



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

Hipotiroidismo Subclínico e Enfarte Agudo do Miocárdio: qual a relação?

Daniela José dos Santos Abrantes

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

Orientador: Prof. Doutor Manuel Carlos Loureiro de Lemos

Covilhã, maio de 2014

“A juventude passa, como um suspiro, mas o espírito da infância não desaparece. Este espírito é a festa perdida, a fonte de água viva oculta na memória.”

em Sabedoria Ameríndia de Jean-Paul Bourre

Dedicatória

Esta dissertação de mestrado é dedicada aos meus pais, pelo apoio e orgulho que sempre demonstraram; à minha avó pela omnipresença e a todos aqueles que, de uma forma ou de outra, se cruzaram comigo neste percurso.

Agradecimentos

O meu interesse pela Medicina começou bem cedo. Foi o espírito do dever que sempre me moveu nesta aventura, neste sonho que agora se está a realizar.

A vida é uma longa caminhada que não pode ser realizada sozinha. O mesmo acontece com a Medicina, que de nada serve se não for feita em razão do próximo.

Não posso deixar de agradecer a todas as pessoas que me acompanharam, mas em especial,

Ao Professor Doutor Manuel Lemos, pela sua orientação, disponibilidade, paciência e ajuda neste projeto;

Aos meus pais, que me instituíram os verdadeiros valores da vida;

Ao Rui, pela liberdade;

Ao Chico, pela sabedoria e conselhos;

Às minhas amigas, pelo maior significado que deram a tudo isto.

Muito Obrigada!

Resumo

Introdução: O hipotiroidismo subclínico caracteriza-se por um estado clínico assintomático em que se verificam níveis séricos de tireotropina, ou hormona estimuladora da tiróide, elevados, na presença de níveis normais de tiroxina. Ainda existe controvérsia acerca do hipotiroidismo subclínico predispor a ocorrência de aterosclerose coronária e enfarte agudo do miocárdio, apesar de vários estudos terem demonstrado uma prevalência significativa de hipotiroidismo subclínico nesses casos. O objetivo deste estudo foi analisar a evidência para uma possível relação entre hipotiroidismo subclínico e enfarte agudo do miocárdio.

Métodos: Foi realizada uma pesquisa na base de dados PUBMED visando a procura de artigos de estudos epidemiológicos, artigos de investigação e meta-análises, restritos à língua inglesa, espanhola ou portuguesa, sobre o tema em estudo.

Resultados: Foram identificados 17 estudos originais e 3 meta-análises, envolvendo um total de 65338 participantes. A maioria dos estudos analisados sugere uma relação entre o hipotiroidismo subclínico, aterosclerose coronária e enfarte do miocárdio, apesar de muitas vezes essa associação não se mostrar muito forte. Uma minoria apresenta uma correlação negativa entre hipotiroidismo subclínico e mortalidade.

Discussão/Conclusão: Concluiu-se, após a análise sistemática, que a maioria dos estudos evidenciou um risco moderado de enfarte agudo do miocárdio nos indivíduos com hipotiroidismo subclínico. Esse risco poderá ser provocado pelos mesmos mecanismos que o hipotiroidismo clínico. No entanto, será necessária a realização de ensaios sobre o tratamento desta condição, para avaliar o custo-benefício e determinar se o rastreio é eficaz e necessário.

Palavras-chave

Tiroide, hipotiroidismo subclínico, enfarte agudo do miocárdio, doença coronária, aterosclerose coronária, fator de risco cardiovascular, mortalidade cardiovascular.

Abstract

Introduction: Subclinical hypothyroidism is characterized by an asymptomatic clinical state in which there are high levels of serum thyrotropin, or thyroid stimulating hormone, in the presence of normal levels of thyroxine. There is still controversy about subclinical hypothyroidism predisposing to the occurrence of coronary atherosclerosis and acute myocardial infarction, although several studies have demonstrated a significant prevalence of subclinical hypothyroidism in these cases. The aim of this study was to analyse the evidence for a possible relationship between subclinical hypothyroidism and acute myocardial infarction.

Methodology: A search was conducted in PUBMED database to find articles of epidemiological studies, research articles and meta-analyzis, restricted to English, Spanish or Portuguese language, about the subject in question.

Results: A total of 17 original studies and 3 meta-analyzes were identified, involving a total of 65338 individuals. Most of the articles analyzed stated a relationship between subclinical hypothyroidism, coronary atherosclerosis and myocardial infarction, although often this association did not prove to be very strong. A minority of them showed a negative correlation between subclinical hypothyroidism and mortality.

Discussion/Conclusion: It was concluded, after the analysis, that most studies showed a moderate risk of acute myocardial infarction in individuals with subclinical hypothyroidism. This risk would be assigned to the same mechanisms of overt hypothyroidism. However, more trials on the treatment of this condition are needed, to assess the cost-benefit so that in the future we may know whether screening is effective and necessary.

Keywords

Thyroid, subclinical hypothyroidism, acute myocardial infarction, coronary disease, coronary atherosclerosis, cardiovascular risk factor, cardiovascular mortality.

Índice

DEDICATÓRIA	iii
AGRADECIMENTOS	iv
RESUMO	v
ABSTRACT	vi
ÍNDICE	vii
LISTA DE TABELAS.....	viii
LISTA DE ABREVIATURAS	ix
1. INTRODUÇÃO	1
2. METODOLOGIA.....	3
3. RESULTADOS	4
3.1. ARTIGOS ORIGINAIS	4
3.2. META-ANÁLISES	19
4. DISCUSSÃO	23
5. CONCLUSÃO.....	27
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	28

Lista de tabelas

Tabela 1 - Resumo das principais características dos estudos	16
--	----

Lista de abreviaturas

AHA - *American Heart Association*

ABI - *Ankle-brachial index* (Índice Tornozelo-braço)

CT - Colesterol total

CV - Cardiovascular

dL - Decilitro

DM - *Diabetes Mellitus*

EAM - Enfarte agudo do miocárdio

ECG - Eletrocardiograma

ESC - *European Society of Cardiology*

ETA - *European Thyroid Association*

HTA - Hipertensão arterial

HR - *Hazard ratio*

HTS - Hipotiroidismo subclínico

IC - Intervalo de confiança

IMC - Índice de massa corporal (Kg/m^2)

LDL - *Low density lipoprotein* (Proteína de baixa densidade)

HDL - *Hight density lipoprotein* (Proteína de alta densidade)

mg - Miligrama

mL - Mililitro

MMSE - *Mini Mental State Examination*

mU/L - Miliunidades por litro

ng - Nanograma

NT-próBNP - *N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide* (Porção N-terminal do pro-BNP)

NYHA - *New York Heart Association*

OR - *Odds ratio*

PAI-1 - *Plasminogen-activator-inhibitor-1* (Inibidor ativador do plasminogénio tipo 1)

PCR - Proteína C reativa

pg - Picograma

pmol/L - picomole por litro

RM - Ressonância magnética

RR - Risco relativo

TA - Tensão arterial

T3 - Tri-iodotironina

T4 - Tiroxina

TG - Triglicéridos

t-PA - *Tissue-plasminogen-activator* (Ativador do plasminogéneo tecidual)

TSH - Thyroid-stimulating hormone (Hormona estimuladora da tiroide, tireotropina)

UI - Unidades internacionais

VE - Ventrículo esquerdo

μUI - Microunidades internacionais

1. Introdução

O funcionamento do organismo humano tem tanto de belo como de complexo. Todos os sistemas e órgãos interagem entre si, de um forma direta ou indireta, conhecida ou ainda por descobrir. A tireoide, como maior glândula endócrina do organismo, exerce funções nos mais diversos sistemas. O sistema cardiovascular (CV) é um dos alvos major da ação das hormonas tiroideias. O estado de eutiroidia (função tiroideia normal) é necessário para manter a homeostasia CV, que implica o débito cardíaco, contratilidade cardíaca, resistência vascular periférica e pressão arterial [1]. As disfunções tiroideias podem ocorrer por aumento ou diminuição da função, hiper ou hipotiroidismo, respetivamente, podendo ainda ser classificadas em clínicas ou subclínicas.

A Associação Europeia da Tireoide (ETA) define hipotiroidismo como sendo um estado de hipofunção da glândula tiroide, com concentrações séricas de tireotropina (TSH) aumentadas e concentrações séricas de tiroxina (T4) e tri-iodotironina (T3) diminuídas. O hipotiroidismo subclínico (HTS) é definido como uma condição de falência leve a moderada da tiroide caracterizada por níveis normais de T4 com elevação da TSH. Esta última pode ser ligeira (4,0-10,0 mU/L), ou severa (>10,0 mU/L). As etiologias prováveis são as mesmas do hipotiroidismo em si, porque o HTS pode ser uma fase inicial desta doença, ou pode representar um misto de situações clínicas de origem não tiroideia, numa fase aguda ou de recuperação, embora não sejam específicas [2]. O HTS tem uma prevalência relativamente elevada, que depende da idade e género, mas varia entre os 4 e 10% na população geral [3,4]. Este número tem aumentado graças ao rastreio mais frequente, tanto nos mais jovens como nos idosos [1].

Como já foi referido, as hormonas tiroideias exercem grande parte das suas funções no sistema CV e mesmo alterações ténues da função da glândula podem causar danos desse sistema. O hipotiroidismo, por exemplo, está relacionado com aterosclerose por influenciar os seus fatores de risco principais: hipercolesterolemia e hipertensão [5,6]. O tratamento desta condição é benéfico e reduz o risco aterosclerótico [7]. Quanto ao espectro subclínico desta patologia, que também parece afetar a função CV, há já algum tempo que se tem vindo a investigar uma relação entre o HTS, risco aterosclerótico, doença coronária e enfarte agudo do miocárdio (EAM) [8-16]. Alguns estudos demonstraram que o HTS afeta a morfologia e função cardíaca, com o aumento da resistência vascular periférica, disfunção diastólica, diminuição da função sistólica e diminuição da pré-carga, bem como alterações na reatividade vascular [1,17]. A natureza e grau dessa associação ainda são controversos e, dada a gravidade da patologia cardíaca, é crucial avaliar se tal associação existe. O EAM, tal como refere a Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC)[18], refere-se a qualquer evidência de

necrose miocárdica num contexto clínico consistente com isquemia aguda do miocárdio. Também inclui morte cardíaca com sintomas que sugerem isquemia do miocárdio e alterações isquémicas presumivelmente novas no eletrocardiograma (ECG), ou bloqueio completo de ramo esquerdo de novo, mas em que a morte ocorreu antes de terem sido obtidos os biomarcadores cardíacos, ou antes de os valores do biomarcador cardíaco terem aumentado [18,19]. A doença coronária está quase sempre envolvida na sua etiologia. As doenças CV, nas quais se insere o EAM, são das principais causas de mortalidade nos países desenvolvidos, e a primeira causa de mortalidade prematura nos países ocidentais [20]. Existem inúmeros fatores de risco CV, alguns não modificáveis como a idade e género e outros potencialmente modificáveis como o tabagismo, atividade física, função lipídica e pressão arterial [20,21].

Dado que as hormonas da tiroide influenciam vários eixos do sistema CV, também a disfunção tiroideia pode ser considerada fator de risco modificável. Por isso e pelo impacto negativo na saúde de tais condições clínicas, principalmente pela gravidade atribuída ao EAM, é crucial esclarecer se há ou não relação entre alterações subclínicas da tiroide e EAM.

Os objetivos desta dissertação consistiram em avaliar a eventual associação entre hipotiroidismo subclínico e EAM; esclarecer se a esta patologia tiroideia contribui para aumentar o risco de EAM, e ainda alertar para a importância científica e clínica do tema, bem como, estabelecer se possível, novas prioridades e indicações clínicas para que se possa intervir mais precocemente e evitar os demais desfechos negativos.

2. Metodologia

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica através do motor de busca da *PubMed* (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) utilizando como termos de pesquisa “subclinical hypothyroidism”, “myocardial infarction” e “coronary atherosclerosis”. Um total de 31 publicações foram encontradas e selecionadas de acordo com a relevância do seu conteúdo. Foram excluídos os artigos escritos em outro idioma que não o inglês, espanhol e português (n = 2) e artigos que não revelassem importância para o tema (n = 9). A pesquisa foi completada por consulta de outros documentos, publicados pelas sociedades europeias de endocrinologia e cardiologia, bem como consulta em livros de texto que abrangessem estes temas.

3. Resultados

No decurso da pesquisa bibliográfica, foram identificados 31 artigos, dos quais foram excluídos 11 por não serem relevantes para o tema. No total, e para efeitos de apresentação de resultados, nesta monografia serão analisados 17 artigos sobre estudos originais e 3 artigos de meta-análise, cujo resumo se apresenta na Tabela 1.

3.1) Estudos originais

Hak et al, 2000 [9]

No artigo de Hak et al [9], *The Rotterdam Study*, os autores analisaram a possível associação entre o HTS, aterosclerose aórtica e enfarte agudo do miocárdio, em mulheres pós-menopáusicas. Neste coorte, participaram 1149 mulheres, com idades compreendidas entre 61,5 e 76,5 anos, às quais foram avaliados os níveis de TSH e T4 livre; 94 foram excluídas, por apresentarem hipotireoidismo clínico, hipertireoidismo clínico e subclínico e outras por estarem a tomar medicação para a patologia tiroideia, para garantir um grupo de referência que incluísse apenas mulheres eutiroides. Das 1055 que restaram foram excluídas mais 80 mulheres, por falta de dados ou por estes serem impróprios. De seguida foram realizadas radiografias para inferir acerca da aterosclerose aórtica e a presença de enfarte do miocárdio foi registada pelo relato das participantes e pela análise do histórico de ECG de 12 derivações, que estava guardado digitalmente. Nesta análise foram excluídas mulheres com história de EAM progressivo e aquelas que tomavam β -bloqueadores. Da análise estatística concluíram que as mulheres com hipotireoidismo subclínico estavam associadas a uma maior prevalência de aterosclerose aórtica e de EAM comparadas com as participantes do grupo controlo, *odds ratio* (OR) de 1.7 e 2.3, respetivamente. Estes valores foram superiores para as mulheres com anticorpos antitiroideos positivos. Não foi possível aferir sobre o risco de acidente de EAM, porque apenas as mulheres com HTS e aquelas que tinham anticorpos antitiroideos positivos tiveram EAM durante o seguimento. Constataram que o HTS estava relacionado com o EAM em 14% dos casos.

Parle et al, 2001 [22]

Em 2001, Parle et al [22], realizaram um estudo coorte de 10 anos para preverem as causas de morte, e mortalidade cardiovascular na população idosa de Birmingham, Reino Unido, segundo a medição da TSH. Foram recrutados 1209 indivíduos, homens e mulheres, com 60 anos ou mais, mas 18 foram excluídos por estarem sob medicação antitiroideia ou tiroxina sintética. Definiram como valores normais de TSH o intervalo de 0,5 a 5,0 mU/L e com base nisso agruparam os participantes em vários grupos. Após traçarem uma data para o censo,

registaram as causas de morte e compararam com as causas de morte específicas para a idade. Para o grupo de indivíduos com TSH superior a 5 mU/L o risco relativo (RR) foi similar ao do grupo que apresentava concentrações normais (0,7 e 0,8, respectivamente) e desses, não houve diferença com a percentagem esperada na população geral. O RR de mortalidade devida a todas as causas e mortalidade devida a doença CV foi superior apenas para os indivíduos com hipertiroidismo subclínico.

Auer et al, 2003 [10]

O estudo de Auer et al [10] teve como objetivo determinar se a presença de doença CV na população geral estaria relacionada com a idade, género, índice de massa corporal (IMC), hipertensão, diabetes, tabaco, níveis de homocisteína, níveis de T4 ou TSH. Foram estudados 100 indivíduos que realizaram angiografia coronária para avaliar a sua dor torácica. Desse, foram excluídos os que estavam medicados com amiodarona. Foram recolhidos dados antropométricos, bem como questionada a presença de patologia endócrina. Os parâmetros obtidos foram: colesterol total (CT), colesterol LDL, TSH, T3 e T4 livres. A severidade da doença arterial coronária foi avaliada através de um score de 0 (normal), 0,5 (para estenoses de menos de 50%), 1, 2 e 3 para aqueles com estenoses maiores que 50% num único vaso, em dois ou em três, respetivamente. Os resultados apoiaram a hipótese de que níveis mais elevados de TSH aumentam a severidade da doença coronária ($1,37 \pm 1,02$ mU/L em pacientes com doença coronária com score de severidade de 0 vs. $1,98 \pm 2,13$ mU/L em pacientes com doença coronária com score 2 e 3; $P = 0,049$), embora a associação entre níveis baixos de T3 e doença coronária fosse ligeiramente maior. Além disso, verificou-se uma associação entre o hipotiroidismo subclínico e hipertensão arterial (HTA) bem como hipertrigliceridemia.

Kventy et al, 2004 [23]

A pesquisa de Kvetny et al [23], teve como principal objetivo examinar se o HTS estava relacionado com a doença CV na população geral bem como uma possível associação entre a função tiroideia e alterações lipídicas, fatores hemostáticos e marcadores de inflamação, todos estes associados com o risco de evolução para doença CV. Da amostra inicial com 2082 indivíduos foram excluídos aqueles que recusaram participar no estudo, outros por falta de resposta ou por serem incapazes de dar consentimento, por padecerem de *diabetes mellitus* (DM), hiper ou hipotiroidismo, assim como aqueles que estavam sob o efeito de fármacos passíveis de interferir no eixo hipotálamo-hipófise-tiroide, restando o número de 1212 participantes. A todos os participantes foi medida a tensão arterial (TA), colhidas amostras sanguíneas que determinaram os valores de TSH, T3, T4, CT, colesterol-HDL, colesterol LDL, triglicéridos (TG), glicose, antigénio PAI-1, antigénio t-PA, proteína C reativa (PCR), fibrinogénio e fator de von Willebrand. A condição clínica relativa à tiroide foi definida como: eutiroidia (TSH entre 0,60 e 2,80 mU/L) e HTS (TSH entre 2,81 e 10 mU/L e T3 e T4 dentro dos intervalos de referência). Os participantes responderam a um questionário e foram

consultados os seus registos hospitalares. O hipotiroidismo subclínico foi observado em 19,7% (15,7% em homens e 22,9% em mulheres); pacientes com HTS apresentaram valores mais elevados de TG e PCR quando comparados com os pacientes eutiroides, bem como tendência para maiores concentrações de fibrinogénio e fator von Willebrand. Concluíram também que o HTS, em homens com idade inferior a 50 anos, era o fator contribuinte para doença CV mais significativo. Já em homens com idade superior a 50 anos e em mulheres de todas as idades, estavam implicados outros fatores de risco CV analisados. O OR para desenvolver doença CV no grupo de homens com idade inferior a 50 anos foi de 3,3 (IC de 95% = 1,6-6,8) comparativamente ao grupo dos pacientes eutiroides.

Gussekloo et al, 2004 [24]

No ano de 2004, Gussekloo et al [24], decidiram determinar se o HTS deveria ser tratado em pessoas idosas e o impacto da alteração da função tiroideia na performance e sobrevivência nesse mesmo grupo, da cidade de Leiden, Países Baixos. Participaram no estudo prospetivo e observacional 599 indivíduos. A duração do estudo foi de 4 anos. Não foram designados critérios de exclusão. As amostras sanguíneas foram obtidas em apenas 558 dos indivíduos (TSH, T3 e T4 livre). Consideraram como valores de referência para a TSH 0,3 até 4,8 mU/L; a informação sobre o uso de medicação antitiroideia e/ou levotiroxina foi obtida anualmente por registo eletrónico das farmácias. A performance foi avaliada através de escalas de incapacidade e *Mini-Mental State Examination* (MMSE). A sobrevivência foi obtida através dos registos civis da cidade. As causas de morte, designadas pelos clínicos, foram divididas em dois grupos: mortalidade CV e mortalidade não-CV (todas as outras causas). Nesta amostra, 5% dos participantes tinham HTS. Os resultados relativos à sobrevivência mostraram que níveis de TSH superiores ao normal estavam relacionados com o decréscimo da mortalidade, com um risco 0,76 menor (IC de 95%, 0,62-0,92, P=0,05). Pelo contrário, valores de T4 elevados estavam associados a um risco 1,22 vezes superior. Valores elevados de TSH estavam associados com diminuição da mortalidade por todas as causas, tanto em mulheres (*hazard ratio*, HR, 0,84; IC 95%, 0,68-1,03) como em homens (HR, 0,57; IC 95%, 0,38-0,85). Não se encontrou relação entre alterações da TSH e a performance dos indivíduos. Por isso, os autores acreditaram que a terapêutica de substituição da hormona da tiroide na população idosa com TSH superior ao considerado normal não traria benefícios e podia até ser prejudicial.

Imaizumi et al, 2004 [15]

A partir do coorte de Nagasaki, Imaizumi et al [15] estudaram 2856 indivíduos (1119 homens e 1737 mulheres) em relação à função tiroideia e a sua possível associação com doença cardíaca isquémica. A média de idade dos indivíduos que participaram no estudo foi de 58,5 anos (desvio padrão \pm 10,2). Foram excluídos indivíduos sob medicação antitiroideia ou substituição com a hormona tiroxina. Os participantes com valores de TSH superiores a 5 mU/L e valores de T4 livre normais definiram-se como tendo hipotiroidismo subclínico.

Indivíduos com TSH entre 0,6 e 5 mU/L consideraram-se casos controlo. Dos participantes com HTS (um total de 257 indivíduos), 17 tinham concentrações de TSH superiores a 10 mU/L. Todos os indivíduos envolvidos no estudo foram sujeitos a avaliação clínica anual. Uma enfermeira treinada recolheu informação sobre doença tiroideia, medicação, estilos de vida, incluindo tabagismo atual e progresso. O índice de massa corporal (IMC) foi calculado e a TA medida bem como realizado um ECG. Colheitas de amostras sanguíneas eram realizadas para averiguar o hemograma, a bioquímica, TSH, T4 livre e autoimunidade da tiroide dos participantes. As últimas variáveis só foram medidas no início do estudo. O diagnóstico de doença cardíaca isquémica (enfarte do miocárdio ou angina) foi baseado no relato dos participantes, achados eletrocardiográficos e na informação proveniente do médico de família. Um cardiologista analisou os exames complementares de diagnóstico. A presença de enfarte do miocárdio foi confirmada pelas seguintes condições: achados eletrocardiográficos típicos; dor retrosternal concomitante a alterações agudas típicas de enfarte do miocárdio ou elevação das enzimas cardíacas. A presença de angina foi confirmada por evidência de uma prova de esforço positiva ou pelo diagnóstico de um especialista e respetiva terapêutica. Informação relativa às mortes que ocorreram durante o seguimento foi obtida através dos certificados de óbito. A duração do estudo foi de aproximadamente 12,2 anos. A prevalência de HTS foi de 10,2%, semelhante entre os sexos mas mais significativa em indivíduos mais velhos. A positividade para os auto-anticorpos antitiroideos foi mais elevada no grupo dos indivíduos com HTS. Não houve diferenças significativas nos parâmetros antropométricos ou outros fatores de risco cardiovascular entre os grupos. Os resultados mostraram que o HTS estava positivamente associado a maior prevalência de doença cardíaca isquémica, OR de 2,6 (IC 95% 1,2-5,6; P = 0,02; em homens). Após ajuste de outras variáveis manteve-se essa correlação, OR de 2,5 (IC 95% 1,1-5,4; P = 0,02; para toda a população). Verificou-se que esta relação era independente da presença de auto-anticorpos. Após o seguimento, conclui-se que a sobrevivência era menor em homens com HTS, HR entre os valores de 1,9 e 2,1 (P < 0,01).

Ripoli et al, 2005 [17]

A investigação de Ripoli et al [17] teve como objetivo avaliar a morfologia cardíaca e função ventricular sistólica em pacientes com HTS antes e depois do tratamento substitutivo com tiroxina sintética. Foram recrutados 50 participantes: 30 diagnosticados com HTS (TSH entre 4 e 15 87/ μ UI/mL e T4 e T3 no intervalo normal) e os restantes 20 serviram como controlos. Foram excluídos pacientes com outras patologias concomitantes ou que estivessem sob medicação. Todos os participantes realizaram, no mesmo dia, uma ressonância magnética (RM) cardíaca. Vinte e seis dos participantes com HTS foram reavaliados, uma segunda vez, após tratamento hormonal de substituição e normalização dos valores da função tiroideia (os outros 4 recusaram a nova avaliação). Os resultados revelaram valores menores no volume diastólico final, volume sistólico, fração de ejeção e índice cardíaco nos pacientes com HTS comparativamente ao grupo controlo. O espessamento da parede ventricular constatou-se maior nos indivíduos normais. Todas as variáveis apresentaram forte correlação com o HTS.

Após tratamento de substituição, todas as alterações hemodinâmicas reverteram para valores normais. Os autores concluíram que os pacientes com HTS tinham alterações tanto na morfologia como na função cardíacas, mostrando uma diminuição da pré-carga e aumento da resistência vascular periférica (pós-carga).

Rodondi et al, 2005 [11]

O artigo de Rodondi et al [11], teve como objetivo estudar o HTS e o risco de insuficiência cardíaca, outros eventos CV e morte. Os autores realizaram uma análise prospectiva de um estudo coorte longitudinal de adultos mais velhos para examinar as taxas de insuficiência cardíaca congestiva, doença coronária, enfarte, doença arterial periférica, mortalidade CV e mortalidade total em relação aos níveis de TSH. Para tal, utilizaram uma amostra de um estudo coorte a decorrer numa região dos Estados Unidos da América que incluía homens e mulheres saudáveis entre os 70 e 79 anos de idade. Foram excluídos indivíduos que tomassem medicação antitiroideia e/ou amiodarona, que tivessem hipotireoidismo ou valores de TSH iguais ou inferiores a 0,1 mU/L. A amostra final contava com 2730 participantes. Os valores de TSH foram medidos por imunoensaio, assim como os de tiroxina. Os últimos, medidos apenas em casos em que a TSH era superior a 7 mU/L, pois o hipotireoidismo é incomum com valores inferiores. O hipotireoidismo subclínico foi definido como valores de TSH superiores a 4,5 mU/L e T4 normais, e subclassificado, de acordo com a *US Preventive Task Force*, em leve (TSH entre 4,5 e 6,9 mU/L), moderado (TSH entre 7,0 e 9,9 mU/L) e grave (TSH \geq 10 mU/L). O seguimento dos participantes teve a duração de 4 anos e foram registados os eventos de insuficiência cardíaca congestiva, de doença coronária, enfarte, doença arterial periférica e mortalidade, tanto cardiovascular como total. Esses dados foram obtidos por entrevista, registos hospitalares, certificados de óbito e outros documentos não especificados. Foram também recolhidos dados relativos à raça, grau de educação, consumo de álcool e tabaco, atividade física, presença de diabetes *mellitus* e medicação habitual, através de questionários; e medida a pressão arterial, peso, altura, CT, creatinina e glicose. O HTS estava presente em 12,4% dos participantes e estava associado com níveis mais elevados de educação, atividade física e colesterol total. A prevalência de insuficiência cardíaca congestiva foi 30% mais elevada em indivíduos com HTS do que eutiroides, no entanto, esta diferença não foi estatisticamente significativa. O HR para insuficiência cardíaca congestiva foi de 2,49 (IC de 95%, 1,20-5,18, P=0,02) em pacientes com TSH superior a 7 mU/L. Um valor similar foi encontrado quando ajustados para eventos inaugurais e recorrentes da patologia cardíaca. Tabagismo, prevalência de doença coronária, nível de creatinina e diabetes estavam também associados a um maior risco de insuficiência cardíaca congestiva. O risco de eventos ateroscleróticos não diferiu com a condição da tiroide ou valor de TSH, com a exceção da ocorrência de EAM em pacientes com TSH superior a 10 mU/L. Não se verificou significado estatístico entre HTS e mortalidade, exceto em indivíduos com valores de TSH superiores a 10 mU/L e doença coronária prevalente, com HR de 3,13 (IC de 95%, 1,11-8,79).

Walsh et al, 2005 [14]

Walsh et al [14] quiseram clarificar se o hipotiroidismo subclínico era ou não fator de risco para doença cardiovascular. Para tal, realizaram dois tipos de estudo: um transversal, onde examinaram a prevalência de doença coronária em indivíduos com e sem disfunção subclínica da tireoide; e outro longitudinal, onde analisaram o risco de mortalidade cardiovascular e eventos de doença coronária (excluindo indivíduos com esta doença de base). Os participantes faziam parte de um estudo de saúde de uma comunidade da Austrália. Os 2108 indivíduos dessa amostra responderam a um breve questionário sobre saúde e estilo de vida (hábitos tabágicos, exercício físico, história de DM, tratamento para a HTA, história de patologia da tireoide e bócio); foram submetidos a um eletrocardiograma; medidos o peso, a altura e pressão arterial; foram colhidas amostras sanguíneas para avaliar a TSH, T4 livre, anticorpos antitiroideos, CT, TG e glicose em jejum. O estado de eutiroidia foi definido com valores de TSH entre 0,4 e 4 mU/L e o HTS definido como valores de TSH superiores ao limite e valores de tiroxina normais. Os pacientes com HTS foram divididos em dois grupos: aqueles com TSH igual ou inferior a 10 mU/L e os que tinham TSH superior a esse valor. Os resultados foram ajustados à idade, sexo, história prévia de doença da tireoide e covariáveis. Neste estudo a prevalência de HTS foi de 5,6%. O colesterol total estava mais elevado em participantes com HTS do que nos participantes eutiroides (média \pm desvio padrão, 244 ± 50 mg/dL versus 224 ± 46 mg/dL; $P < 0,01$), no entanto essa diferença não se verificou quando ajustados a idade e o sexo. O mesmo se verificou para a concentração de TG. Apuraram que o OR para doença coronária em pacientes com HTS estava elevado quando comparado com o grupo controle, (OR 1,8; IC 95%, 1,0-3,1; $P=0,04$). Esta associação verificou-se apenas em indivíduos com TSH superior a 10 mU/L. Quando excluídos os participantes com história prévia de patologia da tireoide e/ou bócio, OR para doença coronária, após ajuste para idade e sexo, foi de 1,7 (IC 95%, 0,9-3,0; $P = 0,09$) e após ajuste das múltiplas variáveis foi de 2,0 (IC 95%, 1,1-3,8; $P = 0,03$). Em 1926 indivíduos sem história de doença coronária, a mortalidade cardiovascular não foi significativamente elevada em nenhum dos grupos com disfunção tireoideia. Nos indivíduos com HTS, o HR para morte de causa CV (após ajuste para idade e sexo) foi de 1,5 (IC 95%, 1,0-2,4; $P = 0,08$). O risco para eventos cardiovasculares (fatais ou não) verificou-se elevado em participantes com HTS, após ajuste para idade e sexo (HR 1,7; IC 95%, 1,2-2,4; $P < 0,01$) e ajuste adicional para fatores de risco CV e patologia prévia da tireoide (HR 1,8; IC 95%, 1,2-2,7; $P < 0,01$). A presença de anticorpos antitiroideos não influenciou a mortalidade CV. Os autores concluíram que o HTS era um preditor independente de doença coronária.

Cappola et al, 2006 [12]

Cappola et al [12], no ano de 2006, visaram determinar a relação entre a função tireoideia e a ocorrência de fibrilhação auricular, doença cardiovascular e mortalidade, em pessoas idosas. A análise foi baseada nos dados do Estudo da Saúde Cardiovascular, um estudo longitudinal

para avaliar o risco de desenvolvimento de doença CV, em indivíduos com 65 ou mais anos de idade, residentes em 4 estados dos Estados Unidos da América. Um inquérito e exame físico foram realizados para avaliar as características de cada indivíduo, incluindo idade, sexo, raça, IMC, hábitos tabágicos, existência de patologia hipertensiva, diabetes *mellitus* ou história de doença cardiovascular, bem como identificar a toma de alguma medicação habitual. As colheitas sanguíneas mediram os níveis de TSH, T4 livre, CT, colesterol-HDL, triglicérides, glicose e PCR. Foram ainda realizados o ECG, ABI (*Ankle-Brachial Index*, índice tornozelo-braço) e ecografia dos grandes vasos do pescoço. Os indivíduos foram divididos em grupos, segundo a sua função tiroideia: eutiroides (TSH entre 0,45 e 4,50 mU/L); indivíduos com hipertiroidismo subclínico (TSH inferior a 0,44 mU/L); hipotiroidismo subclínico (TSH entre 4,50 e 20 mU/L) e hipotiroidismo (TSH superior a 20 mU/L ou TSH superior a 4,5 mU/L e T4 livre inferior a 0,7 ng/dL). A amostra foi constituída por 3233 participantes. Este estudo foi realizado através de uma avaliação anual dos participantes e pela pesquisa das causas de morte que se verificaram. Os resultados encontrados mostraram uma prevalência de 15% de indivíduos com HTS mas não revelaram uma associação entre a patologia e o risco de doença CV. Não se encontraram diferenças entre a incidência de doença coronária (19,8% vs. 18,5%), cerebrovascular (5,0% vs. 5,8%), mortalidade cardiovascular ou mortalidade devido a todas as causas em doentes com HTS e aqueles com função normal da tiroide. Também não se verificaram diferenças entre os grupos nos valores de HR. Posto isto, os autores desaconselham métodos de triagem da função tiroideia em idosos.

Iervasi et al, 2007 [25]

No ano de 2007, Iervasi et al [25], realizaram um estudo prospetivo de larga escala para testar a hipótese de que alterações ligeiras da função tiroideia estariam associadas a um maior risco de mortalidade em pacientes com patologia cardíaca, tanto isquémica como não-isquémica. A amostra inicial era constituída por 4368 indivíduos mas foram excluídos todos aqueles que tiveram admissões hospitalares urgentes por síndrome coronária aguda ou edema agudo do pulmão; aqueles cujo estado de saúde era grave, por exemplo, doentes com sepsis ou caquexia; indivíduos com hipotiroidismo primário (definidos por TSH superior a 10 mU/L e T4 livre inferior a 0,71 ng/dL), com hipertiroidismo primário (TSH indetetável e T4 livre superior a 1,85 ng/dL); indivíduos que recebiam tratamento com hormona da tiroide sintética, tratamento antitiroideu, com corticoides, dobutamina, dopamina ou amiodarona e ainda aqueles com função da tiroide atípica, que não se podiam incluir nos grupos definidos. A população final do estudo consistia em 3121 indivíduos (32,6% do sexo feminino e média de idades de 61 anos), rotineiramente avaliados e diagnosticados com patologia cardíaca. A avaliação da função cardíaca incluía a realização do exame objetivo, ECG e ecocardiograma. Além disso definiram-se outras variáveis: tensão arterial, IMC, existência de DM, história de tabagismo, colesterol total, colesterol-LDL, colesterol-HDL, triglicérides, PCR, creatinina, bem como os parâmetros de avaliação da tiroide, como a TSH, T4 e T3 livres. As ultimas três, foram reavaliadas após 2 a 12 semanas do início do estudo. Os participantes foram então

divididos em 4 grupos: indivíduos eutiroides, com valores de TSH entre 0,30 e 4,5 mU/L, T4 livre entre 0,71 e 1,85 ng/dL e T3 livre entre 210 e 420 pg/dL (considerados os valores normais de referência); indivíduos com hipotireoidismo subclínico, definido como TSH superior a 4,5 mU/L mas inferior a 10 mU/L e T4 e T3 livres com valores dentro da normalidade; indivíduos com hipertireoidismo subclínico, com valores de TSH inferiores a 0,3 mU/L e restantes valores normais e, por último, indivíduos com diminuição de T3 e TSH e T4 livre dentro dos valores de referência. O seguimento dos doentes durou 32 meses e os dados foram recolhidos a cada 6 meses através de registo do doente, registos do médico que acompanhava o doente, por entrevista telefónica, por certificados de óbito ou resultados de autópsias. Neste estudo a prevalência de HTS foi de 6,6%, o que coincide com a literatura. Após análise estatística, os autores verificaram que existia um aumento da mortalidade em pacientes com ligeira alteração da função tiroideia; que a sobrevivência era mais baixa no grupo com HTS, tanto para aqueles com morte de causa cardíaca, como mortalidade devida a todas as causas. O HR para mortalidade cardíaca e mortalidade por todas as causas, após ajuste de vários fatores de risco, foi maior no grupo com HTS (HR, 2,40; IC de 95%, 1,36-4,21; P = 0,02 e HR, 2,01; IC 95%, 1,33-3,04; P < 0,01, respetivamente). Concluíram que o HTS era um preditor independente de mortalidade nos indivíduos com patologia cardíaca.

Rodondi et al, 2008 [26]

No âmbito de estudar a associação entre as alterações subclínicas da tiroide e a insuficiência cardíaca ou alterações ecocardiográficas, Rodondi et al [26], fizeram um estudo longitudinal em indivíduos com 65 ou mais anos de idade. O seguimento teve a duração de 15 anos. A amostra final deste estudo contava com 3044 participantes, após a medição de TSH, T4 livre e excluídos indivíduos que estavam a tomar hormonas tiroideias, fármacos antitiroideos, corticoides, amiodarona, indivíduos que tinham insuficiência cardíaca de início ou tireotoxicose, hiper ou hipotireoidismo. A variação normal de T4 foi estipulada entre 0,7 e 1,7 ng/dL, e a de TSH entre 0,45 e 4,50 mU/L. Com base nesses valores os participantes foram classificados em três grupos: hipertireoidismo subclínico (TSH entre 0,10 e 0,45 mU/L, T4 normal); eutiroidia (TSH entre 0,45 e 4,50 mU/L) e hipotireoidismo subclínico (TSH entre 4,50 e 20 mU/L e T4 normal). Dentro do último grupo, foram feitas outras subdivisões, de acordo com a *Preventive Service Task Force*: TSH entre 4,50 e 9,9 mU/L e TSH superior a 10 mU/L, considerada uma elevação marcada. O registo de eventos de insuficiência cardíaca foi baseado em entrevista e análise dos registos clínicos; o diagnóstico em sintomas, sinais, radiografias do tórax, e o uso de diuréticos, digitálicos ou vasodilatadores como tratamento da patologia. A avaliação ecocardiográfica foi realizada a alguns dos participantes e avaliou a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (VE) (classificada como normal se igual ou superior a 55%; *borderline* se $\geq 45\%$ e anormal se $< 45\%$), o tamanho da aurícula esquerda e também a velocidade dos fluxos. As covariáveis deste estudo incluíram: raça, tabagismo, tensão arterial, IMC, ritmo cardíaco e prevalência de doença cardiovascular. A média de idades foi 76 anos; 60% dos participantes eram mulheres; a prevalência de hipotireoidismo subclínico foi

de 14,5%, e de hipotiroidismo subclínico severo de 1,5%. De acrescentar ainda que o hipotiroidismo subclínico era mais comum em mulheres e estava associado a uma menor pressão diastólica. O pico de velocidade de enchimento precoce estava associado a maior incidência de insuficiência cardíaca (HR: 1,14, para cada aumento de 0,1m/s; IC 95%, 1,09-1,18; $P < 0,001$) bem como de hipotiroidismo subclínico severo (HR: 1,45; IC 95%, 1,20-1,76; $P < 0,001$). Uma proporção de 24% dos participantes desenvolveram insuficiência cardíaca e aqueles que tinham valores de TSH superiores ou iguais a 10 mU/L estavam associados a um maior risco (41,7 vs 22,9 por 1000 pessoas-ano, $P = 0,01$). Para os indivíduos incluídos neste último grupo o risco de insuficiência cardíaca era maior quando o uso de tiroxina sintética não era reportado do que em períodos em que este tratamento era efetuado. Para valores de TSH < 10 mU/L, o aumento do risco não foi significativo. Os repetidos ecocardiogramas revelaram um aumento da massa ventricular esquerda (+21 vs. +4 g, $P = 0,04$) e uma maior proporção de eventos de insuficiência cardíaca associados a uma baixa fração de ejeção (80% vs. 45%, $P = 0,08$) nos indivíduos com hipotiroidismo severo do que no grupo dos eutiroides. Estes dados permitiram concluir que o hipotiroidismo subclínico estava associado a um aumento moderado do risco de insuficiência cardíaca entre os adultos mais velhos com TSH ≥ 10 mU/L, o que é consistente com outros estudos [11]. As alterações ecocardiográficas encontradas, nomeadamente o aumento da velocidade de preenchimento precoce, poderiam refletir um aumento da pressão na aurícula esquerda e consequente disfunção diastólica. Em suma, os autores propuseram o hipotiroidismo subclínico como um risco modificável de desenvolver insuficiência cardíaca em adultos mais velhos, mas apenas naqueles com HTS severo. No entanto, estes resultados não suportaram uma associação clara entre o HTS e o risco de desenvolver doença coronária.

Fiarresga et al, 2009 [13]

O artigo de Fiarresga et al [13] teve como objetivo avaliar a eventual associação entre HTS e a presença e extensão de doença coronária diagnosticada por angiografia. Tratou-se de um estudo prospetivo em que se estudaram 354 doentes consecutivos referenciados para coronariografia eletiva. Foram excluídos previamente os participantes que tinham patologia tiroideia conhecida, doença coronária já demonstrada ou antecedentes de EAM. Antes da coronariografia foram realizadas colheitas de sangue venoso em jejum para avaliação bioquímica, que incluiu: TSH, T4 livre, perfil lipídico, glicémia, creatinina, fibrinogénio, PCR e NT-próBNP (*N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide*). O grupo de doentes em que se diagnosticou a condição clínica foi comparado com o conjunto dos restantes doentes. Definiram como doença coronária significativa a existência de uma ou mais lesões condicionando estenose maior ou igual a 50%. Foi diagnosticado HTS a 32 participantes (9%). No entanto não foram detetadas diferenças estatisticamente significativas em relação à presença de doença coronária ($p = 0.087$).

Boekholdt et al, 2010 [16]

Boekholdt et al [16], com o objetivo de explorar a relação entre a função tiroideia, fatores de risco cardiovascular, risco de doença coronária e mortalidade, realizaram um estudo prospetivo, numa amostra de homens e mulheres entre os 47 e 79 anos de idade. Os indivíduos pertenciam ao estudo populacional denominado EPIC-Norfolk, no Reino Unido. Este estudo contava com 25633 participantes, contudo a amostra de Boekholdt e seus colegas compreendia 11554 indivíduos (5026 homens e 6348 mulheres, aleatoriamente selecionados), por falta de fundos, porque se excluíram participantes com falta de dados relevantes, participantes com doença coronária no início do estudo, com patologia da tiroide conhecida e que estivessem a usar medicação para a mesma. Todos os participantes tiveram que responder a um questionário de saúde e estilo de vida bem como lhes foram colhidas amostras sanguíneas para medição das concentrações de TSH e T4 livres. Outros dados foram recolhidos através dos registos hospitalares de cada indivíduo, bem como dos certificados de óbito. Eutiroidia foi definido com valores de TSH entre 0,4 e 4,0 mU/L; hipotiroidismo subclínico como TSH > 4,0 mU/L com T4 livre entre 9,0 e 20,0 pmol/L (intervalo de referência); hipotiroidismo foi definido como T4 livre < 9 pmol/L e TSH > 4,0 mU/L. As concentrações de colesterol total, colesterol-HDL, colesterol-LDL e triglicérideos também foram medidas ou calculadas. Os resultados mostraram que o HTS era mais frequente em mulheres (8,8%) do que em homens (4,6%). Homens com HTS eram mais velhos e tinham um maior perímetro abdominal e IMC do que aqueles com eutiroidia. As mulheres com HTS ou hipotiroidismo apresentavam pior perfil de risco cardiovascular no que diz respeito à tensão arterial e aos níveis lipídicos. No entanto, nem o estado de hipertiroidismo subclínico, hipotiroidismo subclínico ou mesmo o hipotiroidismo estavam associados a um risco estatisticamente significativo de doença coronária ou mortalidade por todas as causas. O estudo permitiu concluir que anomalias da função tiroideia provocavam alterações no perfil de risco CV, em particular, mulheres com HTS ou hipotiroidismo tinham níveis aumentados de colesterol-LDL e pressão sistólica mais elevada. Também concluíram que indivíduos com anomalias tiroideias não tinham risco aumentado de doença coronária ou mortalidade por todas as causas, que fosse estatisticamente significativo. Os autores propuseram ainda que associações entre os valores de TSH e o risco CV dependiam do género e da idade dos participantes.

Nanchen et al, 2012 [27]

Em 2012, Nanchen et al [27] determinaram a extensão da influência do hipotiroidismo e hipertiroidismo subclínicos no risco de insuficiência cardíaca e doença cardiovascular, em pessoas mais velhas. Os participantes faziam parte de um ensaio clínico desenhado para examinar os benefícios da pravastatina vs. placebo em adultos entre os 70 e 82 anos de idade, denominado de PROSPER. Apenas indivíduos com história de doença vascular, tanto coronária como cerebral ou periférica, ou com riscos cardiovasculares conhecidos, como tabagismo,

hipertensão ou diabetes, foram incluídos no estudo. Os critérios de exclusão aplicados foram a existência de insuficiência cardíaca congestiva classe III ou IV da NYHA (New York Heart Association), evidência eletrocardiográfica de fibrilhação auricular, indivíduos com fraca função cognitiva, definida por um score do *Mini Mental State Examination* inferior a 24, aqueles com alterações clínicas da função tiroideia, medições de TSH ou T4 livre indisponíveis, e participantes que tomavam fármacos que pudessem interferir com o eixo hipotálamo-hipófise-tiroide. A amostra final para este estudo contava então com 5316 participantes. As concentrações séricas de TSH e T4 livre foram medidas no início do estudo e conforme os resultados, os participantes foram categorizados em três grupos diferentes: hipertiroidismo subclínico, definido por níveis de TSH inferiores a 0,45 mU/L e T4 livre normais; hipotiroidismo subclínico, definido por níveis de TSH iguais ou superiores a 4,50 mU/L e T4 livre normais; e eutiroidia, definida por valores de TSH iguais ou superiores a 0,45 mas inferiores a 4,5 mU/L. Adicionalmente, os indivíduos com HTS foram subdivididos em dois grupos, um com valores de TSH entre 4,50 e 10 mU/L e outro com valores de TSH superiores a 10 mU/L. Após seis meses, uma classificação similar foi realizada para identificar os indivíduos com hiper ou hipotiroidismo subclínico e eutiroidia persistentes. A avaliação cardíaca consistiu em sintomas clínicos, radiografia de tórax, análises laboratoriais, eletrocardiograma, ecocardiograma e registros hospitalares. Outras características como IMC, função lipídica, creatinina, tensão arterial, ritmo cardíaco, tabagismo, alcoolismo, nível educacional e existência de diabetes também foram tidas em conta. Uma análise adicional dos riscos foi realizada em indivíduos que apresentaram, após 6 meses, alterações subclínicas persistentes. O seguimento teve a duração de 3,2 anos. A média de idades dos participantes foi de 75 anos (desvio padrão de 3,3 anos). O HTS estava presente em 3,7% dos participantes e 66% eram mulheres. A prevalência de hipertensão, colesterol-LDL e colesterol total estava ligeiramente aumentada neste grupo, quando comparada ao grupo dos participantes eutiroides. Os resultados desta pesquisa mostraram que não havia associação entre o hipotiroidismo subclínico e a ocorrência de insuficiência cardíaca, a não ser quando os valores de TSH fossem superiores a 10 mU/L em que o risco era significativamente maior (HR: 3,01, IC 95% = 1,12-8,11; P = 0,029), após ajustes de idade e sexo. Durante o tempo de observação, 16,8% dos participantes desenvolveram doença CV, fatal ou não; 11% tiveram EAM, fatal ou não e um total de 10,3% morreram. Não se verificaram diferenças entre a ocorrência de eventos cardiovasculares e alterações subclínicas da tiroide. No entanto, se essas alterações fossem muito marcadas (TSH > 10 mU/L) o risco de eventos cardiovasculares aumentava (ajustada para sexo e idade, HR: 2,15, IC 95% 1,02-4,54, P = 0,044) mas o aumento da mortalidade cardiovascular não foi significativo (HR: 2,14, IC 95% 0,53-8,67). Em relação à persistência de alterações tiroideias subclínicas, aproximadamente 60% dos que tinham HTS no início mantiveram essa condição, outros desenvolveram hipotiroidismo (8%) ou normalizaram os valores de TSH (30%). O HTS persistente com TSH superior a 10 mU/L estava associado a um maior número de hospitalizações devido a insuficiência cardíaca (HR: 4,99, IC 95% 1,59-15,67; P = 0,006 - ajustado para sexo e idade; HR: 3,84, IC 95% 1,20-12,29; P =

0,023 - ajustado às multivariáveis). Este estudo conclui que apenas adultos com valores de TSH muito aumentados estavam associados a um maior risco de insuficiência cardíaca. No entanto, nesta população alterações subclínicas da tiroide não pareciam ser um fator major já que a associação proposta não foi observada em indivíduos a receber tratamento com pravastatina. Este estudo providenciou nova evidência que alterações subclínicas da tiroide, em adultos mais velhos com risco CV elevado de base, poderiam estar associadas com o primeiro ou recorrentes eventos cardiovasculares, bem como mortalidade CV no ambulatório. Os autores propuseram o tratamento destas condições clínicas em casos de TSH inferior a 0,1 ou superior a 10 mU/L, enquanto se esperam por novos ensaios que estudem esse benefício, para diminuir o impacto negativo desta associação. A função tiroideia foi por isso considerada um fator de risco potencialmente modificável.

Bjorn et al, 2012 [28]

Em 2012, Bjorn [28] e colaboradores quiseram confirmar a associação entre os níveis elevados de TSH no sangue e o risco de doença coronária, utilizando os registos hospitalares com diagnóstico de enfarte agudo do miocárdio, num seguimento com duração de 12 anos. A população do estudo, maioritariamente caucasiana, era constituída por 26707 indivíduos sem patologia tiroideia, cardiovascular ou diabética conhecida. Para limites normais dos valores de TSH foram considerados os seguintes: 0,50 mU/L no limite inferior e 3,5 mU/L no limite superior. As concentrações de TSH, T4 e T3 livres foram medidas em todos os participantes. O que os autores pretenderam avaliar, hospitalização por EAM e mortalidade devida a doença coronária, foi conseguido através dos registos hospitalares individuais bem como certificados de óbito. O risco de morte por doença coronária foi maior no grupo do HTS (HR 1,38; IC 95% 1,03-1,84; P = 0,03) e esse risco mostrou-se mais elevado com valores superiores de TSH. No entanto o significado estatístico observou-se apenas em mulheres. As diferenças nas concentrações de TSH não se mostraram associadas a um aumento do risco de hospitalização por EAM.

Knapp et al, 2013 [29]

Com o objetivo de avaliar a perfusão do miocárdio e o espessamento da íntima das artérias carótidas e femorais, Knapp et al [29] realizaram um estudo em 55 mulheres (40 com HTS e 15 voluntárias saudáveis). Foram sujeitas a avaliação ecocardiográfica transtorácica e ultrassonográfica de artérias periféricas. Os dados antropométricos, avaliação lipídica, e medição da TSH e T4 livre foram colhidos no início do estudo. O índice de perfusão do VE não se mostrou significativamente diferente entre os grupos. Já o espessamento arterial revelou ser bastante maior em pacientes com HTS (0,7 mm vs. 0,38 mm; P = 0,001). Estes resultados apontam para um risco superior de desenvolvimento de doença CV em indivíduos com HTS, apesar de não terem sido mencionados ajustes para outras co-variáveis.

Tabela 1 - Resumo das principais características dos estudos.

Referência	Desenho e duração do estudo	Intervalo de idades	Tamanho do estudo	Ajustes para outras variáveis	Prevalência de HTS	Resultados/Conclusões
Hak et al. 2000 [9]	Transversal	61,5 - 76,5 anos	1149 mulheres	Sim	10,8%	Maior prevalência de aterosclerose aórtica (OR 1,7) e EAM (OR 2,3) nas mulheres com HTS do que nas mulheres eutiroides.
Parle et al. 2001 [22]	Coorte prospectivo/ 10 anos	≥ 60 anos	1191 (510 homens e 681 mulheres)	Sim	8%	Não se mostrou diferença na mortalidade CV e total entre indivíduos com HTS e eutiroides.
Auer et al. 2003 [10]	Transversal	52,7 - 74,7 anos	100 (59 homens e 41 mulheres)	Sim	Não aplicável	Aumento da concentração sérica de TSH relaciona-se com a severidade de doença coronária. Concluiu-se existir associação entre o HTS, HTA e hipertrigliceridemia.
Kvetny et al. 2004 [23]	Transversal	20 - 69 anos	1212 (634 homens e 578 mulheres)	Não indicado	19,7%	HTS considerado fator de risco para doença CV em indivíduos do sexo masculino com idades < 50 anos (OR 3,4).
Gussekloo et al. 2004 [24]	Coorte prospectivo/ 4 anos	≥ 85 anos	558 (189 homens e 369 mulheres)	Sim	5%	O HTS associado a maior sobrevida (HR 0,77)
Ripoli et al. 2005 [17]	Transversal	29 - 48 anos	50 mulheres	Não	60%	HTS relacionado com diminuição do volume diastólico final, volume sistólico, fração de ejeção e índice cardíaco. Após tratamento parâmetros cardíacos reverteram.

Referência	Desenho e duração do estudo	Intervalo de idades	Tamanho do estudo	Ajustes para outras variáveis	Prevalência de HTS	Resultados/Conclusões
Imazumi et al. 2004 [15]	Coorte prospectivo / 12,2 anos	48,3 - 68,7 anos	2856 (119 homens e 1737 mulheres)	Sim	10,2%	HTS associado a maior prevalência de doença cardíaca isquêmica e menor sobrevivência (OR 2,6 e HR entre 1,9 e 2,1).
Rodondi et al. 2005 [11]	Coorte longitudinal	70 - 79 anos	2730 (1340 homens e 1390 mulheres)	Sim	12,4%	Aumento da incidência de EAM em indivíduos com TSH > 10 mU/L e T4 normal e maior taxa de mortalidade nesse grupo (HR 3,3)
Walsh et al. 2005 [14]	Transversal e longitudinal / 20 anos	17 - 89 anos	2108 (1063 homens e 1045 mulheres)	Sim	5,6%	Aumento da prevalência de doença coronária em indivíduos com TSH > 10 mU/L (OR 1,8). Sem diferenças estatísticas na mortalidade CV.
Cappola et al. 2006 [12]	Coorte longitudinal / 12,5 anos	≥ 65 anos	3233 (1307 homens e 1926 mulheres)	Sim	15%	Não se observou diferenças entre doença CV, coronária ou mortalidade entre indivíduos com HTS e eutiroides.
Iervasi et al. 2007 [25]	Coorte prospectivo 32 meses	≥ 60 anos	3121 (2103 homens e 1018 mulheres)	Sim	6,6%	Aumento da mortalidade CV (HR 2,40) e total (HR 2,01) em indivíduos com HTS
Rodondi et al. 2008 [26]	Coorte longitudinal / 12 anos	≥ 65 anos	3044 (1218 homens e 1826 mulheres)	Sim	15,6%	Aumento da massa ventricular esquerda e diminuição da fração de ejeção, bem como maior risco de insuficiência cardíaca em indivíduos com HTS.

Referência	Desenho e duração do estudo	Intervalo de idades	Tamanho do estudo	Ajustes para outras variáveis	Prevalência de HTS	Resultados/Conclusões
Fiarresga et al. 2009 [13]	Estudo prospectivo	52,8 - 75,1 anos	354 (208 homens e 146 mulheres)	Não	9%	Ausência de relação entre HTS e doença coronária.
Boekholdt et al. 2010 [16]	Coorite prospectivo / 10,6 anos	47 - 79 anos	11554 (5026 homens e 6348 mulheres)	Sim	4,6% nos homens e 8,8% nas mulheres	Não se verificou associação entre HTS e doença coronária ou mortalidade. HTS associado a pior perfil de risco CV.
Nanchen et al. 2012 [27]	Estudo prospectivo / 3,2 anos	70 - 82 anos	5316 (2633 homens e 2683 mulheres)	Sim	3,7%	Aumento do risco CV e de insuficiência cardíaca para valores de TSH > 10mU/L (HR 2,15 e 3,01, respetivamente).
Bjorn et al. 2012 [28]	Estudo longitudinal / 12 anos	≥ 40 anos	26707	Não	Não aplicável	Risco de morte por doença coronária aumentado e indivíduos com HTS (HR 1,38) - apenas com significado estatístico em indivíduos do sexo feminino.
Knapp et al. 2013 [29]	Transversal	22,3 - 40,9 anos	55 mulheres	Não	72%	Aumento do espessamento arterial em indivíduos com HTS.

3.2) Meta-análises

Ochs et al, 2008 [30]

Para sumarizar evidência sobre a associação entre disfunção subclínica da tiroide e o risco de doença coronária e mortalidade, Ochs et al [30] realizaram uma meta-análise de 12 estudos coorte prospetivos. Inicialmente selecionaram, após pesquisa bibliográfica na MEDLINE, 32 artigos para a revisão contudo foram excluídos os que não especificavam os valores que definiam alterações subclínicas da tiroide (n = 10), os que não eram estudos prospetivos (n = 7), os que não tinham dados numéricos dos resultados (n = 1), estudos em que os participantes eram tratados para a disfunção tiroideia (n = 1) e estudos repetidos sem nenhuma informação adicional (n = 1). Todos os estudos analisados tinham valores *cutoff* de TSH iguais ou superiores a 4,5 mU/L. Em dois deles, os valores de T4 livre não foram medidos, ou pelo menos não mencionados e por isso Ochs e os seus colegas fizeram uma análise de sensibilidade excluindo-os. O processo de decisão para a extração dos dados e avaliação da qualidade foi definido como tendo claros critérios dos resultados. Calcularam a percentagem de variação atribuível à heterogeneidade (I^2): valor de $I^2 > 50\%$ indicava pelo menos moderada heterogeneidade estatística. Dado os recentes achados de um possível efeito protetivo do HTS em idosos mais velhos [27,31], os autores efetuaram análises estratificadas pela média de idades dos populações estudadas (< 65 anos ou ≥ 65 anos de idade; < 60, 60-79,9, ou ≥ 80 anos de idade). Repetiram a meta-análise depois de se limitarem a estudos que definiam valores de TSH de referência iguais ou superiores a 4,5 mU/L ou superiores a 10 mU/L. No final, avaliaram a capacidade individual dos estudos nas estimativas sumárias.

Dos estudos que cumpriam os critérios de elegibilidade, 10 eram baseados na população geral e incluíam 14449 indivíduos adultos sem co-morbilidades substanciais; os outros 2 estudos eram baseados em amostras de conveniência de indivíduos com patologias específicas, cardíaca [25] ou com história prévia de enfarte ou prótese de anca. Devido à heterogeneidade entre os dois tipos de estudos, estes foram analisados separadamente. Os participantes eram maioritariamente de meia-idade ou mais velhos, de ambos os sexos. O seguimento variou entre os 2 e 20 anos. Todos eles utilizaram procedimentos *standart* para medir a função tiroideia, com valores de referência para o limite inferior da TSH entre os 4 a 6 mU/L. Apenas os dois ensaios clínicos de conveniência foram especificamente desenhados para avaliar a associação entre a função tiroideia e doença coronária ou mortalidade. Três estudos repetiram a avaliação da função da tiroide antes do final do acompanhamento [22,24,25] e sete excluíram pessoas tratadas com tiroxina sintética. Quando mencionado, apenas 5% ou até menos participantes foram perdidos no seguimento. Quatro estudos ajustaram a análise para a maioria dos fatores de risco CV e alguns ajustaram apenas para poucos fatores passíveis de enviesamento. Vários estudos sugeriram que o HTS estava associado a um ligeiro aumento do risco de doença coronária, mas somente um [14] teve achados estatisticamente significativos. Com o modelo de efeitos aleatórios, o resumo do risco relativo para doença

coronária associada ao HTS foi de 1,20 (IC, 0,97-1,49) para 2134 eventos de doença coronária, com fraca evidência de heterogeneidade (P para heterogeneidade = 0,14; $I^2 = 33,4\%$). Os três estudos que mereceram os melhores critérios de qualidade [11,12,24], todos realizados a adultos mais velhos, tiveram pontos de estimativa perto de 1,0 ou menos. Na análise dos subgrupos etários, o resumo dos riscos relativos foi de 1,51 para os ensaios que tinham média de idades inferior a 65 anos e de 1,05 para os ensaios que tinham média de idades igual ou superior a 65 anos. Nesta análise a heterogeneidade foi baixa (P para heterogeneidade = 0,32 a 0,42; $I^2 = 0,0\%$ a 15,4%). Um padrão semelhante foi observado para os outros grupos etários estipulados no início do estudo. O risco relativo nos estudos que incluíram subgrupos com TSH ≥ 10 mU/L foi superior (RR = 1,69; IC 0,64-4,45). Uma análise de sensibilidade para todos os participantes estimou um RR de 1,18 (IC, 0,96 - 1,46). A análise separada dos dois estudos de amostras convenientes, revelou um RR para doença coronária maior (RR = 1,31; IC, 1,02 - 1,67). Quanto à mortalidade, tanto cardiovascular como total, alguns estudos mostraram relação positiva com o hipotiroidismo subclínico. Para as 2822 mortes o RR sumário foi de 1,12 (IC, 0,99 - 1,26) na mortalidade total e de 1,18 (IC, 0,98 - 1,42; $I^2 = 0,0\%$) na mortalidade cardiovascular. Agrupando os estudos em que a média de idades era inferior a 65 anos, o RR foi de 1,50 e de 1,12 para aqueles com idades iguais ou superiores a 65 anos. Contudo esta análise deve ser cuidadosa devido ao pequeno número de estudos.

Singh et al, 2008 [2]

Singh et al [2] em outra meta-análise tiveram como objetivo produzir uma comparação fiável e não enviesada entre o risco relativo para doença coronária, mortalidade cardiovascular e mortalidade total em pacientes com hipotiroidismo subclínico. A pesquisa de artigos originais foi feita em vários motores de busca, PUBMED, MEDLINE e OVID. Os estudos incluídos foram transversais e prospetivos. Foram excluídos estudos que mostravam apenas estimativas dos efeitos, sem mencionar meios que permitiriam calcular o erro padrão, se os resultados não fossem ajustados pelo menos para a idade ou estudos em que a amostra derivava de populações de indivíduos com patologia cardiovascular prévia. Os estudos incluídos [9,11,12,14,15,22] avaliaram pelo menos um destes desenlaces: doença coronária, mortalidade cardiovascular ou mortalidade total. Os critérios de exclusão transversais a estes estudos foram a existência de patologia da tiroide ou a toma de fármacos tiroideus ou amiodarona e corticosteroides. A duração do seguimento dos estudos variou dos 4 até aos 20 anos e os limites de idades dos participantes foram os 17 e 89 anos. As características sumárias dos estudos encontram-se descritas na tabela 1. Dos 5 estudos que reportaram, de início, a prevalência de doença coronária em doentes com HTS e naqueles sem esta patologia, 8,1% tinha a doença cardíaca. Quatro desses estudos concluíram que a taxa de doença coronária era significativamente mais elevada em doentes com HTS do que nos indivíduos controlo (RR 1,533 com 95% de IC, 1,312-1,791; $P < 0,001$). Todos os ensaios excepto um (tabela 1) realizaram ajustes para outros fatores de risco cardiovasculares. Após esses ajustes o risco mantinha-se significativo. O registo de doença coronária durante o seguimento,

avaliado em três estudos [11,12,14] mostrou um aumento expressivo do risco relativamente aos casos controlo (RR 1,188 com IC de 95% 1,024-1,379; P = 0,023). A mortalidade devida a causas cardiovasculares foi maior no grupo com HTS [11,12,14] com RR de 1,278 (IC 95% 1,023-1,597; P = 0,031). A mortalidade devida a todas as causas não mostrou diferenças estatísticas relevantes, a não ser num estudo [15] em que foi menor apenas em homens com HTS.

Gencer et al, 2012 [32]

Com o intuito de clarificar a associação entre a disfunção subclínica da tiroide e os eventos de insuficiência cardíaca, Gencer et al [32], da *American Heart Association* (AHA), realizaram uma meta-análise de 6 estudos coorte prospetivos. Fizeram uma revisão sistemática de artigos publicados em qualquer língua, nas bases de dados MEDLINE e EMBASE. Os critérios de inclusão foram os seguintes: todos os estudos que incluíssem a medição dos valores de TSH e T4 livre; seguimento sistemático ao longo do tempo; registo de eventos de insuficiência cardíaca e existência de um grupo controlo eutiroide. Os estudos excluídos foram aqueles que consideravam participantes que usavam terapêutica tiroideia (antitiroideia, e tiroxina sintética), ou que incluíam participantes com patologia tiroideia no espectro clínico. Dois autores cotaram a qualidade dos estudos. A disfunção tiroideia foi definida com base no *Cardiovascular Health Study* e num consenso entre os colaboradores criado na *International Thyroid Conference*, que teve lugar em Paris no ano de 2010. Os valores de referência para a TSH situaram-se entre os 0,45 e 4,49 mU/L no grupo eutiroide e TSH de 4,5 até 19,9 mU/L com concentrações de T4 livre normais para valores de hipotiroidismo subclínico. O hipotiroidismo subclínico foi posteriormente dividido em três subgrupos: TSH de 4,5 a 6,9 mU/L; TSH 7,0 a 9,9 mU/L e TSH de 10,0 a 19,9 mU/L. Para limitar a heterogeneidade dos resultados, os eventos de insuficiência cardíaca foram definidos como eventos agudos de insuficiência cardíaca diagnosticados por um médico, hospitalização e mortes relacionadas com base em todos os documentos disponíveis (sinais, sintomas, terapêutica, radiografias torácicas) em cada ensaio clínico. Participantes com patologia pré-existente foram incluídos na análise primária e posteriormente a associação da disfunção tiroideia foi avaliada entre os eventos primários e eventos recorrentes de insuficiência cardíaca. Os fatores de enviesamento foram eliminados através de vários ajustes analíticos, e a heterogeneidade atenuada pela realização de análises de acordo com idade, sexo, raça, níveis de TSH, doença cardiovascular pré-existente ou insuficiência cardíaca prévia. A amostra final analisada era constituída por 25390 participantes: 22674 eram eutiroides, 2068 tinham HTS (8,1%) e 648 tinham hipertiroidismo subclínico (2,6%). A média de duração do seguimento foi de 10,4 anos com um seguimento total de 216248 pessoas-ano. Durante esse tempo 2069 pessoas presenciaram episódios de insuficiência cardíaca. Menos de 5% dos participantes foram perdidos durante o acompanhamento e todos os resultados foram registados sem conhecimento do estado funcional da tiroide. Uma avaliação formal foi realizada em três estudos [11,27,33] e os outros estudos coorte basearam-se nos registos hospitalares [16,34] ou

nos registos do médico de família [24]. Em análise ajustada ao sexo e idade, o risco de insuficiência cardíaca foi maior em participantes com valores de TSH superiores e também inferiores aos valores de referência ($P < 0,01$). Comparando o HTS com o grupo controlo o HR foi de 1,01 (IC 95% 0,81-1,26) para valores de TSH entre 4,5 e 6,9 mU/L; 1,63 (IC 95% 0,84-3,23) para valores de TSH entre 7,0 e 9,9 mU/L e 1,86 (IC 95% 1,27-2,72) para valores de TSH entre 10,0 e 19,9 mU/L ($P < 0,01$). O HR para todos os indivíduos dos estudos com HTS foi de 1,26 (IC 95% 0,91-1,74) com heterogeneidade ($I^2 = 77\%$). Este risco pareceu ser maior nos participantes mais novos mas como o número de eventos foi menor os resultados poderiam não ser significativos. Os riscos foram semelhantes após ajuste para outros fatores de risco cardiovascular, embora a força da associação tenha sido atenuada. Análises de sensibilidade mantiveram resultados semelhantes. Esses riscos foram menores quando a análise foi limitada aos estudos que tinham procedimentos formais de avaliação [11,27,33].

4. Discussão

Durante a minha pesquisa, uma das maiores dificuldades foi encontrar estudos que relacionassem direta e unicamente as duas situações clínicas, HTS e EAM. Mesmo assim, com a análise de todos os artigos e estudos abrangidos, verifiquei que existiam algumas discrepâncias entre eles. O tema do HTS e EAM continua a ser controverso. Muitas dessas divergências podem dever-se ao facto dos valores de referência para definirem HTS serem diferentes nos vários estudos bem como às diferenças das características gerais das populações estudadas e prevalência de HTS nas mesmas.

A meta-análise intitulada de “Subclinical Thyroid Dysfunction and the Risk for Coronary Heart Disease and Mortality” elaborada por Ochs e colaboradores [30], concluiu que alterações subclínicas na função tiroideia estão associadas com um aumento modesto do risco de doença coronária e mortalidade (RRs sumários de 1,12 a 1,21). A relação entre o HTS e doença coronária parece diferir nos estudos que envolvem idades distintas (adultos e idosos), com os estudos que envolveram participantes mais jovens a terem riscos superiores. Os riscos também foram mais elevados nos estudos que incluíram amostras de uma população específica. Esta relação ainda se mostra conflituosa, já que largos estudos coorte prospetivos revelaram não existir aumento do risco para doença coronária em indivíduos com HTS [11,12]. Estes dois estudos ajustaram os seus resultados para a maioria dos fatores de risco cardiovascular e foram considerados os de melhor qualidade segundo os critérios de Ochs et al [30], enquanto outras investigações que revelaram uma associação mais forte não ajustaram formalmente os resultados cardiovasculares, nem reportaram se os ajustes foram feitos sem o conhecimento da função tiroideia. Esta meta-análise mostrou também um aumento do risco de mortalidade, contudo estes resultados podem não se aplicar a todas as idades porque um estudo [24] revelou até um aumento da longevidade em indivíduos com mais de 85 anos e HTS, quando comparados com os indivíduos eutiroides. O facto de o risco ser superior nas amostras de conveniência pode significar que os indivíduos doentes toleram menos as alterações dos níveis de TSH. Os autores encontraram fraca evidência para a heterogeneidade estatística entre os achados individuais dos estudos, isto é pouca inconsistência entre os resultados, o que nos permite generalizar algumas conclusões [35]. A idade explica parte da heterogeneidade para a associação entre o HTS e doença coronária, com um aumento do risco da última apenas em coorte com média de idades mais baixas. Estas diferenças consoante a idade deverão ser interpretadas com cautela, devido à possibilidade de ocorrência de falácia ecológica, que resulta de se fazerem inferências causais em relação a indivíduos com base na observação de grupos e advém da distribuição heterogénea da variável em estudo e outros co-fatores existentes nos próprios grupos. Apesar

de serem necessários mais estudos prospectivos com maior intervalo de idades, as potenciais explicações para este achado podem ser: outras causas de mortalidade em idosos (como o cancro) ou outros fatores de risco cardiovasculares (como idade e sexo), a própria fisiologia da tiroide em idosos (diminuição da ação da hormona tiroideia no tecidos e diminuição do metabolismo da mesma) [31] e o aumento dos níveis da TSH serem uma resposta compensatória de outras patologias nos idosos e uma verdadeira alteração da função tiroideia nos indivíduos mais novos. A grande vantagem desta meta-análise foi avaliar somente estudos prospectivos, apesar de um número pequeno dos mesmos.

Os resultados da meta-análise de Singh et al [2] reportam uma associação entre o HTS (definido por valores de TSH superiores a 4,0 ou 5,0 mU/L, dependendo dos estudos, e valores de T4 livre normais, entre 0,7 e 1,8 ng/dL) e a prevalência de doença coronária como sendo um fator de risco independente para doença coronária, tal como a tensão arterial, IMC, colesterol total, tabagismo ou presença de DM. Vários mecanismos podem explicar esta associação: a autoimunidade encontrada no HTS juntamente com a possibilidade de estenose coronária devida a inflamação reativa à patologia autoimune da tiroide; a resistência vascular periférica está aumentada em pessoas com HTS [17]. No estudo de Walsh et al [14] esta associação mostrou-se bem marcada ao contrário do estudo de Rotteram [9] e o de Parle et al [22]. Essa diferença pode ser justificada pela menor duração do seguimento. No entanto, no início do estudo de Rodondi et al [11] não se encontrou relação entre o HTS e a prevalência de doença cardiovascular, tal como outros estudos longitudinais que não mostraram risco aumentado de morte devida a doenças cardiovasculares ou de surgimento de doença coronária de novo [9,15,22]. A incidência de doença coronária foi mais evidente em grupos com TSH > 10 mU/L. Esta meta-análise concluiu que o HTS estava associado a um risco significativo de doença coronária de início e durante o seguimento. A mortalidade devida a todas as causas não esteve aumentada, mas o mesmo não se pode dizer para a mortalidade cardiovascular, que se mostrou significativamente elevada.

A meta-análise da AHA, de Gencer e seus colegas [32], sobre o risco de insuficiência cardíaca, revelou um risco aumentado desse evento em indivíduos com hipo ou hipertireoidismo subclínicos, com significado estatístico superior naqueles com TSH > 10,0 mU/L (HR 1,86; IC 95% 1,27-2,72). A análise posterior com ajustes para outros fatores de risco não alterou essa associação. Excluindo os participantes que estavam sob medicação tiroideia, principalmente tiroxina sintética durante o seguimento, o risco foi maior. Estes dados estão de acordo com aqueles encontrados em diferentes estudos [11,27,33,34]. Tal como outros, estes resultados sugerem que a disfunção tiroideia varia de acordo com os níveis de TSH, e que o risco de insuficiência cardíaca é proporcional ao grau dessa elevação. Embora este estudo não analise diretamente o risco de EAM, podemos inferir alguma relação já que a doença coronária é a principal causa de insuficiência cardíaca, em grande parte devido aos melhores cuidados pré e pós-enfarte e à maior sobrevivência da população [36].

Apesar de alguns estudos negarem a relação entre o HTS e EAM [12,13,16], essa hipótese não pode ser excluída. Durante o seguimento pode ter ocorrido um sub-registo dos eventos porque alguns se basearam apenas em dados eletrónicos [16]. Os resultados podem não ter sido positivos porque apenas um pequeno número de indivíduos apresentava valores de TSH superiores a 10 mU/L [13] e como concluído por outros autores [11,14] a associação estudada só se verifica nesses casos. Outra justificação pode ser o desenho do estudo que não nos permite obter informação sobre a evolução dos participantes [12,13].

Vários estudos correlacionaram positivamente o HTS com doença coronária [10,11,14,15] contudo, dois deles verificaram que a associação só era evidente quando as concentrações séricas de TSH ultrapassavam as 10 mU/L [11,14]. Outros, não evidenciando uma correlação direta, mostraram forte significado estatístico para outras condições implicadas na patologia coronária. Um deles, o *Rotterdam Study* [9], concluiu haver uma maior prevalência de aterosclerose, fator de risco major para EAM, em indivíduos com HTS assim como o estudo de Knapp et al [29] que verificou um aumento da espessura arterial nos participantes com HTS. Já o estudo recente de Bjorn e os seus colaboradores [28] concluiu haver um aumento da mortalidade devida a causas coronárias neste grupo de indivíduos.

A causalidade nem sempre pode ser atribuída porque nem sempre o tipo de estudo nos permite tal conclusão [10], embora a associação entre as variáveis seja marcada na maioria deles.

Outro ponto a ter em conta é a diferença do espectro clínico do HTS nas diferentes idades. Ele parece prejudicial nos mais jovens, como Kvetny [23] concluiu no seu estudo, o HTS é fator de risco CV em indivíduos com menos de 50 anos de idade, porém alguns estudos com médias de idade superiores relatam uma maior longevidade em indivíduos com TSH aumentada [24].

Como já foi referido, o HTS é uma condição clínica relativamente prevalente na população geral [3,37], com valores a rondar os 4 a 10 %, dependendo da idade ou género. Algumas etiologias sugeridas para esta condição englobam o estágio inicial de doença primária, doença aguda não tiroideia, fase de recuperação de doença não tiroideia [2]. Estas causas podem explicar o porquê do HTS poder regredir espontaneamente ou evoluir para hipotireoidismo [4]. Por isso os estudos que reavaliaram a função tiroideia antes do término do seguimento [22,24,25,27] deveriam ser considerados mais precisos nos resultados.

As ações das hormonas tiroideias são bem conhecidas assim como as alterações observadas no hipotireoidismo. Um estado de hipofunção tiroideia provoca aumento da concentração sérica de colesterol e triglicérides pela diminuição da atividade de uma lipase lipoproteica e diminuição de recetores de LDL no fígado, provoca também uma cardiomiopatia caracterizada por aumento da espessura do septo interventricular e parede ventricular bem como diminuição da função diastólica e sistólica do ventrículo esquerdo, cronotropismo e

inotropismo negativos [38]. Além disso sabe-se que fenómenos de auto-imunidade incitam alterações na função vascular [1,38,39]. Todas estas ações podem estar relacionadas com fenómenos de aterosclerose e hipertensão, que são considerados fatores de risco major para doenças cardiovasculares.

Pensa-se que tais ações sejam as mesmas observadas no HTS no entanto mais estudos são necessários para clarificar os mecanismos pelos quais o HTS influencia o risco CV assim como são necessários ensaios de larga escala para avaliar os resultados do tratamento desta condição, porque embora o risco de desenvolver EAM se mostre moderado, a prevalência do HTS é suficientemente elevada para ter impacto na saúde. O pequeno número de estudos que foram realizados até ao momento com o objetivo de avaliar os resultados do tratamento do HTS concluíram que tanto o risco aterosclerótico e doença coronária diminuía, assim como regrediam as alterações dos parâmetros anatómicos e funcionais cardíacos [17,38].

Alguns autores propuseram já o tratamento desta condição subclínica, em circunstâncias específicas. As recomendações mais recentes da ETA são as seguintes: tratar com levotiroxina os indivíduos com HTS severo (TSH > 10,0 mU/L) e com menos de 70 anos de idade; se as concentrações séricas de TSH forem as mesmas mas os indivíduos tenham mais de 70 anos de idade deve considerar-se o tratamento apenas se sintomáticos ou se estiverem sujeitos a risco CV elevado [40]. Em Portugal, a Direção Geral de Saúde refere que doentes com HTS não medicado devem ver a sua função tiroideia reavaliada (concentração sérica de TSH) a cada 6 a 12 meses [41].

5. Conclusões

O HTS é uma condição clínica prevalente que pode ter consequências graves, tais como o EAM, um dos principais responsáveis por mortes prematuras nos países industrializados.

Da minha análise sobre este tema, conclui que o HTS pode ser considerado fator de risco CV potencialmente modificável. Apesar de em alguns estudos essa associação não ter sido forte, e sabendo que os mecanismos patofisiológicos implicados são os mesmos observados no hipotiroidismo clínico, a hipótese não pode ser excluída.

A meu ver, seria pertinente efetuar-se a avaliação da função tiroideia em indivíduos com risco CV acrescido, assim como em situações pós-enfarte agudo do miocárdio, uma vez que o tratamento de substituição com tiroxina reverte o estado de hipofunção tiroideia, bem como alterações na função cardíaca [17]. Além disso, o estudo desta condição subclínica poderia ser englobado na avaliação do risco CV, caso a análise sobre o custo-benefício de um possível rastreio se venha a comprovar positiva.

A ETA recomenda o tratamento do HTS se os valores de TSH estiverem acima de 10 mU/L [40], no entanto é crucial que se realizem mais estudos acerca do tratamento desta condição subclínica para que, com mais evidência científica se possa afirmar o HTS como fator de risco CV potencialmente modificável.

Referências Bibliográficas

- [1] Biondi B, Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocr Rev* 2008;29:76-131.
- [2] Singh S, Duggal J, Molnar J, Maldonado F, Barsano CP, Arora R. Impact of subclinical thyroid disorders on coronary heart disease, cardiovascular and all-cause mortality: a meta-analysis. *Int J Cardiol* 2008;125:41-8.
- [3] Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995;43:55-68.
- [4] Díez JJ, Iglesias P, Burman KD. Spontaneous Normalization of Thyrotropin Concentrations in Patients with Subclinical Hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;90:4124-7.
- [5] Ponte E, Ursu HI. Overt and subclinical hypothyroidism and atherosclerotic arteriopathy of the lower limbs (clinical and subclinical). *Rom J Endocrinol* 1993;31:71-9.
- [6] Dörr M, Völzke H. Cardiovascular morbidity and mortality in thyroid dysfunction. *Minerva Endocrinol* 2005;30:199-216.
- [7] Biondi B, Klein I. Hypothyroidism as a risk factor for cardiovascular disease. *Endocrine* 2004;24:1-13.
- [8] Tièche M, Lupi GA, Gutzwiller F, Grob PJ, Studer H, Bürgi H. Borderline low thyroid function and thyroid autoimmunity. Risk factors for coronary heart disease? *Br Heart J* 1981;46:202-6.
- [9] Hak AE, Pols HA, Visser TJ, Drexhage HA, Hofman A, Witteman JC. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. *Ann Intern Med* 2000;132:270-8.
- [10] Auer J, Berent R, Weber T, Lassnig E, Eber B. Thyroid function is associated with presence and severity of coronary atherosclerosis. *Clin Cardiol* 2003;26:569-73.
- [11] Rodondi N, Newman AB, Vittinghoff E, de Rekeneire N, Satterfield S, Harris TB, et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of heart failure, other cardiovascular events, and death. *Arch Intern Med* 2005;165:2460-6.
- [12] Cappola AR, Fried LP, Arnold AM, Danese MD, Kuller LH, Burke GL, et al. Thyroid status, cardiovascular risk, and mortality in older adults. *JAMA* 2006;295:1033-41.
- [13] Fiarresga AJ, Feliciano J, Fernandes R, Martins A, Pelicano N, Timóteo AT, et al. Relationship between coronary disease and subclinical hypothyroidism: an angiographic study. *Rev Port Cardiol* 2009;28:535-43.
- [14] Walsh JP, Bremner AP, Bulsara MK, O'Leary P, Leedman PJ, Feddema P, et al. Subclinical thyroid dysfunction as a risk factor for cardiovascular disease. *Arch Intern Med* 2005;165:2467-72.

- [15] Imaizumi M, Akahoshi M, Ichimaru S, Nakashima E, Hida A, Soda M, et al. Risk for ischemic heart disease and all-cause mortality in subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3365-70.
- [16] Boekholdt SM, Titan SM, Wiersinga WM, Chatterjee K, Basart DCG, Wareham NJ, et al. Initial thyroid status and cardiovascular risk factors : The EPIC- Norfolk prospective population study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010;72:404-10.
- [17] Ripoli A, Pingitore A, Favilli B, Bottoni A, Turchi S, Osman NF, et al. Does subclinical hypothyroidism affect cardiac pump performance? *J Am Coll Cardiol* 2005;45:439-45.
- [18] Jneid H, Alam M, Virani SS, Bozkurt B. Redefining myocardial infarction: what is new in the ESC/ACCF/AHA/WHF Third Universal Definition of myocardial infarction? *Methodist Debaque Cardiovasc J* 2012;9:169-72.
- [19] Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blömstrom-Lundqvist C, Borger M a, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012;33:2569-619.
- [20] Eaton CB. Traditional and emerging risk factors for cardiovascular disease. *Prim Care* 2005;32:963-76, vii.
- [21] Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J* 2012;33:1635-701.
- [22] Parle J V, Maisonneuve P, Sheppard MC, Boyle P, Franklyn JA. Prediction of all-cause and cardiovascular mortality in elderly people from one low serum thyrotropin result: a 10-year cohort study. *Lancet* 2001;358:861-5.
- [23] Kvetny J, Heldgaard PE, Bladbjerg EM, Gram J. Subclinical hypothyroidism is associated with a low-grade inflammation, increased triglyceride levels and predicts cardiovascular disease in males below 50 years. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004;61:232-8.
- [24] Gussekloo J, van Exel E, de Craen AJM, Meinders AE, Frölich M, Westendorp RGJ. Thyroid status, disability and cognitive function, and survival in old age. *JAMA* 2004;292:2591-9.
- [25] Iervasi G, Molinaro S, Landi P, Taddei MC, Galli E, Mariani F, et al. Association between increased mortality and mild thyroid dysfunction in cardiac patients. *Arch Intern Med* 2007;167:1526-32.
- [26] Rodondi N, Bauer DC, Cappola AR, Cornuz J, Robbins J, Fried LP, et al. Subclinical Thyroid Dysfunction, Cardiac Function, and the Risk of Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1152-9.
- [27] Nanchen D, Gussekloo J, Westendorp RGJ, Stott DJ, Jukema JW, Trompet S, et al. Subclinical thyroid dysfunction and the risk of heart failure in older persons at high cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:852-61.
- [28] Asvold BO, Bjørø T, Platou C, Vatten LJ. Thyroid function and the risk of coronary heart disease: 12-year follow-up of the HUNT study in Norway. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012;77:911-7.

- [29] Knapp M, Lisowska A, Sobkowicz B, Tycińska A, Sawicki R, Musiał WJ. Myocardial perfusion and intima-media thickness in patients with subclinical hypothyroidism. *Adv Med Sci* 2013;58:44-9.
- [30] Ochs N, Auer R, Bauer DC, Nanchen D, Gussekloo J, Cornuz J, et al. Meta-analysis: subclinical thyroid dysfunction and the risk for coronary heart disease and mortality. *Ann Intern Med* 2008;148:832-45.
- [31] Cooper DS. Thyroid disease in the oldest old: the exception to the rule. *JAMA* 2004;292:2651-4.
- [32] Gencer B, Collet T-H, Virgini V, Bauer DC, Gussekloo J, Cappola AR, et al. Subclinical thyroid dysfunction and the risk of heart failure events: an individual participant data analysis from 6 prospective cohorts. *Circulation* 2012;126:1040-9.
- [33] Rodondi N, Bauer DC, Cappola AR, Cornuz J, Robbins J, Fried LP, et al. Subclinical thyroid dysfunction, cardiac function, and the risk of heart failure. The Cardiovascular Health study. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1152-9.
- [34] 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. *Curr Pharm Des* 2008;14:2686-92.
- [35] Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327:557-60.
- [36] Lloyd-Jones DM. Lifetime Risk for Developing Congestive Heart Failure: The Framingham Heart Study. *Circulation* 2002;106:3068-72.
- [37] Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 2000;160:526-34.
- [38] Biondi B, Palmieri EA, Lombardi G, Fazio S. Effects of subclinical thyroid dysfunction on the heart. *Ann Intern Med* 2002;137:904-14.
- [39] Dagne AG, Lekakis JP, Protogerou AD, Douridas GN, Papaioannou TG, Tryfonopoulos DJ, et al. Abnormal endothelial function in female patients with hypothyroidism and borderline thyroid function. *Int J Cardiol* 2007;114:332-8.
- [40] Pearce S, Brabant G, Peeters RP, Wemeau J. 2013 ETA Guideline : Management of Subclinical Hypothyroidism. *Eur Thyroid J* 2013;2:215-28.
- [41] Leite V, Gomes E, Bugalho MJ, Oliveira MJ, Rodrigues F, Carrilho F, et al. Prescrição de Exames Laboratoriais para Avaliação e Monitorização da Função Tiroideia. Norma nº 039; Direção Geral de Saúde 2013.