

Hipotireoidismo subclínico e risco cardiovascular

Patrícia de Fátima dos Santos Teixeira, Fabíola Alves Aarão Reis, Vaneska Spinelli Reuters,
Cloyra Paiva de Almeida, Mário Vaisman

Universidade Federal do Rio de Janeiro

Palavras-chave: Hipotireoidismo, Lipídeos, Coração

Resumo

O hipotireoidismo subclínico é freqüente na população adulta, principalmente idosa, e pode ser o estágio inicial de uma insuficiência tireoidiana, apesar de os níveis circulantes de hormônios tireoidianos estarem normais. Os pacientes podem apresentar sintomas clínicos e evoluir para hipotireoidismo manifesto. Um fato que pode contribuir para a maior morbidade é a sua relação com maior risco aterogênico, não necessariamente relacionado com dislipidemia. Estuda-se sua influência na contratilidade miocárdica, função endotelial e níveis de homocisteinemia, entre outros. Nesse artigo propõe-se a revisão de diferentes aspectos relacionados ao hipotireoidismo subclínico que podem correlacionar-se a esse risco, concluindo-se que os estudos são conflitantes em relação à presença de tais alterações e principalmente quanto ao benefício da reposição com levotiroxina. São necessários grandes estudos controlados, randomizados e com placebo para maiores conclusões.

Introdução

O hipotireoidismo subclínico (HS) é uma entidade freqüente, que acomete entre 1%-10% da população adulta em diferentes estudos de prevalência¹⁻⁸. Usualmente é detectado durante o *follow-up* de indivíduos com história de doença tireoidiana ou durante *screening* bioquímico de sintomas

inespecíficos⁹.

No estudo de Whickham, encontrou-se uma prevalência de hipotireoidismo subclínico de 7,5% em mulheres e 2,8% em homens numa população de 2779 indivíduos com mais de 18 anos³. Recentemente, na maior população estudada até o momento, detectou-se uma prevalência de 9% entre 25862 indivíduos com mais de 18 anos, presentes numa feira agropecuária do Colorado, USA¹⁰.

Na cidade do Rio de Janeiro, foi encontrada uma prevalência de 4,5% entre funcionários selecionados randomicamente na Universidade Federal do Rio de Janeiro¹¹.

Quando analisada a população idosa e, principalmente feminina, essa prevalência é maior em todos os estudos, podendo chegar a 21% entre as mulheres com mais de 60 anos⁸.

O hipotireoidismo subclínico é definido pela elevação do nível sérico do hormônio tireoestimulante (TSH), acompanhada de níveis normais de hormônios tireoidianos¹²⁻¹⁴. Alguns autores preferem a terminologia disfunção tireoidiana precoce ou mínima, uma vez que os pacientes podem ter sinais ou sintomas, mesmo que inespecíficos, de hipotireoidismo. A taxa de progressão para hipotireoidismo manifesto (comprovado laboratorialmente) pode chegar a 5%-18% ao ano, quando associado à presença de anticorpos antitireoidianos^{15,16,17}.

No diagnóstico diferencial, encontram-se as seguintes condições:

- Hipotireoidismo tratado com doses insuficientes de levotiroxina;
- Recuperação da síndrome do doente eutireoidiano;
- Uso de drogas que bloqueiam a secreção hormonal na tireóide, tais como amiodarona, lítio, corticóide;
- Uso de antidopaminérgicos;
- Tireoidite de Quervain, linfocítica e pós-parto;
- Insuficiência renal crônica;
- *Outliers* eutireoidianos;
- Possível erro laboratorial ou interferência por anticorpos ao ensaio;
- Resistência ao TSH.

Hipotireoidismo subclínico e aterosclerose

Demonstrou-se associação entre HS e história prévia de infarto agudo do miocárdio (informada pelo doente ou detectada pelo eletrocardiograma de 12 derivações) e aterosclerose (detectada radiograficamente por calcificações da aorta abdominal) em um estudo seccional realizado em Rotterdam². Foram avaliadas 1.055 mulheres, com idade acima de 55 anos, em 2 grupos homogêneos quanto à idade, à pressão arterial (PA) e ao índice de massa corpórea (IMC). Não foram observadas evidências de maiores níveis de colesterol total e triglicérides no grupo de participantes com hipotireoidismo subclínico em relação ao grupo das eutireoidianas. No entanto, as manifestações ateroscleróticas foram mais prevalentes na presença de anticorpos antitireoidianos. Foi proposto, então, outros possíveis fatores, que não a dislipidemia, na gênese da aterosclerose, tais como elevação da homocisteinemia, alterações plaquetárias induzidas por colágeno, alterações do relaxamento da musculatura vascular e possível lesão endotelial imuno-mediada, ou ainda algum tipo de alteração lipídica não estudada tal como alteração da lipoproteína-(a). Vale ressaltar que também não foram avaliados os níveis de LDL (lipoproteína de baixa densidade) nessa população².

Sabe-se que no hipotireoidismo manifesto há elevações dos níveis de homocisteína que melhoram com a reposição de LT4. Os fatores envolvidos nessa elevação incluem: redução da taxa de filtração glomerular, altos níveis de creatinina, baixos níveis de folato e vitamina B12¹⁸.

No hipotireoidismo subclínico, os estudos são controversos quanto à presença ou não de hiperhomocisteinemia, a qual poderia ser um fator independente de risco para a doença cardiovascular¹⁸⁻²⁰.

A deficiência de hormônios tireoidianos leva a alterações metabólicas e hemodinâmicas que podem contribuir para a aterosclerose, tais como dislipidemia e hipertensão²¹. Questiona-se o papel dessas alterações no HS.

Encontra-se menor progressão angiográfica de doença coronariana nos indivíduos hipotireoidianos com reposição adequada de levotiroxina (LT4), sugerindo um efeito protetor do hormônio tireoidiano, na progressão da placa²².

Um estudo da função tireoidiana em 3410 indivíduos com mais de 65 anos e com múltiplos fatores de risco, além de evidências clínicas ou subclínicas de doença aterosclerótica concluiu que certos fatores de risco são mais comuns nos idosos com HS, principalmente quando os níveis de TSH estão acima de 10µU/ml, porém não demonstrou maior prevalência de doença arterial coronariana (DAC) conhecida nessa população²³.

Deve-se atentar para o fato de que o hipotireoidismo leva a uma diminuição do cronotropismo e inotropismo, com conseqüente diminuição da demanda de oxigênio pelo miocárdio, o que pode se acompanhar de uma doença coronariana grave, porém assintomática, bem como pode precipitar isquemia quando da recuperação do *status* eutireoidiano²⁴.

Nos pacientes que serão submetidos a cateterismo cardíaco ou cirurgia cardíaca é importante não levar rapidamente a um estado eutireoidiano pré-procedimento, uma vez que estudos demonstram não haver diferenças no sucesso ou nas complicações, bem como na mortalidade intra-hospitalar entre indivíduos eutireoidianos ou com hipotireoidismo subclínico^{23,25}.

Papel dos hormônios tireoidianos no metabolismo lipoproteico

Fisiologia do metabolismo lipoproteico

As lipoproteínas são partículas complexas, esféricas, contendo várias apolipoproteínas que transportam moléculas lipídicas de origem endógena ou exógena. O centro da molécula contém as formas lipídicas insolúveis, que correspondem aos triglicérides e à forma esterificada do colesterol. A superfície contém os fosfolipídeos e o colesterol livre²⁶.

Com a alimentação, há uma grande oferta de triglicérides à circulação. As lipoproteínas ricas em triglicérides circulam como *quilomicra* ou como

lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL) ricas em triglicerídeos endógenos, sintetizados a partir da glicose ou a partir de substratos provenientes de ácidos graxos no fígado. Estas lipoproteínas são ricas em apoproteína (Apo) B-100, que é uma apolipoproteína de origem hepática. A VLDL tem meia-vida curta pois é catabolizada no fígado em LDL, que é a principal transportadora de colesterol. A ação da lipoproteína lipase, retirando lipídeos dos *quilomicrons* e da VLDL, resulta na formação de lipoproteína de densidade intermediária (IDL) e na transferência de fosfolipídeos e colesterol livre, formando HDL. A HDL é responsável por carrear o colesterol dos tecidos para o fígado (Figura 1). Para a lipoproteína lipase atuar é necessário o co-fator apoproteína CII, o qual está presente na HDL circulante²⁷.

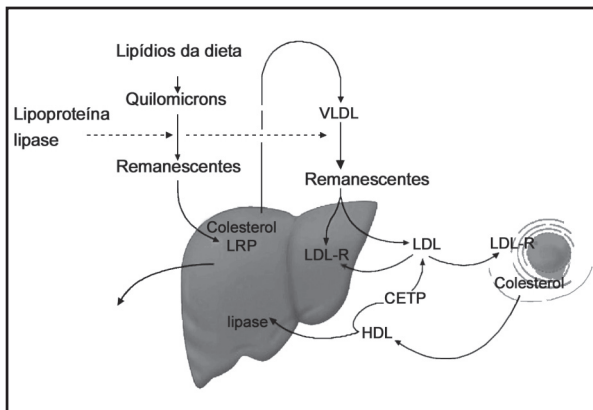


Figura 1

Vias do transporte lipídico.

Adaptado de Knopp RH. Drug therapy: drug treatment as lipid disorders. N Engl J Med 1999;341:498-511.

O colesterol livre é esterificado pela LCAT (lecitina colesterol aciltransferase) na superfície da HDL que contém Apo A-I, que é um potente ativador da LCAT. Com o acúmulo de ésteres de colesterol, há um aumento da molécula de HDL, formando conseqüentemente HDL2 e HDL3. A HDL2 é fortemente antiaterogênica, e seus níveis são regulados pela lipase hepática, não dependente da Apo C II como co-ativadora²⁷.

A transferência de lipídeos entre as lipoproteínas é baseada na proteína de transferência do colesterol esterificado (CEPT) que ativa a mudança do centro de lipídeos triglicerídeos e ésteres de colesterol²⁷.

A lipoproteína-(a) é uma lipoproteína plasmática rica em ésteres de colesterol, similar à LDL. Sua função fisiológica não é definida, porém parece ter propriedades aterogênicas, uma vez que contém uma glicoproteína com grande grau de seqüências

homólogas ao plasminogênio, podendo se associar à formação de trombos. Estudos relacionam seus níveis com doença aterosclerótica, trombose venosa profunda e alterações cerebrovasculares²⁸.

Influência dos hormônios tireoidianos no metabolismo lipoproteico

Os hormônios tireoidianos regulam a atividade de algumas enzimas importantes no transporte de lipoproteínas. O colesterol livre intracelular suprime a produção de colesterol endógeno por inibir a enzima HMGCo-A (hidroximetil glutaril coenzima A) redutase, uma enzima de síntese do colesterol endógeno. Dessa forma efetua-se um mecanismo celular de *feed-back*²⁶.

O hormônio tireoidiano estimula a síntese hepática de colesterol por induzir a enzima HMGCo-A redutase, havendo aumento da síntese no hiper e diminuição no hipotireoidismo. No entanto, isso não se reflete ao nível sérico, pois o T3 também estimula a degradação de LDL²⁷.

Cerca de 3% do T4 circulante liga-se às lipoproteínas (92% ao HDL e 6% ao LDL) e o complexo LDL-T4 é reconhecido pelo receptor de LDL, formando um importante mecanismo de entrada de LDL para o meio intracelular^{26,27}.

O hormônio tireoidiano também estimula o receptor de LDL, levando a um aumento na taxa metabólica de apo B, sem interferir na sua taxa de síntese²⁷.

O HDL-colesterol pode estar diminuído no hipotireoidismo e elevado no hipertireoidismo. Esses dados conflitantes parecem se dever em parte à recentemente descrita regulação da CEPT e lipase hepática pelo hormônio tireoidiano. A lipase hepática é responsável pela conversão de IDL para LDL e HDL2 para HDL3. Sabe-se que a ação da CEPT e, mais especificamente da lipase hepática, depende da função tireoidiana²⁷.

Dislipidemia e hipotireoidismo subclínico

Estudos que pesquisam disfunção tireoidiana na população dislipidêmica demonstram que o hipotireoidismo subclínico parece ser mais freqüente nessa população com valores entre 2,5% e 11,2%²⁹⁻³⁴.

Dieckman et al. detectaram uma prevalência duas vezes maior que da população-controle, porém vale ressaltar que a prevalência de hipotireoidismo subclínico na população geral foi cinco vezes menor

que a reportada por Tumbridge et al., no estudo de Whickham³⁰.

Quando se avalia o perfil lipídico em pacientes com hipotireoidismo subclínico, a maioria dos estudos não encontra diferenças significativas nos níveis médios de colesterol total em relação a indivíduos eutireoidianos, apesar de alguns estudos notarem diferenças nas frequências de dislipidemia entre os grupos. Além disso, não há unanimidade quanto aos benefícios da terapia com levotiroxina no perfil lipídico.

Bogner et al. demonstraram melhora nos níveis de colesterol total com o uso da levotiroxina em 7 mulheres com dislipidemia do tipo IIa e HS; no entanto, encontrou a maioria dos indivíduos com lipidograma normal na sua população de 40 pacientes com hipotireoidismo subclínico³⁵.

O primeiro estudo randomizado duplo-cego que demonstrou queda nos níveis de LDL, além do colesterol total, com o uso de LT4, sugeriu um importante impacto sobre o risco cardiovascular em indivíduos com HS e com TSH médio de $12,8\mu\text{U/ml} \pm 2,4\mu\text{U/ml}$ ³⁶. Apesar da modificação do perfil lipídico no grupo que recebeu LT4, não se observaram diferenças significativas em relação às quedas também obtidas no grupo que recebeu placebo.

Aren et al. encontraram melhora com o uso de levotiroxina nos níveis de LDL, Apo-B e da relação CT/HDL, porém tal efeito só foi evidenciado quando o TSH médio basal era de $16,6\mu\text{U/ml}$ e o estudo incluía indivíduos com hipotireoidismo manifesto "mal-tratado"³⁷.

Althaus et al. compararam 52 pacientes, com 28 controles pareados para idade, sexo e IMC e não encontraram diferenças nos níveis médios de colesterol total ou triglicerídeos, apesar de níveis maiores de LDL e menores de HDL. Esse mesmo grupo estudou 69 pacientes e comparou com 52 controles, encontrando importantes diferenças no *score* clínico e apo A-1 nos indivíduos com elevação de TSH, mesmo que mínimas, diferentemente do nível médio de LDL colesterol que estava elevado, apesar de não-significativo (grande variação entre pacientes) no grupo com TSH maior que $12\mu\text{U/ml}$. No entanto, a frequência de elevação de LDL foi maior no grupo de pacientes com hipotireoidismo subclínico, independentemente da faixa. Eles concluíram que essa elevação do LDL correlacionar-se-ia com a elevação do risco aterogênico e que o tratamento poderia diminuir esse risco, na população com TSH maior que $12\mu\text{U/ml}$ ^{38, 39}.

No que se refere aos níveis de HDL, os estudos são mais controversos. Caron et al. encontraram menores níveis de HDL, que se elevaram com LT4, no hipotireoidismo subclínico, porém outro estudo, incluindo 57 indivíduos com mais de 60 anos, não encontrou diferenças em relação aos controles pareados^{40,41}. Esse último grupo da França, em 11 mulheres na menopausa, demonstrou diminuição significativa do LDL, porém relacionado à supressão dos níveis séricos de TSH, com o uso de LT4⁴².

Cooper et al. conduziram o primeiro estudo randomizado com placebo no HS, não encontrando melhora nos níveis de colesterol total após 1 ano de uso de levotiroxina, mesmo naqueles em que os níveis basais de colesterol total eram maiores que 200mg/dL ⁴³. Assim como esse, outros estudos não mostraram benefícios no perfil lipídico com o uso da levotiroxina^{44,30}.

Em uma meta-análise recente de 13 estudos, utilizando levotiroxina para hipotireoidismo subclínico, a redução média de colesterol total foi de $0,4\text{mmol/L}$, representando uma redução de 6% a partir de valores basais, cujos valores médios foram de $6,7\text{mmol/L}$. Os efeitos foram maiores (8%) nos pacientes cujos valores pré-tratamento foram maiores que $6,5\text{mmol/L}$. O estudo que apresentou uma maior melhora (17%) submeteu os pacientes a doses altas de LT4, por vezes supressoras⁴⁵.

O que parece ser comum, é que a maioria dos que encontraram benefícios relacionou tal fato a níveis elevados de TSH, em pelo menos 2 vezes o limite superior da normalidade^{45,46}.

Finalmente, em relação à lipoproteína-(a), alguns estudos referem elevação de seus valores no hipotireoidismo subclínico, que pode ser reversível com o uso da levotiroxina, com respostas que oscilam entre 55%-105%^{47,48}. Essa discrepância pode ser atribuída ao polimorfismo genético da apolipoproteína-a, que causa grandes variações entre indivíduos e também ao fato de que existe uma taxa de produção independente de T3, ou ainda ao fato de que as alterações podem depender do grau de disfunção tireoidiana.

Papel do hormônio tireoideano no sistema cardiovascular

Função miocárdica

O miocárdio é um tecido rico em receptores tireoideanos e o hormônio tireoideano interfere nos receptores adrenérgicos, colinérgicos, na atividade da adenilciclase, na sódio-potássio trifosfatase

(ATPase), no transporte de cálcio e em isoenzimas miosina-atpases⁴⁹.

O hormônio tireoidiano afeta diretamente a contratilidade miocárdica via miosina atpase. Cada molécula dessa enzima possui duas cadeias pesadas, que podem ser alfa ou beta, cada uma codificada por diferentes genes. A cadeia alfa tem alta capacidade de converter ATP para ADP, enquanto a beta tem baixa capacidade para tal. No coração normal, são encontrados três diferentes tipos de moléculas de miosina atpase, que são denominadas V1 quando tiverem 2 cadeias alfa, V3 quando tiverem 2 cadeias beta e V2 quando tiverem as 2 cadeias presentes. Na deficiência de hormônio tireoidiano, há um aumento do número de moléculas do tipo V3 e, portanto, uma diminuição da contratilidade miocárdica. O inverso acontece no hipertireoidismo, por aumento do número de moléculas do tipo V1, uma vez que o T3 favorece a expressão gênica alfa e inibe a expressão gênica beta, comprovado por elevação do RNAm que codifica a cadeia alfa na cultura de tecido em presença de hormônio tireoidiano²⁴.

Vários trabalhos demonstram haver relação entre o hipotireoidismo subclínico e a contratilidade miocárdica. O primeiro estudo randomizado duplo-cego foi conduzido por Cooper et al., conforme referido anteriormente. Foram incluídos indivíduos previamente tratados com iodo radioativo para hipertireoidismo, há pelo menos 20 anos. Sabendo-se que o hipertireoidismo leva a efeitos inversos no miocárdio, seria importante nesse grupo de doentes estimar o tempo que permaneceram com níveis de TSH compatíveis com hipotireoidismo subclínico, e se este tempo seria suficiente não só para reverter as alterações do hipertireoidismo, mas também para levar a possíveis alterações conseqüentes da hipofunção. Os pacientes foram tratados por 1 ano com doses de levotiroxina para normalizar o TSH sérico. O TSH médio do grupo placebo foi de 11,1 μ U/ml e do grupo em tratamento foi de 10,8 μ U/ml. No final do estudo não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos relacionados ao peso, à excreção de água livre, aos níveis de colesterol total, aos triglicerídeos e à função sistólica ventricular esquerda deduzida pela medida do período pré-ejeção (PEP) e da relação PEP/ tempo de ejeção do ventrículo esquerdo (LVET). Porém, como houve melhora significativa dos sinais e sintomas clínicos, concluiu-se que há benefícios no uso de LT4 para normalizar o TSH em indivíduos com HS sintomático e com níveis de TSH maior que 10 μ U/ml, quando conseqüente do tratamento com iodo radioativo para hipertireoidismo⁴³.

O segundo estudo randomizado, duplo-cego, também durou 12 meses, com *cross-over* no sexto mês; envolveu 20 mulheres com mais de 50 anos com TSH entre 4 μ U/ml -15 μ U/ml, refletindo bem a população habitual em que se detecta o hipotireoidismo subclínico. Todas receberam 150 μ cg/dia de LT4 e houve uma melhora do PEP e PEP/LVET, além de redução no intervalo de tempo sistólico para valores subnormais, o que poderia refletir a superdose de levotiroxina e supressão de TSH que ocorreu em algumas doentes. Não foram encontradas alterações entre os grupos em relação à frequência cardíaca de repouso, aos níveis de colesterol total, ao IMC e à pressão arterial. No entanto houve melhora nos testes psicométricos e no escore clínico⁵⁰.

Um estudo britânico avaliou não só a função de repouso de VE como também a função pós-exercício, através de angiografia com radionuclídeo em 10 indivíduos, fazendo comparações no estado basal com indivíduos eutireoidianos, reavaliando após o uso de levotiroxina. Encontrou melhora significativa na fração de ejeção pós-exercício com o uso da levotiroxina⁵¹.

Bell et al., incluindo o mesmo grupo de pacientes anteriormente descritos, analisaram 18 pacientes e também não encontraram diferenças nos níveis de colesterol total, triglicerídeos, HDL e fração de ejeção no repouso, apesar de haver melhora com o tratamento na fração de ejeção (FE) durante o exercício⁵².

Tseng et al. demonstraram, no primeiro estudo utilizando ecocardiograma para avaliar função de VE em pacientes com hipotireoidismo subclínico, que não havia diferenças entre os indivíduos com elevação do TSH em relação aos indivíduos eutireoidianos, no repouso⁵³. No entanto, outro estudo também utilizando ecocardiograma, fez análise pré e pós-tratamento de 3 meses, em 8 indivíduos e não encontrou diferenças nos parâmetros, mesmo após tratamento, exceto por uma melhora da PEP durante o exercício⁵⁴.

Kahaly et al. avaliaram, durante o exercício, 20 indivíduos com hipotireoidismo subclínico e 20 controles, com ecocardiograma, espiroergometria e espirografia. Não encontraram alterações no repouso, mas encontraram melhora com o tratamento em alguns parâmetros ecocardiográficos, além de melhora do pulso de oxigênio e outros parâmetros cardiorrespiratórios durante o exercício²⁴.

O que parece ser comum aos estudos é uma provável melhora da performance cardíaca ao exercício com o uso de LT4 em indivíduos com HS.

Sabe-se que distúrbios autonômicos levam a alterações na variabilidade da frequência cardíaca e estão relacionados a arritmias e pior prognóstico em doenças tais como diabetes mellitus e doenças cardiovasculares, além de serem importantes durante o TILT-TEST e na adaptação ao exercício. Alguns estudos sugerem haver interferência do hipotireoidismo subclínico nesse mecanismo¹⁹.

Tireóide e função endotelial

Sabe-se da associação da disfunção endotelial com a aterogênese, possibilitando, precocemente, reações anormais entre a parede dos vasos e plaquetas, facilitando a adesão de monócitos à superfície endotelial e estimulando a proliferação das células lisas musculares dos vasos.

Lekakis et al. investigaram, com ultra-sonografia de alta resolução, a resposta da musculatura lisa endotelial da artéria braquial em indivíduos com hipotireoidismo subclínico, encontrando nessa população uma alteração da vasodilatação mediada pelo endotélio, sem prejuízo na vasodilatação induzida por nitrato⁵⁵.

Supõe-se que o T3 seja importante para a vasodilatação mediada pelo endotélio, encontrando-se estudos que demonstram esse efeito no endotélio aórtico com dois sítios de ligação identificados para T3. Sabe-se que tal processo é independente de fosforilação e óxido nítrico, sugerindo um papel direto do hormônio^{19,24}.

Luboshitzky et al. encontraram maiores níveis de pressão arterial diastólica em uma população de 57 mulheres com HS, quando comparadas com 34 controles, tendo sido a primeira autora a descrever tal relação¹⁹.

Conclusões

Os dados são conflitantes e cada paciente deve ser avaliado individualmente para se decidir quem deve ser tratado. As discrepâncias nos resultados dos diferentes estudos podem ser decorrentes das diferentes metodologias e, principalmente, das diferentes formas de seleção dos participantes e de definição do hipotireoidismo subclínico.

Os pacientes com maiores chances de evolução para insuficiência hormonal apresentam anticorpos antitireoidianos circulantes e níveis crescentes de TSH. O tratamento não interfere na evolução natural da doença, porém minimiza a sintomatologia do hipotireoidismo manifesto, uma vez desenvolvido⁷. Evidências também apontam para possíveis

benefícios no perfil lipídico de pacientes com níveis de TSH maiores que 10 μ UI/mL e colesterol basal maior que 240mg/dL⁴⁵.

O possível risco de progressão de DAC também deve ser observado e os pacientes com outros riscos associados poderiam ser merecedores de reposição. Por outro lado, deve-se considerar os riscos do tratamento em relação ao aumento da demanda miocárdica e principalmente os riscos da possível supressão de TSH nesses pacientes. É descrito que até 40% de todos os pacientes que fazem uso de hormônio tireoidiano apresentam níveis de TSH abaixo do limite inferior da normalidade, sendo que na metade dos casos os níveis são inferiores a 0,1 μ UI/ml, o que se associa com um maior risco para desenvolvimento de fibrilação atrial em idosos¹⁰.

Deve-se levar em consideração o fato de que o HS é mais prevalente na população idosa, que freqüentemente já utiliza rotineiramente algum tipo de medicamento, e que o benefício do tratamento deve superar os riscos da "polifarmácia" e da possível supressão do TSH.

Há necessidade de grandes estudos randomizados e de metodologias adequadas, para avaliar os benefícios do tratamento do HS no risco cardiovascular.

Referências bibliográficas

1. Danese D. Screening for subclinical hypothyroidism in a flight personnel population. *Rev Int Serv Sante Forces Armees* 1997;70(1-3):32-6.
2. Hak AE, Pols HAP, Visser TJ, Drexhage HA, Hofman A, Witteman JCM. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. *Ann Intern Med* 2000;132:270-78.
3. Tumbridge WM, Evered DC, Hall R, Appleton M, Brewis F, Clark J, et al. The spectrum of thyroid disease in a community: the Wickham survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1977;7:481-93.
4. Nystrom E, Bengtsson C, Lindquist O, Noppa H, Lindstedt G, Lundberg PA. Thyroid disease and high concentration of serum thyrotropin in a population sample of women. *Acta Med Scand* 1981;210:39-46.
5. Parle JV, Franklin JA, Cross KW, Jones SC, Sheppard MC. Prevalence and follow-up of abnormal thyrotropin (TSH) concentrations in the elderly in the United Kingdom. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1991;34:77-83.

6. Konno N, Yuri K, Taguchi H, et al. Screening for thyroid diseases in an iodine sufficient area with sensitive thyrotropin assays, and serum thyroid autoantibody and urinary iodide determinations. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993;38(3):273-81.
7. Vanderpump MPJ, Tunbridge WMG, French JM, Appleton D, Bates D, Clark J. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995;43:55-68.
8. Sawin CT, Castelli WP, Hershman JM, McNamara P, Bacharach P. The aging thyroid. Thyroid deficiency in the Framingham Study. *Arch Intern Med* 1985;145:1386-388.
9. Surks ML, Ocampo E. Subclinical thyroid disease. *Am J Med* 1996;100:217-24.
10. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 2000;160:526-34.
11. Reis FAA. Prevalência de auto-imunidade tireoidiana numa população de funcionários da Universidade Federal do Rio de Janeiro. [Tese de doutorado]. Rio de Janeiro: Universidade Federal do Rio de Janeiro; 2001.
12. Cooper DS. Subclinical hypothyroidism. *N Engl J Med* 2001;345:260-65.
13. Ayala A, Wartofsky L. Minimally symptomatic (subclinical) hypothyroidism. *The endocrinologist* 1997;7:44-50.
14. Woeber KA. Subclinical thyroid dysfunction. *Arch Intern Med* 1997;157:1065-68.
15. Rosenthal MJ, Hunt WC, Garry PJ, Goodwin JS. Thyroid failure in the elderly: microsomal antibodies as discriminant for therapy. *JAMA* 1987;258:209-13.
16. Kabadi UM. Subclinical hypothyroidism. Natural course of the syndrome during a prolonged follow-up study. *Arch Intern Med* 1993;153:957-61.
17. Wang C, Crapo LM. The epidemiology of thyroid disease and implications for screening. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997;26:189-218.
18. Nedrebo BG, Ericsson UB, Nygard O, Refsum M, Ueland PM, Aakvaag A, et al. Plasma total homocysteine levels in hyperthyroid and hypothyroid patients. *Metabolism* 1998;47:89-93.
19. Luboshitzki R, Aviv A, Herer P, Lavie L. Risk factors for cardiovascular disease in women with subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 2002;12:421-25.
20. Welch GN, Loscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis. *N Engl J Med* 1998;338:1042-50.
21. Larsen PR, Davies TF, Hay ID. The thyroid gland. In: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg MD, Larsen PR (eds). *Williams Textbook of Endocrinology*. 9th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 1998:460-75.
22. Perk M, O'Neill BJ. The effect of thyroid hormone therapy on angiographic coronary artery disease progression. *Can J Cardiol* 1997;13:273-76.
23. Ladenson PW, Levin AA, Rigway EC, Daniels GH. Complications of surgery in hypothyroid patients. *Am J Med* 1984;77:261-66.
24. Kahali GJ. Cardiovascular and atherogenic aspects of subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 2000;10:665-79.
25. Sherman SI, Landenson PW. Percutaneous transluminal coronary angioplasty in hypothyroidism. *Am J Med* 1991;90(3):367-70.
26. Mahley RW, Weisgraber KH, Farese Jr RV. Disorders of lipid metabolism. In: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg MD, Larsen PR (eds). *Williams Textbook of Endocrinology*. 9th ed. Philadelphia: W.B. Saunders 1998:1099-119.
27. Duntas LH. Thyroid disease and lipidis. *Thyroid* 2002;12:287-93.
28. Dammerman M, Breslow JL. Genetic basis of lipoprotein disorders. *Circulation* 1995;91(2):505-12.
29. Pirich C, Mullner M, Sinzinger H. Prevalence and relevance of thyroid dysfunction in 1922 cholesterol screening participants. *J Clin Epidemiol* 2000;53(6):623-29.
30. Diekman T, Lansberg PJ, Kastelein JJ, Wiersinga WM. Prevalence and correction of hypothyroidism in a large cohort of patients referred for dyslipidemia. *Arch Intern Med* 1995;155:1490-495.
31. Bauer DC, Ettinger B, Browner WS. Thyroid function and serum lipids in older women: a population-based study. *Am J Med* 1998;104:546-51.
32. Pallas D, Koutras DA, Adamopoulos P, Marafelia P, Souvatzoglou A, Pipingos G. Increased mean serum thyrotropin in apparently euthyroid hypercholesterolemic patients: Does it mean occult hypothyroidism? *J Endocrinol Invest* 1991;14:743-46.
33. Glueck CJ, Lang J, Tracy T, Speirs J. The common finding of covert hypothyroidism at initial clinical evaluation for hyperlipoproteinemia. *Clin Chim Acta* 1991;201:113-22.
34. Series JJ, Biggart EM, O'Reilly DS, Packard CJ, Shepherd J. Thyroid dysfunction and hypercholesterolaemia in the general population of Glasgow, Scotland. *Clin Chim Acta* 1988;172:217-21.
35. Bogner U, Arntz RH, Achleusener H. Subclinical hypothyroidism and hyperlipoproteinaemia: indiscriminate L-thyroxine treatment not justified. *Acta Endocrinol* 1993;128:202-06.
36. Meier C, Staub JJ, Roth CB, Guglielmetti M, Kunz M, Miserez AR, et al. TSH-controlled L-thyroxine therapy reduces cholesterol levels and clinical symptoms in subclinical hypothyroidism: A double-blind placebo-controlled trial (Basel Thyroid Study). *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(10):4860-866.
37. Arem R, Patsch W. Lipoprotein levels in subclinical hypothyroidism. Effect of levothyroxine therapy. *Arch Intern Med* 1990;150:2097-100.

38. Althaus BU, Staub JJ, Ryff de Leche A, Oberhanslie A, Stahelin HB. LDL/HDL changes in subclinical hypothyroidism: Possible risk factor for cardiovascular heart disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1988;14:743-46.
39. Staub JJ, Althaus UB, Engler H, et al. Spectrum of subclinical and overt hypothyroidism: effect on thyrotropin, prolactin, and thyroid reserv, and metabolic impact on peripheral target tissues. *Am J Med* 1992;2:631-39.
40. Caron P, Calazel C, et al. Decrease HDL cholesterol in subclinical hypothyroidism: the effect of L-thyroxine therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1990;33:519-23.
41. Parle JV, Franklyn JA, Cross KW, Jones SR, Sheppard MC. Circulating lipids and minor abnormalities of thyroid function. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992;37:411-14.
42. Franklyn JA, Daykin J, Betteridge J, Hughes EA, Holder R, Jones SR, et al. Thyroxine replacement therapy and circulating lipid concentrations. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993;38:453-59.
43. Cooper DS, Halpern R, Wood LC, Levin AA, Rigway EC. L-thyroxine therapy in subclinical hypothyroidism. *Ann Intern Med* 1984;101:18-24.
44. Tzotas T, Krassas GE, Konstantinidis T, Bougoulia M. Changes in lipoprotein (a) levels in overt and subclinical hypothyroidism. Before and during treatment. *Thyroid* 2000;10:803-08.
45. Danese MD, Landenson PW, Meinert CL, Powe NR. Clinical review 115: Effect of thyroxine therapy on serum lipoproteins in patients with mild thyroid failure: A quantitative review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2993-3001.
46. Miura S, Itaka M, Yoshimura H, Kitahama S, Fukasawa N, Kawakami Y, et al. Disturbed lipid metabolism in patients with subclinical hypothyroidism: effect of L-thyroxine therapy. *Intern Med* 1994;33:413-17.
47. Arem R, Escalante DA, Arem N, Morrisett JD, Patsch W. Effect of L-thyroxine therapy on lipoprotein fractions in overt and subclinical hypothyroidism, with special reference to lipoprotein(a). *Metabolism* 1995;44:1559-563.
48. Kung AWC, Pang RWC, Janus ED. Elevated serum lipoprotein(a) in subclinical hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995;43:445-49.
49. Welch GN, Loscalz J. Homocysteine and Atherothrombosis. *N Engl J Med* 1998;338:1042-50.
50. Nystrom E, Caidahl K, Fager G, Wikkelso C, Lundberg PA, Lindstedt G. A double-blind cross-over 12-month study of L-thyroxine treatment of women with "subclinical" hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1988;29:63-76.
51. Forfar JC, Wathen CG, Todd WTA, Bell GM, Hannan WJ, Muir AI, Toft AD. Left Ventricular performance in subclinical hypothyroidism. *QJM* 1985;224:857-65.
52. Bell GM, Todd WTA, Forfar JC, Martyn C, Wathen CG, Gow S, et al. End-organ responses to thyroxine therapy in subclinical hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1985;22:83-98.
53. Tseng KH, Walfish PG, Persaud JA, Gilbert BW. Concurrent aortic and mitral valve echocardiography permits measurement of systolic time intervals as an index of peripheral tissue thyroid functional status. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;69:633-38.
54. Arem R, Rokey R, Kiefe C, Escalante DA, Rodriguez A. Cardiac systolic and diastolic function at rest and exercise in subclinical hypothyroidism: effect of thyroid hormone therapy. *Thyroid* 1996;6:397-402.
55. Lekakis J, Papamichael C, Alevizaki M, Piperinos G, Marafelia P, Mantzos J, et al. Flow-mediated, endothelium-dependent vasodilatation is impaired in subjects with hypothyroidism, borderline hypothyroidism, and high-normal serum thyrotropin (TSH) values. *Thyroid* 1997;7:411-14.