

Artigo
Original

2

Níveis Séricos de Colesterol não HDL como Marcador de Risco Cardiovascular em Pacientes com Hipotireoidismo Subclínico

Serum non-HDL Cholesterol Levels as Markers of Cardiovascular Risk in Patients with Subclinical Hypothyroidism

Nathalie Anne de Oliveira e Silva, Felipe Fernandes Cordeiro de Moraes, Téo Helou, Anice Augusta Cardoso Bergamin, Patricia de Fatima dos Santos Teixeira, Mario Vaisman

Resumo

Fundamentos: Estudos demonstram que a mensuração dos níveis séricos de colesterol não HDL (não HDL-C) apresenta melhor associação com doença coronariana que o LDL-C. Pouco se tem publicado sobre os níveis de não HDL-C em pacientes com hipotireoidismo subclínico (HS).

Objetivos: Avaliar os níveis de não HDL-C em pacientes com diferentes graus de hipotireoidismo e o efeito da reposição de levotiroxina (LT4) nos níveis de não HDL-C em pacientes com HS.

Métodos: Estudo seccional com 226 participantes estratificados em três grupos: (eutiroidismo – EU; hipotireoidismo subclínico – HS; hipotireoidismo manifesto - HM). Posteriormente, conduziu-se ensaio clínico randomizado duplo-cego e controlado com placebo por seis meses. Níveis de não HDL-C foram calculados como a diferença entre colesterol total e HDL-C.

Resultados: Ocorreu discreta correlação positiva entre os níveis séricos de TSH e de não HDL-C ($r=0,146$; $p=0,030$). Observou-se correlação negativa entre os níveis séricos de T4L e não HDL-C ($r=-0,128$; $p=0,057$). No ensaio clínico, 38 pacientes (LT4=18; placebo=20) foram reavaliados após seis meses de eutiroidismo. A média de TSH após seis meses de acompanhamento foi $2,9\pm 1,4\mu\text{UI/ml}$ no grupo que recebeu LT4 e $6,0\pm 3,6\mu\text{UI/ml}$ no grupo-placebo. As variações médias nos níveis de não HDL-C foram $+12,9\pm 36,3\text{mg/dL}$ no grupo-placebo e $-19,7\pm 36,3\text{mg/dL}$ no grupo LT4 ($p=0,020$).

Conclusões: HS está associado com anormalidades lipídicas intermediárias e a reposição de LT4 resultou em significativa redução dos níveis de não HDL-C, o que poderia justificar o tratamento de HS para prevenção de aterosclerose.

Palavras-chave : Hipotireoidismo, Colesterol não HDL, Risco cardiovascular

Abstract

Background: Studies show that measurements of serum non-HDL cholesterol (non HDL-C) have better associations with coronary disease than LDL-C. Little has been published on non-HDL-C levels in patients with subclinical hypothyroidism (SH). **Objectives:** To evaluate non-HDL-C levels in patients with varying degrees of hypothyroidism and the effect of levothyroxine replacement (LT4) on non-HDL-C levels in patients with SH.

Methods: A cross-section study with 226 participants was divided into three groups: euthyroid – EU; subclinical hypothyroidism – SH; manifest hypothyroidism - MH. Subsequently, a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial was conducted for six months. The non-HDL-C levels were calculated as being the difference between total cholesterol and HDL-C

Results: There was a slight positive correlation between serum TSH and non-HDL-C ($r=0.146$, $p=0.030$). Negative correlation was noted between serum T4L and non-HDL-C levels ($r=-0.128$; $p=0.057$). In the trial, 38 patients (LT4=18, placebo=20) were reassessed after six months of euthyroidism. The mean serum TSH level after six months of follow-up was $2.9\pm 1.4\mu\text{UI/ml}$ in the LT4 group and $6.0\pm 3.6\mu\text{UI/ml}$ in the placebo group. Variations in the average non-HDL-C levels were $+12.9\pm 36.3\text{mg/dL}$ in the placebo group and $-19.7\pm 36.3\text{mg/dL}$ in the LT4 group ($p=0.020$).

Conclusions: SH is associated with intermediate lipid anomalies and LT4 replacement significantly reduced serum non-HDL-C levels, which could justify SH treatment for the prevention of atherosclerosis.

Keywords: Hypothyroidism, Non-HDL cholesterol, Cardiovascular risk

Serviço de Endocrinologia - Hospital Universitário Clementino Fraga Filho - Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) - Rio de Janeiro (RJ), Brasil

Correspondência: teo.helou@gmail.com

Téo Helou | Rua Voluntários da Pátria, 467 ap. 701 - Botafogo - Rio de Janeiro (RJ), Brasil | CEP: 22270-000

Recebido em: 31/03/2009 | Aceito em: 17/04/2009

Introdução

O hipotireoidismo subclínico (HS) ocorre em cerca de 1-10% da população adulta e tem sido associado a possível risco cardiovascular ao interferir no perfil lipídico¹. Esses efeitos são menos evidentes quando níveis séricos de tireotropina (TSH) são menores que 10,0µUI/ml²⁻⁴.

Tenta-se relacionar o HS com outros fatores de risco cardiovascular, não lipídicos. Recentemente, alguns parâmetros associados com o aumento de risco cardiovascular foram identificados em pacientes com HS, como hiper-homocisteinemia^{5,6}, aumento de proteína-C reativa (PCR) e interleucina 6^{7,8}, além de marcadores precoces de disfunção endotelial, tais como a espessura íntima-média carotídea e a dilatação fluxo-mediada da artéria braquial (DILA)⁹. Os métodos para a mensuração desses fatores de risco, no entanto, apresentam como desvantagem o fato de apresentarem alto custo e não estarem amplamente disponíveis no Brasil.

Níveis elevados de LDL-C têm sido associados com aumento do risco de doença cardiovascular. Sabe-se que o hipotireoidismo diminui a expressão dos receptores de LDL-C hepáticos com consequente redução do seu *clearance* e elevação dos seus níveis séricos. Entretanto, nem todos os estudos publicados, até então, conseguiram demonstrar benefícios do tratamento do HS em relação à redução dos níveis séricos de LDL-C¹⁰.

O hipotireoidismo também contribui para a elevação dos níveis de triglicerídeos (TG) por diminuição da atividade da enzima lipase lipoproteica. Alguns autores sugerem que os níveis séricos de colesterol não HDL (não HDL-C) sejam melhores que os de LDL-C para definir risco cardiovascular e eficácia terapêutica, especialmente em pacientes com hipertrigliceridemia^{11,12}. O LDL-C se torna menos preponderante com o acúmulo de TG, os quais estão presentes tanto na lipoproteína de peso intermediário (IDL-C) quanto na lipoproteína de muito baixo peso molecular (VLDL-C). Sabe-se que essas duas lipoproteínas contêm apolipoproteína B (apo B) em suas estruturas e, por conseguinte, são também aterogênicas¹³. Ao se mensurar o não HDL-C, serão incluídas as três frações de lipoproteínas: VLDL, IDL e LDL. Alguns estudos demonstraram uma forte correlação entre o não HDL-C e o Apo B, o qual apresenta melhor associação com doença coronariana que o LDL-C.

O valor de não HDL-C é definido pela diferença entre o valor de colesterol total e o de HDL-C¹⁴, incluindo todo o colesterol presente em partículas de lipoproteínas

consideradas aterogênicas como: LDL-C, Lp-a, IDL-C e VLDL-C.

O não HDL-C ideal depende do risco cardiovascular do paciente, sendo sugerido um valor 30mg acima da meta de LDL-C preconizada para o paciente em questão. Assim, seus valores ideais (com base no risco absoluto de morte ou de infarto do NCEP/ATPIII) serão: <130mg/dL se alto risco; <160mg/dL se risco intermediário; e <190mg/dL nos paciente de baixo risco¹⁴.

O objetivo do presente estudo foi avaliar os níveis de não HDL-C em pacientes com diferentes graus de hipotireoidismo e o efeito da reposição de LT4 nos níveis de não HDL-C em pacientes com HS.

Metodologia

Inicialmente conduziu-se um estudo seccional com 226 participantes incluídos após avaliação no ambulatório de endocrinologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho - UFRJ (período 2001-2006). Cento e trinta e três com HS (6 homens), 23 mulheres com HM e 70 EU (2 homens). Todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição sob o nº 012/01.

Para serem incluídos, os pacientes com HS deveriam apresentar duas dosagens séricas, com intervalo mínimo de seis semanas, em que níveis elevados de TSH (>4,0µUI/mL) se associavam com níveis normais de T4 livre (0,9ng/dL-1,8ng/dL). No caso de HM, níveis de T4 livre deveriam estar abaixo do limite inferior da normalidade.

O grupo eutireoidiano foi composto por indivíduos sem doenças tireoidianas e com dosagens de TSH e T4 livre na faixa da normalidade, além de pesquisa negativa de anticorpos antitireoperoxidase.

Foram excluídos os participantes portadores de um dos seguintes critérios: diabetes, uso de drogas ou presença de doenças que pudessem interferir na função tireoidiana ou níveis séricos dos lipídeos.

Hipotireoidismo espontâneo foi a principal causa de disfunção tireoidiana, porém 9 pacientes (HS=8) apresentavam história de tratamento com iodo radioativo para hipertireoidismo. Esses pacientes deveriam ter comprovadamente um período mínimo de 12 meses em eutireoidismo antes do desenvolvimento do HS. Sete pacientes (HS=6) tinham tireoidectomia prévia para doença nodular benigna como causa do hipotireoidismo.

No estudo seccional, as características clínicas e o perfil lipídico dos três grupos de participantes foram comparados.

Os pacientes com hipotireoidismo subclínico, incluídos no período de 2001 a 2004, e que concordaram em continuar na segunda fase da pesquisa, participaram de ensaio clínico randomizado duplo-cego e controlado com placebo por um ano. Esse estudo se propôs a manter os pacientes em tratamento com o TSH na faixa da normalidade, através do uso de doses ajustadas de levotiroxina. A contagem do tempo de intervenção foi interrompida a cada momento em que o paciente apresentasse o TSH fora da faixa da normalidade. Após reajuste da dose e nova normalização do TSH, retornava-se a contagem de tempo ao último ponto de parada.

A alocação inicial dos pacientes nos dois grupos de seguimento ocorreu de forma aleatória, após estratificação por faixas de TSH. No estrato a que o paciente pertencia, havia uma sequência de números aleatórios com uma correspondência para o uso de levotiroxina ou placebo. Cada paciente recebeu um número à medida que era encaminhado para a fase prospectiva. Assim, pacientes com TSH $>4,0\mu\text{UI/ml}$ - $8,0\mu\text{UI/ml}$ foram alocados na faixa 1 e receberam doses iniciais de $25\mu\text{g/dia}$ de levotiroxina ou placebo; aqueles com TSH $>8,0\mu\text{UI/ml}$ - $12,0\mu\text{UI/ml}$ foram alocados na faixa 2, e aqueles com TSH $>12,0\mu\text{UI/ml}$ na faixa 3. Pacientes nas faixas 2 e 3 receberam respectivamente doses de $50\mu\text{g/dia}$ e $75\mu\text{g/dia}$ de levotiroxina ou placebo. Os comprimidos foram fornecidos pelo laboratório *Sanofi-Aventis*, com controle de qualidade para que as aparências fossem idênticas entre levotiroxina ou placebo. Havia comprimidos de $25\mu\text{g}$, $50\mu\text{g}$ e $75\mu\text{g}$ de levotiroxina e equivalentes de placebo. Nesse estudo foram analisadas as modificações decorrentes da intervenção nos níveis séricos das variáveis lipídicas.

As avaliações clínicas e laboratoriais ocorreram a cada seis meses de TSH mantido na faixa normal, realizadas por um médico "mascarado" quanto ao uso de placebo ou levotiroxina. Paralelamente, o paciente era avaliado a cada três meses por um médico responsável pela dispensação da medicação e por monitorar efeitos colaterais e adesão ao tratamento. Essa reconsulta era adiantada em seis semanas quando havia necessidade de ajuste na dose da medicação. Foi considerada má adesão ao tratamento o fato de o paciente retornar mais de 20% dos comprimidos dispensados, em pelo menos duas ocasiões.

Pacientes em uso de placebo também foram submetidos a um protocolo de consultas frequentes, quando necessário. A "dose" de placebo era alterada quando

o paciente apresentava modificação no nível sérico de TSH que o fizesse mudar de faixa. Quando ocorria esse ajuste, adiantava-se a consulta em seis semanas, porém essas semanas não eram contadas como tempo de intervenção.

Níveis séricos de TSH, T4 livre e antiTPO foram avaliados por ensaio imunoenzimático (DPC-Diagnostic Products Corporation/ Immulite 2000®). Faixa de normalidade para TSH e T4 livre respectivamente foram: $0,4-4,0\mu\text{UI/ml}$ e $0,9-1,8\text{ng/dL}$. Níveis de ATPO $>35\text{UI/ml}$ foram considerados positivos. Os coeficientes de variação intraensaio foram de 3,8-12,5%, 4,4-7,5% e 4,3-5,6% para TSH, T4 livre e ATPO, respectivamente. Coeficientes interensaios foram 4,6-12,5%, 4,8-9,0% e 7,8-10,5%. Níveis de CT, TG e HDL-C foram avaliados por métodos imunoenzimáticos (*Dimension®*; *Dade Boehringer S.A.*). Níveis de não HDL-C foram calculados como a diferença entre colesterol total e HDL-C⁸.

Para a análise estatística utilizou-se o programa SPSS, versão 10 para Windows. Através do teste de Kolmogorov-Smirnov-Liliefors observou-se que as variáveis de estudo não apresentavam padrão de distribuição "normal". As médias das variáveis contínuas foram comparadas entre três ou mais grupos através do teste Kruskal-Wallis. A análise *post-hoc* para verificar qual tipo de comparação específica gerou significância estatística na análise múltipla realizou-se através do teste de Mann-Whitney. A comparação de proporções foi feita através dos testes qui-quadrado (χ^2) ou exato de Fisher. Pesquisou-se a correlação entre duas variáveis utilizando-se o coeficiente de correlação de Spearman.

Avaliou-se o efeito da intervenção a partir de uma análise por protocolo. Para a comparação do efeito de dois tipos de intervenção, em um período de tempo, calculou-se a média das variações obtidas no período, em cada grupo, e realizou-se a comparação das mesmas pelo teste de Mann-Whitney. O nível de significância estatística adotado foi 5%.

Resultados

As características clínicas e laboratoriais de todos os participantes estão resumidas na Tabela 1. A presença de antiTPO foi detectada em 59,4% dos pacientes com HS e 78,3% naqueles com HM. A análise *post-hoc* estabeleceu que não houve diferença entre as médias de idade dos eutireoideanos (grupo EU) e dos dois grupos de hipotireoidismo (grupos HS e HM).

Os níveis médios de não HDL-C foram maiores no grupo HM do que no HS que, por sua vez, foram

maiores que no grupo EU, apesar de significância estatística *borderline*, na comparação dos três grupos. Além disso, na comparação entre os grupos observou-se que a significância só ocorre por conta da elevação significativa no grupo HM.

Observou-se uma discreta correlação positiva entre os níveis séricos de TSH e de não HDL-C ($r=0,146$; $p=0,030$) e entre o TSH e o CT ($r=0,167$; $p=0,006$). Correlação negativa foi observada entre os níveis séricos de T4L e não HDL-C ($r= -0,128$; $p=0,057$) e entre os níveis séricos de T4L e CT ($r= -0,115$; $p=0,043$).

Os dados basais clínicos e laboratoriais dos pacientes com HS que foram inicialmente randomizados para reposição de LT4 ou placebo estão apresentados na Tabela 2. Os dados dos pacientes que concluíram o estudo foram dispostos separadamente, na mesma tabela.

Sessenta pacientes (3 homens e 57 mulheres) foram inicialmente incluídos nesse ensaio clínico. O TSH basal máximo foi $15,5\mu\text{UI/ml}$ no grupo LT4 e $14,8\mu\text{UI/ml}$ no grupo-placebo. Ao longo do estudo, 9 pacientes (LT4=7; placebo=2) foram excluídos por não adesão ao protocolo; 1 paciente (grupo LT4)

Tabela 1
Características clínicas e laboratoriais basais dos participantes dos três grupos estudados

	EU (n=70)	HS (n=133)	HM (n=23)	Valor de p
Idade (anos)	46,0±11,4	47,6±13,0	41,5±13,4	0,025*
IMC (kg/ m ²)	25,4± 4,8	26,1±4,1	25,7± 5,6	0,528
Sedentarismo (%)	82,1	71,3	77,3	0,248
HAS (%)	4,3	11,2	8,6	0,332
Tabagismo (%)	10,0	6,0	17,4	0,200
CT (mg/ dL)	198,4±37,2	208±48,4	239,6±76,7	0,064**
HDL-C (mg/ dL)	50,3±12,3	54,6±11,7	52,8±11,8	0,095
Não HDL-C(mg/ dL)	147,4±40,7	153,0±48,3	186,0±76,4	0,091***
TG (%)	20,0	21,1	43,5	0,048****

IMC=índice de massa corporal; CT=colesterol total; HDL-C=lipoproteína de alto peso molecular;

Não HDL-C=colesterol não HDL; EU=eutireoidismo; HS=hipotireoidismo subclínico; HM=hipotireoidismo manifesto

* p valor comparando EU x HS = 0,108; EU x HM = 1,000 e HS x HM = 0,063

** p valor comparando EU x HS = 0,235; EU x HM = 0,017 e HS x HM = 0,099

*** p valor comparando EU x HS = 0,625; EU x HM = 0,033 e HS x HM = 0,049

**** p valor comparando EU x HS = 1,000; EU x HM = 0,006 e HS x HM = 0,006

Tabela 2
Características clínicas e laboratoriais dos pacientes com HS que foram inicialmente randomizados para os grupos LT4 ou placebo e daqueles que concluíram o estudo.

Dados Basais	Pacientes inicialmente randomizados			Pacientes que concluíram o estudo			Término do estudo		
	LT4 (n=35)	Placebo (n=25)	p valor	LT4 (n=18)	Placebo (n=20)	p valor	LT4 (n=18)	Placebo (n=20)	p valor
Idade (anos)	48,9±10,1	47,5±11,0	0,467	52,5±10,1	46,6 ± 9,9	0,061	53,3±10,2	47,8± 11,1	*NA
IMC (kg/ m ²)	26,2±2,9	23,3 ±3,2	0,001	26,7±1,9	23,5 ± 3,1	0,001	27,4±3,1	23,7±3,1	0,361
Sedentarismo (%)	69,7	82,6	0,272	83,3	78,9	1,000	*NA	*NA	*NA
HAS (%)	5,7	4,0	0,888	11,1	0,0	0,158	*NA	*NA	*NA
Tabagismo(%)	8,5	8,0	0,900	16,6	10,0	0,489	*NA	*NA	*NA
AntiTPO +	62,9	76,0	0,281	55,6	75,0	0,207	*NA	*NA	*NA
TSH ($\mu\text{UI/ml}$)	7,5 ±2,6	7,7±2,8	0,741	7,5±2,5	8,01 ± 3,0	0,762	2,9 ± 1,4	6,0±3,6	*NA
T4L(ng/ dL)	1,1±0,2	1,1±0,2	0,348	1,1 ± 0,1	1,1± 0,2	0,740	1,2 ± 0,2	1,1±0,3	*NA
CT (mg/ dL)	206,8±47,3	192,8±50,5	0,270	214,1±46,9	188,3± 48,2	0,070	191,4±39,0	195,5± 38,4	0,019
↑TG (%)	17,1	12,0	0,582	11,1	15,0	1,000	8,5	12	*NA
Não HDL-C (mg/ dL)	150,8±46,6	137,8±48,3	0,330	138,9±36,2	146,1±41,7	0,096	138,8±36,2	146,2±41,7	0,020
HDL-C (mg/ dL)	56,0±10,6	54,9±14,4	0,753	52,6±14,7	49,4±10,7	0,965	52,5±14,7	49,4±10,7	0,593
HAS (%)									
Tabagismo (%)									

*NA=não avaliado; IMC=índice de massa corporal; CT=colesterol total; HDL-C=lipoproteína de alto peso molecular; Não HDL-C=colesterol não HDL; EU=eutireoidismo; HS=hipotireoidismo subclínico; HM=hipotireoidismo manifesto; AntiTPO=anticorpo antitireoperoxidase; TSH=tireotropina; LT4=levotiroxina; T4L=tiroxina livre

mudou de residência e 7 pacientes (LT4=6; placebo=1) tiveram progressão da doença para hipotireoidismo manifesto ou precisaram de dose maior que 75mcg/dia de LT4. No grupo LT4, um paciente desenvolveu hashitoxicose (grupo LT4), outro teve taquicardia muito sintomática com uso de 25mcg/dia de LT4. Três pacientes (LT4=1 placebo=2) foram excluídos porque usaram drogas que interferiam no perfil lipídico (estatina foi prescrita para uma paciente do grupo-placebo e betabloqueador para as demais). As perdas de seguimento estão representadas na Figura 1.

Ao final, 38 pacientes (LT4=18; placebo=20) foram reavaliados após seis meses de eutireoidismo. A média de TSH após seis meses de acompanhamento foi $2,9 \pm 1,4 \mu\text{UI/ml}$ no grupo que recebeu LT4 e $6,0 \pm 3,6 \mu\text{UI/ml}$ no grupo-placebo. As variações médias nos níveis de não HDL-C foram $+12,9 \pm 36,3 \text{mg/dL}$ no grupo-placebo e $-19,7 \pm 36,3 \text{mg/dL}$ no grupo LT4 ($p=0,020$). No CT, as variações médias foram $-22,6 \pm 37,2 \text{mg/dL}$ no grupo LT4 e $+7,3 \pm 37,1 \text{mg/dL}$ no grupo-placebo ($p=0,019$) (Figura 2). Não houve

diferença entre as variações nas médias de IMC entre os dois grupos de intervenção.

Discussão

Este estudo demonstra que os níveis de não HDL-C de pacientes com hipotireoidismo manifesto (HM) são maiores que aqueles de pacientes com HS ou sem disfunção tireoideana. Pacientes com HS apresentaram um perfil lipídico intermediário entre HM e eutireoideanos (EU). Esse fato já foi previamente identificado nos níveis de LDL-C e CT, por este grupo de pesquisadores¹⁶.

A medida do não HDL-C tem se mostrado superior à medida do LDL-C como preditor de risco cardiovascular por englobar outras partículas aterogênicas além do LDL-C, e poder ser utilizado como marcador de dislipidemia em indivíduos com níveis de TG $>200 \text{mg/dL}$ ¹⁷. Além disso, já foi descrita forte correlação positiva entre níveis de não HDL-C e LDL-C¹⁷. No presente estudo encontrou-se uma prevalência de 20% de hipotrigliceridemia na população eutireoideana. A medida do não HDL-C apresenta ainda como vantagens a facilidade de sua medição e o baixo custo de sua realização.

Recentemente, Ito et al. demonstraram que a reposição de LT4 reduziu níveis séricos de não HDL-C em pacientes com HM e HS¹². No entanto, nesse estudo não havia grupo-controle. Este é o primeiro estudo a demonstrar o benefício da reposição de LT4 nos níveis séricos de não HDL-C de pacientes com HS quando comparado com grupo-placebo em um ensaio clínico duplo-cego. Apesar de a redução demonstrada nos níveis séricos de não HDL-C ser pequena, ressalta-se a curta duração do estudo, já que seria necessário um tempo mais prolongado de observação para avaliar o impacto no risco cardiovascular. Há escassez de tais tipos de estudos na literatura¹⁵.

O uso de um desenho de estudo randomizado, duplo-cego controlado com placebo assegura que os dois grupos de intervenção receberam interferências e abordagens similares ao longo do estudo. Os grupos de intervenção também apresentam características clínicas e laboratoriais basais semelhantes, com exceção da média de IMC que foi ligeiramente maior no subgrupo LT4. A ausência de variação no IMC com a intervenção sugere que este não foi um fator de confundimento importante.

A maior limitação do estudo, associada com o grande número de abandonos, é o número pequeno de participantes, especialmente no final do estudo. Acredita-se que os critérios rígidos de exclusão com

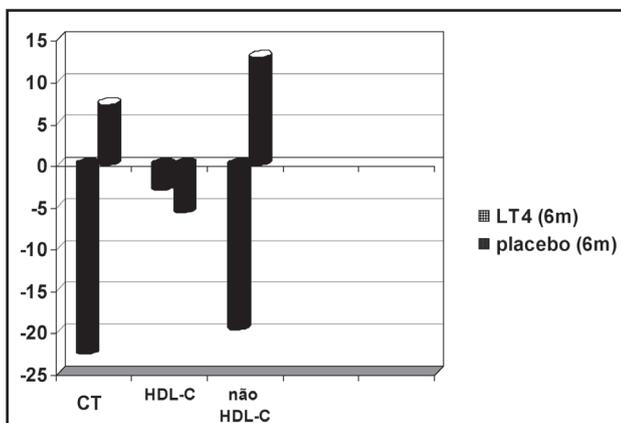


Figura 1
Fluxograma de perdas de seguimento no ensaio com placebo

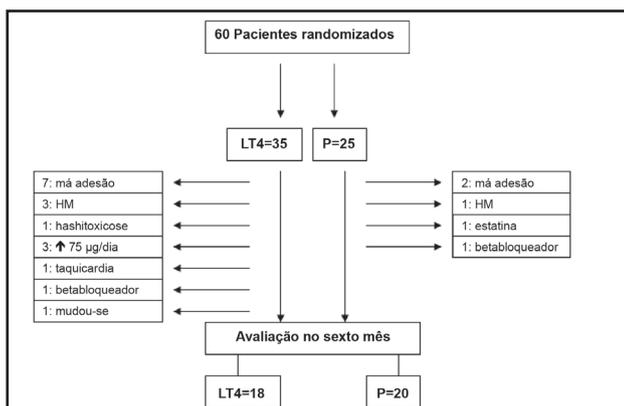


Figura 2
Variações médias (mg/dL) dos níveis séricos de HDL-C, CT e não HDL-C nos grupos LT4 e placebo
CT=colesterol total; HDL-C=lipoproteína de alto peso molecular; Não HDL-C=colesterol não HDL; LT4=levotiroxina

reavaliações a cada 2-3 meses foram determinantes para essa alta incidência. Destaca-se que o tamanho amostral inicial (n=60) assemelha-se ao de diversos estudos prévios, conforme revisão recente¹⁵, e mesmo com perdas e critérios rígidos de inclusão não houve impossibilidade em se encontrar benefício, com significância estatística.

Conclusões

O HS está associado com anormalidades lipídicas intermediárias e a reposição de LT4 resultou em significativa redução dos níveis de não HDL-C.

Potencial Conflito de Interesses

Fornecimento de comprimidos pelo laboratório Sanofi-Aventis.

Fontes de Financiamento

O presente estudo recebeu apoio financeiro para a realização de exames do laboratório Sanofi-Aventis.

Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte da tese de Doutorado de Patrícia de Fátima dos Santos Teixeira pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).

Referências

1. Pearce EN. Hypothyroidism and dyslipidemia: modern concepts and approaches. *Curr Cardiol Rep.* 2004;6(6):451-56.
2. Hak AE, Pols HA, Visser TJ, et al. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. *Ann Intern Med.* 2000;132(4):270-78.
3. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Wickham Survey. *Clin Endocrinol.* 1995;43(1):55-68.
4. Hueston WJ, Pearson WS. Subclinical hypothyroidism and the risk of hypercholesterolemia. *Ann Fam Med.* 2004;2(4):351-55.
5. Nedrebo BG, Ericsson UB, Nygard O, et al. Plasma total homocysteine levels in hyperthyroid and hypothyroid patients. *Metabolism.* 1998;47(1):89-93.
6. Sengul E, Cetinarslan B, Tarkun I, et al. Homocysteine concentrations in subclinical hypothyroidism. *Endocr Res.* 2004;30(3):351-59.
7. Luboshitzky R, Aviv A, Herer P, et al. Risk factors for cardiovascular disease in women with subclinical hypothyroidism. *Thyroid.* 2002;12(5):421-25.
8. Hueston WJ, King DE, Geesey ME. Serum biomarkers for cardiovascular inflammation in subclinical hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005;63(5):582-87.
9. Lekakis J, Papamichael C, Alevizaki M, 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.
10. Pekkanen J, Linn S, Heiss G, et al. Ten-year mortality from cardiovascular disease in relation to cholesterol level among men with and without preexisting cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 1990;322:1700-777.
11. Cui Y, Blumenthal RS, Flaws JA, et al. Non-high-density lipoprotein cholesterol level as a predictor of cardiovascular disease mortality. *Arch Intern Med.* 2001;161:1413-419.
12. Ito M, Arishima T, Kudo T, et al. Effect of levo-thyroxine replacement on non-high-density lipoprotein cholesterol in hypothyroid patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(2):608-11.
13. Milionis HJ, Efstathiadou Z, Tselepis AD, et al. Lipoprotein (a) levels and apoprotein (a) in patients with subclinical hypothyroidism: effect of treatment with levothyroxine. *Thyroid.* 2005;15(5):455-60.
14. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III): final report. Bethesda: National Cholesterol Education Program, National Heart, Lung, and Blood Institutes, National Institutes of Health. 2002;336.
15. Villar HCCE, Saconato H, Valente O, et al. Thyroid hormone replacement for subclinical hypothyroidism (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 4, 2008.* Oxford: Update Software.
16. Teixeira PF, Reuters VS, Ferreira MM, et al. Lipid profile in different degrees of hypothyroidism and effects of levothyroxine replacement in mild thyroid failure. *Transl Res.* 2008;151(4):224-31.
17. Frost PH, Havel RJ. Rationale for use of non-high-density lipoprotein cholesterol rather than low-density lipoprotein cholesterol as a tool for lipoprotein cholesterol screening and assessment of risk and therapy. *Am J Cardiol.* 1998;81:26-31.