peso. Não foram observadas alterações nos níveis de leptina nos indivíduos com hipertiroidismo.

O estudo, *Alterations in coagulation and fibrinolysis after levothyroxine exposure in healthy volunteers*⁴⁴, teve como objetivo analisar se o aumento das hormonas tiroideias, através da toma de doses supra-fisiológicas de levotiroxina, levaria à ativação da coagulação e inibição da fibrinólise em participantes previamente saudáveis. Este estudo foi realizado em dois estágios por razões de segurança, estudo A e estudo B. No estudo A participaram 16 indivíduos, 9 homens e 7 mulheres, entre os 25-39 anos. Neste primeiro estágio do estudo foi dado 0,3mg de levotiroxina por dia. Após a comprovação de que esta dose era segura, os participantes foram convidados a participar na segunda parte do estágio. No estudo B participaram 12 indivíduos, 6 homens e 6 mulheres com idades compreendidas entre os 26 e os 40 anos. A estes participantes foi dada uma dose de 0,45mg de levotiroxina a quem tinha peso <80kg, que no total correspondeu a 9 participantes e aos restantes 3 participantes, com um peso >80kg, foi dada uma dose de 0,6mg de levotiroxina. Os participantes que tomaram uma dose de levotiroxina de 0,3mg tiveram apenas um aumento moderado dos níveis de T3. Houve aumento dos níveis de FvW, FVIII, FIX, FX, fibrinogénio, PAI-1, PTTa mas apenas o FvW deteve aumentos significativos. Todos os participantes do estudo B tornaram-se hipertiróides, sendo que os níveis de FvW, FVIII, FIX, FX, FG, PAI-1 detiveram aumentos significativos, Neste indivíduos foi observado uma diminuição do PTTa. A conclusão retirada deste estudo é a que o aumento dos níveis de hormonas tiroideias em indivíduos previamente saudáveis aumentam os níveis de FvW, FVIII, FIX, FX e PAI-1, o que irá provocar uma diminuição do PTTa, sendo que houve aumentos mais significativos no FvW e PAI-1.

Através de uma abordagem diferente do trabalho previamente analisado, um estudo, *Blood coagulation and fibrinolysis in patients with hyperthyroidism*⁴⁵, investigou a relação entre as hormonas tiroideias e parâmetros hemostáticos em indivíduos hipertiróides. Neste estudo foram avaliados 41 participantes com níveis aumentados de hormonas tiroideias, 12 homens e 29 mulheres com uma idade média de 44,5anos, sendo que 20 participantes tinham doença de Graves e 21 com bócio multinodular e 20 eutiróides que corresponderam ao grupo de controlo. Os indivíduos com hipertiroidismo tinham níveis significativamente aumentados de ATIII, FG, FIX, FvW e PAI-1, quando comparados com o grupo controlo, enquanto os níveis

de FX e t-PA apresentavam-se diminuídos. A proteína C e proteína S não estavam alterados. Foi verificado que os níveis de T4 livre estavam correlacionados com a atividade do FVIII. Não foi encontrada uma relação entre os níveis de TSH e os parâmetros de coagulação. Os parâmetros analisados foram semelhantes tanto na doença de Graves como no bócio multinodular. O PT e PTTa não foram diferentes entre o grupo controlo e o grupo com aumento das hormonas tiroideias. A conclusão retirada deste estudo foi a de que os indivíduos hipertíroides poderão apresentar disfunção endotelial e diminuição da atividade fibrinolítica, o que poderá provocar um aumento do risco de tromboembolismo.

Um estudo italiano, *Hyperthyroidism is associated with shortened PTTa and increased fibrinogen values in a general population of unselected outpatients*⁴⁶, durante 2 anos, 2006 a2008, analisou amostras de sangue provenientes de 1329 indivíduos com mais de 15 anos que realizaram análises clínicas a pedido do médico de família. O processo clínico dos participantes foi analisado, e aqueles que tomavam medicação que pudesse alterar os parâmetros de coagulação foram excluídos do estudo. A prevalência de hipertíroidismo na população analisada foi de 4% ou seja 54 participantes, dos quais 36 eram mulheres e 18 homens. Os participantes com hipertíroidismo apresentavam uma diminuição do PTTa com um aumento do FG quando comparados com os participantes eutiroides. Este estudo concluiu que o hipertíroidismo poderá estar associado a um estado de hipercoagulabilidade devido a uma diminuição do PTTa e aumento dos níveis de fibrinogénio.

Tabela 3 Alterações dos parâmetros de coagulação em indivíduos com hipertíroidismo.

		FvW	FG	FVIII	FIX	FX	PAI-1	t-PA	PTTa
Artigo 44	0.3 mg	↑							
	0.45 ou 0.6 mg	↑ 24%	↑ 17%	↑ 19%	↑ 14%	↑ 7%	↑ 116%		↓
Artigo 45		↑	↑		↑	↓	↑	↓	SA
Artigo 46			↑						↓

FG- fibrinogénio; FvW- fator von Willebrand; FVIII- fator VIII; FIX - fator IX; FX - fator X; PAI-1 - Inibidor do ativador de plaminogénio 1; t-PA - Ativador do Plasminogénio Tecidual ; PTTa - tempo parcial de tromboplastina ativado; SA- sem alterações

No tromboembolismo venoso ocorre o desenvolvimento de um trombo venoso que irá fragmentar-se ou soltar-se na sua totalidade e viajar pela circulação sanguínea podendo-se alojar em diferentes zonas, tais como os pulmões ou o cérebro. As suas manifestações mais comuns são o tromboembolismo venoso profundo e o embolismo pulmonar.⁴⁷ O TV é uma causa importante de mortalidade e morbilidade, com uma incidência de 1 a 2 por 1000 pessoas-ano.⁴⁸

Foi investigado a relação entre o risco de TV e os níveis de hormonas tiroideias no estudo *increasing levels of free thyroxine as a risk factor for a first venous thrombosis*⁴⁹. Foram utilizados os dados existentes de um estudo sobre a trombose venosa das extremidades inferiores conduzido durante setembro de 1999 e agosto de 2006 pelo *Academic Medical Center*, Amesterdão. Participaram 190 indivíduos com TV sendo que 80 eram homens e 110 mulheres, com uma idade média de 57 anos, e 379 controlos sendo que 160 eram homens e 219 mulheres, com uma idade média de 56 anos. Dos participantes com TV, 155 apresentavam TVP (6%) e 23 com tromboflebite das extremidades inferiores. Foram analisados os níveis de T4, T3 e TSH. Como os níveis de T3 foram apenas analisados após a medição de T4 e TSH, estes apenas estavam disponíveis para análise em 186 casos e 375 controlos. Do total dos 186 casos de TV, 3 pacientes apresentavam elevação dos níveis de hormonas tiroideias que eram consistentes com hipertiroidismo primário, ou seja 1,6% dos indivíduos com TV e 1,9% dos indivíduos com TVP), sendo que nenhum caso de hipertiroidismo foi encontrado entre os indivíduos que participaram no grupo de controlo. Os níveis de T4 estavam relacionados com o aumento do risco de TV assim como o aumento dos níveis de T3. Não foi encontrada uma associação entre os níveis de TSH e o risco de TV.

O estudo *Increased levels of free thyroxine and risk of venous thrombosis in a large population*⁵⁰ tentou determinar se os níveis elevados de hormonas tiroideias estão associados com um aumento do risco de TV. Foram analisados os dados provenientes do segundo *Nord-Trondelag Health Study cohort* realizado entre agosto de 1995 e junho de 1997, no qual participaram 94140 indivíduos com ≥ 20 anos. Até janeiro de 2002 foi investigado quais os participantes que foram diagnosticados com TV. Um total de 515 indivíduos tiveram TV, 44,3% eram homens e 55,7% mulheres, com uma idade média de 70 anos. Posteriormente foram selecionados 1476 indivíduos, como grupo-controlo a partir do estudo anterior, sendo que 45,8% eram homens e 54,2% mulheres, com uma idade média semelhante ao grupo com TV, ou seja 70 anos. Dos indivíduos diagnosticados com TV, 63,3% tiveram um TVP, 30,1% um embolismo pulmonar e 6,6% tiveram TVP e embolismo. Apenas puderam ser analisados 446 dos casos de TV porque os restantes não tinham sangue suficiente para análise. Foi observado que os participantes com níveis mais elevados de FT4 têm um maior risco de TV, concluindo assim que níveis elevados de FT4 constituí um forte fator de risco para TV na população analisada. Não foi encontrada uma relação entre o risco de TV e os níveis de TSH.

Um estudo tailandês *Hyperthyroidism and Risk of Ischemic Stroke in Young Adults*⁵¹ analisou o risco de AVC isquémico entre os pacientes com idades compreendidas entre os 18 e os 44 anos, durante 1998 e 2001. Os dados analisados neste estudo são provenientes de uma base de dados, *Longitudinal Health Insurance Database*. Foram incluídos 3176 indivíduos com hipertiroidismo com uma idade média de 32,1 anos e 25 408 indivíduos sem patologia tiroideia como grupo-controlo com uma idade média de 32,3 anos, sendo que em ambos os grupos os indivíduos tinham entre 18 e 45 anos. Cada indivíduo foi seguido durante 5 anos. Do total de 28 584 indivíduos, 198 tiveram um AVC isquémico, 31 com hipertiroidismo (1% dos

indivíduos com hipertiroidismo) e 167 do grupo-controlo (0,6% dos indivíduos sem patologia tiroideia). Foi constatado que os indivíduos com hipertiroidismo têm uma taxa de sobrevivência a 5 anos após AVC inferior aos indivíduos do grupo controlo. Este estudo verificou uma relação entre o hipertiroidismo e o aumento do risco de AVC isquémico em jovens adultos.

Outro estudo tailandês, *Better adherence to antithyroid drug is associated with decreased risk of stroke in hyperthyroidism patients*⁵² analisou 36 510 indivíduos recentemente diagnosticados com hipertiroidismo com uma idade média de 39,68 anos, durante 2003-2006 através da *National Health Insurance Research database*. Os intervenientes neste estudo foram seguidos durante 5 anos. A maioria dos participantes eram mulheres, 73,90%. Os participantes foram divididos em 2 grupos, 24 810 participantes com idade <45 anos e 11 700 com idade >45anos. Um total de 268 indivíduos com hipertiroidismo tiveram um AVC isquémico, sendo que 52 tinham <45anos (0,21% do grupo com <45 anos) e 216 >45 anos (1,85% do grupo com >45anos). A incidência de casos de AVC isquémico foi mais elevado entre os participantes com hipertiroidismo e FA. Este estudo concluiu que os indivíduos com uma boa adesão à terapêutica farmacológica tinham um risco inferior de AVC quando comparados aos com má adesão. Esta diminuição do risco ocorreu tanto no grupo <45 anos como no grupo >45 anos.

Na maioria dos estudos analisados os indivíduos com hipertiroidismo apresentaram um aumento dos níveis do FvW, FVIII, FIX, FX, PAI-1 e FG o que irá provocar um estado de hipercoagulabilidade. Foi evidenciada uma relação entre os níveis de T4 e os níveis do FVIII, não sendo encontrada uma relação entre os níveis de TSH e alteração dos parâmetros de coagulação.

Analisando os dados relativamente PT e PTTa encontramos resultados contraditórios. Enquanto um estudo encontrou uma diminuição do PT e PTTa, num outro estudo estes parâmetros não apresentaram alterações.

O risco de TV está aumentado nos indivíduos com hipotiroidismo sendo verificado que estes indivíduos têm uma menor taxa de sobrevivência 5 anos após AVC mas se houver cumprimento da terapêutica o risco de AVC irá diminuir. Foi encontrada uma relação entre indivíduos jovens com hipertiroidismo e o aumento do risco de AVC isquémico.

Os níveis de T4 e T3 relacionam-se com o aumento do risco de TV mas não foi encontrada uma relação entre os níveis de TSH e TV.

7. Conclusão

O AVC é caracterizado por um *deficit* neurológico devido a uma lesão focal aguda no sistema nervoso central, de causa hemorrágica ou isquêmica, que ocorre devido ao não suprimento das necessidades metabólicas do tecido nervoso. Este é uma das principais causas que contribuem para a morbidade e mortalidade mundialmente.

O hipotireoidismo tem sido associado a aterosclerose aórtica, ao desenvolvimento de fatores de risco cardiovasculares tais como aumento dos níveis de LDL e hipertensão arterial, disfunção endotelial, aumento dos níveis de homocisteína, aumento da PCR e anormalidades na coagulação. Todas estas alterações provocadas pelo hipotireoidismo irão aumentar o risco de AVC, daí a importância de analisar a existência de uma associação entre estas duas patologias.

Foi encontrada uma relação entre o aumento dos níveis de TSH e o aumento dos níveis de colesterol. Além do colesterol, também podemos encontrar uma relação entre o hipotireoidismo e o aumento dos níveis de LDL e triglicéridos, relações também demonstradas em outros estudos realizados.⁵³⁻⁵⁶ O aumento dos níveis de colesterol contribui para o desenvolvimento de aterosclerose, fator este que contribui para o aumento de risco de AVC embólico.

O tecido adiposo regula o armazenamento dos lípidos através da secreção de adipocinas, como a leptina e a adipopectina. A relação entre adipocinas e o hipotireoidismo é controversa porque se por um lado alguns estudos demonstraram uma relação entre estes dois fatores⁵⁷⁻⁵⁹, outros estudos não encontraram uma relação entre os dois^{60,61}.

A alteração dos parâmetros lipídicos assim como da regulação do tecido adiposo são um fatores de risco comprovados para o desenvolvimento silencioso da aterosclerose. O aumento do colesterol na corrente sanguínea irá fazer com que algum desse colesterol penetre nos vasos sanguíneos, principalmente o LDL, levando a uma inflamação crônica da placa pelo recrutamento de leucócitos que, com o avançar do tempo, irá fragilizar a placa ateromatosa que poderá soltar-se ou degradar-se provocando um AVC embólico.

Foi observado que os indivíduos com hipotireoidismo têm níveis aumentados de homocisteína, sendo este um fator de risco cardiovascular^{62,63}. Os valores de homocisteína diminuem, voltando a níveis normais após o tratamento com levotiroxina.⁶⁴⁻⁶⁶

Níveis elevados de homocisteína aumentam o risco da formação de trombos, enfarte e AVC, logo o aumento dos seus níveis em indivíduos com hipotireoidismo aumenta o risco de AVC embólico.

O hipotireoidismo irá provocar anormalidades da coagulação, sendo possível observar diminuição dos fatores FVIII, FvW, FX e aumento dos níveis de fibrinogênio⁶⁷⁻⁶⁹. As alterações

de diferentes fatores que atuam na coagulação iram provocar anormalidades nos parâmetros laboratoriais que irão avaliar a coagulação. Os indivíduos hipotiroideus irão apresentar aumento do tempo de coagulação, do PT (avaliação da via extrínseca e comum da coagulação), do aPTT (avaliação da via intrínseca e comum da coagulação) do tempo de hemorragia e do tempo de coagulação. São vários os fatores de coagulação alterados no hipotiroidismo.

A diminuição dos fatores de coagulação FVIII e FX irá provocar um aumento do PT e aPTT dificultando a formação do trombo de fibrina, sendo mais complicado o controlo da hemorragia, o que leva a uma maior suscetibilidade à ocorrência de AVC hemorrágico. A diminuição deste fatores irá diminuir a conversão de fibrinogénio em fibrina aumentando a sua concentração nos indivíduos com hipotiroidismo. O FvW irá mediar a adesão plaquetar ao endotélio lesado e liga-se ao FVIII impedindo a sua degradação. Nos indivíduos com hipotiroidismo foi demonstrado que os seus níveis estão diminuídos, o que irá provocar um aumento do risco de hemorragia que irá provocar um aumento do risco de desenvolvimento do AVC hemorrágico.

Os diferentes parâmetros analisados apontaram para um aumento do risco de AVC embólico e AVC hemorrágico em indivíduos com hipotiroidismo.

Alguns estudos não encontraram uma relação entre o HS e a hiperhomocisteinémia, razão esta que foi demonstrada na maioria dos estudos em relação ao hipotiroidismo.^{70,71}

É controverso se existe uma relação entre a alteração dos parâmetros lipídicos e o HS, alguns estudos encontraram uma associação positiva⁷² enquanto outros não encontraram uma relação entre estes dois parâmetros^{73,74}.

Foram vários os estudos que encontraram uma relação entre o HS e a alteração dos parâmetros da coagulação⁷⁵⁻⁷⁷ mas é necessário ter presente que estas alterações não são tão significativas como as encontradas no hipotiroidismo. Apesar desta relação positiva entre o HS e anormalidades da coagulação, os estudos mencionados neste trabalho demonstraram resultados contraditórios. O papel das anormalidades plaquetares em indivíduos com HS ainda não está bem elucidado sendo também um tema pouco investigado. É necessário mais investigação sobre esta temática para podermos sabermos se realmente ocorre anormalidades na coagulação em indivíduos com HS e se estas são significativas o suficiente para causar patologia.

Muitos estudos determinaram uma alteração dos fatores de coagulação assim como alteração dos seus testes mas mais estudos são necessários para elucidar esta relação e descobrir a razão para estas alterações.

Os indivíduos com HS apresentarem alterações em vários parâmetros importantes para o cálculo do risco de AVC, mas estas não são suficientemente significativas para que o risco total de AVC esteja suficientemente aumentado.

Os indivíduos com hipertiroidismo apresentaram anormalidades nos parâmetros de coagulação ^{78,79} na maioria dos estudos mas alguns dos parâmetros não se encontraram alterados, tais como o PT, aPTT, proteína C e proteína S ^{77,80}. Estes parâmetros irão normalizar após tratamento do hipertiroidismo ⁸¹⁻⁸³. Foi encontrada uma relação entre os níveis de T4 e o fator VIII. Nos indivíduos com hipertiroidismo houve um aumento de diferentes fatores presentes na cascata de coagulação (FVIII, FIX, FX, FvW) o que irá levar a um estado de hipercoagulação, aumentando o risco de formação de trombos e consequentemente o aumento do risco de AVC trombótico.

O hipertiroidismo aparenta ser um fator de risco para o TV ⁸⁴⁻⁸⁷, apesar de haver estudos que não encontraram uma relação significativa ⁸⁸. Níveis elevados de T4 e T3 foram associados ao aumento do risco de TV. Jovens adultos com hipertiroidismo apresentaram um aumento do risco de AVC isquémico sendo que poderá haver diminuição deste risco com o cumprimento da terapêutica.

Apesar de diversos estudos terem verificado que o hipertiroidismo é um fator de risco para o TV mais estudos são necessários para a sua confirmação pois a maioria dos estudos não engloba uma amostra significativa para estabelecer uma relação.

O hipertiroidismo está associado a um aumento do risco de AVC trombótico e AVC isquémico.

O objectivo deste trabalho foi alcançado pois foi encontrada uma relação entre o hipotiroidismo e o hipertiroidismo e o AVC. Relativamente ao hipotiroidismo subclínico mais estudos são necessários para sabermos se realmente existe uma relação com o AVC.

8. Bibliografia

1. Rabadão T. Factores de risco associados a Doença Cerebrovascular Aguda em adultos Jovens. 2014.
2. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, et al. An updated definition of stroke for the 21st century: A statement for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association. *Stroke*. 2013;44(7):2064-2089. doi:10.1161/STR.0b013e318296aeca.
3. Béjot Y, Daubail B, Giroud M. Epidemiology of stroke and transient ischemic attacks: Current knowledge and perspectives. *Rev Neurol (Paris)*. 2015;172(1):59-68. doi:10.1016/j.neurol.2015.07.013.
4. Correia AFF. O que é o Acidente vascular cerebral (AVC). Programa Havard Medical School Portugal. <https://hmsportugal.wordpress.com/2012/03/28/590/#more-590>. Published 2012. Accessed March 24, 2016.
5. Anderson P. New Stroke Stats Released. *Medscape Med News*. 2015. <http://www.medscape.com/viewarticle/847700>.
6. Rui Ferreira, Rui Neves, Vanessa Rodrigues, Paulo Nogueira, Andreia Silva MR. *Doenças Cérebro-Cardiovasculares Em Números Portugal*. 1st ed. Lisboa: Direcção Geral da Saúde; 2014.
7. WHO Mortality Database. WHO. <http://apps.who.int/healthinfo/statistics/mortality/whodpms/>. Published 2015.
8. Judith Mackay GAM. *The Atlas of Heart Disease and Stroke*. (Ann H, ed.). Centers for Disease Control and Prevention, World Health Organization; 2004. http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/cvd_atlas_03_risk_factors.pdf?ua=1.
9. Edward C Jauch, MD, MS, FAHA F. Ischemic Stroke. Medscape. <http://emedicine.medscape.com/article/1916852-overview>. Published 2015. Accessed March 29, 2016.
10. Feigin VL, Lawes CMM, Bennett DA, Anderson CS. Stroke epidemiology: A review of population-based studies of incidence, prevalence, and case-fatality in the late 20th century. *Lancet Neurol*. 2003;2(1):43-53. doi:10.1016/S1474-4422(03)00266-7.
11. Longo, Dan . Fauci , Anthony . Kasper , Dennis . Hauser S. JLLJ. *Harrison Principios de Medicina Interna*. Vol 1. 18th ed. Mc Graw Hill; 2013. doi:10.4321/S0212-71992005000300002.
12. Donnan GA, Fisher M, Macleod M, Davis SM. Stroke. *Lancet*. 2008;371(9624):1612-1623.

doi:10.1016/S0140-6736(08)60694-7.

13. Francis Greenspan DG. *Endocrinologia Basica E Clínica*. 7th ed. Mc Graw-Hill; 2006.
14. Douglas S Ross M. Disorders that cause hypothyroidism. UpToDate. http://www.uptodate.com/contents/disorders-that-cause-hypothyroidism?source=search_result&search=hypothyroidism&selectedTitle=5-150#subscribeMessage. Published 2014. Accessed April 5, 2016.
15. Kanaya AM, Harris F, Volpato S, Pérez-Stable EJ, Harris T, Bauer DC. Association between thyroid dysfunction and total cholesterol level in an older biracial population: the health, aging and body composition study. *Arch Intern Med*. 2002;162(7):773-779.
16. Tanis BC, Westendorp GJ, Smelt HM. Effect of thyroid substitution on hypercholesterolaemia in patients with subclinical hypothyroidism: a reanalysis of intervention studies. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1996;44(6):643-649. doi:10.1046/j.1365-2265.1996.739560.x.
17. Philip R Orlander GTG. Hypothyroidism. Medscape. <http://emedicine.medscape.com/article/122393-overview>. Published 2015. Accessed April 5, 2016.
18. Douglas S Ross M. Diagnosis of and screening for hypothyroidism in nonpregnant adults. UpToDate. http://www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-and-screening-for-hypothyroidism-in-nonpregnant-adults?source=search_result&search=hypothyroidism&selectedTitle=1-150. Published 2015. Accessed April 6, 2016.
19. Cappola AR, Ladenson PW. Hypothyroidism and atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(6):2438-2444. doi:10.1210/jc.2003-030398.
20. Giannattasio C, Rivolta MR, Failla M, Mangoni a a, Stella ML, Mancina G. Large and medium sized artery abnormalities in untreated and treated hypothyroidism. *Eur Heart J*. 1997;18(9):1492-1498. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9458457>.
21. Ichiki T. Thyroid hormone and atherosclerosis. *Vascul Pharmacol*. 2010;52(3-4):151-156. doi:10.1016/j.vph.2009.09.004.
22. Morris MS, Bostom AG, Jacques PF, Selhub J, Rosenberg IH. Hyperhomocysteinemia and hypercholesterolemia associated with hypothyroidism in the third US National Health and Nutrition Examination Survey. *Atherosclerosis*. 2001;155(1):195-200. doi:10.1016/S0021-9150(00)00537-2.
23. Lien EA, Nedrebø BG, Varhaug JE, Nygård O, Aakvaag A, Ueland PM. Plasma total homocysteine levels during short-term iatrogenic hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(3):1049-1053. doi:10.1210/jc.85.3.1049.

24. Yang M-H, Yang F-Y, Lee D-D. Thyroid disease as a risk factor for cerebrovascular disease. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2015;24(5):912-920. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.11.032.
25. Lopes M. Estudo da prevalência e do valor prognóstico da disfunção tiroideia em pacientes com Acidente Vascular Cerebral. 2014.
26. Dörr M, Robinson DM, Wallaschofski H, et al. Low serum thyrotropin is associated with high plasma fibrinogen. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(2):530-534. doi:10.1210/jc.2005-1786.
27. Gullu S, Sav H, Kamel N. Effects of levothyroxine treatment on biochemical and hemostasis parameters in patients with hypothyroidism. *Eur J Endocrinol*. 2005;152(3):355-361. doi:10.1530/eje.1.01857.
28. Myrup B, Bregengård C, Faber J. Primary haemostasis in thyroid disease. *J Intern Med*. 1995;238(1):59-63. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7541829>.
29. Scherer PE. Adipose tissue: From lipid storage compartment to endocrine organ. *Diabetes*. 2006;55(6):1537-1545. doi:10.2337/db06-0263.
30. Lago F, Dieguez C, Gómez-Reino J, Gualillo O. The emerging role of adipokines as mediators of inflammation and immune responses. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2007;18(3-4):313-325. doi:10.1016/j.cytogfr.2007.04.007.
31. Corbetta S, Englaro P, Giambona S, Persani L, Blum WF, Beck-Peccoz P. Lack of effects of circulating thyroid hormone levels on serum leptin concentrations. *Eur J Endocrinol*. 1997;137(6):659-663. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9437233>.
32. Valcavi R, Zini M, Peino R, Casanueva FF, Dieguez C. Influence of thyroid status on serum immunoreactive leptin levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82(5):1632-1634. doi:10.1210/jcem.82.5.3954.
33. Kahaly GJ. Cardiovascular and atherogenic aspects of subclinical hypothyroidism. *Thyroid*. 2000;10(8):665-679. doi:10.1089/10507250050137743.
34. Franklyn JA. The Thyroid - Too much and too little across the ages. the consequences of subclinical thyroid dysfunction. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013;78(1):1-8. doi:10.1111/cen.12011.
35. Imaizumi M, Akahoshi M, Ichimaru S, et al. Risk for ischemic heart disease and all-cause mortality in subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(7):3365-3370. doi:10.1210/jc.2003-031089.
36. Cappola AR, Fried LP, Arnold AM, et al. Thyroid status, cardiovascular risk, and mortality in older adults. *Jama*. 2006;295(9):1033-1041. doi:10.1001/jama.295.9.1033.

37. Laway BA, War FA, Shah S, Misgar RA, Kotwal SK. Alteration of lipid parameters in patients with subclinical hypothyroidism. *Int J Endocrinol Metab.* 2014;12(3):10-13. doi:10.5812/ijem.17496.
38. Okan Yildiz B, Yazgan Aksoy D, Harmanci A, et al. Effects of L-thyroxine therapy on circulating leptin and adiponectin levels in subclinical hypothyroidism: A prospective study. *Arch Med Res.* 2013;44(4):317-320. doi:10.1016/j.arcmed.2013.04.010.
39. Erem C. Blood coagulation, fibrinolytic activity and lipid profile in subclinical thyroid disease: Subclinical hyperthyroidism increases plasma factor X activity. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006;64(3):323-329. doi:10.1111/j.1365-2265.2006.02464.x.
40. Erkan Coban, Gokhan Yazicioglu MO. Platelet activation in subjects with subclinical hypothyroidism. *Med Sci Monit.* 2007;13(4):211-215.
41. Sibel Guldiken, Muzaffer Demir, Burhan Turgut, Betul Ugur Altun EA. Global Fibrinolytic Capacity in Patients with Subclinical Hypothyroidism. *Endocr J.* 2005;52(3):363-367.
42. Stephanie L Lee RK. Hyperthyroidism. Medscape. <http://emedicine.medscape.com/article/121865-overview>. Published 2015. Accessed June 6, 2016.
43. Fallis A. *WILLIAMS Textbook of ENDOCRINOLOGY*. 13th ed. Elsevier; 2016. doi:10.1017/CBO9781107415324.004.
44. Van Zaane B, Squizzato A, Debeij J, et al. Alterations in coagulation and fibrinolysis after levothyroxine exposure in healthy volunteers: A controlled randomized crossover study. *J Thromb Haemost.* 2011;9(9):1816-1824. doi:10.1111/j.1538-7836.2011.04430.x.
45. C, Erem, Ersoz HO, Karti SS, Ukinç K, Hacıhasanoglu A, Değer O TM. Blood coagulation and fibrinolysis in patients with hyperthyroidism. *J Endocrinol Invest.* 2002;25(4):345-350. doi:10.1007/BF03344016.
46. Lippi G, Franchini M, Targher G, et al. Hyperthyroidism is associated with shortened APTT and increased fibrinogen values in a general population of unselected outpatients. *J Thromb Thrombolysis.* 2009;28(3):362-365. doi:10.1007/s11239-008-0269-z.
47. Kaushal Patel; Barry E. Deep Venous Thrombosis. Medscape. <http://emedicine.medscape.com/article/1911303-overview>. Published 2016. Accessed April 10, 2016.
48. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-

- based study. *Arch Intern Med.* 1998;158(6):585-593. doi:10.1067/mva.2001.113308.
49. Zaane B Van, Squizzato A, Huijgen R, et al. Increasing levels of free thyroxine as a risk factor for a first venous thrombosis : a case-control study. *Thyroid.* 2010;115(22):4344-4349. doi:10.1182/blood-2009-11-253724.The.
50. Debeij J, Dekkers OM, Asvold BO, et al. Increased levels of free thyroxine and risk of venous thrombosis in a large population-based prospective study. *J Thromb Haemost.* 2012;10(8):1539-1546. doi:10.1111/j.1538-7836.2012.04818.x.
51. Sheu J-J, Kang J-H, Lin H-C, Lin H-C. Hyperthyroidism and Risk of Ischemic Stroke in Young Adults. *Stroke.* 2010;41(5):961-966. doi:10.1161/STROKEAHA.109.577742.
52. Tsai MS, Chuang PY, Huang CH, et al. Better adherence to antithyroid drug is associated with decreased risk of stroke in hyperthyroidism patients. *Int J Clin Pract.* 2015;69(12):1473-1485. doi:10.1111/ijcp.12724.
53. O'Brien T, Dineen SF, O'Brien PC, Palumbo PJ. Hyperlipidemia in patients with primary and secondary hypothyroidism. *Mayo Clin Proc.* 1993;68(9):860-866. doi:10.1016/S0025-6196(12)60694-6.
54. Stone N. Secondary causes of hyperlipidemia. *Med Clin North Am.* 1994;78(1):117-141.
55. Chait A, Bierman EL, Albers JJ. Regulatory role of triiodothyronine in the degradation of low density lipoprotein by cultured human skin fibroblasts. *J Clin Endocrinol Metab.* 1979;48(5):887-889. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/219014>.
56. Staels B, Van Tol A, Chan L, Will H, Verhoeven G, Auwerx J. Alterations in thyroid status modulate apolipoprotein, hepatic triglyceride lipase, and low density lipoprotein receptor in rats. *Endocrinology.* 1990;127(3):1144-1152.
57. Lin SY, Huang SC, Sheu WHH. Circulating adiponectin concentrations were related to free thyroxine levels in thyroid cancer patients after thyroid hormone withdrawal. *Metabolism.* 2010;59(2):195-199. doi:10.1016/j.metabol.2009.06.032.
58. José I. Botella-Carretero, Francisco Alvarez-Blasco, José Sancho and DHFE-M. Effects of Thyroid Hormones on Serum Levels of Adipokines as Studied in Patients with Differentiated Thyroid Carcinoma During Thyroxine Withdrawal. *Thyroid J Progr.* 2006;16(4):397-402. doi:10.1089/thy.2006.16.397.
59. Iglesias P, Alvarez Fidalgo P, Codoceo R, Díez JJ. Serum concentrations of adipocytokines in patients with hyperthyroidism and hypothyroidism before and after control of thyroid function. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2003;59(5):621-629. doi:10.1046/j.1365-2265.2003.01897.x.
60. Sreenan S, Caro JF, Refetoff S. Thyroid dysfunction is not associated with alterations in serum leptin levels. *Thyroid.* 1997;7(3):407-409.

61. Nogueira C, Souza LL, Cabanelas A, Oliveira KJ, Pazos-Moura CC. Effect of experimental hypo- and hyperthyroidism on serum adiponectin. *Metabolism*. 2007;56(1):6-11. doi:10.1016/j.metabol.2006.08.015.
62. Christ-Crain M, Meier C, Guglielmetti M, et al. Elevated C-reactive protein and homocysteine values: Cardiovascular risk factors in hypothyroidism? A cross-sectional and a double-blind, placebo-controlled trial. *Atherosclerosis*. 2003;166(2):379-386. doi:10.1016/S0021-9150(02)00372-6.
63. Nedrebo BG, Ericsson UB, Nygard O, et al. Plasma total homocysteine levels in hyperthyroid and hypothyroid patients. *Metabolism*. 1998;47(1):89-93. doi:10.1016/S0026-0495(98)90198-6.
64. Hussein WI, Green R, Jacobsen DW, Faiman C. Normalization of hyperhomocysteinemia with L-thyroxine in hypothyroidism. *Ann Intern Med*. 1999;131(5):348-351. doi:10.7326/0003-4819-131-5-199909070-00005.
65. Ruotolo G, Gareri P, Talarico F, et al. Plasma total homocysteine levels in subclinical hypothyroidism. *Thyroidol Clin Exp*. 2002;14(1-3):4-6.
66. Diekman MJM, Van Der Put NM, Blom HJ, Tijssen JGP, Wiersinga WM. Determinants of changes in plasma homocysteine in hyperthyroidism and hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001;54(2):197-204. doi:10.1046/j.1365-2265.2001.01170.x.
67. Chadarevian R, Bruckert E, Giral P TG. Relationship between thyroid hormones and fibrinogen levels. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 1999;10(8):481-486.
68. Chadarevian R, Bruckert E, Leenhardt L, Giral P, Ankri A, Turpin G. Components of the fibrinolytic system are differently altered in moderate and severe hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(2):732-737. doi:10.1210/jc.86.2.732.
69. Erem C, Kavgaci H, Ersoz HO, Hacıhasanoglu A, Ukinc K, Karti SS DO& TM. Blood coagulation and fibrinolytic activity in hypothyroidism. *Int J Clin Pract*. 2003;57(2):78-81.
70. Luboshitzky R, Aviv A, Herer P, Lavie L. Risk factors for cardiovascular disease in women with subclinical hypothyroidism. *Thyroid*. 2002;12(5):421-425. doi:10.1089/105072502760043512.
71. Robert Deicher HV. Homocysteine: A Risk Factor for Cardiovascular Disease in Subclinical Hypothyroidism? *Thyroid J Progr*. 2004;12(8):733-736. doi:10.1089/105072502760258721.
72. Paoli-Valeri M, Guzmán M, Jiménez-López V, Arias-Ferreira A, Briceño-Fernández M, Arata-Bellabarba G. Perfil lipídico aterogénico en niños con hipotiroidismo subclínico. *An Pediatría*. 2005;62(2):128-134. doi:10.1157/13071309.

73. Hueston WJ, Pearson WS. Subclinical hypothyroidism and the risk of hypercholesterolemia. *Ann Fam Med*. 2004;2(4):351-355. doi:10.1370/afm.79.
74. H. Vierhapper, A. Nardi, P. Grösser, W. Raber and AG. Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Subclinical Hypothyroidism. *Thyroid J Progr*. 2009;10(11):981-984. doi:10.1089/thy.2000.10.981.
75. Canturk Z, Cetinarlan B, Tarkun I, Canturk NZ, Ozden M, Duman C. Hemostatic System as a Risk Factor for Cardiovascular Disease in Women with Subclinical Hypothyroidism. *Thyroid*. 2003;13(10):971-977.
76. Erikci AA, Karagoz B, Ozturk A, et al. The effect of subclinical hypothyroidism on platelet parameters. *Hematology*. 2009;14(2):115-117. doi:10.1179/102453309X385124.
77. Morishita E, Hashimoto T, Asakura H, Saito M, Yamazaki M, Aoshima K, Yoshida T, Kato H MT. Increased plasma levels of free tissue factor pathway inhibitor in patients with Graves' disease. *Thromb Haemost*. 1998;79(5):919-923.
78. Akinci B, Demir T, Comlekci A, et al. Effect of levothyroxine suppression therapy on plasma thrombin activatable fibrinolysis inhibitor antigen levels in benign thyroid nodules. *Med Princ Pract*. 2010;20(1):23-28. doi:10.1159/000322074.
79. Mohamed-Ali MS AR. Coagulation profiles in hypothyroid and hyperthyroid female patients in Sudan. *Saudi Med J*. 2008;29(9):1289-1293.
80. Özcan MA, Çömlekçi A, Demirkan F, et al. Plasma levels of free tissue factor pathway inhibitor in patients with various thyroid disorders. *Thromb Res*. 2003;110(4):243-247. doi:10.1016/S0049-3848(03)00408-0.
81. Li Y, Chen H, Tan J, Wang X, Liang H SX. Impaired release of tissue plasminogen activator from the endothelium in Graves' disease - indicator of endothelial dysfunction and reduced fibrinolytic capacity. *Eur J Clin Invest*. 1998;28(12):1050-1054.
82. Liu L, Wang X, Lin Z, Wu H. Elevated plasma levels of VWF:Ag in hyperthyroidism are mediated through beta-adrenergic receptors. *Endocr Res*. 1993;19(2-3):123-133. doi:10.3109/07435809309033019.
83. Demir T, Akinci B, Comlekci A, Karaoglu O, Ozcan MA, Yener S, Yuksel F, Secil M YS. Levothyroxine (LT4) suppression treatment for benign thyroid nodules alters coagulation. *Clin Endocrinol*. 2009;71(3):446-450. doi:0.1111/j.1365-2265.2008.03497.x.
84. Kootte RS, Stuijver DJF, Dekkers OM, et al. The incidence of venous thromboembolism in patients with overt hyperthyroidism: A retrospective multicentre cohort study.

Thromb Haemost. 2012;107(3):417-422. doi:10.1160/TH11-10-0691.

85. Ramagopalan S V, Wotton CJ, Handel AE, Yeates D, Goldacre MJ. Risk of venous thromboembolism in people admitted to hospital with selected immune-mediated diseases: record-linkage study. *BMC Med.* 2011;9(1):1. doi:10.1186/1741-7015-9-1.
86. Gerdes VE BD van ZBSAHR van ZAFECBH. Increasing levels of free thyroxine as a risk factor for a first venous thrombosis: a case-control study. *Blood.* 2010;115(22):4344-4349. doi:10.1182/blood-2009-11-253724.
87. Zöller B, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Risk of pulmonary embolism in patients with autoimmune disorders: A nationwide follow-up study from Sweden. *Lancet.* 2012;379(9812):244-249. doi:10.1016/S0140-6736(11)61306-8.
88. Danescu LG, Badshah A, Danescu SC, et al. Venous thromboembolism in patients hospitalized with thyroid dysfunction. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2009;15(6):676-680. doi:10.1177/1076029609336856.