



Implicações clínicas da disfunção tiroideia na insuficiência cardíaca

Sara Leal Fernandes

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

Orientador: Prof. Doutora Elisa Cairrão Rodrigues Oliveira

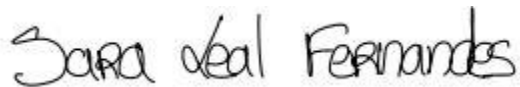
junho de 2023

Declaração de Integridade

Eu, Sara Leal Fernandes, que abaixo assino, estudante com o número de inscrição 39337 do Mestrado Integrado em Medicina da Faculdade de Ciências da Saúde, declaro ter desenvolvido o presente trabalho e elaborado o presente texto em total consonância com o **Código de Integridades da Universidade da Beira Interior**.

Mais concretamente afirmo não ter incorrido em qualquer das variedades de Fraude Académica, e que aqui declaro conhecer, que em particular atendi à exigida referenciação de frases, extratos, imagens e outras formas de trabalho intelectual, e assumindo assim na íntegra as responsabilidades da autoria.

Universidade da Beira Interior, Covilhã 28/06/2023



(assinatura conforme Cartão de Cidadão ou preferencialmente assinatura digital no documento original se naquele mesmo formato)

Dedicatória

Ao meu avô Zé, ao meu avô Manel e à minha avó Lucinda, as estrelinhas mais brilhantes do céu que estão sempre a olhar por mim. Partiram sem me verem concretizar o meu sonho de ser médica, mas nem por isso deixei de vos sentir comigo todos os dias, ao longo deste percurso. Estejam onde estiverem, esta dissertação é para vocês, espero ter-vos orgulhado.

Agradecimentos

Nada do que aqui possa escrever vai alguma vez aproximar-se da tamanha gratidão que sinto mas aqui fica uma tentativa.

Aos meus pais, por todos os esforços e sacrifícios que fizeram e sem os quais não estaria onde estou hoje. Por serem os meus maiores pilares e estarem sempre lá para mim, nos momentos bons e nos momentos maus. Por acreditarem sempre em mim, mesmo quando eu não acredito. Por nunca desistirem de mim, nem me deixarem desistir. Por serem os melhores do mundo. Tudo o que sou e o que conquistei até hoje, devo-o a vocês e não existem palavras neste mundo capazes de descrever o quão agradecida vos estou por isso.

À minha irmã, por ser desde sempre a minha melhor amiga e companheira. Por estar sempre a puxar por mim, a apoiar-me e a motivar-me. Por aturar todos os meus *breakdowns* sem nunca me deixar cair. Por nunca me abandonar e largar sempre tudo para me ajudar. Sem ti, este percurso teria sido infinitamente mais difícil de ser percorrido e, se esta tese está hoje finalizada e entregue, em muito o devo a ti.

À minha família: avó, prima Márcia, madrinha Guida e tio Paulo, por estarem sempre lá, mesmo quando eu não estou. Os nossos almoços de fim-de-semana foram muitas vezes o ponto alto das minhas semanas e uma grande fonte de alento para aquelas que se seguiam.

À Tixa, à Raqs, à Bruna e à Juli, por terem sido a minha família a 215 km de casa durante os últimos 6 anos e por terem feito da Covilhã casa também. Por todo o apoio e incentivo incondicional, principalmente nesta tão difícil e desafiante reta final. Com vocês do meu lado, tudo se tornou mais fácil e suportável. Bichotas Etéreas para a vida.

À Sofia, por ter sido uma das melhores colegas de casa que me podiam ter calhado e por todas as conversas terapêuticas partilhadas após as refeições. O 3^o esq do lote 14 vai ter sempre um lugar especial guardado no meu coração.

À Dani, por todos os conhecimentos metodológicos e tecnológicos partilhados, sem os quais esta tese não teria sido tão bem conseguida.

A todos os icbasianos, em especial à Cláudia, por toda a ajuda e companheirismo. Vocês são a prova viva que a rivalidade entre faculdades de medicina não passa de um (bio)mito.

À Prof. Doutora Elisa, por não ter desistido de mim apesar de todas as adversidades, por toda a motivação e por toda a disponibilidade que sempre mostrou para me ajudar na elaboração desta dissertação.

Resumo

Introdução: O papel da glândula tiroide na homeostasia é vital para o ótimo funcionamento do sistema cardiovascular. Sabendo que as hormonas tiroideias desempenham um impacto significativo na função cardíaca, alterações na mesma são expectáveis na presença de distúrbios tiroideus, sendo estes um fator de risco para o desenvolvimento de insuficiência cardíaca, importante problema de saúde a nível mundial

Objetivos: Esta revisão tem como objetivo principal analisar os dados bibliográficos atuais sobre o impacto e as implicações clínicas da disfunção tiroideia em doentes com insuficiência cardíaca.

Métodos: Para a elaboração desta monografia, procedeu-se à pesquisa de artigos na plataforma *PubMed* (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>), com as seguintes palavras-chave: *thyroid AND heart failure AND outcomes*.

Resultados: Foram analisados 12 artigos que abordavam a relação entre a presença de hipotiroidismo e hipertiroidismo (clínico ou subclínico) e síndrome de triiodotironina baixa e desfechos adversos em pacientes com insuficiência cardíaca (aguda ou crónica, descompensada ou não). Na generalidade, a síndrome de triiodotironina baixa e o hipotiroidismo subclínico foram associados a piores prognósticos, como maior taxa de mortalidade e rehospitalização. Relativamente aos restantes casos de hipotiroidismo e de hipertiroidismo os resultados são díspares, reportando-se tanto a presença, como a ausência de associação com eventos adversos. Um dos estudos não encontrou nenhuma relação entre o diagnóstico de patologia tiroideia e risco aumentado de morte.

Conclusão: Os estudos analisados apresentaram resultados divergentes quanto ao papel prognóstico da disfunção tiroideia na insuficiência cardíaca, pelo que são necessários mais estudos relativamente a esta problemática, de modo a esclarecer o conhecimento científico acerca deste tema e, conseqüentemente, reduzir a variabilidade dos dados publicados. Contudo, esta pesquisa permitiu concluir que níveis reduzidos de triiodotironina livre e síndrome de triiodotironina baixa são preditores de desfechos adversos, em doentes com insuficiência cardíaca, pelo que a triiodotironina livre pode desempenhar um papel útil enquanto marcador de prognóstico nestes pacientes. O hipotiroidismo subclínico, parece também associar-se a um mau prognóstico na insuficiência cardíaca.

Palavras chave

Disfunção tiroideia; Hipertiroidismo, Hipotiroidismo, Síndrome de T3 baixa, Insuficiência cardíaca; Implicações Clínicas

Abstract

Introduction: The role of the thyroid gland in homeostasis is vital for the optimal functioning of the cardiovascular system. Knowing that thyroid hormones have a significant impact on cardiac function, changes in these levels are expected in the presence of thyroid disorders, a known risk factor for the development of heart failure, which represents an important health problem worldwide.

Aims: The main objective of this review is to analyze current bibliographic data on the impact and clinical implications of thyroid dysfunction in patients with heart failure.

Methods: This work was based on the research of scientific articles on the PubMed platform (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>), with the following keywords: thyroid AND heart failure AND outcomes.

Results: This study analyzed 12 articles that addressed the relationship between adverse outcomes in patients with heart failure (acute or chronic, decompensated or not) and the presence of hypothyroidism or hyperthyroidism (clinical or subclinical) or low triiodothyronine syndrome. In general, low triiodothyronine syndrome and subclinical hypothyroidism were associated with worse prognosis, such as higher rates regarding mortality and rehospitalization. Regarding the remaining cases of hypothyroidism and hyperthyroidism, the results are mixed, reporting both the presence and absence of association with adverse events. One of the studies did not find any relationship between the diagnosis of thyroid disease and an increased risk of death.

Conclusion: The analyzed studies showed divergent results regarding the prognostic role of thyroid dysfunction in heart failure, therefore more studies are needed on this issue, in order to clarify the scientific knowledge on this topic and, consequently, reduce the variability of published data. However, this research led to the conclusion that reduced levels of free triiodothyronine and low triiodothyronine syndrome are predictors of adverse outcomes in patients with heart failure, so free triiodothyronine may play a useful role as a prognostic marker in these patients. Subclinical hypothyroidism also seems to be associated with a poor prognosis in heart failure.

Keywords

Thyroid dysfunction; Hyperthyroidism; Hypothyroidism; Low T3 syndrome; Heart failure; Outcomes

Índice

Declaração de Integridade	iii
Dedicatória.....	v
Agradecimentos	vii
Resumo	ix
Palavras chave.....	x
Abstract.....	xi
Keywords	xi
Índice	xiii
Lista de Figuras.....	xv
Lista de Tabelas	xvii
Lista de Acrónimos	xix
1. Introdução	1
1.1 Fisiologia da glândula tiroide.....	1
1.2 Hipertiroidismo	1
1.3 Hipotiroidismo.....	2
1.4 Síndrome de T3 baixa	4
1.5 Insuficiência cardíaca	4
1.6 A relação entre a tiroide e o coração	8
1.7 Objetivos do trabalho	9
2. Métodos	11
3. Resultados.....	13
3.1 Frey <i>et al.</i> (2013) (14).....	13
3.2 Perez <i>et al.</i> (2014) (15).....	14
3.3 Okayama <i>et al.</i> (2015) (16)	15
3.4 Hayashi <i>et al.</i> (2016) (17)	17
3.5 Rothberger <i>et al.</i> (2017) (18)	19
3.6 Kannan <i>et al.</i> (2018) (19).....	20

3.7 Mahal <i>et al.</i> (2018) (20)	21
3.8 Saad <i>et al.</i> (2020) (21)	23
3.9 De Matteis <i>et al.</i> (2021) (22)	24
3.10 Leite <i>et al.</i> (2021) (23)	25
3.11 Samuel <i>et al.</i> (2021) (24)	27
3.12 Udani <i>et al.</i> (2021) (25)	28
4. Discussão	31
5. Conclusão.....	37
6. Referências Bibliográficas	39

Lista de Figuras

Figura 1 - Fluxograma da recolha de artigos	11
--	----

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Definição de IC com fração de ejeção reduzida, fração de ejeção ligeiramente reduzida e fração de ejeção preservada (12).....	5
Tabela 2 - Classificação funcional da NYHA baseada na gravidade dos sintomas e na atividade física (2).....	7
Tabela 3 - Efeitos cardiovasculares no hipertiroidismo e no hipotiroidismo (11)	9

Lista de Acrónimos

BNP	Peptídeo natriurético tipo B
CORONA	<i>Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure</i>
FEVE	Fração de ejeção ventricular esquerda
fT ₃	Triiodotironina livre
fT ₄	Tiroxina livre
IC	Insuficiência cardíaca
ICD-9	<i>International Classification of Diseases 9th revision</i>
ICD-9-CM	<i>International Classification of Diseases 9th revision – Clinical Modification</i>
ICD-10	<i>International Classification of Diseases 10th revision</i>
ICFER	Insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida
ICFEmrp	Insuficiência cardíaca com fração de ejeção ligeiramente reduzida
ICFEp	Insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada
INH	<i>Interdisciplinary Network Heart Failure</i>
NT-proBNP	Porção N-terminal do propeptídeo natriurético tipo B
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
rT ₃	Triiodotironina reversa
T ₃	Triiodotironina
T ₄	Tiroxina
tT ₃	Triiodotironina total
tT ₄	Tiroxina total
TRH	Hormona libertadora de tireotrofina
TSH	Hormona estimuladora da tiroide
UCI	Unidade de Cuidados Intensivos

1. Introdução

1.1 Fisiologia da glândula tiroide

A glândula tiroide representa o maior órgão único especializado para produção de hormonas endócrinas no corpo humano (1). Consiste em dois lobos interligados por um istmo e localiza-se anteriormente à traqueia entre a cartilagem cricoide e a incisura supraesternal. A tiroide normal tem entre 12 e 20g, é altamente vascularizada e de consistência macia (2).

A hormona libertadora de tireotrofina (TRH) hipotalâmica ativa a secreção de hormona estimuladora da tiroide (TSH) na hipófise que, por sua vez, estimula a hipertrofia e hiperplasia da tiroide, a síntese e a secreção hormonal. Os níveis de ambas TRH e TSH, bem como triiodotironina (T₃) e tiroxina (T₄) são controlados por feedback negativo - níveis elevados de hormonas tiroideias, principalmente a T₃, inibem a secreção de TSH e TRH e assim vice-versa (2).

A tiroide produz 100% da T₄ plasmática e cerca de 20% da T₃ plasmática, uma vez que os restantes 80% da T₃ derivam da conversão periférica de cerca de 35% da T₄ por parte de desidases do tipo 1 e 2. A T₃ é mais potente do que a T₄, mas tem uma semivida inferior a esta, que é mais abundante. Cerca de 45% da T₄ transformam-se a nível periférico em T₃ reversa (rT₃), que apresenta reduzidos efeitos metabólicos (1).

A fração metabolicamente ativa é aquela que circula de forma livre - apenas 0,04% da T₄ e 0,4% da T₃. Por não serem hidrossolúveis as restantes hormonas ligam-se a proteínas plasmáticas como a globulina transportadora de tiroxina (transporta cerca de 70% das hormonas tiroideias), a transtirretina e a albumina (1).

As hormonas tiroideias ativam o metabolismo energético aumentando o consumo calórico, regulam o crescimento e a maturação dos tecidos e a substituição de todos os substratos, vitaminas e hormonas (1).

1.2 Hipertiroidismo

O hipertiroidismo refere-se a um aumento excessivo da produção de hormonas tiroideias na glândula tiroide. Trata-se de uma patologia comum, a prevalência global de hipertiroidismo clínico (com sintomatologia) em populações com adequado aporte de iodo é de 0,2-3%. Na Europa este parâmetro cai para 0,75%, com uma incidência

de 51 casos por 100000 habitantes, por ano. Tanto a prevalência como a incidência aumentam em áreas com défices de iodo (3).

Os sintomas mais tipicamente associados a este distúrbio consistem em nervosismo, ansiedade, insónia, palpitações, intolerância ao calor e preferência pelo frio, hipersudorese, dispneia, fadiga, fraqueza, perda de peso (apesar do aumento de apetite), diarreia, oligomenorreia (no sexo feminino), ginecomastia (no sexo masculino), entre outros (1,4). O exame físico pode revelar hiperreflexia, tremor, taquicardia, fibrilhação auricular, pele quente e húmida e bócio, por exemplo. A prevalência destes sinais e sintomas supera os 50% em casos de hipertiroidismo clínico (3).

A apresentação clínica do hipertiroidismo depende de fatores como o sexo, idade e etiologia da patologia. O hipertiroidismo é 4 a 7 vezes mais frequente no sexo feminino, quando comparado com o masculino, independentemente da causa. A idade média de apresentação situa-se entre os 20 e os 50 anos, sendo que acima dos 65 anos a sintomatologia é geralmente mais leve, com predominância de manifestações cardiovasculares e musculoesqueléticas (1,4).

A causa mais comum de hipertiroidismo, em populações iodo-suficientes, é doença de Graves. É caracterizada pela presença de anticorpos contra os recetores da TSH e conta com uma incidência de cerca de 40 casos por 100000 habitantes, por ano (5). Trata-se de uma patologia que afeta mais frequentemente mulheres, com um pico de incidência mais precoce (20 a 40 anos). Consiste em uma ou mais das seguintes características: hipertiroidismo, bócio, oftalmopatia e dermatopatia (1).

Outras etiologias de hipertiroidismo incluem bócio multinodular tóxico, adenoma tóxico solitário, tiroidite, adenoma hipofisário secretor de TSH e hipertiroidismo induzido por medicamentos, como a amiodarona (1,4).

O diagnóstico de hipertiroidismo é bioquímico. Em caso de suspeita clínica deve-se proceder ao doseamento da TSH. Valores superiores ou dentro do intervalo de referência (0,4–4,0 mU/L) excluem, salvo raras exceções, a presença de hipertiroidismo. Valores baixos de TSH motivam o pedido de doseamento da T4 livre (fT4). Se este se mostrar elevado confirma-se o diagnóstico de hipertiroidismo. Valores de fT4 normais obrigam ao doseamento da T3 livre (fT3): fT3 elevada indica toxicose por T3 e fT3 normal revela hipertiroidismo subclínico. O hipertiroidismo subclínico é assim definido por valores séricos de TSH inferiores ao normal, com fT4 e fT3 dentro do intervalo de referência (3).

1.3 Hipotiroidismo

O termo hipotireoidismo refere-se à condição patológica caracterizada pelo déficit de hormonas tiroideas (T4 e T3). Cerca de 5% da população em geral apresenta hipotireoidismo (6), sendo que a sua prevalência na Europa varia entre os 0,2 e os 5,3%. Esta prevalência é influenciada pelos níveis de iodo, sendo mais frequente em populações com consumo elevado, ou déficit severo do mesmo. O hipotireoidismo afeta mais frequentemente mulheres, com idade superior a 65 anos, de raça caucasiana, assim como indivíduos que apresentem outras doenças autoimunes, como diabetes mellitus tipo 1 (7).

As manifestações clínicas podem variar desde indivíduos assintomáticos até situações ameaçadoras de vida, como o coma mixedematoso (com alteração do estado de consciência, hipotermia, letargia progressiva, bradicardia, que pode culminar em disfunção multiorgânica). Os sintomas mais comuns incluem fadiga, sonolência, letargia, intolerância ao frio, obstipação, ganho ponderal, voz rouca, pele e cabelo seco, espesso e quebradiço, entre outros sintomas (7).

O hipotireoidismo pode ser primário, por falência tiroideia, secundário, por deficiência pituitária ou hipotalâmica, ou ainda terciário, por déficit de TRH (7). O hipotireoidismo primário é o mais frequente, mesmo apesar de mundialmente o déficit de iodo continuar a ser uma causa importante. Em regiões iodo-suficientes, a etiologia mais comum de hipotireoidismo primário é a tiroidite de Hashimoto (6). Para além destas, outras causas de hipotireoidismo primário incluem iatrogenia (após tratamento com iodo radioativo, tireoidectomia total ou parcial e radioterapia cervical), fármacos (como amiodarona, lítio, IFN- α , inibidores da tirosina cinase e antiepiléticos como o valproato), hipotireoidismo congénito e doenças infiltrativas (como amiloidose, sarcoidose, ou por infiltração de neoplasias). O hipotireoidismo secundário pode ser provocado por hipopituitarismo (tumores hipofisários, Síndrome de Sheehan ou trauma) ou a doença hipotalâmica (tumores, trauma) (7,8).

Devido à elevada variabilidade a nível sintomático e à ausência de sintomas específicos, o diagnóstico de hipotireoidismo é predominantemente bioquímico, através da determinação dos valores séricos de TSH e fT4. O hipotireoidismo primário clínico define-se como concentrações séricas de TSH acima do limite superior de referência (intervalo de referência 0,4–4,0 mIU/L) e concentrações de hormonas tiroideas inferiores ao limite inferior de referência. Se as concentrações séricas de TSH se encontrarem acima do limite superior de referência e as concentrações de hormonas tiroideas forem normais, estamos perante um hipotireoidismo subclínico (7).

1.4 Síndrome de T3 baixa

A síndrome de T3 baixa, também conhecida por síndrome do doente eutiroideu ou síndrome da doença não tiroideia, corresponde a uma diminuição das hormonas tiroideias, especialmente a T3, que não é acompanhada pelo aumento dos valores de TSH, valores estes que permanecem normais (sendo por isso um doente eutiroideu) (9). Apesar dos estudos iniciais apontarem o aumento da rT3 como característica da síndrome, tal não se veio a provar – a rT3 pode estar aumentada, normal ou até mesmo diminuída (9).

As alterações evidenciadas nesta síndrome parecem ser uma resposta do organismo a doenças sistémicas - pode estar presente tanto em patologias agudas, como crónicas e mesmo em indivíduos sem história passada de patologia tiroideia (10,11).

A causa subjacente para estes resultados ainda não é totalmente conhecida. Uma das hipóteses amplamente estudadas consiste na alteração das enzimas desidase da iodotironina. Existem 3 tipos: o tipo 1 e 2 catalisam a ativação da T4 em T3, enquanto o tipo 3 catalisa a desativação da T4 em rT3 - pensa-se que durante o processo patológico haja uma diminuição da expressão da desidase da iodotironina tipo 1 e um aumento da expressão da enzima do tipo 3. Outras hipóteses possíveis envolvem mudanças na secreção de TSH e de TRH, ligação das hormonas tiroideias às proteínas plasmáticas, transporte das hormonas tiroideias para os tecidos periféricos e atividade dos recetores nucleares das hormonas tiroideias (10).

A síndrome da T3 baixa combina uma panóplia de alterações nas hormonas tiroideias que progridem de forma sequencial, em fases distintas, e que dependem da gravidade da doença. Pode ser assim esperado um largo espectro de resultados analíticos, dependendo da fase do curso da doença em que as amostras foram obtidas (10).

1.5 Insuficiência cardíaca

A insuficiência cardíaca (IC) é definida por uma síndrome clínica caracterizada por sintomas cardinais (como dispneia e fadiga) e sinais (nomeadamente ferveres e edema periférico), causada por alteração estrutural e/ou funcional do coração que resulta em comprometimento do enchimento ventricular, com pressões intracardíacas elevadas, ou em ejeção sanguínea deficitária, com débito cardíaco inadequado (2,12). O abandono do uso de termos como IC sistólica ou diastólica motivou a criação de uma nova classificação, com introdução de IC com fração de

ejeção reduzida (ICFER), ligeiramente reduzida (ICFEmr) ou preservada (ICFEp), aplicada segundo a Tabela 1 (12).

Tabela 1 - Definição de IC com fração de ejeção reduzida, fração de ejeção ligeiramente reduzida e fração de ejeção preservada (12)

Tipo de IC		ICFER	ICFEmr	ICFEp
Critérios	1	Sintomas ± Sinais*	Sintomas ± Sinais*	Sintomas ± Sinais*
	2	FEVE ≤ 40%	FEVE 41 – 49%	FEVE ≥ 50%
	3	-	-	Evidência objetiva de alterações cardíacas estruturais e/ou funcionais compatíveis com a presença de disfunção diastólica VE/pressões elevadas de enchimento VE, incluindo peptídeos natriuréticos elevados

*Os sinais podem não estar presentes nas fases iniciais da IC (especialmente na ICFEp) e nos doentes tratados de forma otimizada.

A IC apresenta as mais variadas etiologias, no entanto, em países desenvolvidos (dos quais Portugal faz parte), a causa dominante é a doença arterial coronária (responsável por 60-75% dos casos). A hipertensão desempenha também um grande papel contribuidor para o desenvolvimento desta patologia (presente em 75% dos doentes) (2). Outros fatores conhecidos, como diabetes mellitus, tabagismo e abuso de álcool também são responsáveis pelo aumento do risco de surgimento de IC (12). A patofisiologia por detrás da ICFEr é a atualmente mais estudada e conhecida. Considera-se que a ICFEr se desenvolve progressivamente após um evento índice, que causa lesão miocárdica, com subsequente diminuição de cardiomiócitos funcionais, ou, por outro lado, incapacita o músculo de gerar força, resultando na alteração da normal contratilidade cardíaca. Estes eventos podem ser súbitos, graduais ou mesmo hereditários (como é o caso das cardiomiopatias), sendo que independentemente do evento desencadeante, ocorre declínio na capacidade contráctil cardíaca (2). Inicialmente, a maioria mantém-se assintomático ou minimamente sintomático e só desenvolve sintomas algum tempo após a instalação da disfunção, graças à ativação de mecanismos compensatórios para assegurar a perfusões dos órgãos nobres, gerada pela diminuição do débito cardíaco. Com a diminuição do débito cardíaco, ocorre aumento do volume telediastólico, que se traduz em aumento da pressão intraventricular. Segundo o mecanismo de Frank-Starling, um aumento no volume telediastólico (pré-carga) fará com que haja uma maior distensão do miocárdio (com aumento do comprimento telediastólico das fibras musculares), o que resulta numa maior contratilidade e, conseqüentemente, num aumento do volume de ejeção,

necessário para manter o débito cardíaco. Na insuficiência cardíaca, perde-se a relação correta entre alongamento e aumento da contratilidade e, conseqüentemente, observam-se aumentos muito modestos do débito, que não são capazes de comportar os aumentos do volume telediastólico. O ventrículo está assim num estado de sobrecarga persistente que estimula a hipertrofia, *remodeling* ventricular e ativação neuro-hormonal (2).

O sistema nervoso simpático é o primeiro a ser ativado pela queda do débito cardíaco percebido pelos baroreceptores - gera um aumento de catecolaminas circulantes (sobretudo noradrenalina), aumentando assim a contratilidade ventricular, a frequência cardíaca e a vasoconstrição (levando a hipertensão). A perda de tônus inibitório parassimpático, resultado da falta de estimulação dos baroreceptores, também leva à secreção de hormona antidiurética, que gera um aumento da reabsorção de água (através do aumento da permeabilidade para a mesma nos tubos coletores renais). De seguida é ativado o sistema renina-angiotensina-aldosterona, que promove a reabsorção de sódio, a retenção de água e vasoconstrição periférica. Para balancear a vasoconstrição periférica há também um aumento de libertação de moléculas vasodiladoras como peptídeo natriurético tipo B (BNP), peptídeo natriurético auricular, bradicinina, prostaglandinas e óxido nítrico. Se não tratados, os mecanismos adaptativos inicialmente benéficos tornam-se prejudiciais, impulsionando o *remodeling* ventricular esquerdo e a transição para IC sintomática (2).

O *remodeling* é caracterizado por anomalias estruturais (de massa, volume, forma e composição) e funcionais do miocárdio, secundárias a condições que causam dano miocárdico e/ou sobrecarga hemodinâmica. Estas alterações incluem: hipertrofia, alterações nas propriedades contráteis e perda progressiva de miócitos (por necrose, apoptose e autofagia), dessensibilização β -adrenérgica, alterações no metabolismo energético e reorganização da matriz extracelular com substituição por colagénio intersticial incapaz de providenciar um apoio estrutural adequado. O aumento do stress ventricular aliado aos fatores acima descritos levam assim a dilatação ventricular (que podem levar a valvulopatia mitral por alterações estruturais do aparelho valvular), hipoperfusão do subendocárdio, aumento do stress oxidativo e libertação de citocinas inflamatórias como TNF e IL-1 β , que culminam numa função ventricular cada vez mais deprimida (2).

A ICFEp é caracterizada por alterações estruturais e celulares que levam a uma incapacidade de relaxamento adequado por parte do ventrículo esquerdo devido a hipertrofia e inflamação dos cardiomiócitos, fibrose intercelular e relaxamento miocitário alterado. O processo inflamatório nesta patologia está frequentemente

ligado a comorbilidades crónicas, como por exemplo diabetes mellitus tipo 2, insuficiência renal, hipertensão arterial, obesidade, entre outras. A disfunção endotelial está mais associada à ICFEp do que à ICFeR. Esta disfunção pode resultar tanto dos mecanismos compensatórios desencadeados pela IC em si, como preceder a própria patologia, sendo secundária às comorbilidades crónicas. Apesar de a ICFeP e a ICFeR partilharem algumas comorbilidades e fatores de risco, a compreensão dos mecanismos que contribuem para a ICFEp ainda é considerado incipiente (13).

Os sintomas cardinais de IC são fadiga e dispneia. Nas fases iniciais a dispneia pode apenas ser sentida com esforço físico, mas, com o avançar da doença, é desencadeada por esforços cada vez menores, surgindo por fim no repouso. Ortopneia, dispneia paroxística noturna e respiração de Cheyne-Stokes podem também estar presentes. A nictúria é comum e resulta do aumento da perfusão renal noturna, por diminuição das necessidades de oxigénio do organismo. Sintomas como anorexia, náuseas e saciedade precoce, resultam da congestão gastrointestinal. Confusão, desorientação, distúrbios de sono e humor são mais comuns em doentes com IC grave (sobretudo idosos já com alterações cerebrovasculares) (2). É possível proceder à caracterização funcional da IC segundo a classificação da *New York Heart Association* (NYHA) presente na Tabela 2.

Tabela 2 - Classificação funcional da NYHA baseada na gravidade dos sintomas e na atividade física (2)

Capacidade Funcional	Sintomas
Classe I	Sem restrição da atividade física. A atividade física normal não provoca em fadiga, palpitações nem dispneia.
Classe II	Restrição ligeira da atividade física. Confortável em repouso. A atividade física normal resulta provoca fadiga, palpitações desajustadas ou dispneia.
Classe III	Restrição acentuada da atividade física. Confortável em repouso. A atividade inferior à normal provoca fadiga, palpitações desajustadas ou dispneia
Classe IV	Incapacidade para realizar qualquer atividade física sem desconforto. Os sintomas podem-se manifestar mesmo em repouso. A realização de qualquer atividade física aumenta o desconforto.

O exame físico objetivo deve ser realizado com o intuito de avaliar a gravidade do quadro clínico apresentado e determinar a causa subjacente à IC. Alguns achados passíveis de serem encontrados ao exame físico incluem: pressão venosa jugular aumentada, fervores pulmonares, sibilos expiratórios, derrame pleural, refluxo hepato-jugular, cardiomegalia, lift paraesternal esquerdo, auscultação e palpação de S3 e/ou S4, edema periférico, hepatomegalia e ascite (2).

O diagnóstico de IC crônica requer a presença de sintomas e/ou sinais de IC (insuficientes por si só para fazer o diagnóstico) e de evidência objetiva de disfunção cardíaca. Todos os doentes com suspeita de insuficiência cardíaca crônica devem proceder ao doseamento do BNP ou da porção N-terminal do propeptídeo natriurético tipo B (NT-proBNP), ECG de 12 derivações, ecocardiografia transtorácica, radiografia torácica e análises de rotina para detecção de comorbidades, incluindo hemograma completo, ureia e eletrólitos, função tireoideia, glicose em jejum e HbA1c, lípidos e cinética do ferro.

As concentrações plasmáticas dos peptídeos natriuréticos são recomendadas como teste inicial, de modo a excluir o diagnóstico de IC. Concentrações elevadas suportam o diagnóstico, são úteis para avaliação prognóstica e podem orientar investigação cardíaca adicional. Contudo há que salientar que há outras causas que podem explicar este aumento, o que reduz a acuidade diagnóstica deste teste. Perante uma suspeita de IC (presença de fatores de risco, sintomas e/ou sinais ou alterações no ECG), na presença de NT-proBNP ≥ 125 pg/mL ou BNP ≥ 35 pg/mL, forte suspeita clínica ou doseamento de NT-proBNP/BNP indisponível deve-se realizar uma ecocardiografia. A imagiologia cardíaca tem um papel chave no diagnóstico da IC, ajudando também na investigação etiológica e na orientação terapêutica. A obtenção de resultados anormais confirma o diagnóstico e permite a classificação da IC através da medição da fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE). Níveis abaixo dos supramencionados de peptídeos natriuréticos (a não ser que a suspeita clínica de IC seja grande) ou ecocardiografia inocente tornam o diagnóstico de IC improvável, pelo que se devem considerar outros diagnósticos (12).

1.6 A relação entre a tireoide e o coração

Os efeitos das hormonas tireoideas a nível cardiovascular são diversos. A T₃ estimula a transcrição da ATPase Ca²⁺ do retículo sarcoplasmático, aumentando a taxa de relaxamento diastólico miocárdico. Também aumenta a expressão da isoforma α da cadeia pesada de miosina, que contrai mais rapidamente, o que contribui para uma função sistólica melhorada (1). Também diminui a fibrose cardíaca, através da indução da expressão da metaloproteinase-1 e repressão da expressão do gene que codifica o colagénio (11). As hormonas tireoideas possuem um efeito inotrópico positivo por aumentarem a expressão de recetores β ₁-adrenérgicos e modularem a transcrição de genes de diferentes canais iónicos (11). Através do aumento da produção de óxido nítrico e da recaptação de cálcio pelas arteríolas, estas hormonas

promovem a vasodilatação e o relaxamento do músculo liso vascular, que resulta então numa menor resistência vascular sistémica (11). Devido ao efeito da T₃, há um aumento em ambas as taxas de despolarização e repolarização do nó sinusal, com aumento da frequência cardíaca (1). Em suma, as hormonas tiroideias diminuem a resistência vascular sistémica através da vasodilatação e aumentam o débito cardíaco através de efeitos inotrópicos e cronotrópicos positivos (11).

Tendo em conta o papel fisiológico já acima descrito, facilmente se percebe que um cenário de disfunção tiroideia pode impactar e comprometer de diversas maneiras o sistema cardiovascular, tal como mostrado na Tabela 3.

Tabela 3 - Efeitos cardiovasculares no hipertiroidismo e no hipotiroidismo (11)

Hipertiroidismo e hipertiroidismo subclínico	Hipotiroidismo e hipotiroidismo subclínico
↑ Débito cardíaco	↓ Débito cardíaco
↑ Frequência cardíaca	↓ Frequência cardíaca
↑ Contratilidade	↓ Contratilidade
↓ Resistência vascular sistémica (↑ óxido nítrico)	↑ Resistência vascular sistémica (↓ óxido nítrico)
↑ Espessura íntima-média da carótida	↑ Espessura íntima-média da carótida
↑ Pressão arterial sistólica	↑ Pressão arterial diastólica
Hipertrofia cardíaca	Fibrose cardíaca
Insuficiência cardíaca	Insuficiência cardíaca
Aumento do risco de arritmia	Hipercolesterolemia

1.7 Objetivos do trabalho

O presente trabalho tem como objetivo principal analisar os dados bibliográficos atuais sobre o impacto e as implicações clínicas da disfunção tiroideia em doentes com insuficiência cardíaca.

2. Métodos

Para a elaboração desta monografia, procedeu-se à pesquisa de artigos na plataforma PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>), com as seguintes palavras-chave: thyroid AND heart failure AND outcomes.

A pesquisa ocorreu em março de 2023, contando com 266 artigos disponíveis, nos últimos 10 anos, desde 2013 a 2023.

Foram então selecionados os artigos cujo título se encontrasse no âmbito do tema escolhido e 217 artigos não cumpriam este critério. Após a leitura dos abstracts, 16 artigos foram também excluídos, por se encontrarem fora do âmbito do tema. Foi encontrado 1 artigo repetido, tendo-se procedido à sua eliminação. Foram ainda eliminados os artigos que não eram artigos de investigação originais, nomeadamente 12 artigos de revisão e 7 estudos de caso. Finalmente, foi ainda excluído 1 artigo ao qual não foi obtido acesso.

Posto isto, foram então contabilizados 12 artigos para análise.

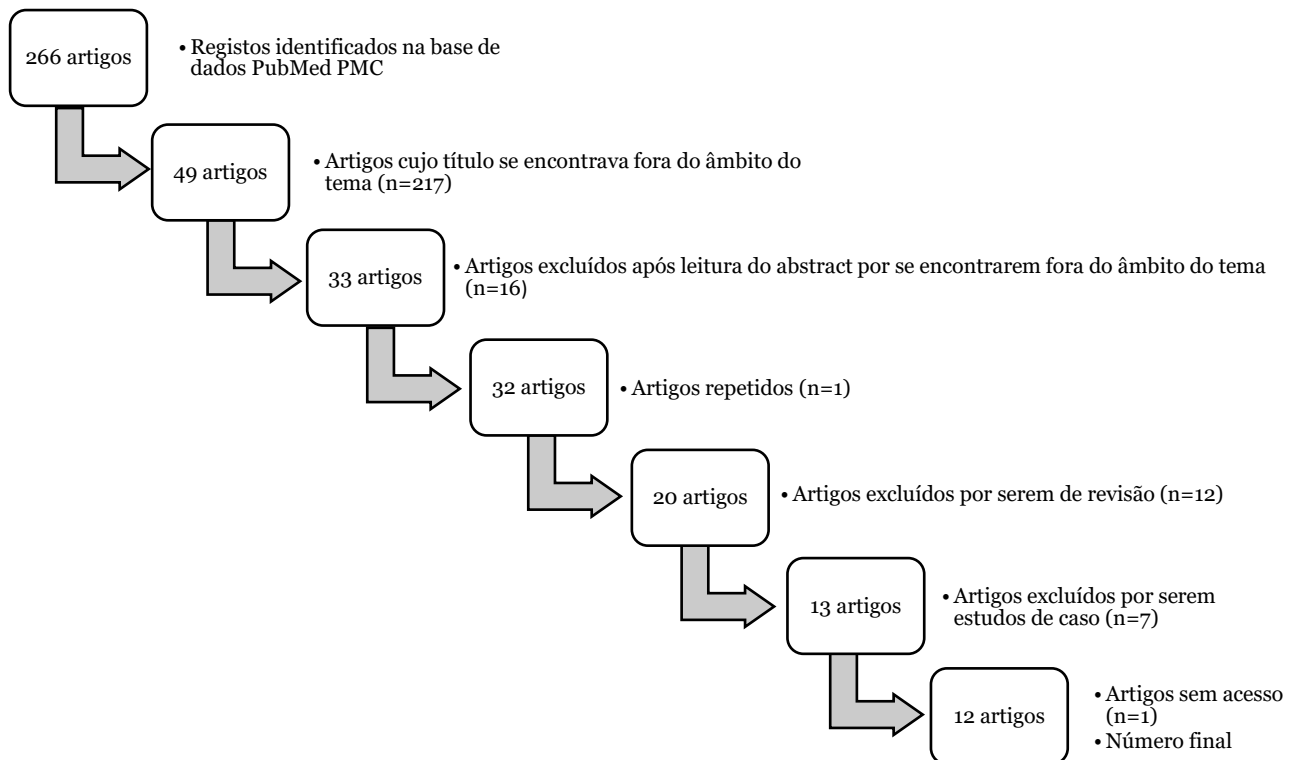


Figura 1 - Fluxograma da recolha de artigos

3. Resultados

3.1 Frey *et al.* (2013) (14)

Este estudo prospetivo alemão visou comparar o impacto prognóstico do eutiroidismo, da disfunção tiroideia subclínica e da síndrome de T3 baixa na IC sistólica (FEVE \leq 40%).

A população do presente estudo teve como ponto de partida os 1032 doentes internados por IC que foram incluídos no estudo *Interdisciplinary Network Heart Failure* (INH), entre março de 2004 e dezembro de 2008. De forma resumida, os critérios de inclusão do estudo INH foram FEVE \leq 40%, sinais e sintomas clínicos de IC quando da inclusão e consentimento informado por escrito. Antes da alta hospitalar, todos os pacientes foram submetidos a uma avaliação padronizada, que foi repetida após 6 meses em regime de ambulatório. Também a sobrevivência 1,5 e 3 anos após a alta foi investigada pelo que o seguimento foi 100% completo. A função tiroideia foi um dos componentes avaliados e os intervalos de referência considerados normais foram: TSH entre 0,30–4,0 mIU/l, fT3 entre 2,7–7,6 pmol/l e fT4 entre 11,0–23,0 pmol/l.

Dos 1032 pacientes com IC sistólica incluídos no estudo INH, 274 pacientes foram excluídos (185 por apresentarem resultados das análises tiroideias incompletos ou implausíveis e 89 por estarem medicados com fármacos capazes de interagir com a função tiroideia, embora o tratamento com hormonas tiroideias tenha sido permitido). Foram contabilizados para a amostra do presente estudo 758 pacientes. Numa abordagem primária, os 758 pacientes foram divididos em 3 grupos de acordo com o seu nível de TSH no início do estudo: 641 foram incluídos no grupo TSH normal (TSH = 0,30–4,0 mIU/l); 77 no grupo TSH suprimida (TSH < 0,3 mIU/l) e 40 no grupo TSH elevada (TSH > 4,0 mIU/l). Já numa abordagem secundária, foram classificados em 6 grupos com base no perfil tiroideio completo (TSH, fT3 e fT4): 628 foram classificados como tendo eutiroidismo (TSH, fT3 e fT4 dentro dos intervalos normais); 13 como tendo síndrome de t3 baixa (fT3 < 2,7 pmol/l e TSH e fT4 diminuídas ou normais); 69 como tendo hipertiroidismo subclínico (TSH < 0,3 mIU/l e fT3/fT4 normais); 34 como tendo hipotiroidismo subclínico (TSH > 4,0 mIU/l e fT3/fT4 normais); 8 como tendo hipertiroidismo (TSH < 0.1 mIU/l e fT3 e/ou fT4 elevadas) e 6 como tendo hipotiroidismo (TSH > 4,0 mIU/l e fT3 e/ou fT4 diminuídas).

Durante o seguimento médio de 37 meses, 264 pacientes morreram (153 por morte cardíaca e os restantes 111 por morte não cardíaca).

Os resultados foram divididos quanto ao impacto prognóstico dos valores da TSH e ao impacto prognóstico do perfil tiroideio completo. Em relação ao primeiro, as análises univariadas não relevaram qualquer impacto prognóstico da TSH elevada na mortalidade por todas as causas, mas mostraram uma tendência para piores desfechos nos pacientes com TSH suprimida. No entanto, esta associação desapareceu depois de terem sido ajustados potenciais fatores de confusão. No que diz respeito ao segundo, tendo como referência os pacientes com eutiroidismo, não se verificou um aumento do risco de mortalidade nos pacientes com hipotiroidismo subclínico e com disfunção tiroideia clínica. Em sentido contrário, nos pacientes com hipertiroidismo subclínico e com síndrome de T3 baixa, o risco de mortalidade foi 1,4 e 3,9 vezes superior, respetivamente. Depois de efetuados os ajustes, esta associação desapareceu no grupo com hipertiroidismo subclínico, tendo sido apenas ligeiramente atenuada no grupo com síndrome de T3 baixa.

O estudo demonstrou que a disfunção tiroideia subclínica não é um fator de prognóstico relevante na IC sistólica com FEVE $\leq 40\%$ e que o uso do perfil tiroideio completo, quando comparado com o uso único da TSH, não melhora a capacidade prognóstica.

Assim, Frey et al. concluiu que a disfunção tiroideia subclínica não foi um preditor de risco de mortalidade aumentado em pacientes com IC sistólica, pelo que outras medidas diagnósticas e terapêuticas visando a disfunção tiroideia subclínica nos mesmos parecem dispensáveis, e que a síndrome de T3 baixa, embora pouco frequente, foi um importante fator de mau prognóstico nestes pacientes.

3.2 Perez et al. (2014) (15)

Este estudo procurou avaliar a associação entre o status tiroideu e os resultados clínicos nos pacientes incluídos no estudo *Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure* (CORONA).

No estudo CORONA participaram 5011 pacientes com pelo menos 60 anos de idade e com IC sistólica (FEVE $\leq 40\%$) sintomática (classe de NYHA entre II e IV). Do número total de participantes no estudo CORONA, 4987 (99,5%) tinham um valor de TSH documentado no início do estudo. Destes 4987 participantes, 237 (4,8%) foram excluídos por se encontrarem sob terapêutica de reposição hormonal tiroideia aquando do começo do estudo. Assim, foram considerados para análise do presente

estudo 4750 pacientes que, de acordo com os seus níveis de TSH, foram classificados em eutiroideus (TSH = 0,3–5,0 μ U/ml), hipotiroideus (TSH = > 5,0 μ U/ml) ou hipertiroideus (TSH < 0,3 μ U/ml). Deste modo, dos 4750 pacientes, 4338 (91,3%) eram eutiroideus, 237 (5,0%) hipotiroideus e 175 (3,7%) hipertiroideus.

Em relação aos resultados não ajustados, verificou-se que as taxas de mortalidade cardiovascular e por todas as causas eram significativamente superiores em pacientes hipotiroideus. Nestes doentes, o risco de hospitalização por agravamento da IC foi também maior. Os valores de TSH no nível hipotiroideu associaram-se ainda a um risco de desfecho composto de morte cardiovascular ou hospitalização por agravamento da IC significativamente superior. Não foram encontradas associações entre os valores de TSH no nível hipertiroideu e os riscos de morte ou internamento por IC.

No entanto, ao se efetuar o ajuste para outras variáveis associadas a piores resultados clínicos (excluindo o NT-proBNP), a relação entre os níveis de TSH no intervalo hipotiroideu e o risco de morte ou do desfecho composto acima mencionado enfraqueceu consideravelmente. E quando se adicionou o NT-proBNP, a associação entre o hipotiroidismo e todos os desfechos de interesse foi mesmo eliminada.

Deste modo, neste estudo, nas análises univariadas, apenas os valores de TSH nos níveis hipotiroideus se associaram a uma mortalidade aumentada (quer cardiovascular quer por todas as causas), a um maior risco de hospitalização por IC e, conseqüentemente, a um risco de morte cardiovascular ou hospitalização por agravamento da IC estatisticamente significativo. Associações essas que enfraqueceram muito quando se efetuaram as análises multivariadas (com o NT-proBNP excluído) e que foram totalmente eliminadas quando o NT-proBNP foi adicionado aos modelos.

Perez *et al.* concluiu então que o status tiroideu, mais concretamente o hipotiroidismo (identificado por um nível elevado de TSH), não é um preditor independente de resultados clínicos adversos na IC com fração de ejeção reduzida.

3.3 Okayama *et al.* (2015) (16)

O objetivo deste estudo retrospectivo japonês foi investigar a associação entre os níveis das hormonas tiroideias à admissão hospitalar e o prognóstico, tanto intra-hospitalar, como no primeiro ano após alta, em doentes hospitalizados por IC aguda descompensada.

Foram analisados dados de 367 doentes encaminhadas para a unidade de cuidados intensivos cardíacos do *Tokyo Women's Medical University Hospital*, entre abril de 2007 e maio de 2012. Foram usados os critérios de Framingham modificados para estabelecer o diagnóstico de IC. Por outro lado, IC aguda descompensada foi definida como IC descompensada de novo, ou descompensação da IC crónica já estabelecida, que satisfaça os critérios e motive hospitalização e terapêutica urgente. Foram admitidas doentes cujo motivo de internamento primário foi IC aguda descompensada, excluindo-se aquelas com idade inferior a 20 anos e com diagnóstico de síndrome coronário agudo. 92 pacientes foram excluídas devido a falta de doseamento das hormonas tiroideias (TSH, fT3 e fT4) nas primeiras 48 horas de internamento, 3 doentes por apresentarem hipotiroidismo (TSH > 10 mU/ml e fT4 < 6 pg/ml, com ou sem terapêutica de reposição tiroideia) e, por último, 2 doentes por apresentarem hipertiroidismo (fT3 > 4,5 pg/ml ou fT4 > 23 pg/ml com níveis de TSH não detetável). Das 367 doentes iniciais, apenas 270 foram consideradas para a população em estudo.

O perfil de função tiroideia da população consistiu numa mediana de 2,79 mU/ml de TSH, 2,32 pg/ml de fT3 e 14,0 pg/ml de fT4. Os valores de fT3 foram os que se mostraram mais favoráveis a ser usados como marcadores prognósticos para a mortalidade intra-hospitalar por todas as causas. A fT3 estava também significativamente mais baixa nos doentes que morreram no internamento (1,65 pg/ml), comparativamente aos que permaneceram vivos (2,37 pg/ml).

Para a análise dos desfechos intra-hospitalares e no primeiro ano após alta, a população foi dividida em 2 grupos: valores de fT3 baixos ($\leq 2,05$ pg/ml), com 87 doentes, e valores de fT3 normais ($> 2,05$ pg/ml), com 183 doentes.

Em termos de mortalidade intra-hospitalar, 17 doentes (19,5%) do grupo com fT3 baixa morreram, sendo que 9 (10,3%) morreram de causas cardíacas e 8 (9,2%) de causas não cardíacas. No grupo oposto (fT3 normal) apenas 3 pacientes (1,6%) morreram no hospital - 2 (1,1%) de causas cardíacas e 1 (0,5%) de causa não cardíaca. Níveis baixos de fT3 à admissão foram, através de análise univariada, significativamente associados a mortalidade intra-hospitalar por todas as causas, mortalidade por causas cardíacas e mortalidade por causas não cardíacas mais elevadas. Estas associações permaneceram estatisticamente significativas nas análises multivariadas ajustadas a marcadores de severidade de doença e a uso de amiodarona.

Relativamente aos desfechos no primeiro ano após alta hospitalar, no grupo com fT3 baixa, 26 doentes (29,9%) morreram, com 16 mortes (18,4%) devidas a causas cardíacas e 10 mortes (11,5%) devido a causas não cardíacas. Também 26 doentes

(14,2%) do grupo com fT3 normal morreram no período de seguimento, com 15 mortes (8,2%) de causa cardíaca e 11 mortes (6,0%) por causas não cardíacas. A probabilidade dos 3 tipos de mortalidade avaliadas durante o seguimento de 1 ano (mortalidade por todas as causas, mortalidade cardíaca e mortalidade não cardíaca) foram significativamente mais elevadas no grupo com valores baixos de fT3, quando comparado com o grupo com níveis de fT3 normais.

Okayama et al. identificou a fT3 como um marcador de prognóstico útil em pacientes internados por IC aguda descompensada, tendo esta hormona revelado um perfil prognóstico superior a outras hormonas tiroideias como a TSH e a fT4. Este estudo concluiu que níveis baixos de fT3 à admissão estavam associados a piores desfechos, tanto a curto prazo, no período de internamento, como a médio prazo, no seguimento no ano seguinte à hospitalização, podendo por isso o doseamento de hormonas tiroideias ser útil para estratificação de risco nos doentes internados com IC aguda descompensada.

3.4 Hayashi et al. (2016) (17)

Este estudo retrospectivo japonês visou determinar a prevalência e o impacto prognóstico da disfunção tiroideia subclínica e dos níveis baixos de fT3 na IC aguda descompensada, sendo o desfecho primário de interesse o composto de eventos cardiovasculares constituído por morte cardíaca (definida como morte atribuível a arritmia ventricular ou IC congestiva) e rehospitalização por IC.

Para definição da população do estudo, foram analisados os registos médicos do *National Cerebral and Cardiovascular Center*, referentes ao período entre outubro de 2007 e julho de 2012, e identificados os pacientes internados por IC aguda descompensada. Os diagnósticos foram validados com recurso aos critérios de Framingham modificados. Dos 401 pacientes identificados, 74 não tiveram a sua função tiroideia (TSH, fT3 e fT4) analisada no momento da admissão hospitalar pelo que foram excluídos do estudo. Adicionalmente, também não foram considerados para o estudo 53 pacientes cuja medicação habitual incluía fármacos antitiroideus, levotiroxina ou amiodarona. Assim, a amostra final do estudo contou com 274 pacientes.

De acordo com os seus valores de TSH e fT4 na admissão, os participantes foram então classificados como tendo: eutiroidismo (TSH = 0,45-4,49 mIU/L); hipotiroidismo subclínico (TSH = 4,5-19,9 mIU/L e fT4 = 14,2-23,2 pmol/L); hipertiroidismo subclínico (TSH < 0,45 mIU/L e fT4 = 14,2-23,2 pmol/L);

hipotireoidismo (TSH > 4,49 mIU/L e fT₄ < 14,2 pmol/L) e hipertireoidismo (TSH < 0,45 mIU/L e fT₄ > 23,2 pmol/L). Os que não se enquadravam em nenhum dos grupos mencionados acima foram classificados como indeterminados. Com base nos níveis de fT₃ na admissão, os pacientes com eutireoidismo foram ainda classificados como tendo níveis baixos de fT₃ (TSH = 0,45-4,49 mIU/L e fT₃ < 4,0 pmol/L) ou níveis normais de fT₃ (TSH = 0,45-4,49 mIU/L e fT₃ = 4,0-7,1 pmol/L). Neste estudo, os intervalos de referência considerados normais foram: TSH = 0,45-4,49 mIU/L; fT₄ = 14,2-23,2 pmol/L e fT₃ = 4,0-7,1 pmol/L. Dos 274 participantes, 188 mostraram eutireoidismo, destes 188, 95 tinham níveis baixos de fT₃ enquanto os restantes 93 tinham níveis normais de fT₃, e 58 mostraram hipotireoidismo subclínico. Os pacientes incluídos nos restantes critérios com base nos valores de TSH e fT₄ não foram comuns (5 com hipertireoidismo subclínico, 17 com hipotireoidismo, 2 com hipertireoidismo e 4 indeterminados).

A duração média de seguimento foi de 31,8 ± 21,7 meses e, durante este período, 27 pacientes morreram de eventos cardíacos (20 devido a IC e os restantes 7 devido a arritmia ventricular). 6 das mortes foram intra-hospitalares, enquanto que, as restantes 21 ocorreram já após a alta. Adicionalmente, durante o mesmo período, 86 pacientes foram rehospitalizados por IC.

Nas análises univariadas, um elevado nível de TSH associou-se significativamente a um maior risco de morte cardíaca ou rehospitalização por IC, enquanto os níveis de fT₃ e fT₄ não. Este impacto prognóstico do nível de TSH elevado manteve-se nas análises multivariadas ajustadas. O estudo demonstrou ainda que o nível de TSH na admissão teve uma capacidade moderada de prever morte cardíaca ou rehospitalização por IC e determinou que valor cut-off de TSH ≥ 4,39 mIU/L foi o melhor preditor dos eventos cardiovasculares adversos anteriormente mencionados. Comparando o impacto prognóstico do hipotireoidismo subclínico com o do eutireoidismo, o estudo mostrou que as taxas de sobrevivência dos pacientes com o primeiro eram inferiores às dos pacientes com o segundo e que os pacientes com o primeiro tinham um risco 2,31 vezes maior de morte cardíaca ou rehospitalização por IC do que os pacientes com o segundo. Já em relação ao papel prognóstico dos baixos níveis de fT₃, o estudo verificou que as taxas de sobrevivência entre pacientes com níveis baixos de fT₃ e pacientes com níveis normais de fT₃ eram comparáveis.

Posto isto, este estudo concluiu que a presença de hipotireoidismo subclínico, mas não de baixos níveis de fT₃, na admissão hospitalar de pacientes com IC aguda descompensada foi um preditor independente de eventos cardiovasculares adversos a longo prazo, nomeadamente morte cardíaca ou rehospitalização por IC e demonstrou que um nível elevado de TSH poderá ser um marcador promissor na

previsão de eventos cardiovasculares adversos nesses pacientes, sugerindo a possível utilidade de análises à função tiroideia na estratificação de risco dos mesmos.

3.5 Rothberger *et al.* (2017) (18)

Neste estudo norte-americano o objetivo foi determinar a correlação dos níveis de T₃ com os desfechos intra-hospitalares em pacientes com IC. O desfecho de interesse primário foi o tempo de permanência hospitalar e os secundários foram a necessidade de admissão na UCI, necessidade de ventilação mecânica invasiva, necessidade de suporte vasopressor ou inotrópico e rehospitalização nos 30 dias após alta.

Foram incluídos neste estudo os pacientes com mais de 18 anos de idade admitidos na enfermaria de medicina interna ou na UCI do *Winthrop-University Hospital*, entre outubro de 2012 e março 2014, por IC aguda atendendo aos Critérios Framingham. Foram excluídos os pacientes que tinham doença tiroideia conhecida, níveis aumentados de TSH (TSH > 10,0 µIU/mL) ou que foram tratados com amiodarona, dopamina ou corticosteróides anteriormente à admissão hospitalar. A população final deste estudo contabilizou então 137 doentes.

Todos os pacientes tiveram amostras sanguíneas colhidas nas primeiras 24h após a admissão e foram avaliados quanto aos níveis de TSH, fT₃, tT₃, fT₄ e tT₄. Os desfechos foram comparados entre os pacientes com níveis baixos (fT₃ < 2,3 pg/mL) e normais (fT₃ ≥ 2,3 pg/mL) de fT₃, bem como entre os pacientes com níveis baixos (tT₃ < 0,6 ng/mL) e normais (tT₃ ≥ 0,6 ng/mL) de tT₃.

Valores baixos de fT₃ relacionaram-se com um aumento do tempo de permanência hospitalar (11 vs. 7 dias), uma maior taxa de admissão na UCI (31,8% vs. 16,9%) e uma maior tendência para a necessidade de ventilação mecânica invasiva (9,0% vs. 1,4%), quando comparados com valores normais de fT₃. Não foi observada uma diferença significativa na taxa de uso de vasopressores ou inotrópicos, ou na readmissão hospitalar 30 dias após a alta. Na realização deste estudo, houve 3 mortes hospitalares, e todos estes pacientes tinham níveis baixos de fT₃.

Baixos níveis de tT₃ correlacionam-se com um aumento do tempo de permanência hospitalar (11 vs. 7 dias) e com um aumento da necessidade de ventilação mecânica invasiva (9,8% vs. 1,3%), em comparação com níveis normais de tT₃. Os valores de tT₃ não se correlacionaram outros desfechos.

O estudo mostrou então que, dos 137 pacientes hospitalizados com IC aguda, aqueles com baixos níveis de T₃ tiveram um tempo de permanência hospitalar superior em cerca de 4 dias, comparativamente àqueles com níveis de T₃ normais. Esta diferença

relativa ao tempo de permanência no hospital foi a mesma usando os valores de fT₃ ou tT₃. Nas análises multivariadas, verificou-se que a fT₃ foi um preditor forte e independente do aumento do tempo de permanência hospitalar. Observou-se ainda uma taxa significativamente superior de uso de ventilação mecânica invasiva nos pacientes com tT₃ baixa. Este resultado aproximou-se, mas não foi estatisticamente significativo nos pacientes com fT₃ baixa.

Assim, Rothberger *et al.* concluiu que baixos níveis de T₃ são preditores de piores resultados hospitalares em pacientes com IC aguda e podem ser úteis na estratificação de risco nestes pacientes.

3.6 Kannan *et al.* (2018) (19)

Este estudo norte-americano teve como objetivo analisar a prevalência de disfunção tiroideia e a associação com os desfechos cardiovasculares em 1365 doentes seguidos em ambulatório com IC pré-existente, participantes no estudo *Penn Heart Failure*. Para isso, analisou-se a relação entre disfunção tiroideia e o desfecho composto de colocação de dispositivo de assistência ventricular, transplante de coração ou morte. No estudo de coorte prospectivo *Penn Heart Failure* foram identificados 2436 doentes seguidos em ambulatório com IC pré-existente, entre outubro de 2003 e novembro de 2011, nos centros de referência da *University of Pennsylvania*, *Case Western Reserve University* e da *University of Wisconsin*. Doentes com mortalidade expectável ≤ 6 meses por condições não cardíacas, antecedentes de uso de dispositivo de assistência ventricular ou incapacidade para fornecer consentimento informado não foram considerados para o presente estudo. Foram também excluídos doentes sob terapêutica passível de interferir com a avaliação da função tiroideia (como liotironina (N = 6), extrato de hormona tiroideia (N = 1), metimazol ou propiltiouracilo (n = 14), lítio (N = 1), dobutamina intravenosa cronicamente (N = 7)). Devido ao seu grande número, doentes medicados com amiodarona, levotiroxina ou agentes beta-adrenérgicos foram incluídos na investigação.

Assim, dos 2436 participantes do estudo *Penn Heart Failure*, 1481 preenchiem os critérios estabelecidos e 1365 tinham covariáveis completas para a análise, pelo que a amostra final do presente estudo contou com 1365 pacientes. A idade média verificada foi de 57 anos, 35% eram mulheres e 71% eram caucasianos. A maioria apresentou classes NYHA II (45%) e III (32%), com uma predominância de IC sistólica (85%) e de origem não-isquêmica (71%).

Os intervalos de referência considerados normais foram: TSH = 0,45-4,5 mIU/L; fT4 = 0,7-1,7 ng/dL e tT3 = 80,0-159,0 ng/dL. Os doseamentos das hormonas tiroideias foram usados para definir as seguintes categorias: hipertiroidismo (TSH < 0,45 mIU/L com níveis elevados de fT4 ou tT3); hipertiroidismo subclínico (TSH < 0,45 mIU/L com fT4 e tT3 dentro dos valores de referência); hipotiroidismo subclínico (TSH entre 4,51-19,99 mIU/L, com fT4 e tT3 dentro dos valores de referência - esta categoria foi ainda dividida em 2 grupos, um com TSH entre 4,51-6,99 mIU/L e outro com TSH entre 7,00-19,99 mIU/L); hipotiroidismo (TSH ≥ 20,00 mIU/L ou TSH > 4,50 mIU/L com fT4 e tT3 abaixo dos valores de referência), síndrome de T3 baixa (TSH e fT4 dentro dos valores de referência com fT3 abaixo dos valores de referência) e eutiroidismo (TSH 0,45-4,50 mIU/L com fT4 e tT3 dentro dos valores de referência). O nível médio de TSH verificado foi de 1,99 mIU/L e o de fT4 foi de 1,13 ng/dL. No geral, 74% revelaram-se eutiroides, 5% com hipotiroidismo subclínico, 5% com hipertiroidismo subclínico, 1% com hipertiroidismo e <1% com hipotiroidismo. 14% dos pacientes apresentaram síndrome de T3 baixa.

Ocorreram 462 desfechos compostos durante o seguimento mediano de 4,2 anos, com colocação de 31 dispositivos de assistência ventricular, realização de 104 transplantes cardíacos e 327 mortes. Após ajuste por sexo, raça, IMC, uso de amiodarona, uso de levotiroxina e causa de IC, o hipotiroidismo subclínico e a síndrome de T3 baixa foram ambos associados a um risco aumentado de desfecho composto, comparando ao eutiroidismo. As análises de sobrevivência obtiveram resultados semelhantes. O hipotiroidismo subclínico com TSH entre 7,00-19,99 mIU/L foi associado a maior risco de desfecho composto, contudo, tal não se verificou no hipotiroidismo subclínico com níveis de TSH entre 4,51-6,99 mIU/L. O hipertiroidismo subclínico não foi associado a desfecho composto. Níveis elevados de TSH e fT4 e níveis reduzidos de tT3 foram associados a risco aumentado de desfecho composto em todo o estudo Coorte.

Kannan *et al.* concluiu assim que o hipotiroidismo subclínico com valores de TSH ≥ 7mIU/L e a síndrome de T3 baixa estão associados a um pior prognóstico em doentes com IC pré-existente seguidos em ambulatório.

3.7 Mahal *et al.* (2018) (20)

Este estudo caso-controlo retrospectivo norte-americano teve como objetivo avaliar o impacto do hipotiroidismo subclínico em doentes com IC congestiva, durante os seus internamentos hospitalares.

Para a elaboração deste estudo, foram usados dados recolhidos a partir da base de dados *Healthcare Cost and Utilization Project Nationwide Inpatient*, entre os anos de 2012 e 2014. Com base nos códigos da ICD-9, foram selecionados como casos aqueles que, no momento da admissão, apresentavam IC congestiva codificado como diagnóstico principal, hipotiroidismo subclínico codificado como diagnóstico secundário e idade superior a 18 anos. Como controlos, foram selecionados aqueles cujo diagnóstico primário codificado era IC congestiva e cuja idade era também superior a 18 anos. Os casos e os controlos foram posteriormente combinados consoante a idade, o sexo e raça.

A amostra do estudo incluiu 143735 pacientes com IC congestiva, 73440 dos quais com hipotiroidismo subclínico (casos) e os restantes 70295 sem hipotiroidismo subclínico (controlos). Quanto à distribuição demográfica da amostra, destacou-se o facto de mais de metade do total de pacientes (50,3%; N = 72270) ter uma idade superior a 80 anos, sendo a representação abaixo dos 60 anos apenas de 11,6% (N= 16760), e o facto da larga maioria dos participantes ser do sexo feminino (69,4%; N = 99775) e de raça caucasiana (78,8%; N = 110850).

O estudo mostrou várias diferenças nos resultados das hospitalizações dos doentes internados por IC congestiva com hipotiroidismo subclínico em comparação com os dos doentes internados por IC congestiva sem hipotiroidismo subclínico. Para começar, verificou-se que a probabilidade de os primeiros serem internados de forma emergente ou eletiva era duas vezes superior à dos segundos. O tempo médio de internamento após admissão por IC congestiva foi de 4 dias sendo que, no primeiro grupo de doentes, a percentagem dos mesmos cujo internamento teve uma duração superior à média dos 4 dias (31,8%; N = 23370) foi menor que a mesma percentagem relativa ao segundo grupo de doentes (44,7%; N = 31435). Assim, verificou-se que a probabilidade de internamento mais longo era menor nos doentes insuficientes cardíacos com hipotiroidismo subclínico do que nos sem hipotiroidismo subclínico. Também a nível da severidade da doença foram encontradas diferenças, com o primeiro grupo a apresentar uma menor proporção de doentes com perda de função corporal major (35,5%; N = 26050) comparativamente ao segundo grupo (51,8%; N = 36400). No entanto, apesar de terem menos probabilidade de perda de função corporal major, os doentes com IC e hipotiroidismo subclínico apresentaram duas vezes mais probabilidade de perda de função corporal minor. Por fim, verificou-se uma menor probabilidade de mortalidade intra-hospitalar no primeiro grupo de doentes, com apenas 2% de mortes (N= 1480) durante o internamento, quando comparado com o segundo grupo de doentes, que apresentou 3,6% de mortes (N = 2495) durante o internamento.

Mahal *et al.* concluiu então que, apesar das variações encontradas a nível dos resultados dos internamentos entre os dois grupos de doentes, nenhum aumento significativo na mortalidade e morbidade major foi verificado nos doentes insuficientes cardíacos com hipotiroidismo subclínico.

3.8 Saad *et al.* (2020) (21)

O objetivo deste estudo retrospectivo norte-americano foi analisar a associação entre o hipotiroidismo subclínico e a rehospitalização, por todas as causas ou por IC, 30 dias após a alta, bem como o tempo de permanência hospitalar, em pacientes admitidos por IC aguda.

Os pacientes foram admitidos no *BronxCare Hospital Center*, entre 1 de janeiro de 2007 e 31 de dezembro de 2017, e foram identificados 2065 pacientes com IC aguda. Destes, foram excluídos do estudo 270 pacientes, pelo que a população total do estudo foi de 2335 insuficientes cardíacos, 170 dos quais com hipotiroidismo subclínico (TSH > 4,50 mIU/L e fT4 = 0,8–2,0 ng/dL) e os restantes 2165 sem hipotiroidismo subclínico. Os 2335 pacientes com IC foram ainda divididos em 2 grupos: ICFEp, se FEVE > 40%, ou ICFEr, se FEVE ≤ 40%. 1107 foram incluídos no grupo ICFEp e os restantes 1228 no grupo ICFEr.

O desfecho de interesse primário do estudo foi a rehospitalização, por todas as causas ou por IC, 30 dias, 3 meses e 6 meses após a alta bem e a duração do internamento hospitalar em pacientes admitidos por IC aguda. Os secundários foram a necessidade de admissão numa unidade de cuidados coronários e a mortalidade por todas as causas após 1 ano. As percentagens de rehospitalização por todas as causas, 30 dias, 3 meses e 6 meses após a alta, de admissão na unidade de cuidados coronários e de mortalidade após 1 ano foram então calculadas em ambos os coortes de IC (ICFEp e ICFEr) com e sem hipotiroidismo subclínico.

Relativamente aos desfechos de interesse, considerando a população total, verificou-se que as percentagens de rehospitalização 30 dias após a alta e de mortalidade por todas as causas após 1 ano foram significativamente superiores nos pacientes com hipotiroidismo subclínico comparativamente aos sem hipotiroidismo subclínico (rehospitalização 30 dias pós-alta: 47,1% vs. 38%; mortalidade por todas as causas após 1 ano: 15,3% vs. 7,3%). Considerando apenas o grupo com ICFEp, não se encontraram diferenças nas percentagens de rehospitalização 30 dias, 3 meses e 6 meses após a alta, de necessidade de admissão em unidade de cuidados coronários e de mortalidade por todas as causas após 1 ano, entre os pacientes com e sem

hipotiroidismo subclínico. No grupo com ICFEr, verificou-se que as percentagens de rehospitalização 30 dias após a alta e de mortalidade por todas as causas após 1 ano foram significativamente maiores nos doentes com hipotiroidismo subclínico quando comparadas com as dos sem hipotiroidismo subclínico (rehospitalização 30 dias pós-alta: 42,1% vs. 30,3%; mortalidade por todas as causas após 1 ano: 18,7% vs. 7%).

Deste modo, este estudo concluiu que, em pacientes admitidos por IC aguda, o hipotiroidismo subclínico foi um preditor independente de rehospitalização 30 dias após a alta e relacionou-se com resultados adversos, nomeadamente mortalidade por todas as causas após 1 ano, nos doentes com ICFEr mas não nos com ICFEp.

3.9 De Matteis *et al.* (2021) (22)

Neste estudo retrospectivo italiano, foram analisados 1018 pacientes que, entre 2016 e 2018, foram internados no *Fondazione Policlinico Agostino Gemelli IRCCS*, por IC aguda, com o objetivo de investigar o papel prognóstico do hipotiroidismo, do hipotiroidismo subclínico, e dos baixos níveis de fT₃ nos mesmos.

Com base em registos clínicos eletrónicos, foram identificados todos os indivíduos com idade igual ou superior a 18 anos que foram admitidos no serviço de urgência do hospital acima referido com IC aguda, entre os dias 1 de janeiro de 2016 e 31 de dezembro de 2018. Os critérios de inclusão no estudo foram não só o diagnóstico de IC aguda na admissão com consequente internamento em enfermarias de medicina interna, como também o registo desse mesmo diagnóstico como diagnóstico primário aquando da alta hospitalar. A identificação do diagnóstico na alta hospitalar foi baseada nos códigos da ICD-10. Não foram considerados para o estudo pacientes cuja descompensação da IC se deveu a síndrome coronário agudo, bloqueio auriculoventricular completo e tamponamento cardíaco ou que requereram internamento numa unidade de cuidados intensivos. Também os pacientes cujo regime terapêutico incluía amiodarona, hormonas tiroideias, ou fármacos antitiroideus foram excluídos.

Dos 6930 pacientes admitidos no serviço de urgência, durante o intervalo temporal já referido, com a suspeita diagnóstica de IC aguda, 825 foram excluídos por não apresentarem o diagnóstico confirmado na alta hospitalar ou por cumprirem pelo menos um dos critérios de exclusão. 5087 dos 6105 pacientes remanescentes não tiveram os seus níveis de hormonas tiroideias avaliados dentro de 72h desde a admissão no serviço de urgência pelo que foram também excluídos do estudo. A amostra final do estudo contou então com 1018 pacientes, 798 dos quais foram

classificados como tendo função tiroideia normal (TSH = 0,45–4 μ UI/mL e fT4 = 8,5–16,5 pg/mL), 105 como tendo hipotiroidismo subclínico (TSH = 4–10 μ UI/mL e fT4 = 8,5–16,5 pg/mL) e 115 como tendo hipotiroidismo (TSH > 10 μ UI/mL ou TSH > 4 μ UI/mL e fT4 < 8,5 pg/mL). Os intervalos de referência considerados normais foram: TSH = 0,45–4 μ UI/mL; fT4 = 8,5–16,5 pg/mL e fT3 = 2,4–4,2 pg/mL. A idade média dos participantes foi 81 anos, os participantes eram maioritariamente do sexo feminino e 80% deles encontravam-se na classe NYHA III-IV, sem diferenças significativas entre os grupos.

Quanto ao desfecho de interesse, a mortalidade intra-hospitalar por todas as causas, verificou-se que esta foi superior no grupo de pacientes com hipotiroidismo quando comparada com a dos pacientes com hipotiroidismo subclínico ou com função tiroideia normal (27% vs. 17% vs. 11%, respetivamente). Os resultados ajustados das curvas de sobrevivência de 30 dias mostraram que, em comparação com os pacientes com função tiroideia normal, a sobrevivência foi menor nos grupos com hipotiroidismo e hipotiroidismo subclínico, mas apenas foi estatisticamente significativa no grupo com hipotiroidismo. O estudo determinou ainda que o valor cut-off de fT3 < 1.8 pg/mL foi o melhor preditor de mortalidade intra-hospitalar por todas as causas e, através de uma análise multivariada, demonstrou que tanto o hipotiroidismo como os níveis de fT3 < 1.8 pg/mL, foram preditores independentes de mortalidade intra-hospitalar por todas as causas, embora não tenha encontrado qualquer associação significativa com o hipotiroidismo subclínico.

Assim, De Matteis *et al.* concluiu que o hipotiroidismo e valores baixos de fT3 são preditores independentes de mortalidade intra-hospitalar por todas as causas em pacientes internados por IC aguda em enfermarias de medicina interna e que o perfil de hormonas tiroideias fornece informação adicional para a determinação do risco de eventos adversos nos mesmos, tendo confirmado a importância da análise da função tiroideia nestes pacientes.

3.10 Leite *et al.* (2021) (23)

Este estudo retrospectivo realizado no Centro Hospitalar Universitário de São João propôs-se a avaliar a associação entre a função tiroideia e os desfechos clínicos, tanto a curto como a longo prazo em doentes hospitalizados com IC aguda.

Para definição da população em estudo, foram analisados dados de doentes com mais de 18 anos internados entre janeiro de 2012 e dezembro de 2017 com o diagnóstico primário de IC aguda. Este diagnóstico foi definido pelo estudo como surgimento ou

agravamento rápido de sintomas ou sinais sugestivos de IC que necessitassem de hospitalização urgente para avaliação médica e instituição de terapêutica. Dentro dos 494 doentes que cumpriam os critérios acima descritos, o estudo contou apenas com 235, uma vez que 259 doentes foram excluídos (193 não apresentavam doseamento de TSH até às primeiras 72 horas de internamento e os restantes estavam medicados com fármacos que poderiam interferir com a determinação da função tireoideia - 38 sob levotiroxina, 21 sob amiodarona, 5 sob metimazol ou propiltiouracilo e 2 sob terapêutica com lítio). Foram definidos como pacientes eutiroideos os que apresentavam valores de TSH dentro da faixa de referência do laboratório do estudo - 0,35 a 4,94 $\mu\text{UI/ml}$. Os doentes selecionados foram então seguidos desde a data de internamento até à data de morte ou até outubro de 2019.

Os desfechos de interesse primário foram: mortalidade intra-hospitalar, readmissão devido a IC aguda até 30 dias pós-alta hospitalar, mortalidade por todas as causas até 30 dias pós-alta hospitalar, e, por último, mortalidade por todas as causas e mortalidade cardiovascular (definida como morte atribuída a IC congestiva, doença coronária, doença cerebrovascular ou a outras causas cardiovasculares).

Os resultados apresentados foram divididos em desfechos a curto ou longo prazo. No que diz respeito aos desfechos primários a curto prazo, 11 doentes (4,7%) morreram durante o internamento. Durante os 30 dias pós-alta hospitalar 51 doentes (21,7%) foram readmitidos por descompensação aguda da IC, 28 doentes (11,9%) morreram e 18 doentes (67%) morreram de causas cardiovasculares. Foi demonstrado através de regressão logística univariada que níveis mais elevados de fT_4 estavam associados a maior probabilidade de nova admissão hospitalar por exacerbação aguda de IC nos 30 dias pós-alta e a maior probabilidade de morte cardiovascular, mesmo depois dos ajustes. Em ambas as análises uni e multivariadas, após restrição para doentes com função tireoideia dentro dos valores de referência, níveis mais elevados de fT_4 foram significativamente associados a maior probabilidade de morte, tanto devido a todas as causas, como devido a causas cardiovasculares. Relativamente aos desfechos a longo prazo, o período mediano de seguimento foi de 349 dias. A mortalidade por todas as causas ficou nos 66% (155 pacientes), sendo que 52% destes (80 pacientes) morreram devido a causas cardiovasculares. Não houve relação entre os níveis de TSH e fT_4 e risco aumentado a longo prazo de mortalidade cardiovascular ou por todas as causas.

No presente estudo, os níveis de TSH e fT_4 não se mostraram relevantes como preditores de mortalidade a longo prazo. No entanto, em termos de resultados a curto prazo, Leite *et al.* concluiu que níveis elevados de fT_4 durante a hospitalização por IC aguda estão associados a maior risco de readmissão e morte por todas as causas nos

30 dias pós-alta, pelo a fT4 podem ser vista como biomarcador para desfechos clínicos adversos a curto prazo.

3.11 Samuel *et al.* (2021) (24)

Neste estudo retrospectivo do Reino Unido o objetivo foi investigar o papel prognóstico da função tiroideia num coorte amplo e bem caracterizado de doentes com IC crónica, com diferentes graus de disfunção sistólica do ventrículo esquerdo. O desfecho de interesse primário foi a mortalidade por todas as causas e o secundário foi o composto de mortalidade ou hospitalização por IC.

Para definição da população em estudo, foram analisados os registos da base de dados *Hull Life Lab* referentes período entre março de 2000 e março de 2018 e foram identificados 6782 pacientes que tinham sido referenciados para uma clínica regional especializada em IC. O diagnóstico de IC foi definido pela presença de sintomas e/ou sinais característicos da doença e de evidência objetiva de disfunção cardíaca em repouso. A IC foi classificada em ICFer quando se verificou disfunção sistólica do ventrículo esquerdo leve ou pior que leve ou em ICFep quando se verificou função sistólica do ventrículo esquerdo normal e níveis aumentados de NT-proBNP (>125 ng/L). Assim, foram excluídos do estudo 1790 pacientes (1429 por não se ter confirmado o diagnóstico de IC, 224 por não terem tido a sua função tiroideia analisada na primeira ida à clínica e 137 por terem dados ecocardiográficos em falta) e a amostra final contou com 4992 pacientes, 2297 dos quais com ICFer e os restantes 1995 com ICFep.

De acordo com os seus valores de hormonas tiroideias, os 4992 participantes foram então classificados com tendo: eutiroidismo (TSH = 0,35-4,70mIU/L), hipotiroidismo (TSH > 4,70mIU/L) subclínico (TSH > 4,70mIU/L e fT4 = 7,8-21,0 pmol/l) ou clínico (TSH > 4,70 mIU/L e fT4 < 7,8 pmol/l) ou hipertiroidismo (TSH < 0,35 mIU/L) subclínico (TSH < 0,35 mIU/L e fT4 = 7,8-21,0 pmol/l) ou clínico (TSH < 0,35 mIU/L e fT4 > 21,0 pmol/l). 4491 pacientes tinham eutiroidismo, 312 hipotiroidismo (300 com hipotiroidismo subclínico e 12 com hipertiroidismo clínico) e 189 hipertiroidismo (146 com hipertiroidismo subclínico e 43 com hipertiroidismo clínico).

Em relação ao desfecho de interesse primário (mortalidade por todas as causas), durante o período de seguimento médio de 4,6 anos, 2879 pacientes morreram. As análises univariadas mostraram que tanto os pacientes com hipotiroidismo como os com hipertiroidismo tiveram uma mortalidade por todas as causas superior aos pacientes com eutiroidismo. Verificou-se uma relação em forma de U entre os valores

de TSH e a probabilidade de morte (quando se excluíram os pacientes com baixos níveis de TSH, o aumento da TSH associou-se a um aumento da mortalidade, porém quando se excluíram os pacientes com níveis elevados de TSH, nenhuma associação entre a TSH e a mortalidade foi encontrada). Demonstrou-se ainda que tanto os pacientes hipotiroideus como os hipertiroideus tiveram uma sobrevivência inferior quando comparados com os eutiroideus. Apesar disto, nas análises multivariadas, a significância estatística da associação entre a disfunção tiroideia (hipotiroidismo, hipertiroidismo e aumento da TSH) e a mortalidade desapareceu. Considerando apenas os pacientes com ICFEr, um aumento da TSH associou-se a um aumento da mortalidade nas análises univariadas mas essa associação desapareceu nas análises multivariadas. Já considerando apenas os pacientes com ICFEp, uma associação fraca, mas estatisticamente significativa manteve-se nas análises multivariadas.

No que diz respeito ao desfecho de interesse secundário (mortalidade ou hospitalização por IC), durante o seguimento, foram internados por IC 2150 pacientes e 3607 ou morreram ou foram internados por IC. Nas análises univariadas, quando comparados aos pacientes com eutiroidismo, os com hipotiroidismo tiveram um significativo pior prognóstico, no entanto esta associação (entre hipotiroidismo e pior prognóstico) desapareceu nas análises multivariadas. O hipertiroidismo não se mostrou como preditor do desfecho de interesse secundário. Considerando apenas os pacientes com ICFEr, um aumento da TSH associou-se a um significativo pior prognóstico nas análises univariadas mas essa associação desapareceu nas análises multivariadas. Já considerando apenas os pacientes com ICFEp, uma associação fraca, mas estatisticamente significativa permaneceu nas análises multivariadas.

Assim, verificou-se que embora a disfunção tiroideia esteja associada a um pior prognóstico em pacientes com IC crónica, esta relação desaparece quando são efetuados ajustes para outras variáveis com impacto prognóstico, como a idade, o NT-proBNP e a classe NYHA, pelo que Samuel *et al.* concluiu que apesar da disfunção tiroideia estar associada a uma menor sobrevivência nos insuficientes cardíacos crónicos, não é um preditor independente de mortalidade nos mesmos.

3.12 Udani et al. (2021) (25)

Este estudo retrospectivo decorreu nos Estados Unidos da América com o objetivo de determinar se existia alguma associação entre o hipertiroidismo e a exacerbação da IC. Para isso foram avaliadas a mortalidade e o tempo de permanência hospitalar em doentes internados por IC congestiva, com e sem hipertiroidismo.

O estudo foi conduzido a partir dos registos da *Enterprise Data Warehouse* da *Hospital Corporation of American* relativos ao ano de 2014 e os dados foram selecionados com base nos códigos da ICD-9-CM. Todos os adultos com mais de 18 anos hospitalizados em 2014 foram identificados. Posteriormente, e recorrendo aos códigos da ICD-9-CM, foram identificados os indivíduos com o diagnóstico de IC e subsequentemente, os diagnosticados com hipertiroidismo. Também as características demográficas, como o sexo, a raça e a idade, e as comorbilidades foram analisadas.

A amostra do estudo abrangeu então um total de 55031 pacientes com IC, 232 dos quais com hipertiroidismo concomitante. Verificou-se uma diferença significativa na distribuição do sexo e da idade média, entre os indivíduos com e sem hipertiroidismo, com indivíduos do sexo feminino e mais jovens a serem mais propensos a ter hipertiroidismo concomitante à IC. Também os caucasianos apresentavam uma propensão significativamente maior de terem hipertiroidismo concomitante, comparativamente aos não caucasianos.

Quanto aos desfechos de interesse, nenhuma diferença significativa foi observada na mortalidade, entre pacientes com e sem hipertiroidismo concomitante (3,1% vs. 1,7%), nem na duração do internamento hospitalar (6,1 vs. 6,3 dias).

Assim, este estudo mostrou que, dentro dos indivíduos com IC, há uma maior probabilidade de hipertiroidismo concomitante no sexo feminino e em idades mais jovens. No entanto, relativamente aos desfechos de interesse, mortalidade e tempo de permanência hospitalar, não foram encontradas diferenças significativas na presença ou ausência de hipertiroidismo.

4. Discussão

A IC representa um importante problema de saúde a nível mundial. Sabendo que as hormonas tiroideias desempenham um impacto significativo na função cardíaca, alterações na mesma são expectáveis na presença de distúrbios tiroideus. Assim, a investigação da relação da disfunção tiroideia com a IC tem crescido nos últimos anos, tendo vários estudos sido realizados relativamente a esta matéria (26,27).

Frey *et al.* analisou 758 doentes com IC sistólica com o objetivo de determinar o papel prognóstico da disfunção tiroideia subclínica e da síndrome de t3 baixa nos mesmos. O estudo concluiu que a disfunção tiroideia subclínica não previu um risco de mortalidade aumentado nesses doentes, mas que a síndrome de t3 baixa, embora pouco frequente, foi um importante fator de mau prognóstico nos mesmos (14). No entanto, estes resultados não foram corroborados por outros estudos que também investigaram os efeitos da disfunção tiroideia subclínica em doentes com IC. Biondi *et al.*, ao rever o impacto do hipotiroidismo subclínico na FEVE, concluiu que, em pacientes com insuficiência tiroideia leve, deve ser iniciado tratamento para prevenir envolvimento cardíaco (28). Iacoviello *et al.* observou que pacientes com níveis ligeiramente elevados de TSH estavam mais propensos à progressão da sua IC, comparativamente a pacientes eutiroideus (29). Por fim, o estudo de Ievarsi *et al.*, que contou com uma amostra de 3121 pacientes com doenças cardíacas, descreveu um maior risco de mortalidade cardiovascular e por todas as causas naqueles com hipotiroidismo subclínico (30).

Perez *et al.* procurou avaliar a associação entre o status tiroideu e os resultados clínicos em 4750 pacientes com IC sistólica sintomática, participantes no estudo CORONA. Nenhuma associação significativa foi encontrada entre o hipertiroidismo (identificado por um nível reduzido de TSH) e desfechos clínicos adversos, como morte ou internamento por IC. Relativamente ao hipotiroidismo (identificado por um nível elevado de TSH), Perez *et al.* concluiu que este não é um preditor independente de resultados clínicos adversos na IC com fração de ejeção reduzida (15). Estas conclusões foram contraditórias às do estudo de Mitchell *et al.*, cuja amostra contou 2225 doentes com IC sistólica sintomática, e onde foi reportada uma associação entre ambos os níveis reduzidos e elevados de TSH e um risco aumentado de morte, mesmo depois de terem sido ajustadas outras variáveis prognósticas (31).

Okayama *et al.* investigou a relação entre os níveis das hormonas tiroideias à admissão hospitalar e o prognóstico, tanto intra-hospitalar, como no primeiro ano após alta, em 270 doentes internados por IC aguda descompensada, tendo identificado a fT3 como um marcador de prognóstico útil (por ter apresentado um

perfil prognóstico superior à TSH e à fT₄) nesses pacientes. O estudo concluiu que níveis baixos de fT₃ à admissão estavam associados a piores desfechos, tanto a curto como a médio prazo (16). Estes resultados foram apoiados pelos estudos de Iervasi *et al.*, Pingitore *et al.* e Kozdag *et al.*, que concluíram que a síndrome de T₃ baixa é um preditor forte e independente de mau prognóstico em doentes com doença cardíaca e IC aguda descompensada (32–34).

Hayashi *et al.* visou determinar a prevalência e o impacto prognóstico da disfunção tireoideia subclínica e dos níveis baixos de fT₃ em 274 pacientes internados por IC aguda descompensada. O seu estudo demonstrou que a presença de hipotireoidismo subclínico, mas não de baixos níveis de fT₃, na admissão hospitalar desses pacientes foi um preditor independente de eventos cardiovasculares adversos a longo prazo, nomeadamente morte cardíaca ou rehospitalização por IC (17). Os resultados relativos ao hipotireoidismo subclínico foram comparáveis ao obtidos por Iacoviello *et al.*, que mostrou que níveis elevados de TSH se encontravam relacionados de forma independente a uma maior incidência de um desfecho composto que incluía morte, transplante cardíaco urgente ou rehospitalização por agravamento da IC (29). No entanto, foram contra as conclusões, acima mencionadas, de Frey *et al.* (14). Já os resultados referentes aos baixos níveis de fT₃ (não terem sido um preditor independente de eventos cardiovasculares adversos a longo prazo em doentes hospitalizados por IC aguda descompensada) contradizeram os encontrados por Frey *et al.*, que identificou a síndrome de t₃ baixa como um fator independente de mau prognóstico nestes pacientes (14).

Rothberger *et al.* teve como objetivo do seu estudo analisar a correlação dos níveis de T₃ com os desfechos intra-hospitalares em 137 pacientes internados com IC aguda. O estudo mostrou que a fT₃ foi um preditor forte e independente do aumento do tempo de permanência hospitalar e que a tT₃ baixa se relacionou com uma taxa significativamente superior de uso de ventilação mecânica invasiva nestes doentes. Rothberger *et al.* concluiu, assim, que baixos níveis de T₃ são preditores de piores resultados hospitalares em pacientes com IC aguda (18), resultados corroborados por Okayama *et al.* e Chuang *et al.*, cujos estudos demonstraram conclusões semelhantes (16,35).

Kannan *et al.* propôs-se a avaliar a prevalência da disfunção tireoideia e a sua associação com os desfechos cardiovasculares em 1365 doentes seguidos em ambulatório com IC pré-existente, participantes no estudo *Penn Heart Failure*, tendo verificado uma associação entre o hipotireoidismo subclínico com valores de TSH \geq 7mIU/L e a síndrome de T₃ baixa e um pior prognóstico nesses doentes (19). Estes resultados foram confirmados por Rhee *et al.*, cujo estudo também demonstrou uma

relação entre o hipotireoidismo subclínico e uma maior mortalidade em doentes insuficientes cardíacos crónicos (36), e por Frey *et al.*, Iervasi *et al.*, Pingitore *et al.* e Passino *et al.*, cujos estudos também concluíram que a síndrome de T3 baixa estava independentemente relacionada com uma maior mortalidade por todas as causas, em doentes internados por IC (14,32,33,37).

No estudo de Mahal *et al.*, o objetivo passou pela avaliação do impacto do hipotireoidismo subclínico em doentes com IC congestiva, durante os seus internamentos hospitalares. A amostra contabilizou 143735 insuficientes cardíacos, 73440 dos quais com hipotireoidismo subclínico e os restantes 70295 sem hipotireoidismo subclínico. Comparando os 2 grupos de doentes, Mahal *et al.* não verificou nenhum aumento significativo na mortalidade e morbidade major no grupo de insuficientes cardíacos com hipotireoidismo subclínico (20). Esta conclusão não foi, contudo, corroborada por outros estudos: Mitchell *et al.* relatou uma associação entre o hipotireoidismo subclínico e um maior risco de morte cardiovascular ou por todas as causas em doentes com IC (31) e Rodondi *et al.* mostrou que, em doentes com IC e hipotireoidismo subclínico, um nível de TSH $\geq 7,0$ mIU/L se associou a exacerbações da IC recorrentes (38).

Saad *et al.* analisou a associação entre o hipotireoidismo subclínico e a rehospitalização, por todas as causas ou por IC, 30 dias após a alta, bem como o tempo de permanência hospitalar, em 2335 pacientes admitidos por IC aguda (1107 com ICfEp e 1228 com ICfEr). As percentagens dos desfechos de interesse foram calculadas em ambos os coortes de IC (ICfEp e ICfEr), com e sem hipotireoidismo subclínico. O estudo concluiu que, em pacientes admitidos por IC aguda, o hipotireoidismo subclínico foi um preditor independente de rehospitalização 30 dias após a alta e relacionou-se com resultados adversos, nomeadamente mortalidade por todas as causas após 1 ano, nos doentes com ICfEr mas não nos com ICfEp (21). Estas conclusões foram de encontro às de outros estudos: Iacoviello *et al.* reportou uma associação entre hipotireoidismo subclínico (TSH $> 5,5$ mUI/L) e recorrência de hospitalizações por IC, num seguimento de doentes com ICfEr. (29); Hyland *et al.* descreveu que o hipotireoidismo subclínico, especialmente quando TSH $> 10,0$ mUI/L, se relaciona com uma maior incidência de eventos em pacientes com ICfEr (39) e Rodondi *et al.* reportou resultados semelhantes mas com níveis de TSH $> 7,0$ mUI/L (38). Em sentido contrário, no estudo de Frey *et al.*, com 1032 doentes com ICfEr, a disfunção tiroideia subclínica não foi considerada um marcador de progressão da doença (14) (no entanto, este estudo incluía não só hipotireoidismo subclínico mas também hipertireoidismo subclínico, pelo que os seus resultados não podem ser generalizados apenas para hipotireoidismo subclínico) e no estudo de Hassan *et al.*,

com 249 doentes com IC FEp, o hipotiroidismo subclínico, em comparação com o eutiroidismo, foi associado a uma maior mortalidade (40).

O objetivo de De Matteis *et al.* foi investigar o papel prognóstico do hipotiroidismo, do hipotiroidismo subclínico e dos baixos níveis de fT₃ em 1018 pacientes internados em enfermarias de medicina interna por IC aguda, tendo concluído que o hipotiroidismo e os valores baixos de fT₃, mas não o hipotiroidismo subclínico, são preditores independentes de mortalidade intra-hospitalar por todas as causas nesses doentes. Os resultados do presente estudo em relação ao hipotiroidismo e ao hipotiroidismo subclínico foram contraditórios com diversos outros: Thvilum *et al.* não encontrou uma diferença estatisticamente significativa na mortalidade entre doentes com hipotiroidismo e hipotiroidismo subclínico e doentes com eutiroidismo (41); Selmer *et al.*, embora não tenha observado nenhum efeito do hipotiroidismo na mortalidade por todas as causas, demonstrou uma associação entre o hipotiroidismo subclínico com TSH = 5-10 mUI/L e um menor risco de mortalidade por todas as causas (42); Hayashi *et al.*, pelo contrário, concluiu que o hipotiroidismo subclínico à admissão foi um preditor independente de desfechos cardiovasculares adversos (17). Já no que diz respeito aos resultados relativos aos níveis baixos de fT₃, em vários estudos, como os de Chuang *et al.* e Sato *et al.*, valores baixos de fT₃ também se associaram independentemente a mortalidade por todas as causas (35,43).

Leite *et al.* propôs-se a avaliar a associação entre a função tiroideia e os desfechos clínicos, tanto a curto como a longo prazo em 235 doentes hospitalizados com IC aguda. O presente estudo concluiu que os níveis de TSH e fT₄ não se mostraram relevantes como preditores de mortalidade a longo prazo, no entanto, em termos de resultados a curto prazo, concluiu que níveis elevados de fT₄ durante a hospitalização por IC aguda estão associados a maior risco de readmissão e morte por todas as causas nos 30 dias pós-alta (23). Em estudos anteriores relativos ao valor prognóstico das hormonas tiroideias em pacientes internados com IC, os resultados foram contraditórios. Nos estudos de Frey *et al.*, Iervasi *et al.*, Pingitore *et al.*, Chuang *et al.* e Sato *et al.*, foram a fT₃ e tT₃ que se demonstraram preditores independentes de mortalidade cardiovascular e por todas as causas (14,32,33,35,43). Por outro lado, no de Hayashi *et al.*, foram os níveis de TSH e o hipotiroidismo subclínico que se reportaram como os melhores preditores de eventos cardiovasculares e mortalidade a longo prazo (17).

Samuel *et al.* investigou o papel prognóstico da função tiroideia em 4992 pacientes com IC crónica, com diferentes graus de disfunção sistólica do ventrículo esquerdo. O seu estudo verificou que, embora a disfunção tiroideia esteja associada a um pior prognóstico em doentes com IC crónica, essa relação desaparece quando são

efetuados ajustes para outras variáveis com impacto prognóstico, como a idade, o NT-proBNP e a classe NYHA, pelo que Samuel *et al.* concluiu que, apesar da disfunção tiroideia estar associada a uma menor sobrevivência nos insuficientes cardíacos crônicos, não é um preditor independente de mortalidade nos mesmos (24). Estes resultados diferem de muitos outros estudos prévios como os de Kannan *et al.*, Iacoviello *et al.* e Mitchell *et al.* (19,29,31). Porém, são corroborados por estudos nos quais também se ajustaram os níveis de NT-proBNP nas análises, como o de Perez *et al.* e Ning *et al.* (15,44).

O objetivo de Udani *et al.* foi determinar se existia alguma associação entre o hipertiroidismo e a exacerbação da IC, tendo avaliado a mortalidade e o tempo de permanência hospitalar em 55031 doentes internados por IC congestiva, 232 dos quais com hipertiroidismo concomitante. O estudo não encontrou diferenças significativas relativamente aos desfechos de interesse entre os insuficientes cardíacos com e sem hipertiroidismo (25), resultados não apoiados por Mitchell *et al.* que demonstrou um risco aumentado de morte em insuficientes cardíacos quer com níveis reduzidos ou elevados de TSH (31).

5. Conclusão

Os resultados obtidos nos estudos analisados no decorrer desta pesquisa divergem quanto ao impacto prognóstico dos diversos tipos de disfunção tiroideia na IC.

Os níveis reduzidos de fT₃ e a síndrome de T₃ baixa parecem ser preditores de desfechos adversos, nomeadamente morte e rehospitalizações em doentes com IC, pelo que a fT₃ pode desempenhar um papel útil enquanto marcador de prognóstico nestes pacientes.

O hipotiroidismo subclínico aparenta, também, estar associado a um mau prognóstico na IC.

Quanto aos restantes casos de hipotiroidismo não existe um consenso, visto que alguns autores os identificam como fator independente de resultados adversos em doentes com IC, enquanto outros não concordam com esta hipótese.

O mesmo verificou-se em relação às conclusões referentes ao hipertiroidismo. Contudo, os estudos analisados relativos a esta matéria representam uma minoria neste trabalho.

Os estudos analisados que formularam conclusões relativas à patologia da tiroide como um todo revelaram, também, resultados díspares.

Assim, e tendo em conta a heterogeneidade dos estudos analisados, não é possível inferir com rigor qual a associação entre os vários tipos de disfunção tiroideia e o seu papel prognóstico na IC.

Neste sentido, são necessários mais estudos relativamente a esta problemática, de modo a aprofundar e esclarecer o conhecimento científico acerca deste tema e, conseqüentemente, reduzir a variabilidade dos dados publicados.

6. Referências Bibliográficas

1. Gardner DG, Shoback D. Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology Tenth Edition [Internet]. 10th ed. McGraw-Hill Education; 2018. 1–915 p. Available from: www.mhprofessional.com.
2. Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J. Harrison's Principles of Internal Medicine. 20th ed. Vols. I–II. McGraw-Hill Education; 2018. 1–3528 p.
3. Wiersinga WM, Poppe KG, Effraimidis G. Hyperthyroidism: aetiology, pathogenesis, diagnosis, management, complications, and prognosis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2023 Apr;
4. Rivas AM, Pena C, Kopel J, Dennis JA, Nugent K. Hypertension and Hyperthyroidism: Association and Pathogenesis. *The American Journal of Medical Science* [Internet]. 2020;361(1):3–7. Available from: www.amjmedsci.com
5. Ehlers Margret, Schott Matthias, Allelein Stephanie. Graves' disease in clinical perspective. *Frontiers In Bioscience*. 2019;24:35–47.
6. Chiovato Luca, Magri Flavia, Carlé Allan. Hypothyroidism in Context: Where We've Been and Where We're Going. *Adv Ther* [Internet]. 2019;36(Suppl2):47–58. Available from: <https://doi.org/10.6084/>
7. Chaker L, Bianco AC, Jonklaas J, Peeters RP. Hypothyroidism. *The Lancet*. 2017 Sep 23;390(10101):1550–62.
8. Freitas C, Rodrigues F, Rocha G, Simões H, Miguel M, Azevedo T. Diagnosis, Treatment and Follow up of Primary Hypothyroidism in the Adult. Position Statement of the Portuguese Society of Endocrinology, Diabetes and Metabolism (SPEDM) and the Thyroid Study Group (GET). *Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo*. 2019;14(2):0.
9. Fliers E, Boelen A. An update on non-thyroidal illness syndrome. Vol. 44, *Journal of Endocrinological Investigation*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2021. p. 1597–607.
10. Lee S, Farwell AP. Euthyroid sick syndrome. *Compr Physiol*. 2016 Apr 1;6(2):1071–80.
11. Vale C, Neves JS, von Hafe M, Borges-Canha M, Leite-Moreira A. The Role of Thyroid Hormones in Heart Failure. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2019 Apr 15;33(2):179–88.
12. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Baumbach A, Böhm M, Burri H, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart

- failure. Vol. 42, *European Heart Journal*. Oxford University Press; 2021. p. 3599–726.
13. Schwinger RHG. Pathophysiology of heart failure. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2021 Feb 1;11(1):263–76.
 14. Frey A, Kroiss M, Berliner D, Seifert M, Allolio B, Güder G, et al. Prognostic impact of subclinical thyroid dysfunction in heart failure. *Int J Cardiol*. 2013 Sep 20;168(1):300–5.
 15. Perez AC, Jhund PS, Stott DJ, Gullestad L, Cleland JGF, van Veldhuisen DJ, et al. Thyroid-Stimulating Hormone and Clinical Outcomes: The CORONA Trial (Controlled Rosuvastatin Multinational Study in Heart Failure). *JACC Heart Fail*. 2014 Feb;2(1):35–40.
 16. Okayama D, Minami Y, Kataoka S, Shiga T, Hagiwara N. Thyroid function on admission and outcome in patients hospitalized for acute decompensated heart failure. *J Cardiol*. 2015 Sep 1;66(3):205–11.
 17. Hayashi T, Hasegawa T, Kanzaki H, Funada A, Amaki M, Takahama H, et al. Subclinical hypothyroidism is an independent predictor of adverse cardiovascular outcomes in patients with acute decompensated heart failure. *ESC Heart Fail*. 2016 Sep 1;3(3):168–76.
 18. Rothberger GD, Gadhvi S, Michelakis N, Kumar A, Calixte R, Shapiro LE. Usefulness of Serum Triiodothyronine (T₃) to Predict Outcomes in Patients Hospitalized With Acute Heart Failure. *American Journal of Cardiology*. 2017 Feb 15;119(4):599–603.
 19. Kannan L, Shaw PA, Morley MP, Brandimarto J, Fang JC, Sweitzer NK, et al. Thyroid dysfunction in heart failure and cardiovascular outcomes. *Circ Heart Fail*. 2018;11(12).
 20. Mahal S, Datta S, Ravat V, Patel P, Saroha B, Patel RS. Does Subclinical Hypothyroidism Affect Hospitalization Outcomes and Mortality in Congestive Cardiac Failure Patients? *Cureus*. 2018 Jun 8;
 21. Saad M, Lacoste AG, Balar P, Zhang A, Vittorio TJ. The subclinical hypothyroid state might predict 30-day readmission in patients admitted with acute heart failure syndrome and reduced left ventricular ejection fraction. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2020;14.
 22. De Matteis G, Covino M, Burzo ML, Della Polla DA, Petti A, Bruno C, et al. Prognostic role of hypothyroidism and low free-triiodothyronine levels in patients hospitalized with acute heart failure. *Intern Emerg Med*. 2021 Sep 1;16(6):1477–86.

23. Leite AR, Neves JS, Borges-Canha M, Vale C, Von Hafe M, Carvalho D, et al. Evaluation of thyroid function in patients hospitalized for acute heart failure. *Int J Endocrinol.* 2021;2021.
24. Samuel NA, Cuthbert JJ, Brown OI, Kazmi S, Cleland JGF, Rigby AS, et al. Relation Between Thyroid Function and Mortality in Patients With Chronic Heart Failure. *American Journal of Cardiology.* 2021 Jan 15;139:57–63.
25. Udani K, Patel D, Hart L, Nambudiri V. Impact of hyperthyroidism on in-hospital outcomes of patients with heart failure. *J Community Hosp Intern Med Perspect.* 2021 Jan 2;11(1):158–62.
26. Martinez F. Thyroid hormones and heart failure. *Heart Fail Rev.* 2016 Jul 1;21(4):361–4.
27. Vargas-Uricoechea H, Sierra-Torres CH. Thyroid hormones and the heart. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2014;18(1):15–26.
28. Biondi B, Palmieri EA, Lombardi G, Fazio S. Effects of Subclinical Thyroid Dysfunction on the Heart. *Ann Intern Med [Internet].* 2002;137:904–14. Available from: www.annals.org
29. Iacoviello M, Guida P, Guastamacchia E, Triggiani V, Forleo C, Catanzaro R, et al. Prognostic Role of Sub-Clinical Hypothyroidism in Chronic Heart Failure Outpatients. Vol. 14, *Current Pharmaceutical Design.* 2008.
30. Iervasi G, Molinaro S, Landi P, Chiara Taddei M, Galli E, Mariani F, et al. Association Between Increased Mortality and Mild Thyroid Dysfunction in Cardiac Patients. *Arch Intern Med [Internet].* 2007;167(14):1526–32. Available from: <http://archinte.jamanetwork.com/>
31. Mitchell JE, Hellkamp AS, Mark DB, Anderson J, Johnson GW, Poole JE, et al. Thyroid function in heart failure and impact on mortality. *JACC Heart Fail.* 2013;1(1):48–55.
32. Iervasi G, Pingitore A, Landi P, Raciti M, Ripoli A, Scarlattini M, et al. Low-T₃ syndrome: A strong prognostic predictor of death in patients with heart disease. *Circulation.* 2003 Feb 11;107(5):708–13.
33. Pingitore A, Landi P, Taddei MC, Ripoli A, L'Abbate A, Iervasi G. Triiodothyronine levels for risk stratification of patients with chronic heart failure. *American Journal of Medicine.* 2005;118(2):132–6.
34. Kozdag G, Ertas G, Kilic T, Acar E, Sahin T, Ural D. Triiodothyronine and Brain Natriuretic Peptide: Similar Long-Term Prognostic Values for Chronic Heart Failure. *Tex Heart Inst J.* 2010;37(5):538–46.
35. Chuang CP, Jong YS, Wu CY, Lo HM. Impact of triiodothyronine and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide on the long-term survival of critically

- ill patients with acute heart failure. *American Journal of Cardiology*. 2014 Mar 1;113(5):845–50.
36. Rhee CM, Curhan GC, Alexander EK, Bhan I, Brunelli SM. Subclinical hypothyroidism and survival: the effects of heart failure and race. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2013 Jun;98(6):2326–36.
 37. Passino C, Pingitore A, Landi P, Fontana M, Zyw L, Clerico A, et al. Prognostic Value of Combined Measurement of Brain Natriuretic Peptide and Triiodothyronine in Heart Failure. *J Card Fail*. 2009 Feb;15(1):35–40.
 38. Rodondi N, Newman AB, Vittinghoff E, Nathalie De Rekeneire ;, Satterfield S, Harris TB, et al. Subclinical Hypothyroidism and the Risk of Heart Failure, Other Cardiovascular Events, and Death. *Arch Intern Med [Internet]*. 2005;165:2460–6. Available from: <http://archinte.jamanetwork.com/>
 39. Hyland KA, Arnold AM, Lee JS, Cappola AR. Persistent subclinical hypothyroidism and cardiovascular risk in the elderly: The cardiovascular health study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2013 Feb;98(2):533–40.
 40. Hassan A, Mahmoud S, Villines D, Klein L. Prognostic impact of subclinical hypothyroidism in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Apr;67(13):1457.
 41. Thvilum M, Brandt F, Brix TH, Hegedüs L. A review of the evidence for and against increased mortality in hypothyroidism. Vol. 8, *Nature Reviews Endocrinology*. 2012. p. 417–24.
 42. Selmer C, Olesen JB, Hansen ML, Von Kappelgaard LM, Madsen JC, Hansen PR, et al. Subclinical and overt thyroid dysfunction and risk of all-cause mortality and cardiovascular events: A large population study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2014;99(7):2372–82.
 43. Sato Y, Yoshihisa A, Kimishima Y, Kiko T, Kanno Y, Yokokawa T, et al. Low T3 Syndrome Is Associated With High Mortality in Hospitalized Patients With Heart Failure. *J Card Fail*. 2019 Mar 1;25(3):195–203.
 44. Ning N, Gao D, Triggiani V, Iacoviello M, Mitchell JE, Ma R, et al. Prognostic Role of Hypothyroidism in Heart Failure. *Medicine [Internet]*. 2015 Jul;94(30):e1159. Available from: <https://journals.lww.com/00005792-201507050-00009>