

UNIVERSIDADE SAGRADO CORAÇÃO

GUILHERME SANTIAGO SILVA

**HIPOTIREOIDISMO SUBCLÍNICO: UMA REVISÃO
BIBLIOGRÁFICA**

BAURU

2015

GUILHERME SANTIAGO SILVA

**HIPOTIREOIDISMO SUBCLÍNICO: UMA REVISÃO
BIBLIOGRÁFICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Centro de Ciências da Saúde da Universidade do Sagrado Coração como parte dos requisitos para obtenção do título de Bacharel em Biomedicina, sob orientação da Profa. Ma. Daniela Barbosa Nicolielo.

BAURU

2015

S5863h	<p data-bbox="553 1381 870 1409">Silva, Guilherme Santiago</p> <p data-bbox="553 1444 1278 1535">Hipotireoidismo subclínico: uma revisão bibliográfica / Guilherme Santiago Silva. -- 2015. 37f. : il.</p> <p data-bbox="594 1570 1211 1629">Orientadora: Profa. Ma. Daniela Barbosa Nicolielo. Coorientadora: Profa. Dra. Karla Panice Pedro.</p> <p data-bbox="553 1665 1278 1755">Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) – Universidade do Sagrado Coração – Bauru – SP.</p> <p data-bbox="553 1791 1278 1900">1. Hipotireoidismo Subclínico. 2. Risco Cardiovascular. 3. Dislipidemia. 4. Esforço Físico. 5. Tratamentos. I. Nicolielo, Daniela Barbosa. II. Pedro, Karla Panice. III. Título.</p>
--------	---

GUILHERME SANTIAGO SILVA

HIPOTIREOIDISMO SUBCLÍNICO: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Centro de Ciências da Saúde da Universidade do Sagrado Coração como parte dos requisitos em Biomedicina, sob orientação da Profa. Daniela Barbosa Nicolielo.

Banca Examinadora:

Prof^a Ma. Daniela Barbosa Nicolielo

Universidade do Sagrado Coração

Prof^a. Dra. Karla Panice Pedro

Universidade do Sagrado Coração

Bauru, 02 de Dezembro de 2015.

AGRADECIMENTOS

Os agradecimentos primeiramente serão destinados a Deus que me iluminou nessa fase tão importante da minha vida e me deu forças nos momentos de dificuldade.

Agradeço a minha família que ofereceu todo apoio e incentivo para a conclusão do meu trabalho, principalmente minha mãe que me deu ânimo nos períodos que eu mais precisei.

À minha namorada que sempre esteve ao meu lado durante a construção do trabalho.

Ofereço meus agradecimentos a minha Orientadora Prof. Daniela Barbosa Nicolielo, que não desistiu de mim e teve muita paciência comigo, além de dar toda assistência e ajuda quando tanto necessitei.

Por último os agradecimentos aos meus colegas de curso e professores, que fizeram parte de todo o processo da minha vida acadêmica passando conhecimento, valores morais, éticos e profissionais.

A vocês o meu “muito obrigado!”

RESUMO

O Objetivo deste trabalho é realizar uma revisão de literatura, discutindo as alterações que ocorrem no organismo em decorrência do hipotireoidismo subclínico, principalmente relacionados à dislipidemia, riscos cardiovascular, intolerância ao esforço físico e durante o período gestacional. O tratamento também é abordado em todos os tópicos, evidenciando estudos para elucidar qual a sua eficácia perante as alterações descritas. O hipotireoidismo subclínico trata-se de uma disfunção que apresenta níveis séricos alto do hormônio estimulador da tireóide (TSH) e níveis normais de tiroxina livre (T4 livre). É importante que seja compreendida essa patologia de curso assintomático ou oligossintomático, para que se faça uma abordagem da situação, com objetivo de dar seguimento ao caso e que resulte em um diagnóstico correto, assim como, a indicação da terapia. Os estudos mostram percentuais fidedignos, usando pesquisas com dados estatísticos, de pessoas que possuem hipotireoidismo subclínico correlacionando às complicações em análise e comparando aos que possuem eutireoidismo. Outro fator essencial discutido no trabalho é o hipotireoidismo subclínico no período gestacional, onde temos um levantamento sobre os possíveis prejuízos ao desenvolvimento fetal, importante que seja feito a dosagem sérica do TSH e T4 livre em gestantes, se necessário, tratamento com reposição de levotiroxina e o acompanhamento pelo médico. Portanto, o objetivo central é estudar quais as principais e mais frequentes complicações do Hipotireoidismo Subclínico, além de conhecer suas características epidemiológicas, diagnóstico e tratamentos disponíveis.

Palavras Chave: Hipotireoidismo Subclínico. Risco Cardiovascular. Dislipidemia. Esforço Físico. Tratamentos.

ABSTRACT

The objective of this study is to conduct a literature review, discussing the changes that occur in the body as a result of subclinical hypothyroidism, mainly related to dyslipidemia, cardiovascular risks, intolerance to physical exertion and during pregnancy. The treatment is also covered in all topics, highlighting studies to elucidate how effective before the changes described. Subclinical hypothyroidism is a disorder that presents high serum levels of thyroid stimulating hormone (TSH) and normal levels of free thyroxine (FT4). It is important that this is understood pathology of asymptomatic or oligosymptomatic course, in order to make an approach to the situation in order to follow up the case and that results in a correct diagnosis, as well as the indication of therapy. Studies show percentage reliable, using surveys with statistics of people who have subclinical hypothyroidism correlating to complications in analyzing and comparing those who have euthyroid. Another essential factor discussed at work is subclinical hypothyroidism during pregnancy, where we have a survey on the possible effect on the fetal development, it is important that it be done serum TSH and free T4 in pregnancy, if necessary, treatment with levothyroxine replacement and monitoring by the physician. So central purpose is to study what are the main and most frequent complications that subclinical hypothyroidism, besides knowing its epidemiological characteristics, diagnosis and available treatments.

Keywords: subclinical hypothyroidism. Cardiovascular risk. Dyslipidemia. Physical effort. Treatments.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	09
2.OBJETIVOS.....	13
2.1 OBJETIVO GERAL.....	13
2.2 OBJETIVO ESPECÍFICO.....	13
3. REVISÃO DA LITERATURA	14
3.1 HIPOTIREOIDISMO SUBCLÍNICO	14
3.2 HIPOTIREOIDISMO SUBCLÍNICO E DISLIPIDEMIA	15
3.3 HIPOTIREOIDISMO SUBCLÍNICO E RISCOS CARDIOVASCULARES	19
3.4 TIREOIDE E FUNÇÃO ENDOTELIAL	22
3.5 HIPOTIREOIDISMO SUBCLÍNICO E INTOLERÂNCIA AO ESFORÇO FÍSICO	22
3.6 FIBROMIALGIA	27
3.7 HIPOTIREOIDISMO SUBCLÍNICO E GESTAÇÃO	27
3.8 TRATAMENTO DO HIPOTIREOIDISMO SUBCLÍNICO	31
4.CONCLUSÃO	34
5. REFERÊNCIAS.....	35

1 INTRODUÇÃO

A tireoide é uma glândula endócrina com cerca de 15 gramas, formada por dois lobos unidos pelo istmo, localizada na parte anterior do pescoço (HOYES, 1985; POLICENI, 2012). Cada lobo tem em sua constituição folículos esféricos que possuem colóide no seu interior e que são revestidas por células epiteliais cubóides, identificadas como tireocitos ou células foliculares. As células foliculares são polarizadas e estão dispostas em monocamadas ao redor do colóide, o qual é composto principalmente pela glicoproteína tireoglobulina, precursora dos hormônios tireoidianos T3 (triiodotironina) e T4 (tiroxina ou tetra-iodotironina) (GERARD, 2002).

Os hormônios tireoidianos (HT) são fundamentais para o crescimento e desenvolvimento de vários órgãos e tecidos de vertebrados. Embora essa ação já ocorra no período embrionário, alguns desses órgãos e tecidos ainda são imaturos ao nascimento e têm um padrão de desenvolvimento temporal específico, o qual depende de um aporte adequado de triiodotironina (T3), o principal hormônio tiroideano. Dele também depende o crescimento, a diferenciação e a regulação da atividade e metabolismo desses mesmos órgãos e tecidos na vida adulta, razões pelas quais os hormônios tiroideanos são considerados essenciais para a manutenção da qualidade de vida (GREENSPAN, 1997).

A fonte de HT é a glândula tireóide, que secreta predominantemente T4 da qual deriva, por desiodação, a maior parte do T3 circulante. É do T3, hormônio que apresenta atividade biológica no mínimo 5 vezes maior que a do T4, que depende a atividade de, praticamente, todos os tecidos do organismo, já que todos eles potencialmente expressam receptores de HT. Desta forma, para a manutenção da atividade normal dos tecidos-alvo, níveis intracelulares adequados de T3 devem ser garantidos, o que está na dependência não só da atividade tiroidiana como também da geração intracelular deste hormônio, processos que dependem, respectivamente, da integridade do eixo hipotálamo-hipófise-tiróide e da atividade de enzimas específicas, as desiodases (GREENSPAN, 1997).

Em linhas gerais, a função tiroidiana é regulada pelo hormônio liberador de tirotrófina (TRH) produzido no hipotálamo que, por meio do sistema porta hipotálamo-hipofisário, se dirige à adeno-hipófise, ligando-se em receptores específicos no tirotrofo e induzindo a síntese e secreção de hormônio TSH

(Hormônio estimulante da tireóide). Este, por sua vez, interage com receptores presentes na membrana da célula folicular tireoidiana induzindo a expressão de proteínas envolvidas na biossíntese de HT, aumentando a atividade da célula tireoidiana e estimulando a secreção hormonal (GREENSPAN, 1997).

O hipotireoidismo subclínico (SHT) é um distúrbio determinado pelo aumento sérico do TSH com níveis normais de T4 livre e T3 livre, sendo que não se observa sintomas clínicos. Esta patologia foi denominada de hipotireoidismo pré-clínico, diminuição da reserva da tireoide ou mixedema pré-clínico (EVERED, 1973).

O predomínio do SHT varia com idade e sexo da população. A maior incidência é em mulheres, principalmente em faixa etária acima dos 60 anos de idade, podendo alcançar índices de 15% (SAWIN, 1985; ROSENTHAL, 1987). Nos estudos feitos em Framingham, com uma amostragem de 2139 indivíduos acima de 60 anos, 10,3% da população apresentava valores de TSH maior que 5mU/L (miliunidades por litro); destes, 2,5% com hipotireoidismo clínico, ou seja, com valores baixos de T4 e os restantes 7,9% com SHT. Em mulheres, o predomínio foi maior com 5,9% em relação ao sexo masculino que foi de 2,3% (SAWIN, 1985; ROSENTHAL, 1987).

A progressão da entidade SHT para a condição de hipotireoidismo clínico depende da causa e o grau de lesão da função da tireoide. Quando a patologia é a Tireoidite de Hashimoto, temos uma progressão mais rápida, por causarem destruição autoimune da glândula como um processo contínuo com a presença de anticorpo antitiroglobulina (antiTg) e, principalmente, o anticorpo antiperoxidase tireoidiana (anti-TPO). Estes anticorpos são marcadores de progressão para a condição de Hipotireoidismo clínico (ROSENTHAL, 1987).

Na dosagem sanguínea encontramos valores de TSH maiores que 8mU/L com presença de anti-Tg e/ou anti-TPO, a insuficiência tireoidiana clinicamente detectável deverá ocorrer na proporção de 7% ao ano. No caso de valores de TSH maiores que 14mU/L, a progressão foi de 20% ao ano e 80% quando associam indivíduos com mais de 65 anos de idade e TSH acima de 20mU/L (TUNBRIDGE, 1981).

Sua prevalência, além de variar com a idade e o sexo da população em estudo, aumenta as possibilidades de progressão para o hipotireoidismo primário por volta de 5% ao ano quando acompanhado de níveis altos de anticorpos antitireoidianos (VANDERPUMP, 1995; SAWIN, 1985).

Tabela 1 - Interações entre as concentrações séricas de TSH e hormônios da tireóide em associação com diferentes condições clínicas.

Concentrações no soro	TSH	
	Baixo ou suprimido	Elevado
Tiroxina livre e normal	Drogas, Levotiroxina em excesso, L-DOPA, Corticóides e Amiodarona	Drogas, Levotiroxina insuficiente, Lítio, Iodo, PTU, MMI e Amiodarona
Triiodotironina normal	Tiróide, Bócio difuso, Nódulo único, Nódulo multinodular e Doença eutiroideana	Tiróide, Bócio difuso Não palpável e Doença eutiroideana

Fonte: Arq Bras Endocrinol Metab vol 48 nº 1 Fevereiro 2004.

As causas do hipotireoidismo subclínico são as mesmas do hipotireoidismo clínico. As doenças autoimunes estão entre as causas mais frequentes e responsáveis por mais de 50% dos casos, correspondendo 3% dos adultos e ainda numa maior proporção de 10% no sexo feminino durante a menopausa. A reposição de forma inadequada para o tratamento do hipotireoidismo clínico é outra causa de TSH sérico alto e, em algumas vezes, a inadequação da dose é decorrente de uma diminuição da absorção intestinal de levotiroxina pela interferência de substâncias, como carbonato de cálcio, ferro ou soja. Drogas como amiodarona ou carbonato de lítio são menos constante como etiologia do Hipotireoidismo subclínico e níveis altos de TSH. O SHT também é decorrente do tratamento do hipertireoidismo pós-cirurgia ou também por doses terapêuticas de iodo radioativo (TUNBRIDGE, 1981).

O predomínio de sintomas no SHT que foram analisados em dois estudos duplo cegos randomizados, assim como a resposta terapêutica ao tratamento utilizando hormônios tiroidianos (COOPER, 1984; NYSTROM, 1988), proporcionou incisivos argumentos em favor da importância clínica desta disfunção. Estudos demonstraram presenças significativas dos sintomas clínicos de hipotireoidismo nos pacientes com SHT em comparação com os controles eutiroideanos (COOPER, 1984). Além disso, 50% dos pacientes tratados e 12% dos que receberam placebo relataram uma melhora clínica após uma correção do aumento do TSH usando

levotiroxina, sugerindo assim que esta frequência aumentada de sintomas estava diretamente relacionada com uma deficiência mínima nos hormônios tiroidianos. Nos estudos de Nyström e cols (1988), a diminuição por volta de 50% no índice de sintomas durante o período de tratamento sugere que essa sintomatologia não depende dos valores séricos de T4. Este conceito, sustentado por Staub e cols (1992), mostrou um aumento linear estatisticamente significativo do índice de sintomas e dos valores de TSH sérico.

Estudos criteriosos revelaram algumas anormalidades clínicas importantes no Hipotireoidismo Subclínico; hematológicas, neuropsiquiátricas, cardíacas e vasculares, além de distúrbios no metabolismo dos lipídeos (CARON, 1990; KAHALY, 2000).

Esta análise teve como objetivo revisar a literatura de uma forma criteriosa para os aspectos epidemiológicos, diagnósticos, indicações de tratamento e, principalmente, mostrar quais as características junto a possíveis complicações que o Hipotireoidismo Subclínico possa causar. Trata-se de uma situação extremamente frequente e que não deve ficar restrita aos endocrinologistas. Os clínicos generalistas devem ser capazes de fazer o diagnóstico, indicar a terapia em situações adequadas e dar seguimento aos casos.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

O presente trabalho tem como objetivo fazer uma revisão de literatura com foco nos aspectos fisiológicos, epidemiológicos, diagnósticos e tratamentos aplicados ao Hipotireoidismo subclínico.

2.2 OBJETIVO ESPECÍFICO

- Pesquisa descritiva através da revisão de literatura utilizando para isso, as bases de dados virtuais (Scielo, PubMed, Medline e Google Acadêmico) .
- Análise das características e complicações fisiológicas do hipotireoidismo subclínico.
- Descrição do diagnóstico da doença, tratamentos disponíveis e procedimentos terapêuticos.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 HIPOTIREOIDISMO SUBCLÍNICO

O hipotireoidismo subclínico é uma alteração freqüente, definida como condição oligossintomática ou assintomática, com níveis séricos elevados do TSH e níveis normais de T4 livre (FATOURECHI, 2009; KOSTOGLU, 2010).

O paciente pode ter sinais e ou sintomas inespecífico de hipotireoidismo, sendo que muitos autores usam como nomenclatura disfunção precoce ou mínima da tireoide. Podemos ter de 5% a 18% dos casos ao ano que progridem para hipotireoidismo franco, comprovados com exames laboratoriais específicos e associados à presença de anticorpos antitireoidianos (ROSENTHAL et al.,1987).

O manejo do hipotireoidismo subclínico é duvidoso. Podemos ter uma deterioração progressiva da tireoide e também a glândula pode permanecer inalterada por anos e até se normalizar (FATOURECHI, 2009).

O Hipotireoidismo subclínico aparenta ser o primeiro sinal de uma disfunção da tireoide e parece ter relação com eventos cardiovasculares, mortalidade, dislipidemia, depressão e déficit cognitivo. Pesquisas recentes sugerem, porém, que esta possa ser uma factível condição ligada ao envelhecimento, que atua como uma forma de adaptação fisiológica, de proteção às exigências do consumo exagerado ou catabolismo. A avaliação dos hormônios tireoidianos em idosos é complicada, devido á presença de doenças concomitantes e uso freqüente de medicações, que podem influenciar sim a dosagem destes hormônios e a sintomatologia também, pois é diferente com o avanço desta idade, de uma forma que tanto os níveis de referência dos hormônios tireoidianos como o tratamento aplicado devem ser diferenciados em faixas etárias mais avançadas (RAUEN, 2011).

O Hipotireoidismo Subclínico trata-se de uma entidade, onde acomete entre 1% a 10% da população adulta em diferentes estudos de prevalência (DANESE, 1997; SAWIN, 1985). Usualmente a detecção ocorre durante o follow-up de indivíduos com histórico de doença tireoidiana ou durante screening bioquímico de sintomas inespecíficos (SURKS, 1996).

No estudo de Whickham, encontrou-se uma prevalência de hipotireodismo subclínico de 7,5% em mulheres e 2,8% em homens numa população de 2779

indivíduos com mais de 18 anos (TUMBRIDGE, 1977). 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, USA (CANARIS, 2000).

O limite superior da normalidade do TSH tem uma alta variação em diferentes populações. Grandes estudos, como o National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III), que utilizaram dados de 13.344 pessoas e excluíram indivíduos com histórico de doenças da tireoide, bócio, uso de fármacos que influenciam na avaliação tireoidiana, gestantes e indivíduos com anticorpos antitireoidianos positivos, mostram limites superiores de TSH em torno de 4,2 mU/L para a população branca e de 3,6 mU/L para a população negra (HOLLOWELL, 2002).

Na cidade do Rio de Janeiro, encontrou-se uma prevalência de 4,5% entre funcionários selecionados randomicamente na Universidade Federal do Rio de Janeiro (REIS, 2001).

Entre as condições com maior freqüência no diagnóstico diferencial se encontra o Hipotireoidismo em indivíduos que foram tratados com doses insuficientes de levotiroxina, os pacientes em recuperação da síndrome do doente eutireóideo e o uso de drogas que bloqueiam a secreção hormonal na tireóide, tais como a amiodarona, lítio e corticóide. Outras causas que servem como diagnósticos diferenciais tratam-se do uso de antidopaminérgicos, insuficiência renal crônica, erro laboratorial, interferência por anticorpos ao ensaio e resistência ao TSH (TUNBRIDGE, 1981).

3.2 HIPOTIREOIDISMO SUBCLÍNICO E DISLIPIDEMIA

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 triglicerídeos e à forma esterificada do colesterol. A superfície contém os fosfolipídeos e o colesterol livre (MAHLEY, 1998).

Com a alimentação, há uma grande oferta de triglicerídeos à circulação. As lipoproteínas ricas em triglicerídeos circulam como quilomicron 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 (lipoproteínas de baixa densidade), que é a principal transportadora de colesterol. A ação da lipoproteína lipase, retirando lipídeos dos quilomicon e da VLDL, resulta na formação de lipoproteína de densidade intermediária (IDL) e na transferência de fosfolipídeos e colesterol livre, formando HDL (lipoproteínas de alta densidade). 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 circulante (DUNTAS, 2002).

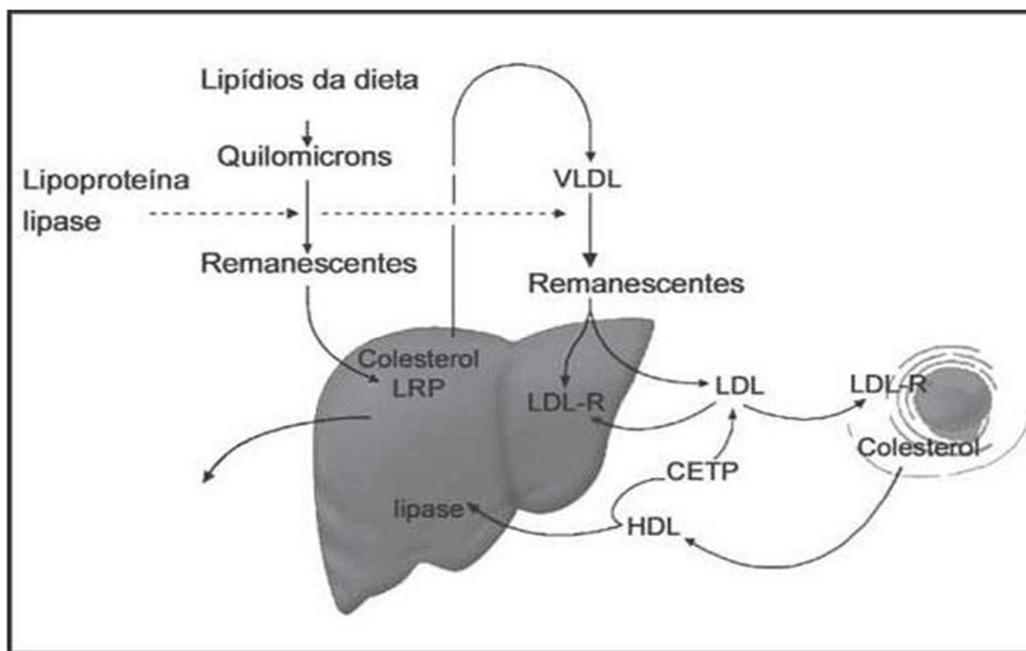


Figura 1 - Vias do transporte lipídico.

Fonte: 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 lecitina colesterol aciltransferase (LCAT) no local de superfície da HDL que contém Apolipoproteína A-I, que se trata de um potente ativador da LCAT. Com o acúmulo de ésteres de colesterol, há um acréscimo da molécula de HDL, formando conseqüentemente HDL2 e HDL3. A HDL2 é fortemente antiaterogênica, e tem seus níveis regulados pela lipase hepática, não dependente da Apolipoproteína C II como co-ativadora (DUNTAS, 2002).

A transferência de lipídeos que acontece 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 colesterol (DUNTAS, 2002).

A lipoproteína-(a) é uma lipoproteína plasmática abundante em ésteres de colesterol, similar à LDL. Sua função fisiológica não é definida, porém parece possuir propriedades aterogênicas, levando em conta que contém uma glicoproteína com grande grau de sequências homólogas ao plasminogênio, podendo se associar à formação de trombos. Estudos correlacionam seus níveis com doença aterosclerótica, trombose venosa profunda e alterações cerebrovasculares (DAMMERMAN, 1995).

Os hormônios tireoidianos fazem a regulação da atividade de algumas enzimas relevantes no transporte de lipoproteínas. O colesterol livre intracelular suprime a produção de colesterol endógeno por coibir a enzima HMGCo-A (hidroximetil glutaril coenzima A) redutase, uma enzima cujo a função é sintetizar o colesterol endógeno. Dessa forma efetua-se um mecanismo celular de *feed-back* (MAHLEY, 1998).

Os hormônios da tireóide que estimulam a síntese hepática de colesterol por indução da enzima HMGCo-A redutase, ocasiona o aumento da síntese no hipertireoidismo e diminuição no hipotireoidismo. Porém, isso não tem reflexão ao nível sérico, pois o T3 também estimula a degradação de LDL (DUNTAS, 2002).

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 (MAHLEY, 1998; DUNTAS, 2002).

O hormônio tireoidiano também estimula o receptor de LDL, que leva a um aumento na taxa metabólica de Apoproteína B, sem que interfira na sua taxa de síntese (DUNTAS, 2002).

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 pelos hormônios tireoidianos. 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 tireoidiana (DUNTAS, 2002).

No hipotireoidismo primário ou subclínico, a atividade referente à enzima LCAT, que é responsável pela esterificação do colesterol para melhor armazenamento celular e transporte nas lipoproteínas, está menor. Isso acarreta, em última instância, na redução do transporte reverso do colesterol, um processo antiaterogênico no qual a lipoproteína de alta densidade (HDL) remove o colesterol das células periféricas de volta para o órgão hepático. Os hormônios da tireoide não afetam a conversão do colesterol em ácidos biliares, nem a absorção de colesterol no intestino, de um modo que sua excreção é normal (RABELO, 1997).

Estudos que pesquisam disfunção tireoidiana na população dislipidêmica corroboram que o hipotireoidismo subclínico parece ser mais freqüente nessa população, com um percentual de 2,5% e 11,2% (PIRICH, 2000; SERIES, 1988). A associação do hipotireoidismo junto ao aumento dos níveis séricos de colesterol total e lipoproteína de baixa densidade (LDL) é conhecida há mais de seis décadas. Seu papel como um fator de risco para doença arterial coronariana (DAC) também já foi estabelecido (STONE, 1994).

Dieckman et al. (1995) descobriram uma prevalência duas vezes maior que da população-controle, porém vale como ressalta que a prevalência de hipotireoidismo subclínico na população geral foi cinco vezes menor que a reportada por Tumbridge et al. (1977) no estudo de Whickham.

Bogner et al. (1993) demonstraram uma melhora nos níveis de colesterol total com o uso da levotiroxina em sete mulheres com dislipidemia do tipo IIa e Hipotireoidismo Subclínico; porém, encontrou a maioria dos indivíduos com lipidograma normal na sua população de 40 pacientes com hipotireoidismo subclínico.

O primeiro estudo feito randomizado duplo-cego, mostrou queda nos níveis de LDL, além do colesterol total, com o uso de LT4 (T4 livre), que sugere um importante impacto sobre o risco cardiovascular em indivíduos portadores de Hipotireoidismo Subclínico e com TSH médio de 12,8 mU/L \pm 2,4 mU/L. Apesar de ter uma modificação do perfil lipídico no grupo que recebeu LT4, não se observaram diferenças significativas com relação às quedas também obtidas no grupo que recebeu placebo (MEIER, 2001).

Durante uma meta-análise recente de 13 estudos, utilizando levotiroxina para hipotireoidismo subclínico, a redução média de colesterol total foi de 0,4mmol/L, o que representa uma redução de 6% a partir de valores basais, cujos valores médios

foram de 6,7mmol/L(Milimol por litro). Os efeitos foram maiores (8%) nos pacientes onde os valores de pré-tratamento foram maiores que 6,5mmol/L. O estudo que mostrou uma maior melhora (17%) submeteu-se os pacientes a doses altas de LT4, por vezes supressoras (DANESE, 2000).

Tanis et al.(1996) também comprovou com seus estudos que a terapia de substituição do hormônio da tireoide nos pacientes com o hipotireoidismo subclínico, restaurando os níveis de TSH ao nível de normalidade, diminuiu o colesterol total por 0,4 mmol/l, independente do nível inicial do colesterol, sem mudança significativa no nível do HDL. Este decréscimo é pequeno, fazendo com que o nível plasmático de colesterol permaneça elevado na maior parte dos pacientes, que necessitarão de um tratamento adicional e específico para a dislipidemia.

3.3 HIPOTIREOIDISMO SUBCLÍNICO E RISCOS CARDIOVASCULARES

Os hormônios tireoidianos são moléculas que regulam as ações metabólicas e hemodinâmicas. Os miócitos cardíacos e as células musculares lisas que estão presentes na aorta e nas artérias coronarianas podem ser afetados por variações na função tireoidiana (DILLMANN, 2002).

O miocárdio é um tecido rico em receptores tireoidianos e o hormônio tireoidiano interfere nos receptores adrenérgicos, colinérgicos, na atividade da adenilciclase, na sódio-potássio trifosfatase(ATPase), no transporte de cálcio e nas isoenzimas miosina-atpases (WELCH, 1998).

O hormônio tireoidiano afeta diretamente a contratilidade do miocárdio via miosina ATPase, essa enzima tem em sua constituição duas cadeias pesadas, podendo ser alfa ou beta. As cadeias possuem características distintas, a alfa possui uma alta capacidade de converter ATP para ADP e beta tem baixa capacidade de fazer o mesmo. Considerando um coração normal, ele possui três tipos diferentes de ATPase, que são nomeadas como V1 possuindo duas cadeias alfa, V3 com duas cadeias betas e V2 com duas cadeias. Quando há a deficiência de hormônio tireoidiano, acontece o aumento do número de molécula V3 ocasionando num decréscimo da contratilidade cardíaca. O processo inverso ocorre no hipertireoidismo, aumentando o número de moléculas V1, levando em conta que T3 favorece a expressão gênica alfa e inibe a expressão gênica beta, comprovado em

cultura de tecido junto à presença de hormônio tireoidiano, constatando assim um aumento de RNAm para codificação de cadeia alfa (KAHALI, 2000).

O hipotireoidismo subclínico pode atuar diretamente no coração alterando tanto o cronotropismo quanto o inotropismo, assim como o consumo metabólico e a resistência vascular periférica (DILLMANN, 2002).

O primeiro estudo randomizado duplo-cego foi conduzido por Cooper et al. (1998) conforme os seguintes passos: Foram primeiro 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 de suma importância nesse grupo de doentes estimarem o tempo que permaneceram com níveis de TSH compatíveis com hipotireoidismo subclínico, e se este tempo seria o suficiente não só para reverter às alterações do hipertireoidismo, mas também para levar a possíveis alterações consequentes da hipofunção. Os pacientes foram tratados num período de 1 ano com doses de levotiroxina para normalizar o TSH sérico. O TSH médio do grupo placebo foi de 11,1 μ U/ml (unidade por mililitro) e do grupo em tratamento foi de 10,8 μ U/ml. Ao fim do estudo não foram encontradas diferenças de significância entre os grupos relacionados ao peso, à excreção de água livre, aos níveis de colesterol total, aos triglicérides 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). No entanto, como houve melhora significativa dos sinais e sintomas clínicos, concluiu-se que há benefícios no uso de LT4 para normalizar o nível de TSH em indivíduos com Hipotireoidismo Subclínico sintomático e com níveis de TSH maior que 10 μ U/ml, quando consequente do tratamento com iodo radioativo para hipertireoidismo.

Outro estudo randomizado, duplo-cego, também durou 12 meses, com crossover no sexto mês; envolveu 20 mulheres com mais de 50 anos com TSH de 4 μ U/ml a 15 μ U/ml, refletindo bem a população habitual em que se detecta o hipotireoidismo subclínico. Todas receberam 150 μ cg/dia (unidade por grama) 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 (índice de massa corporal) e à pressão arterial. No entanto houve melhora nos testes psicométricos e no escore clínico (NYSTROM, 1988).

Tseng et al. (1989) demonstraram, no primeiro estudo que utilizou um ecocardiograma para avaliar função do VE (ventrículo esquerdo) em pacientes com hipotireoidismo subclínico, que não havia diferenças entre os indivíduos com aumento do TSH em relação aos indivíduos eutireoidianos, no repouso. Porém, outro estudo também utilizando ecocardiograma, fez análise pré e pós-tratamento de 3 meses, em 8 indivíduos selecionados e não encontrou diferenças nos parâmetros, mesmo após tratamento, exceto por uma melhora da PEP durante o exercício (AREM, 1996).

Kahali et al. (2000) avaliaram, durante o exercício, 20 indivíduos com hipotireoidismo subclínico e 20 controles, com ecocardiograma, espiroergometria e espirografia. Não encontraram alterações no repouso, mas sim uma melhora com o tratamento em alguns parâmetros ecocardiográficos, além da convalescência do pulso de oxigênio e outros parâmetros cardiorrespiratórios durante o exercício.

Foram publicados dois grandes estudos de epidemiologia, com mais de 2.000 pacientes, discordando em relação à associação do hipotireoidismo subclínico e a doença cardiovascular. Ao ser avaliada a relação entre hipotireoidismo subclínico e doença coronariana usando angiografia, não foi encontrada associação estatisticamente significativa na população estudada (FIARRESGA, 2009; RODONDI, 2006).

Apesar da doença subclínica geralmente apresentar-se de forma assintomática, alguns pacientes apresentam capacidade de exercício reduzido e até disfunção ventricular diastólica. O metabolismo lipídico encontra-se alterado, havendo correlação entre aumento do nível de colesterol e o aumento dos níveis de TSH (TAGAMI, 2010). A proteína C-reativa, um fator de risco cardiovascular, está aumentado nestes pacientes com hipotireoidismo subclínico (CHRIST-CRAIN, 2003). A disfunção tireoidiana pode resultar em elevação dos níveis de homocisteína e aumento nos valores da tensão arterial (FIARRESGA, 2009). Estas alterações podem contribuir para o desenvolvimento ou agravamento da aterosclerose, resultando em doença coronariana, acidente vascular encefálico ou doença vascular periférica. Apesar da plausibilidade biológica destas condições, devido seu caráter multifatorial, pode ser uma condição difícil de ser observada como dado científico (CRAPO, 2005).

3.4 TIREOIDE E FUNÇÃO ENDOTELIAL

Sabe-se da associação da disfunção endotelial com a aterogênese, que possibilita, precocemente, reações anormais entre a parede dos vasos e plaquetas, facilitando assim a adesão de monócitos à superfície endotelial e estimulando a proliferação das células lisas musculares dos vasos (LUBOSSHITZKI, 2002; KAHALI, 2000).

Lekakis et al. (1997) investigaram, por ultra-sonografia com 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 ter prejuízo na vasodilatação induzida por nitrato.

Supõe-se que o T3 seja importante para a vasodilatação mediada pelo endotélio, possuem estudos que demonstram esse efeito no endotélio aórtico com dois sítios de ligação identificados para T3. Sabe-se que tal processo independe de fosforilação e óxido nítrico, o que sugere um papel direto do hormônio (LUBOSSHITZKI, 2002; KAHALI, 2000).

Luboshitzky et al. (2002) Encontraram níveis maiores de pressão arterial diastólica em uma população formada por 57 mulheres com Hipotireoidismo Subclínico, quando comparadas com 34 controles, tendo sido a primeira autora a descrever essa tal relação.

3.5 HIPOTIREOIDISMO SUBCLÍNICO E INTOLERÂNCIA AO ESFORÇO FÍSICO

Para fins de facilitar o entendimento do impacto do hipotireoidismo na capacidade funcional, é necessário que entenda a ação dos hormônios da tireóide no sistema cardiovascular. Os hormônios tireoidianos controlam a expressão de certos genes do miocárdio, regulando a disponibilidade de cálcio, que afeta tanto a função sistólica quanto a diastólica. As principais transcrições gênicas que são reguladas por esses hormônios têm relação com as proteínas do retículo sarcoplasmático: ATPase Cálcio Ativadora (Ca^{2+} -ATPase – SERCA2) e Fosfolamban, que são indispensáveis na regulação do transiente de cálcio na sístole

(liberação de cálcio) e na diástole (retomada de cálcio) do miocárdio (MOOLMAN, 2002).

Os hormônios tireoidianos possuem também ação direta e indiretamente no tônus do músculo liso vascular periférico, coibindo o mecanismo de agregação plaquetária *in vitro*. Como efeito da ação direta desses hormônios, tem-se a vasodilatação capilar, que leva a uma diminuição da resistência periférica, o acréscimo do débito cardíaco e a manutenção da pressão arterial média, favorecendo o metabolismo celular e interferindo, conseqüentemente, nas trocas gasosas no pulmão. Na presença do hipotireoidismo, há uma inversão desses efeitos fisiológicos (MOOLMAN, 2002).

Portanto, os hormônios tireoidianos possuem atuação direta sobre o sistema cardiovascular, que regula a contratilidade e relaxamento cardíaco (mecanismo central) bem como o tônus vascular (mecanismo periférico). Uma vez que a capacidade funcional é o reflexo da ação integrada dos sistemas pulmonar, cardiovascular e muscular em resposta ao exercício, qualquer alteração que tenha nessa engrenagem provoca impacto em sua resposta (WASSERMAN et al., 2005).

A menor contratilidade miocárdica, a reduzida função sistólica, a disfunção diastólica e o crescimento da resistência vascular sistêmica estão entre as principais alterações orgânico-funcionais evidenciadas em pacientes com hipotireoidismo Subclínico. Em razão dessas alterações, promove uma baixa oferta de oxigênio aos músculos ativos durante o exercício, por causa de um menor débito cardíaco, associada a uma baixa extração do oxigênio entregue ao músculo, devido à resistência ao fluxo sanguíneo, comprometendo diretamente a eficiência das trocas gasosas no músculo e seu funcionamento normal (WASSERMAN et al., 2005).

A avaliação clínica junto à função muscular mostra que pacientes com Hipotireoidismo Subclínico apresentam uma maior frequência e escores mais elevados para queixas de mialgia, além de uma fraqueza e redução da força da cintura escapular e pélvica, em comparação ao grupo de indivíduos saudáveis (REUTERS et al., 2006).

Entendem-se como resposta cardiovascular ao esforço e recuperação, as alterações integradas dos sistemas cardiovascular, pulmonar e metabólico em consequência de um esforço físico. Ela pode ter uma medição através do teste ergoespirométrico, que é caracterizado por uma medida direta das trocas gasosas. A ergoespirométrica trata-se de um teste de simples aplicação que permite a medida

de parâmetros ventilatórios, tais como volumes e concentrações gasosas. Partindo destas medidas, são obtidos parâmetros, como a capacidade máxima de transportar e consumir o oxigênio (VO₂ máx), produção de gás carbônico (VCO₂), limiar anaeróbio, tempo de exercício e a resposta hemodinâmica (SILVA, 1998).

Estudos precedentes demonstraram que pacientes que são portadores de hipotireoidismo subclínico apresentam alteração do sistema cardiopulmonar, como também altos índices de fadiga precoce ao exercício (AKBAR, 2004), baixo VO₂ máx e um limiar anaeróbio precoce (CARACCIO, 2005). Independente das evidências apresentadas, um maior número de dados é necessário para que seja feita uma avaliação mais detalhada desta condição (KAHALY, 2000; MAINENTI, 2007).

Tabela 1 - Disfunções presentes em pacientes com Hipotireoidismo Subclínico.

Alterações	Disfunções Orgânico-Funcionais
Cardiovasculares e Hemodinâmicas	↓ Contratibilidade Cardíaca (Disfunção Sistólica Esquerda) ↓ Frequência Cardíaca ↓ Débito Cardíaco ↑ Resistência Vascular Periférica ↓ Pressão Arterial Sistólica ↓ Variabilidade da Frequência Cardíaca ↑ Período de pré-ejeção (Disfunção Diastólica Ventricular Esquerda) ↑ Maior rigidez arterial
Metabólicas e Musculares	↓ Atividade enzimática mitocondrial ↓ Capacidade do metabolismo oxidativo ↓ Sensibilidade á insulina ↑ Nível de colesterol sérico (Dislipidemia)

Fonte: Adaptado de BIONDI et al., 1999; KAHALI, 2000; PALMIERI et al., 2004; REUTERS et al., 2006; MAINNENTI et al., 2007; BIONDI & COOPER, 2008; CABRAL et al., 2009.

A reposição hormonal com L-tiroxina para o tratamento dos doentes permanece controversa. Mulheres que são portadoras de SHT na faixa de 40 a 60 anos com TSH superior a 4,4 mU/L, T3 livre e T4 normais foram avaliadas em teste de esforço progressivo, analisando a concentração de lactato e, conseqüentemente, tolerância ao esforço pós tratamento, mostrando o potencial da L-tiroxina sódica para aumentar a tolerância ao esforço físico progressivo em portadoras de SHT (GONÇALVES et al., 2011).

Segundo alguns autores, o retorno à condição de eutireoidismo reverte às alterações cardiovasculares notadas nestes pacientes. Porém, não existe ainda um consenso na literatura sobre uma prescrição geral da reposição de LT4, devendo ser analisado caso a caso, levando em consideração o risco de progressão da doença e de complicações cardíacas (BIONDI & COOPER, 2008; PALMIERI et al., 2004 e SURKS et al., 2004).

Os estudos indicam que a função diastólica e sistólica durante o esforço melhora após administração de uma terapia medicamentosa, uma vez que são reparadas as anormalidades da função contrátil do ventrículo esquerdo e normalizada a função diastólica (AREM et al., 1996; KAHALI, 2000; BRENTA et al., 2003), podendo levar a uma melhora da função endotelial, prevenindo ou revertendo a aterosclerose e a doença arterial coronariana (BIONDI & COOPER, 2008).

Depois do início do tratamento com LT4 dos pacientes com Hipotireoidismo Subclínico, a reavaliação varia de seis meses a um ano, contados a partir da normalização dos níveis hormonais (alcance do estado de eutireoidismo), através da reposição hormonal. Os principais processos fisiológicos que podem explicar um melhor desempenho no exercício após uma normalização do TSH são o aumento da contratilidade miocárdica e também a melhora da função vascular, provavelmente pela regularização da atividade de algumas enzimas influenciadas por hormônios tireoidianos (MONZANI et al., 2001; RAZVI et al., 2007).

Discute-se na literatura qual é a capacidade da reposição de LT4 em melhorar a capacidade funcional e a tolerância ao esforço físico nos pacientes portadores de Hipotireoidismo Subclínico. Alguns estudos confirmam essa hipótese (KAHALI et al., 2000), enquanto outros a rejeitam (CARACCIO et al., 2005) ou ratificam apenas ligeira melhora (AREM et al., 1996; BRENTA et al., 2003); terceiros ainda confirmam benefícios somente em esforço submáximo (MAINENTI et al., 2009).

Um estudo feito com pacientes portadores de hipotireoidismo subclínico avaliou durante um período de seis meses o treinamento aeróbico, sendo que os pacientes tiveram melhoras da função endotelial. O estudo apontou ainda características e comportamentos funcionais semelhantes ao de pacientes com problemas cardíacos e pulmonares. Sendo assim, a prescrição de exercícios físicos deve levar em consideração o tipo, a frequência, a duração e o nível de hidratação dos pacientes (XIANG et al., 2009).

Tabela 2 - Estudos sobre a Resposta ao Exercício em Pacientes com Hipotireoidismo Subclínico. (PAS: Pressão Arterial Sistólica; PAD: Pressão Arterial Diastólica; FC: Frequência Cardíaca; LA: Limiar Anaeróbio; $\dot{V}O_2$: Consumo de Oxigênio).

Estudo	Resposta ao Exercício no HS comparado a Grupo Controle	Resposta ao Exercício após Reposição com Levotiroxina
AREM et al. (1996)		↓ Função Sistólica (Pequena melhora)
MONZANI et al. (1997)	↓ Metabolismo Muscular, ↑ Acúmulo de Lactato	
KAHALI (2000)	↓ Função Sistólica, ↓ Pulso de O_2, ↓ $\dot{V}O_{2máx}$, ↓ Capacidade Vital, ↑ Acúmulo de Lactato, ↓ Capacidade de trabalho no LA	↑ Função Sistólica, ↑ Pulso de O_2, ↑ $\dot{V}O_{2máx}$, ↑ Capacidade Vital, ↑ Capacidade de Trabalho no LA
BRENTA et al. (2003)	↓ Função Diastólica	↑ Função Sistólica e Diastólica pico (não significativa)
CARACCIO et al. (2005)	↓ $\dot{V}O_{2máx}$, ↑ Acúmulo de Lactato, ↑ FC, ↓ Tolerância ao esforço	Sem alteração
MAIENTI et al. (2007; 2009)	↓ Fração Expirada de $O_{2máx}$, ↓ Duração no Teste de Esforço, ↓ Amplitude de Variação da PAS, ↓ Recuperação da PAD	↓ $\dot{V}O_{2máx}$, ↓ vE e ↓ FC para mesma intensidade submáxima
XIANG et al. (2009)	↑ Função endotelial, ↑ $\dot{V}O_{2máx}$ pós treinamento	
AMATI et al. (2009)	↓ Sensibilidade a insulina, Sem alteração no $\dot{V}O_{2máx}$ pós treinamento	
AKCAKOYUN et al. (2009)	↓ Função Ventricular Esquerda Longitudinal de Reserva, Sem alteração na PAS, PAD e FC.	
AKCAKOYUN et al. (2010)	Sem alteração na PAS e PAD, FC e Tolerância ao esforço, ↑ Tempo de Recuperação Pós-Exercício, ↓ Resposta Cronotrópica	

3.6 FIBROMIALGIA

Uma questão que tem alçado interesse é a similaridade que existe de sintomas entre o hipotireoidismo e a fibromialgia. A fibromialgia é definida como uma síndrome dolorosa músculo-esquelética não inflamatória de caráter crônico, sendo as principais manifestações clínicas, as de queixas álgicas distribuindo de uma forma difusa pelo corpo, sensação de fadiga e distúrbios do sono. Por outro lado, os sintomas músculo-esqueléticos também têm sido relatados no hipotireoidismo em uma proporção estatística entre 30 e 80% dos casos (FREIRE et al., 2006).

Outro estudo também mostra uma concomitância de fibromialgia em pacientes portadores de hipotireoidismo e alterações tireoidianas em pacientes com fibromialgia. Foram avaliados 222 pacientes, onde 56 possuíam hipotireoidismo. Os pacientes submeteram-se a dosagens séricas do hormônio estimulador de tireóide (TSH), tiroxina livre (T4 livre) e anticorpo antitireoperoxidase (a-TPO), por um método de quimioluminescência. Dentro desse grupo, 166 pacientes eram classificados como portadores de fibromialgia, sendo que o hipotireoidismo subclínico foi constatado em 35 indivíduos, outros 16 tinham hipotireoidismo subclínico com provável causa de tireoidite crônica autoimune com TSH elevado, T4 livre normal e a-TPO elevado, 10 com hipotireoidismo subclínico idiopático com TSH discretamente elevado, T4 livre normal e a-TPO normal, 8 possuindo hipotireoidismo clínico por tireoidite crônica autoimune com TSH elevado, T4 livre diminuído e a-TPO elevado e 1 com hipotireoidismo por causa não definida com TSH elevado, T4 livre diminuído e a-TPO normal. Nos pacientes com hipotireoidismo que foram previamente diagnosticados, a fadiga, o sono não restaurador e a cefaléia crônica foram estatisticamente mais frequentes naqueles em que foi feito o diagnóstico de fibromialgia (CUNHA, Sá & BARCELOS, 2008).

3.7 HIPOTIREOIDISMO SUBCLÍNICO E GESTAÇÃO

O hipotireoidismo primário tem uma prevalência de 0,3% a 0,7% durante a gestação. Estudos sobre o hipotireoidismo subclínico mostram prevalência bem maior, estando em torno de 2,5% (CONTEMPRÉ, 2000).

Estudos atuais têm demonstrado que o hipotireoidismo subclínico durante o período gestacional resulta em um prejuízo do desenvolvimento neuropsicomotor da criança (HADDOW et al.,1999; POP et al., 1999; MORREALE DE ESCOBAR et al., 2000).

A gestação provoca modificações funcionais e estruturais na tireoide que reproduz alterações patológicas. O eixo hipotálamo-hipófise-tireoide da gestante passa por uma série de adaptações, do mesmo modo que o feto, que irá desenvolver seu próprio eixo. A placenta exerce um papel ativo no transporte e metabolismo do iodo e do T4 livre de modo que durante o curso da gestação existem três entidades integradas que atua na fisiologia da tireóide: gestante, feto e placenta. Inicialmente, ocorre um acréscimo de duas a três vezes na concentração plasmática da globulina transportadora de tiroxina (TBG) em virtude do aumento da produção hepática e do aumento da depuração em relação à resposta ao estrogênio. Assim, a dosagem da tiroxina total (T4) aumenta, apesar de sua fração livre permanecer normal. Posteriormente, devido ao aumento da gonadotrofina coriônica (hCG), que possui estrutura e ação semelhante ao TSH, ocorre aumento dos níveis séricos de triiodotironina (T3), T4 e suas respectivas frações livres no primeiro trimestre (BECKS, 1991).

O TSH pode estar diminuído no 1º trimestre, especialmente se for entre a 8ª e a 14ª semana de gestação. Esta condição é decorrente da ação TSH-símile da hCG (gonadotrofina coriônica humana), retornando ao nível normal ou mesmo elevado ao término da gestação (BECKS, 1991; RABELO,1995).

Como fator de risco o grupo é representado pelas gestantes com histórico familiar de tireoideopatia, história pessoal de doença da tireoide ou qualquer outra desordem autoimune (como diabetes mellitus tipo 1), sintomas ou achados físicos que sejam sugestivos de hipotireoidismo ou hipertireoidismo ou, ainda, glândula tireóide anormal á palpação (MORREALE DE ESCOBAR et al., 2000; ACOG, 2007).

Por isso é importante sempre acompanhar o funcionamento da glândula tireóide durante o período de gestação. A gestação impulsiona diversas alterações fisiológicas maternas, sendo uma delas a função da tireóide. Quando existe a presença de anticorpos antitireoidianos ou ingestão deficiente de iodo, as alterações aumentam ainda mais, que resulta em hipotireoidismo materno e/ou fetal resultando em complicações para a mãe e para o feto durante a gravidez. Estudos mostram que filhos de mãe que possuem hipotireoidismo não tratadas durante a gravidez

podem apresentar deficiências no desenvolvimento do sistema nervoso central (SNC). É recomendável que mulheres que possuem hipotireoidismo estabilizem a doença anteriormente a gestação para a prevenção de maiores complicações (BARTH et al., 2010).

O estudo realizado por Casey et al. (2005) é um passo que se deu em direção a resolução desse controverso tema. Durante um período de aproximadamente 30 meses, 25.756 mulheres se apresentaram ao atendimento pré-natal e se submeteram a uma avaliação para um rastreamento de disfunção tireoidiana. Destas, 17.298 (67%) apresentavam-se em idade gestacional com menos de 20 semanas e foram avaliadas também posteriormente. Aquelas com níveis altos de TSH foram depois triadas para a avaliação da fração T4 livre e aquelas com doença clínica foram tratadas. Mulheres eutireóideas e aquelas cujo hipotireoidismo subclínico compuseram o grupo do estudo e não receberam nenhum tipo de intervenção. Deste modo, o prognóstico gestacional pode ser comparado entre mulheres com diagnóstico laboratorial de hipotireoidismo subclínico e aquelas com uma função tireoidiana normal. Nesta população, 0,2% foi diagnosticada com hipotireoidismo clínico e 2,3% foram classificadas na categoria do hipotireoidismo subclínico, consistente junto a outros estudos que identificaram prevalência entre 2% e 5%. Os autores deste estudo demonstraram uma associação existente entre o hipotireoidismo subclínico e maiores freqüências de parto pré-termo, sugerindo, ao menos de uma forma parcial, que o prognóstico em longo prazo possa estar relacionado mais á prematuridade do que diretamente aos níveis séricos anormais de hormônios tireoidianos circulantes (CASEY et al., 2005; SPONG, 2005).

Outro dado a ser investigado, encontra-se na relação fetoplacentária. Classicamente, era considerado que a triiodotironina livre (T3 livre) e o T4 livre não atravessariam a barreira fetoplacentária, sendo assim, não se dava a devida importância à possibilidade da função tireoidiana da gestante influenciar no desenvolvimento fetal. Entretanto, evidências clínicas e experimentais demonstraram a importância da passagem transplacentária de hormônios tireoidianos para que se desenvolva o feto, principalmente em relação ao sistema nervoso central (POP, 2003; OBREGÓN, 1991). Desse modo, o T4 livre pode ser mensurado no líquido celômico desde a 4ª semana de gestação (OBREGÓN, 1991), podendo ainda ter detecção no sangue do cordão umbilical de recém-nascidos com agenesia ou disgênesia tireoidiana (VULSMA, 1989).

Algumas publicações têm chamado atenção para a função tireoidiana da gestante em relação ao prognóstico neuropsicomotor fetal (HADDOW, 1999). Foi demonstrada uma redução média de sete pontos no quociente de inteligência (QI) de crianças entre sete e nove anos cujas mães apresentaram hipotireoidismo subclínico na gestação em comparação com os filhos de mães eutireoidianas. O rastreio em mulheres que pretendem gestar ou já no pré-natal tem sido utilizado no sentido de detectar precocemente o hipotireoidismo primário ou hipotireoidismo subclínico em gestantes, com propósito de prevenir prejuízos ao desenvolvimento fetal (COOPER, 2001; GLINOER, 1998).

Apesar dos efeitos serem potencialmente danosos, pelo menos indiretos, para o feto e da prevalência do hipotireoidismo subclínico, dados atuais da literatura não recomendam uma avaliação da função tireoidiana para todas as gestantes, nem para todas as mulheres que estão em idade fértil e que pretendem engravidar. Atualmente, é recomendado triagem apenas para gestantes de alto risco. A posição das principais sociedades que trabalham com o tema (THE AMERICAN THYROID ASSOCIATION PUBLIC HEALTH COMMITTEE 1999; GHARIB et al., 1999; THE ENDOCRINE SOCIETY, 2004; ACOG, 2007) não é uniforme. A divergência de orientações varia de acordo com determinados grupos que orientam desde uma avaliação sérica do TSH, como rotina que deveria sistematicamente ser implementada para todas as mulheres que desejam engravidar (THE ENDOCRINE SOCIETY, 2004) a aqueles que aconselham que a avaliação de rotina do TSH durante o período gestacional precoce é plausível, mas deveria ser realizada de acordo a individualização separada de cada caso, conforme o julgamento do médico assistente e levando em conta as preferências da paciente (THE AMERICAN THYROID ASSOCIATION PUBLIC HEALTH COMMITTEE, 1999; GHARIB et al., 1999). A recomendação atual do Colégio Americano de Ginecologistas e obstetras (ACOG) se restringe á realização da avaliação tireoidiana em pacientes com uma história pessoal ou sintomas e sinais de doença tireoidiana (ACOG, 2007). Anteriormente ao estudo promovido por Casey et al. (2005) não existiam estudos prospectivos com uma casuística ampla em uma população que seja não selecionada para se definir então uma extensão dessa condição em gestantes e ainda se existiam complicações obstétricas adversas associadas com o hipotireoidismo subclínico (SPONG, 2005).

O diagnóstico de hipotireoidismo é determinado apenas diante da confirmação laboratorial, particularmente com a dosagem do TSH e T4 livre. O quadro clínico é designado por sinais e sintomas inespecíficos, que são de fácil confusão com alterações próprias da gestação. Mudanças fisiológicas dos níveis séricos de TSH e dos hormônios tireoidianos também podem ocorrer durante a gravidez. Estas mudanças usualmente cursam com o aumento da concentração da globulina carreadora da tiroxina, acréscimo dos níveis totais de T3 e T4 e, conseqüentemente, marcada diminuição das frações livres dos hormônios tireoidianos quando comparados a mulheres não grávidas (POP et al., 1999; THE AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS, 2004).

Durante a gestação é obrigatório o tratamento a qualquer sinal que tenha de disfunção tireoidiana, havendo em vista um possível déficit no desenvolvimento neuropsicomotor do feto (HADDOW, 1999). Aliado a isto, existe a possibilidade da gestante desenvolver hipotireoidismo durante o período da gestação, especialmente quando o anti-TPO está presente (LAZARUS, 1998). O tratamento do hipotireoidismo subclínico é essencial e seguro para a gestante e para o feto (ABOLAVICH, 2002).

3.8 TRATAMENTO DO HIPOTIREOIDISMO SUBCLÍNICO

O consenso entre a American Thyroid Association, American Association of Clinical Endocrinologists e The Endocrine Society recomenda-se que o tratamento do hipotireoidismo subclínico, caso os níveis de TSH forem maiores que 10 mUI/mL. Outra indicação para o tratamento são os pacientes com sintomas que possuem relação com o hipotireoidismo somados a dosagem de TSH entre 4,5 e 10 mUI/L, especialmente se o caso for anti-TPO positivo. Os sintomas relacionáveis ao hipotireoidismo são diversos, dentre os quais se destacam a fadiga crônica, mialgia, disfunção sexual, dislipidemia, parestesias e déficit cognitivo leve. As organizações concordam que gestantes ou mulheres que desejam gestar com hipotireoidismo subclínico devem ser tratadas visando alcançar um valor de TSH dentro da faixa de normalidade. Nos casos em que não for indicado o tratamento, a função tireoideana deve ser reavaliada em intervalos de 6 a 12 meses (GLINOER, 1998; GHARIB, 2005; SURKS, 2004).

O tratamento que é indicado para o hipotireoidismo consiste na reposição hormonal com levotiroxina sódica (L-T4), para a qual existem muitos nomes comerciais, porém é recomendado sempre manter o paciente com a mesma apresentação comercial, pelo menos, durante o período de ajuste de dose (BRIESACHER, 2009).

O tratamento de reposição do hipotireoidismo subclínico com L-T4 pode ser favorável para impedir a progressão da doença subclínica ao hipotireoidismo instalado, isso em pacientes com concentrações séricas do TSH que estejam superiores a 10 mIU/L e com anticorpos antitireoidianos positivos, especialmente em mulheres e naqueles com idade superior a 55 anos (HUBER, 2002; DIEZ, 2004).

Recomenda-se para pacientes com níveis séricos do TSH < 10 mIU/L, mas sem comorbidades e em idosos maiores de 65 anos, seguimento sem tratamento farmacológico com reavaliações semestrais ou anuais (SURKS, 2004).

O tratamento é feito com levotiroxina matinal em jejum e deve ser iniciado dependendo da idade, do grau de disfunção tireoidiana e das condições gerais de saúde que se encontra o indivíduo. Pacientes que são jovens e sem comorbidades podem receber de uma vez a dose de 1.7 µg/kg (micrograma por kilograma) do peso ideal por dia. Por outro lado, pacientes idosos com alto risco coronariano devem receber uma dose inicial de 25 µg/dia com adição de 12,5 µg a cada um ou dois meses. O alvo deve ser um TSH dentro da faixa de normalidade. O resultado final da reposição ou reajuste de dose em um exame laboratorial de TSH e T4 livre pode levar de cinco a seis semanas para se estabelecer (BRENT, 2008).

Há controvérsias referente ao tratamento do hipotireoidismo subclínico em pacientes com níveis séricos do TSH entre 4,5 e 10 mIU/L. Um painel de especialistas capitaneado por três sociedades científicas norte-americanas recomendou o seguimento sem tratamento farmacológico desses pacientes com reavaliações em períodos semestrais ou anuais (SURKS, 2004). Porém, o tratamento poderia ser considerado em pacientes com anticorpos tireoidianos positivos, uma vez que associa-se com um maior risco de progressão a doença clínica e em pacientes com dislipidemia, pois a terapia com L-T4 em pacientes com hipotireoidismo subclínico associou-se com uma redução dos níveis séricos do colesterol total, do colesterol LDL e com melhora da função endotelial (MONZANI, 2004; RAZVI, 2007; VAMDERPUMP, 1995).

Foram comparados os efeitos da terapia de reposição com hormônios tireoidianos (LT4 e/ou T3) ao placebo ou a nenhum tratamento. Dados extraídos sobre a qualidade de vida e sintomas relacionados ao hipotireoidismo subclínico não demonstraram uma diferença significativa entre placebo e droga ativa (VILLAR, 2007).

Não possui evidência de benefício na manutenção de níveis séricos do TSH na metade inferior da referência da normalidade. Hipertireoidismo subclínico exógeno por doses em excesso de L-T4 deve ser evitado, principalmente em pacientes idosos, pelo elevado risco de fibrilação atrial (SAWIN, 1991).

4 CONCLUSÃO

O Hipotireoidismo Subclínico por se tratar de uma condição muito freqüente nos ambulatórios de clínica médica e por apresentar-se de uma forma assintomática ou com sintomas sutis e inespecíficos, tais como fadiga crônica, parestesias, mialgia, disfunção sexual, disfunção cognitiva leve entre outros muitas vezes não é diagnosticado precocemente. É de suma importância entender essa patologia em todos os parâmetros, principalmente em relação à sua fisiologia e suas consequências ao organismo, bem como saber interpretar os resultados dos exames laboratoriais e correlacionar com esta relevante patologia. As frequentes monitorizações dos exames tireoidianos (TSH e T4 livre) servem como indício para necessidade ou não do tratamento medicamentoso, que usualmente trata-se de uma reposição hormonal com levotiroxina (T4) sintética. O Hipotireoidismo Subclínico possui uma característica peculiar, onde apresenta T4 livre normal e TSH com níveis elevados no sangue, em geral entre 5 e 10 mU/L, por isso é essencial ficar atento nos sinais clínicos e também nos níveis séricos dos hormônios tireoidianos. É importante monitorar o SHT para que não evolua para o Hipotireoidismo Franco, pois o risco de progressão é considerável e coloca em risco principalmente os pacientes com níveis de TSH entre 12 e 15 mU/L e pacientes que possuam a presença de anticorpos contra a tireóide, como o anti-TPO. A doença base também tem forte influência sobre a evolução da patologia, sendo que pacientes com doença autoimune da tireóide, como tireoidite de Hashimoto, ou ainda que tenha recebido radioiodoterapia ou radioterapia em altas doses tendem a progredir para o Hipotireoidismo Franco. As investigações dos hormônios tireoidianos na gestante devem ser feitas desde o início da gravidez, pois durante a gestação, acontece uma alteração completa dos hormônios da tireóide, podendo trazer problemas (aumento da incidência de abortamento espontâneo, parto prematuro, pré-eclâmpsia, prejuízo do desenvolvimento intelectual e psicomotor do feto, hipertensão arterial da mãe, hemorragia pós-parto e recém-nascido de baixo peso) para mãe e o bebê. Portanto o hipotireoidismo Subclínico deve sempre ser tratado na gestação.

REFERÊNCIAS

ABOLAVICH M, GUTIERREZ S, ALCARAZ G, MACCALLINI G, GARCIA A, LEVALLE O. Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy. *Thyroid*, 12(1):63-8, 2002.

AKBAR DH, AHMED MM, HIJAZI NA. Subclinical hypothyroidism in elderly women attending an outpatient clinic. *Med Sci Monit*, 10(5):CR229-32, 2004.

AKCAKOYUN M.; et al. Abnormal Left Ventricular Longitudinal Functional Reserve Assessed by Exercise Pulsed Wave Tissue Doppler Imaging in Patients with Subclinical Hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*, 94 (8): 2979-83, 2009.

AKCAKOYUN M.; et al. **Heart rate recovery and chronotropic incompetence in patients with subclinical hypothyroidism**, *PACE*; 33 (1): 2-5, 2010.

AMATI F.; et al. Improvements in insulin sensitivity are blunted by subclinical hypothyroidism. *Med Sci Sports Exerc*, 41 (2): 265-9, 2009.

AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS.

SUBCLINICAL HYPOTHYROIDISM IN PREGNANCY. ACOG Committee Opinion No. 381. *Obstet Gynecol*, 110:959-60, 2007.

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*, 6:397-402, 1996.

BARTH, N.; DA COSTA, B.P.; SLONGO, F.K.; NASCIMENTO, M.C.; LARA, G.M. **Avaliação dos efeitos do hipotireoidismo na gestação.** *RBAC*, vol. 42, n.2, p. 145-148, 2010.

BECKS GP, BURROW GN. **Thyroid disease in pregnancy.** *Med Clin North Am*, 75(1):121-50, 1991.

BIONDI, B. & COOPER, D.S. **The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction.** *Endocr Rev*, 29(1): 76-131, 2008.

BIONDI, B.; et al. Left ventricular diastolic dysfunction in patients with subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*, 84(6): 2064-7, 1999.

BOGNER U, ARNTZ RH, ACHLEUSENER H. Subclinical hypothyroidism and hyperlipoproteinaemia: indiscriminate L-thyroxine treatment not justified. *Acta Endocrinol*, 128:202-06, 1993.

BRENT GA, LARSEN PR, DAVIES TF. **Hypothyroidism and thyroiditis. In: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, editors. Williams Textbook of Endocrinology. 11th ed.** Philadelphia: Saunders, p. 398-9, 2008.

BRENTA, G.; et al. Assessment of left Ventricular Diastolic Function by Radionuclide Ventriculography at Rest and Exercise in Subclinical Hypothyroidism, and Its Response to LThyroxine Therapy. *Am J Cardiol*, 91: 1327-1330, 2003.

BRIESACHER BA, ANDRADE SE, FOUAYZI H, CHAN KA. Medication adherence and use of generic drug therapies. *Am J Manag Care*, 15:450-6, 2009.

CABRAL, M.D.; et al. Marcadores de função endotelial no hipotireoidismo. *Arq Bras Endocrinol Metab*, 53(3): 303-9, 2009.

CANARIS GJ, MANOWITZ NR, MAYOR G, RIDGWAY EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Int Med*, 160:526-34, 2000.

CARACCIO N, NATALI A, SIRONI A, BALDI S, FRASCERRA S, DARDANO A, et al. Muscle metabolism and exercise tolerance in subclinical hypothyroidism: a controlled trial of levothyroxine. *J Clin Endocrinol Metab*, 90(7):4057-62, 2005.

CARON PH, CALAZEL C, PARRA HJ, HOFF M, LOUVET JP. Decreased HDL, cholesterol in subclinical hypothyroidism: The effect of l-thyroxine therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 33:519-23, 1990.

CASEY BM, DASHE JS, WELLS CE, MCINTIRE DD, BYRD W, LEVENO KJ, CUNNINGHAM FJ. Subclinical Hypothyroidism and Pregnancy Outcomes. *Obstet Gynecol*, 105:239-45, 2005.

CHRIST-CRAIN M, MEIER C, GUGLIELMETTI M, HUBER PR, RIESEN W, STAUB JJ, et al. Elevated C-reactive protein and homocysteine values: cardiovascular risk factors in hypothyroidism? A cross-sectional and a double-blind placebo-controlled trial. *Atherosclerosis*, 166(2):379-86, 2003.

CONTEMPRÉ B, JAUNIAUX E, CALVO R, JURKOVIC D, CAMPBELL S, DE ESCOBAR GM. Detection of thyroid hormones in human embryonic cavities during the first trimester of pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab*, 77(6):1719-22, 2000.

COOPER DS, HALPERN R, WOOD LC, LEVIN AA, RIDGWAY EC. **L-thyroxine therapy in subclinical hypothyroidism: a double-blind placebo-controlled trial.** *Ann Intern Med*, 101:18-24, 1984.

COOPER DS. Clinical practice. Subclinical hypothyroidism. *N Engl J Med*. 2001;345(4):260-5. Comment in: *N Engl J Med*. 2001;345(25):1855; discussion 1855-6; *N Engl J Med*; 345(25):1855, author reply 1855-6, 2001.

CRAPO LM. Subclinical hypothyroidism and cardiovascular disease. Arch Intern Med, 165(21):2451-2. Comment in: Arch Intern Med. 2005;165(21):2467-72. Arch Intern Med. 2005;165(21):2460-6, 2005.

CUNHA, I.; SÁ, D.; BARCELOS, A. Fibromialgia: A outra face da dor. **Acta Reumatológica Portuguesa**, v.33 (supl), p. 158, 2008.

DAMMERMAN M, BRESLOW JL. Genetic basis of lipoprotein disorders. Circulation, 91(2):505-12, 1995.

DANESE D. Screening for subclinical hypothyroidism in a flight personnel population. Rev Int Serv Sante Forces Armees, 70(1-3):32-6, 1997.

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, 85:2993-3001, 2000.

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, 155:1490-495, 1995.

DIEZ JJ, IGLESIAS P. Spontaneous subclinical hypothyroidism in patients older than 55 years: an analysis of natural course and risk actors for the development of overt thyroid failure. J Clin Endocrinol Metab, 89:4890-7, 2004.

DILLMANN WH. Cellular action of thyroid hormone on the heart. Thyroid, 12(6):447-52, 2002.

DUNTAS LH. Thyroid disease and lipidis. Thyroid, 12:287-93, 2002.

EVERED DC, ORMSTON BJ, SMITH PA, HALL R, BIRD T. Grades of hypothyroidism. Br Med J, 1:657-62, 1973.

FATOURECHI V. Subclinical hypothyroidism: an update for primary care physicians. Mayo Clin Proc, 84(1):65-71, 2009.

FIARRESGA AJ, FELICIANO J, FERNANDES R, MARTINS A, PELICANO N, TIMÓTEO A, et al. Relationship between coronary disease and subclinical hypothyroidism: an angiographic study. Rev Port Cardiol; 28(5):535-43. Portuguese, 2009.

FREIRE, M.; TEODORO, R.B.; OLIVEIRA, L.B; CUNHA, S.F.C.; FERREIRA, B.P.; BORGES, M.D.F. Concomitância da fibromialgia em pacientes portadores de hipotireoidismo e de alterações tireoidianas em pacientes com fibromialgia. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v.46 n.1, p.11-15, 2006.

GERARD, A. C., MANY, M. C., DAUMERIE, C., COSTAGLIOLA, S., MIOT, F., DEVIJLDER, J. J., COLIN, I. M & DENEFF, J. F. **Structural changes in the angiofollicular units between active and hypofunctioning follicles align with differences in the epithelial expression of newly discovered proteins involved in iodine transport and organification.** 87, 1291-9, 2002.

GERARD, A. C., XHENSEVAL, V., COLIN, I. M., MANY, M. C. & DENEFF, J. F. **Evidence for co-ordinated changes between vascular endothelial growth factor and nitric oxide synthase III immunoreactivity, the functional status of the thyroid follicles, and the microvascular bed during chronic stimulation by low iodine and propylthiouracyl in old mice.** 142, 651-60, 2000.

GHARIB H, COBIN RH, DICKEY RA. Subclinical hypothyroidism during pregnancy: position statement from the American Association Of Clinical Endocrinologists. *Endocr Pract* 1999; 5: 367-8. Disponível em: <<http://www.aace.com/clin/guidelines/pregnancy.pdf>> Acesso em: 27out, 2015.

GHARIB H, TUTTLE RM, BASKIN HJ, FISH LH, SINGER PA, MCDERMOTT MT. Subclinical thyroid dysfunction: a joint statement on management from the American Association of Clinical Endocrinologists, the American. *Endocr Pract*, 5: 367-8, 1999.

GLINOER D. The systematic screening and management of hypothyroidism and hyperthyroidism during pregnancy. *Trends Endocrinol Metab*, 9(10):403-11, 1998.

GONÇALVES, A., FERNANDES, M. L., LAMOUNIER, R. P., COSTA, A., & RESENTE, E. Efeito da L-tiroxina sódica na tolerância ao esforço em mulheres com hipotireoidismo subclínico. **Brasília médica**, v.48, n.1, 2011.

GREENSPAN MF. The thyroid gland. In: Greenspan FS, Strewler GJ, editors. **Basic & clinical endocrinology**. 5thed. London: Prentice Hall; .p.193-262, 1997.

HADDOW JE, PALOMAKI GE, ALLAN WC, WILLIAMS JR, KNIGHT GJ, GAGNON J, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med*, 341(8):549, 1999.

HOLLOWELL JG, STAEHLING NW, FLANDERS WD, HANNON WH, GUNTER EW, SPENCER CA, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab*, 87(2):489-99, 2002.

HUBER G, STAUB JJ, MEIER C, MITRACHE C, GUGLIELMETTI M, HUBER P, et al. Prospective study of the spontaneous course of subclinical hypothyroidism: prognostic value of thyrotropin, thyroid reserve, and thyroid antibodies. *J Clin Endocrinol Metab*, 87:3221-6, 2002.

KABADI UM. Subclinical hypothyroidism. Natural course of the syndrome during a prolonged followup study. *Arch Intern Med*, 153:957-61, 1993.

KAHALI GJ. Cardiovascular and atherogenic aspects of subclinical hypothyroidism. *Thyroid*, 10:665-79, 2000.

KOSTOGLU-ATHANASSIOU I, NTALLES K. Hypothyroidism: new aspects of an old disease. *Hippokratia*, 14(2):82-7, 2010.

LAZARUS JH, LUDGATE M, PARKES AB. Autoimmune thyroiditis: repercussions during and after pregnancy. In: Pinchera A, Mann K, Hostalek U, editors. *The thyroid and age*. Stuttgart: Schattauer; p. 15-27, 1998.

LEKAKIS J, PAPAMICHAEL C, ALEVIZAKI M, PIPERINGOS 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*, 7:411-14, 1997.

LUBOSHITZKI R, AVIV A, HERER P, LAVIE L. Risk factors for cardiovascular disease in women with subclinical hypothyroidism. *Thyroid*, 12:421-25, 2002.

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, 1099-119, 1998.

MAINENTI MR, TEIXEIRA PF, OLIVEIRA FP, VAISMAN M. [Impact of subclinical hypothyroidism in cardiopulmonary response during effort and its recovery]. *Arq Bras Endocrinol Metab*, 51(9):1485-92. Portuguese, 2007.

MAINENTI, M.R.M. ; et al. Effect of levothyroxine replacement on exercise performance in subclinical hypothyroidism. *J Endocr Investig*, 32(5): 470-73, 2009.

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 placebocontrolled trial (Basel Thyroid Study). *J Clin Endocrinol Metab*, 86(10):4860-866, 2001.

MONZANI F, CARACCIO N, KOZAKOWA M, DARDANO A, VITTONI F, VIRDIS A, et al. Effect of levothyroxine replacement on lipid profile and intima-media thickness in subclinical hypothyroidism: a double-blind, placebocontrolled study. *J Clin Endocrinol Metab*, 89:2099-106, 2004.

MONZANI, F.; et al. Effect of levothyroxine on cardiac function and structure in subclinical hypothyroidism: a double blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab*, 86(3):1110-5, 2001.

MOOLMAN, J. Thyroid hormone and the heart. *Cardiovasc J South Afr*. 13(4): 159-63, 2002.

MORREALE DE ESCOBAR G, OBREGON MJ, ESCOBAR DEL RAY F. Is neuropsychological development related to maternal hypothyroidism or to maternal hypothyroxinemia? *J Clin Endocrinol Metab*, 85: 3975-87, 2000.

NYSTRÖM E, CAIDAHL K, FAGER G, WIKKELSO C, LUNDBERG PA, LINDSTEDT G. A double-blind cross-over 12 months' study of l-thyroxine treatment of women with subclinical hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 29:63-75, 1988.

OBREGÓN MJ, RUIZ DE OÑA C, CALVO R, ESCOBAR DEL REY F, MORREALE DE ESCOBAR G. Outer ring iodothyronine deiodinases and thyroid hormone economy: responses to iodine deficiency in the rat fetus and neonate. *Endocrinology*, 129(5):2663-73, 1991.

PALMIERI, E.A.; et al. Subclinical hypothyroidism and cardiovascular risk: a reason to treat? *Treat Endocrinol*, 3(4): 233-44, 2004.

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)*, 34:77-83, 1991.

PIRICH C, MULLNER M, SINZINGER H. Prevalence and relevance of thyroid dysfunction in 1922 cholesterol screening participants. *J Clin Epidemiol*, 53(6):623-29, 2000.

POP VJ, BROUWERS EP, VADER HL, VULSMA T, VAN BAAR AL, DE VIJLDER JJ, et al. Low maternal free thyroxine concentrations during early pregnancy are associated with impaired psychomotor development in infancy. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 50: 149 -55, 1999.

POP VJ, BROUWERS EP, VADER HL, VULSMA T, VAN BAAR AL, DE VIJLDER JLL. Maternal hypothyroxinaemia during early pregnancy and subsequent child development: a 3-year follow-up study. *Clin Endocrinol (Oxf)*; 59(3):282-8. Comment in: *Clin Endocrinol (Oxf)*, 59(3):280-1, 2003.

RABELO LM, ARAÚJO L, RABELO MM. Disfunções tireoidianas na gravidez. *Arq Bras Endocrinol Metab*, 39(2):184-7, 1995.

RABELO MM. Dislipidemias e hipotireoidismo. In: Martinez TL, editor. *Conduitas clínicas nas dislipidemias*. Belo Horizonte: Health Ed; p. 249-70, 1997.

RAUEN, G.; WACHHOLZ, A.; GRAF, H; PINTO, M.J. Abordagem do hipotireoidismo subclínico no idoso. **Revista Brasileira de Clínica Médica**, v.9, n.4, p.294-299, julho 2011.

RAZVI, S.; et al. The beneficial effect of L-thyroxine on cardiovascular risk factors, endothelial function, and quality of life in subclinical hypothyroidism: randomized, crossover trial. *J Clin Endocrinol Metab*, 92(5): 1715-23, 2007.

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.

REUTERS, V.S.; et al. Avaliação clínica e da função muscular em pacientes com hipotireoidismo subclínico. *Arq Bras Endocrinol Metab*, 50(3): 523-31, 2006.

RODONDI N, AUJESKY D, VITTINGHOFF E, CORNUZ J, BAUER DC. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease: A meta-analysis. *Am J Med*, 119(7):541-51, 2006.

ROSENTHAL MJ, HUNT WC, GARRY PJ, GOODWIN JS. Thyroid failure in the elderly. Microsomal antibodies as discriminant for therapy. *JAMA*, 258:209-13, 1987.

SAWIN CT, CASTELLI WP, HERSHMAN JM, MCNAMARA P, BACHARACH P. The aging thyroid. Thyroid deficiency in the Framingham Study. *Arch Intern Med*, 145: 1368 – 80, 1985.

SAWIN CT, GELLER A, KAPLAN MM, BACHARACH P, WILSON PW, HERSHMAN JM. Low serum thyrotropin (thyroid stimulation hormone) in older persons without hyperthyroidism. *Arch Intern Med*, 151:165-8, 1991.

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*, 172:217-21, 1988.

SILVA P, ROMANO A, YAZBEK P JR, CORDEIRO JR, BATTISTELLA LR. Ergoespirometria computadorizada ou calorimetria indireta: um método não invasivo de crescente valorização na avaliação cardiorrespiratória ao exercício. *Rev Bras Med Esporte*, 4(5):147-58, 1998.

SPONG CY. Subclinical Hypothyroidism: Should All Pregnant Women Be Screened? *Obstet Gynecol*, 105: 236-6, 2005.

STAUB JJ, ALTHAUS BU, ENGLER H, RYFF AS, TRABUCO P, MARQUANT K, et al. Spectrum of subclinical and overt hypothyroidism: effect on thyrotropin, prolactin, and thyroid reserve, and metabolic impact on peripheral target tissue. *Am J Med*, 92:631-42, 1992.

STONE NJ. Secondary causes of hyperlipidemia. *Med Clin North Am*, 78(1):117-41, 1994.

SURKS MI, OCAMPO E. Subclinical thyroid disease. *Am J Med*, 100:217-24, 1996.

SURKS MI, ORTIZ E, DANIELS GH, SAWIN CT, COL NF, COBIN RH, et al. Subclinical thyroid disease. Scientific review and guidelines for diagnosis and management. JAMA, 291(2):228-38, 2004.

SURKS, M.I.; et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. JAMA, 291(2): 228-38, 2004.

TAGAMI T, TAMANAHA T, SHIMAZU S, HONDA K, NANBA K, NOMURA H, et al. Lipid profiles in the untreated patients with Hashimoto thyroiditis and the effects of thyroxine treatment on subclinical hypothyroidism with Hashimoto thyroiditis. Endocr J, 57(3):253-8, 2010.

TANIS BC, WESTENDORP GJ, SMELT HM. Effect of thyroid substitution on hypercholesterolaemia in patients with subclinical hypothyroidism: a reanalysis of intervention studies. Clin Endocrinol (Oxf), 44:643-9, 1996.

THE AMERICAN THYROID ASSOCIATION PUBLIC HEALTH COMMITTEE. **Haddow study of maternal hypothyroidism during pregnancy and subsequent childhood neuropsychological development.** Thyroid, 9:971-2, 1999.

THE ENDOCRINE SOCIETY. The Endocrine Society issues recommendations in response to major hypothyroidism study-ES position paper. Disponível em: <<http://WWW.endo-society.org/news/press/1999/199908181.cfm>>. Acesso em: 27out, 2015.

THYROID ASSOCIATION, The endocrine society. J Clin Endocrinol Metab, 90(1):581-5, 2005.

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, 69:633-38, 1989.

TUMBRIDGE WM, EVERED DC, HALL R, APPLETON D, PRENIS M, CLARK E, et al. The spectrum of thyroid disease in a community: the Wickham survey. Clin Endocrinol (Oxf), 7:481-93, 1997.

TUNBRIDGE WM, BREWIS M, FRENCH JM, APPLETON D, BIRD T, CLARK F, et al. Natural history of autoimmune thyroiditis. Br Med J, 282:258-62, 1981.

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 Wickham Survey. J Clin Endocrinol Metab (Oxf). 1995;43(1):55-68. Comment in: Clin Endocrinol (Oxf). 2013;78(3):478-9. Clin Endocrinol (Oxf); 78(3):478, 1995.

VILLAR HC, SACONATO H, VALENTE O, ATALLAH AN. Thyroid hormone replacement for subclinical hypothyroidism. Cochrane Database Syst Rev, (3)CD003419, 2007.

VULSMA T, GONS MH, DE VIJLDER JJ. Maternal-fetal transfer of thyroxine in congenital hypothyroidism: due to a total organification defect or thyroid agenesis. N Engl J Med. 1989;321(1):13-6. Comment in: N Engl J Med. 1989;321(22):1549-50. N Engl J Med; 321(1):44-6, 1989.

WANG C, CRAPO LM. The epidemiology of thyroid disease and implications for screening. Endocrinol Metab Clin North Am, 26:189-218, 1997.

WASSERMAN, K.; et al. Prova de esforço - princípios e interpretação. 3ª ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2005.

WELCH GN, LOSCALZ J. Homocysteine and Atherothrombosis. N Engl J Med, 338:1042-50, 1998.

XIANG, G.D.; et al. Regular aerobic exercise training improves endothelium-dependent arterial dilation in patients with subclinical hypothyroidism. Eur J Endocrinol, 161(5): 755-61, 2009.