

**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE EDUCAÇÃO**

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO
GERONTOLOGIA**

**ESTUDO DO PERFIL LIPÍDICO EM UMA POPULAÇÃO DE MULHERES
GERONTES, PORTADORAS DE HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO**

Autor: José Carlos Bellini Peterson
Orientadora: Profa. Dra. Maria Elena Guariento

Este exemplar corresponde à redação final da Dissertação
defendida por **José Carlos Bellini Peterson** e aprovada pela
Comissão Julgadora.

Data: 04/12/2007

Assinatura:

Orientadora

COMISSÃO JULGADORA

[Handwritten signature]

Sandra Costa

[Handwritten signature]

UNIDADE FE
Nº CHAMADA: P442e
T/UNICAMP
V. _____ EX. _____
TOMBO BCCL 77035
PROC 16.129.08
C _____ D x
PREÇO 11,00
DATA 04-06-08
BIB-ID 437225

**Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca
da Faculdade de Educação/UNICAMP**

4
P442e

Peterson, José Carlos Bellini.

Estudo do perfil lipídico em mulheres gerontes, portadoras de hipotireoidismo subclínico / José Carlos Bellini Peterson. -- Campinas, SP: [s.n.], 2008.

Orientador : Maria Helena Guariento.

Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Educação. Programa de Pós-Graduação em Gerontologia.

1. Hipotireoidismo. 2. Mulheres. 3. Idosos. 4. Dislipidemias. 5. Colesterol. 6. Triglicerídeos. 7. Doenças cardiovasculares. I. Guariento, Maria Helena. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Educação. III. Título.

08-098/BFE

Título em Inglês: Lipid profile study in elderly women with subclinical hypothyroidism
Keywords: Hypothyroidism ; Women ; Elderly ; Dyslipidemia ; Cholesterol ; Triglycerides ; Cardiovascular Diseases.

Área de concentração: Gerontologia

Titulação: Mestre em Gerontologia

Banca examinadora: Profa. Dra. Maria Helena Guariento (Orientadora)

Profa. Dra. Sandra Cecília Botelho Costa

Prof. Dr. Francisco Homero D'Abronzio

Data da defesa: 04/12/2007

Programa de pós-graduação : Educação

e-mail : jcbellinipeterson@hotmail.com

08-098/BFE

BANCA EXAMINADORA

Presidente:

**Profa. Doutora Maria Elena Guariento – Universidade Estadual de
Campinas
(UNICAMP)**

Membros Titulares:

Profa. Doutora Sandra Cecília Botelho Costa - Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)

Prof. Doutor Francisco Homero D'Ábronzio- Faculdade de Medicina de Jundiaí (FMJ)

Membros Suplentes:

Profa. Doutora Anita Liberasso Neri - Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)

**Profª. Doutora Waldenise Cossermelli - Faculdade de Medicina
de Jundiaí
(FMJ)**

Campinas,

de

de

2007

SUMÁRIO

	pg
1.Resumo.....	II
2.Abstract.....	IV
3.Introdução.....	2
4.Revisão da Literatura	4
4.1.A Tireóide	4
4.2.Considerações do Hipotireoidismo Subclínico no Idoso	15
5.A Dislipidemia	21
5.1.A Aterosclerose e a formação de ateroma	27
6.Objetivos	39
7.Material e Métodos	40
8.Tratamento Estatístico	43
9.Resultados	44
10.Discussão	61
11.Conclusões.....	65
12.Referências Bibliográficas	66
13.Anexo.....	77

1.RESUMO

O hipotireoidismo subclínico (HTSC) é uma enfermidade caracterizada pelo aumento dos níveis de hormônio tireoestimulante associado a níveis normais de tiroxina livre, habitualmente sem sinais e sintomas do hipotireoidismo clinicamente manifesto (HTC). A literatura mostra prevalência mais alta de HTSC em mulheres e nos mais idosos. No presente trabalho, estudou-se 76 mulheres portadoras de HTSC, com 65 anos ou mais, seguidas no Ambulatório de Endocrinologia da Faculdade de Medicina de Jundiaí, São Paulo. Foram excluídas mulheres com idade inferior a 65 anos, pacientes com diagnóstico prévio de HTC e HTSC em tratamento, Diabetes Mellitus ou outra endocrinopatia que possa cursar com elevação dos níveis lipídicos, hepatopatias, alcoolismo, nefropatias, tabagismo, uso de drogas hiperlipemiantes e pacientes com antecedentes de Doença Vascular Aterosclerótica (DVA). Avaliou-se: idade: 70.43 ± 4.84 anos; IMC: 27.52 ± 3.07 kg/m², pressão arterial sistólica (PAS): 136.97 ± 17.44 mmHg; pressão arterial diastólica (PAD): 87.89 ± 10.87 mmHg; tiroxina livre (T4L): 1.28 ± 0.25 ng/dl; hormônio tireo-estimulante (TSH): 12.41 ± 11.19 mIU/L; colesterol total (CT): 257.12 ± 61.22 mg/dl; HDL-colesterol (HDL-c): 39.30 ± 8.78 mg/dl; LDL-colesterol (LDL-c): 146.49 ± 42.94 mg/dl; VLDL-colesterol (VLDL-c): 41.13 ± 27.41 mg/dl e triglicérides (TG): 224.46 ± 123.30 mg/dl. Foi feito o

estudo dos perfis clínico-laboratoriais presentes nesse grupo de pacientes, através da análise comparativa dos agrupamentos, que mostrou a existência de dois perfis: 1. Mulheres idosas com HTSC com maior valor de T4L e HDL-c e menor valor de TSH, CT, TG, LDL-c, VLDL-c, CT/HDL-c e LDL/HDL-c; 2. Mulheres idosas com HTSC com valor menor de T4L e HDL-c e maior valor de TSH, CT, TG, LDL-c, VLDL-c, CT/HDL-c e LDL/HDL-c. A aparente relação entre HTSC e dislipidemia resultou em uma elevada relação CT/HDL-c ($p < 0.001$) e também na relação LDL-c/HDL-c ($p < 0.001$) no subgrupo 2, o que traduz um risco cardiovascular aumentado, associado à DVA. Em conclusão, o estudo relaciona o HTSC em um grupo de mulheres idosas com a dislipidemia, mostrando dois perfis endócrino-metabólicos, com risco de desenvolvimento de aterosclerose mais elevado naquele que apresenta menores valores de T4L e HDL-c..

Palavras-chave: Hipotireoidismo Subclínico, Idosas, Dislipidemia, TSH, T4L, HDL-c, Risco Cardiovascular

2.ABSTRACT

Subclinical hypothyroidism (SCH) is a disease characterized by an increase in the thyrostimulating hormone (TSH), which is associated to normal levels of free thyroxin (FT4), which frequently does not present signs and symptoms of clinically manifested hypothyroidism. Literature reports a higher prevalence in women and elderly people. In this work, 76 elderly women with SCH were studied in the Endocrinology Clinic of FMJ - Jundiaí (São Paulo, Brazil), excluding patients in treatment to hypothyroidism and who presented other endocrinopathy or conditions that cause dyslipidemia. They were analyzed according to: Age (Average $\pm$ OR): (70.43 $\pm$ 4.84), BMI (27.52 $\pm$ 3.07), Systolic Blood Pressure (136.97 $\pm$ 17.44), Diastolic Blood Pressure (87.89 $\pm$ 10.87), FT4 (1.28 $\pm$ 0.25), TSH (12.41 $\pm$ 11.19), Total Cholesterol (TC) (257.12 $\pm$ 61.22), HDL-c (39.30 $\pm$ 8.78), LDL-c (146.49 $\pm$ 42.94), VLDL-c (41.13 $\pm$ 27.41) and Triglycerides (224.46 $\pm$ 123.30). The clinical-laboratorial profiles present in this group was carried out through the clusters' comparative analysis, demonstrating the existence of two profiles: 1. Higher levels of FT4 and HDL-c and lower levels of TSH, CT, TG, LDL-c, VLDL-c, CT/HDL-c and LDL/HDL-c; 2. Lower levels of FT4 and HDL-c and higher levels of TSH, CT, TG, LDL-c, VLDL-c, CT/HDL-c and LDL/HDL-c. The apparent relationship between SCH and dyslipidemia resulted in a

high CT/HDL-c ($p<0.001$) and LDL-c/HDL-c ($p<0.001$) ratios in subgroup 2, which implies in increased cardiovascular risk, due to atherosclerotic vascular disease (AVD). In conclusion, this study relates SCH with dyslipidemia in a group of elderly women, revealing two endocrine-metabolic profiles, in which that with smaller FT4 and HDL-c levels presents a higher risk of developing atherosclerosis.

Key-words: Subclinical hypothyroidism, elderly, dyslipidemia, TSH, FT4, HDL-c, cardiovascular risk

3.INTRODUÇÃO

O papel da tireóide no ser humano tem sido objeto de especulações e estudos durante séculos. O mixedema (Martin et al.,1996) resultante da ausência da glândula tireoideana com a conseqüente necessidade de terapia de reposição hormonal, foi inicialmente reportado em 1891. Durante os últimos cinqüenta anos, investigadores têm desenvolvido metodologias para mensuração das concentrações séricas tanto dos hormônios tireoideanos, quanto do hormônio tireoestimulante (TSH). A fisiologia da tireóide e as mudanças que podem ocorrer nas desordens tireoideanas têm sido exaustiva e claramente elucidadas. O clássico paradigma para diagnóstico das doenças tireoideanas envolve uma história clínica detalhada, um exame físico minucioso e a seleção de exames complementares específicos, tanto para as hiper como para as hipofunções. Os testes laboratoriais da função tireoideana passaram, então, a ter uma importância fundamental, pois muitos pacientes são diagnosticados como portadores de disfunção tireoideana quando apresentam concentrações séricas anormais de hormônio tireoideano, TSH, ou ambos.

No entanto, algumas disfunções têm sido observadas em pacientes com poucos ou nenhum sintoma, sendo chamados de portadores de hiper ou hipotireoidismo subclínico, que será o objeto do nosso estudo (Griffin, 1998; Helfand e Redfern, 1998).

A dislipidemia decorrente da deficiência do hormônio tireoideano tem sido descrita, juntamente com outras causas desde os anos setenta e motivou este estudo, para verificar a relação entre o HTSC e a dislipidemia. A detecção precoce das alterações no metabolismo lipídico permitirá uma intervenção terapêutica também precoce e conseqüentemente profilática, principalmente em relação à doença vascular aterosclerótica notadamente a coronariopatia (DAC) e a doença vascular cerebral (DVC).

4. REVISÃO DA LITERATURA

4.1. A TIREÓIDE

O hipotireoidismo subclínico (HTSC) é uma doença relativamente comum que ocorre em pacientes oligo ou assintomáticos. É caracterizado por níveis elevados de TSH, com níveis normais de T4 livre. Apresenta uma incidência de 2,8% no sexo masculino e 7,5% no sexo feminino (Surks e Ocampo, 1996; Tannis et al., 1996). Esta incidência é particularmente alta, chegando de 16% a 20% em mulheres acima dos 60 anos de idade (Vanderpump, 1995, Canaris, 2000, Surks, 2004)

A maioria dos autores acredita que o estado subclínico precede o hipotireoidismo clinicamente manifesto (HTC) e que 20 a 50% de tais indivíduos irão apresentar a doença sintomática 4 a 8 anos mais tarde. Outros autores apresentam em suas casuísticas resultados os mais diversos, em particular (Borgner et al., 1993) que destacam uma prevalência de dislipidemia em 22,5% de seus pacientes estudados, enquanto (Kung et al., 1995) mostram que 50% de seus pacientes com hipotireoidismo subclínico apresentam níveis elevados de lipoproteína A.

Entre as principais causas de hipotireoidismo podemos citar:

- Tireoidite crônica autoimune (doença de Hashimoto) como a causa mais comum (60%), com títulos de anticorpos

antitireoperoxidase significativamente elevados (Romaldini et al., 1996).

- Tratamentos do hipertireoidismo: medicações antitiroideanas
- Tireoidectomia
- Radioterapia
- Causas medicamentosas: lítio, iodo, medicações que contenham iodo (como a amiodarona), fenilbutazona e sulfonamidas.

Como é sabido na literatura médica mundial (Goldeberg-Maitland e Frishman, 1998; Martinez-Triguero et al., 1998), o hipotireoidismo está entre as principais causas da dislipidemia secundária, cuja fisiopatologia (Borgner et al., 1993; Bruckert et al., 1993; Diekman et al., 1995) reside no fato de a falência hormonal tireoideana levar a um estado hipometabólico que resulta numa alteração lipídico-metabólica, a dislipidemia (Arem & Patsh, 1990a; Kung et al., 1995; Michalopoulou et al., 1998; Bindels et al., 1999; Kahaly, 2000).

O hipotireoidismo subclínico, é uma doença relativamente comum que ocorre em indivíduos assintomáticos (Surks e Ocampo, 1996). No entanto, é perfeitamente possível haver alterações metabólicas que precedam as manifestações clínicas, podendo ser citada como exemplo, a própria dislipidemia, que se torna em um fator de grande

importância no desenvolvimento da aterosclerose, principalmente da doença coronariana (Goldeberg-Maitland e Frishman, 1998).

Dentre os trabalhos atuais mais significativos citamos o de (Rivolta et al., 1999), que estudaram a prevalência de hipotireoidismo subclínico em área metropolitana de Milão, Itália. Demonstram e conceituam a existência de uma enfermidade de características particulares, com níveis normais de tiroxina livre (T4L) associados a níveis aumentados de hormônio tireoestimulante (TSH). Achados semelhantes são demonstrados por Brown e Hennessey (1989).

A prevalência de tal condição nosológica tem sido reportada na população geral entre 2 a 7% (Tunbridge et al., 1997) particularmente na população geriátrica. Bembien et al. (1994) descreveram índices de até 15%, enquanto Rosenthal et al. (1987) demonstram um percentual de 16,2% em mulheres com idade acima de 60 anos. Estudos epidemiológicos têm sido realizados no Reino Unido, Estados Unidos da América, França, Alemanha, Noruega, Japão e África do Sul (Okamura et al., 1987; Hintze et al., 1991; Cushing, 1993; Schaaf et al., 1993; Bembien et al., 1994; Levine e Keaney 1995; Muller et al., 1997; Adli, 1998; Brochmann et al., 1998). Um dos estudos mais atuais – “*The Colorado Thyroid Disease Prevalence Study*” (Canaris et al., 2000) com uma casuística de 25.863 indivíduos, mostra que nesta população há uma prevalência de HTSC de 3 a 16% em homens e de

4 a 21% em mulheres e que existe uma clara conexão entre a disfunção tireoideana mínima e os valores aumentados de colesterol total, em média resultados de 224 mg/dl.

Sob o aspecto clínico, estudos cuidadosos têm mostrado a presença de sintomas sistêmicos como: fadiga, pele e cabelos secos, intolerância ao frio, obstipação, câimbras musculares e redução da memória (Staub et al., 1992; Bembien et al., 1994; Manciet et al., 1995; Jaeschke et al., 1996; Rivolta et al., 1999).

Existem, também, evidências da associação do hipotireoidismo subclínico com disfunção do miocárdio (Cooper et al., 1984) e anormalidades lipídicas (Miura et al., 1994) e que apesar da aparente benignidade relativa da doença, aproximadamente 5% ao ano, evoluem para o hipotireoidismo clinicamente manifesto (Tunbridge et al., 1981).

É importante mencionar que estudos clínicos têm mostrado a eficácia da reposição hormonal com levo-tiroxina no hipotireoidismo subclínico, principalmente quando os anticorpos anti-tireoideanos são positivos (Cushing, 1993; Adlin, 1998).

Em um de seus experimentos (Rivolta et al., 1999) levam em consideração a sintomatologia clínica associada a níveis laboratoriais normais de T4L (0,7 a 1,8 ng/dl) e aumentados de TSH ultra-sensível (0,3 a 3,0mU/L), conforme demonstram as Tabelas 1,2 e 3.

Tabela 1. Dados demográficos da população em estudo.

	Pacientes		Idade (média±DP)
	n	%	
População	1001	100,0	49,45 ± 13,40
Feminino	469	46,9	47,73 ± 15,36
Masculino	532	53,1	50,95 ± 12,61
População acima 65	122	12,2	71,17 ± 4,77
Feminino	62	6,2	71,34 ± 5,11
Masculino	60	6,0	71,00 ± 4,43

Fonte: Rivolta G. J Endocrinol Invest 22(9):694, 1999.

Tabela 2. Prevalência de HTSC na população em estudo.

	Eutireoidismo %	HTSC%
População total (n=1001)	95,3	4,7
Feminino	93,8	6,2
Masculino	96,6	3,4
Idade ≤ 65 (n=879)	95,8	4,2
Idade > 65 (n=122)	91,8	8,2
Feminino > 65 (n=62)	88,7	11,3
Masculino > 65 (n=60)	95,0	5,0

n=população, HTSC=hipotireoidismo subclínico.

Fonte: Rivolta G. J Endocrinol Invest 22(9):695, 1999.

Tabela 3. Sintomas presentes na população em estudo.

	Eutireoidismo (n=954)	HTSC (n=57)
	%	%
Redução de memória	9,6	20,8*
Ganho ponderal	10,0	16,7
Obstipação	14,4	20,8
Letargia	9,6	10,4
Anorexia	1,0	2,1
Dispneia	1,8	2,1
Intolerância ao frio	6,2	6,3
Queda de cabelos	8,9	8,9
Fraqueza	6,9	4,2

*p < 0,05. Fonte: Rivolta G. J Endocrinol Invest 22(9):696, 1999.

Estudos anteriores não recomendam um *screening* para o HTSC na população geral (U.S. Preventive Service Task Force, 1996). Alguns autores (Helfand e Crapol, 1990) têm recomendado o teste em mulheres com idade acima de 40 anos. Danese et al. (1996) usam como modelo determinações de TSH a cada 5 anos para indivíduos com idades superiores a 35 anos, pois o custo-benefício do diagnóstico do hipotireoidismo subclínico, quando tratado precocemente, justifica tais medidas. É possível prevenir a progressão da doença para o hipotireoidismo clinicamente manifesto, reduzir os níveis de colesterol e melhorar os sintomas gerais.

Um estudo ainda mais abrangente (Scheen, 1999) enfoca o hipotireoidismo subclínico e a dislipidemia, inclusive dando uma grande importância ao perfil lipídico dos portadores de tal doença como uma das causas clássicas da dislipidemia secundária. Salienta ainda que assim como o hipertireoidismo está associado a uma redução da colesterolemia que se corrige com um tratamento anti-tireoideano eficiente, de forma inversa, o hipotireoidismo clínico ou subclínico, se acompanha de uma hipercolesterolemia que se reverte após a administração de hormônios tireoideanos. A dosagem de colesterol total é um marcador metabólico que indiretamente mostra a

eficácia de um tratamento hormonal substitutivo, instituído em uma disfunção tireoideana.

A dosagem de TSH basal pelas técnicas modernas ultra-sensíveis permite o diagnóstico do hipotireoidismo frustrado ou subclínico (TSH em limites superiores à normalidade ou discretamente elevados) ou hipertireoidismo subclínico (TSH em limites inferiores à normalidade ou diminuídos) (Scheen, 1996).

A principal proposta no trabalho de Scheen (1999) é analisar as anormalidades do metabolismo lipídico e de suas frações na presença de perturbações francas da função tireoideana, assim como em seus estados subclínicos. No que concerne aos mecanismos fisiopatológicos responsáveis, diversas anomalias podem ocorrer: aumento da absorção intestinal do colesterol (Leclerc et al., 1992), aumento de síntese hepática do colesterol e da fração VLDL-c (Debruin et al., 1993), redução do número de receptores de LDL-c, acompanhada de uma diminuição na eliminação de LDL-c pela via hepática, diminuição da atividade das *scavengers cells* (Abrams e Grundy, 1981; Leclerc et al., 1992).

Estes mecanismos podem explicar as anormalidades lipídicas séricas freqüentemente encontradas no hipotireoidismo:

- níveis elevados de colesterol total e das lipoproteínas, LDL-c, VLDL-c e IDL-c (lipoproteína de densidade intermediária);

- ácidos graxos livres normais ou ligeiramente diminuídos;
- lipoproteína(a) (Debruin et al., 1993) e triglicérides elevados (Spandrio et al., 1993);
- taxas variáveis de HDL-c, normais ou ligeiramente diminuídas (Ball et al., 1991; O' Brien et al., 1997; Larsen et al., 1998).

Diferentes estudos na análise da prevalência de hipotireoidismo em uma população hipercolesterolêmica (Ball et al., 1991; Diekman et al., 1995) mostram uma prevalência duas vezes maior em hipotireoideos do que em uma população de indivíduos normais. Por conseqüência, o autor pode demonstrar que um tratamento com reposição de hormônios tireoideanos adequado, permite melhorar o perfil lipídico desses pacientes hipotireoideos, com uma diminuição das concentrações de colesterol total e LDL-c, porém resultados menos aparentes em relação aos triglicérides e à lipoproteína (a) (Debruin et al., 1993; Spandrio et al., 1993; Diekman et al., 1995; O' Brien et al., 1997).

A questão fundamental sob o aspecto clínico é saber se estas anormalidades lipídicas agravam ou não o prognóstico cardiovascular nesta população hipotireoidea (O' Brien et al., 1997). Existem três estudos absolutamente fundamentados que reportam o seguinte:

1. Um estudo em pacientes geriátricos mostra uma prevalência duas vezes maior de doença vascular aterosclerótica

coronariana em pacientes hipotireoideos em relação a pacientes não hipotireoideos, em se pareando sexo e idade (Steinberg, 1968; Owen et al., 2006)

2. Um estudo coronariográfico relata que a progressão de lesões ateroscleróticas em indivíduos hipotireoideos melhora ou ainda pode ser prevenida com o uso de hormônios tireoideanos, a levo-tiroxina (Perk e O' Neil, 1997);
3. Paradoxalmente existe uma prevalência relativamente menor de angina na população hipotireoidea, provavelmente por um hipometabolismo relativo permanente, fazendo com que o paciente hipotireoideo tolere melhor as diminuições mais importantes do débito coronariano que em sujeitos normais (Braverman e Utiger, 1991).

O hipotireoidismo subclínico é acompanhado de alterações no metabolismo lipídico com aumento do colesterol total, da fração LDL-c e da lipoproteína (a). (Caron et al., 1990; Kung et al., 1995; Scheen, 1996; Tannis et al., 1996; Alhaus et al., 1998 Gharib, 2005). No entanto esta associação não é observada em outros estudos (Staubs et al., 1992; Borgner et al., 1993).

Uma meta-análise através do estudo de 148 trabalhos de hipotireoidismo subclínico e dislipidemias, entre 1976 e 1995 realizado por Tannis et al. (1996), concluem que:

1. Frente a uma população a priori eutireoideana, o número de hipotireoidismo subclínico descoberto através de uma análise lipídica é duas a três vezes maior do que se observa em indivíduos com níveis normais de colesterol total;
2. A taxa de colesterol total em população normal está inversamente correlacionada aos valores de uma análise tireoideana e ligeiramente aumentados em uma população com hipotireoidismo subclínico;
3. A administração de l-tiroxina leva a uma normalização dos níveis de TSH em pacientes com hipotireoidismo subclínico e inclusive a uma diminuição dos níveis de colesterol total e LDL-c.

Outros trabalhos relatam em um número significativo de estudos (Arem & Patsch, 1990; Arem & Escalante, 1996; Danese et al., 2000) uma diminuição significativa das taxas de LDL-c e apolipoproteínas (b) após a administração de levo-tiroxina em pacientes que apresentam hipotireoidismo subclínico. Quanto à fração HDL-c certos autores mostram uma diminuição em seus valores na referida doença, assim como uma normalização após tratamento tireoideano. *“Este resultado confere um efeito deletério e potencial do hipotireoidismo subclínico sobre o perfil lipídico, com um aumento da fração aterogênica do colesterol (LDL-c) e uma diminuição da fração anti-aterogênica (HDL-c)”* (Caron et al., 1990; Kung et al., 1995).

Ainda um outro trabalho mais provocador de Dean e Fowler (1985) sugere uma relação direta do HTSC, com lesões coronarianas ateroscleróticas, com evidências demonstradas através de coronariografias neste grupo de pacientes.

Estes relatos levam a considerações que o HTSC se acompanha freqüentemente de valores elevados de LDL-c e diminuídos de HDL-c, que são efetivamente melhorados com a administração de hormônio tireoideano (levo-tiroxina) e tornam lógico o entendimento de um risco potencialmente maior nesta população, inclusive em se analisando a hipercolesterolemia e em particular a relação LDL-c / HDL-c (Law et al., 1994).

Para se tentar padronizar o HTSC, as seguintes organizações: *“American Association of Clinical Endocrinologists”* (AACE), *“American Thyroid Association”* (ATA), e *“Endocrine Society”* (TES) propuseram um Consenso em setembro de 2002, envolvendo especialistas; oito tireoideologistas, um cardiologista, um epidemiologista, um bioestatístico, um especialista em medicina baseada em evidências, um pesquisador em serviços de saúde, um especialista em medicina interna e um nutrólogo (Cooper et al., 2001).

Apesar das dificuldades de se implementar um consenso definitivo, ficou estabelecido que: devam existir três áreas de abordagem:

(1) rotina de *screening* para o HTSC na população em geral; (2) rotina de *screening* para o HTSC em grávidas; (3) rotina de tratamento de pacientes com HTSC com níveis de TSH de 4.5–10 mU/L (Ellrodt G, 1997; US Preventive Services Task Force 2002; Ladenson e Singer, 2002; American Association of Clinical Endocrinologists, 2002; US Preventive Services Task Force 2004)

4.2. CONSIDERAÇÕES DO HIPOTIREOIDISMO SUBCLÍNICO NO IDOSO

Trata-se de uma enfermidade comum, com uma prevalência que varia de 1 a 10% na população adulta, conforme o que se verifica em inúmeros estudos populacionais (Tunbridge et al. 1977; Nystrom et al., 1981; Falkenberg et al., 1983; Okamura et al., 1987; Vanderpump et al., 1995; Hak et al., 2000; Boelaert e Franklin, 2005).

Verifica-se um risco maior de ocorrência de HTSC no sexo feminino, em indivíduos idosos e naqueles com ingestão de iodo muito elevada (Chu e Crapo, 2001). Dessa forma, em mulheres idosas (≥ 65 anos), constata-se uma elevada prevalência de HTSC, registrando-se cifras de até 16% de diagnóstico de HTSC nesse segmento da população (Tannis, 1996; Rivolta, 1999; Scheen, 1999).

Avaliando 5960 idosos (≥ 65 anos) residentes na comunidade da Grã-Bretanha, Wilson et al. (2006) encontraram uma prevalência de 2,1%

de portadores de HTSC, sendo essa mais comum entre mulheres e nos indivíduos em faixa etária mais avançada.

Embora a real importância dessa entidade clínica, em termos de evolução para uma condição de hipotireoidismo franco (Díez e Iglesias, 2004), ou quanto à relevância do tratamento com levotiroxina, seja ainda bastante discutida na literatura pertinente (Chu e Crapo, 2001; Nananda et al., 2004; Surks et al., 2004; Gullu et al, 2005), merece ressalva a possível associação desse quadro com alterações nos níveis lipídicos.

A dislipidemia decorrente da deficiência do hormônio tireoideano já foi descrita (Canaris et al., 2000), mas sua relação com o HTSC ainda é discutível, tendo-se questionado essa associação (Hueston e Pearson, 2004). Entretanto, há relatos que demonstram melhora do perfil lipídico em portadores de HTSC, em vigência do uso de levotiroxina (Arem e Patsch, 1990; Caraccio et al., 2002; Ineck e Ng, 2003).

Em decorrência dessa possível associação entre HTSC e dislipidemia, desenvolveram-se estudos objetivando avaliar o risco cardiovascular associado a essa disfunção tireoideana. Imaizumi et al (2004) encontraram associação entre HTSC e cardiopatia isquêmica, independentemente de idade, pressão arterial sistólica, índice de massa corporal, dosagem de colesterol, tabagismo, velocidade de

hemossedimentação ou presença de diabetes mellitus. Por sua vez, Owen et al. (2006) estudaram mulheres portadoras de HTSC, sem antecedente de doença cardiovascular, concluindo que as mesmas apresentavam maior grau de rigidez arterial quando confrontadas com mulheres que apresentavam funcionamento tireoideano normal.

Em função dessas controvérsias, é preciso avaliar melhor a possível relação entre HTSC, dislipidemia e risco cardiovascular. Sendo assim, optou-se por estudar a relação entre o HTSC, presença de dislipidemia e o provável risco cardiovascular em mulheres idosas (≥ 65 anos), considerando-se a alta prevalência dessa endocrinopatia nesta faixa etária e sexo. A detecção precoce das alterações no metabolismo lipídico permite, caso essa situação se confirme, uma intervenção terapêutica também precoce e conseqüentemente profilática, principalmente em relação ao desenvolvimento de doença vascular aterosclerótica (DVA).

VARIAÇÕES DA COLESTEROLEMIA EM LIMITES NORMAIS DE TSH BASAL

Um estudo de Michalopoulou et al. (1998) analisa as variações do perfil lipídico em função dos valores de TSH compreendidos entre valores normais (0,3 a 4,0 mU/L). Os autores neste estudo, frente a uma população hipercolesterolêmica aparentemente eutireoideana,

administram tiroxina com finalidade hipocolesterolemizante, e em função da dose utilizada, levam em consideração o valor do TSH basal e principalmente a presença ou ausência de anticorpos anti-tireoideanos.

Demonstra-se no estudo que mesmo em níveis normais de TSH basal, a administração de 50µg de tiroxina durante 02 meses é capaz de reduzir significativamente os valores de colesterol total e LDL-c. Importa salientar que a redução de LDL-c ocorre apenas no grupo com anticorpos anti-tireoideanos positivos. Se esta hipótese for verificada poderia ser postulada a idéia de um tratamento hormonal substitutivo, em pacientes com perfil de risco aterosclerótico. É importante ressaltar ainda que os índices de alteração da função endotelial são sinais precoces de aterosclerose (American College Of Physicians, 1996).

Recomendações Práticas

1. Frente a um paciente com hipercolesterolemia, torna-se útil a pesquisa de um hipotireoidismo clínico ou subclínico (Diekman et al., 1995);
2. Se o paciente apresenta um nível de TSH basal em limite superior de normalidade ou acima do normal, é importante verificar o

seu perfil lipídico e caso seja confirmado, instituir-se uma terapêutica com tiroxina (Borgner et al., 1993);

3. Frente a um paciente com hipertireoidismo devidamente tratado, após a normalização de suas funções tireoideanas, como é possível ocorrer uma alteração lipídica notadamente uma hipercolesterolemia, é importante acompanhar seu perfil lipídico (Scheen et al., 1999);

4. Quando um paciente hipotireoideo é submetido a tratamento substitutivo, é recomendável que este seja prudente e gradativo, a fim de se evitar descompensações cardiovasculares (Klein et al., 1995).

A correção do hipotireoidismo com reposição hormonal melhora perfís lipídicos alterados em ambos os tipos de hipotireoidismo (HTC e HTSC). Finalmente, pela influência favorável dos hormônios tireoideanos sobre o perfil lipídico, torna-se a partir de agora, importante que sejam feitos estudos os mais aprofundados para se confirmar o impacto clínico do tratamento substitutivo tireoideano, em particular sobre o prognóstico vascular coronariano e cerebral, de pacientes com hipotireoidismo subclínico (Scheen, 1996).

5. A DISLIPIDEMIA

As fontes orgânicas de lípides são a síntese endógena e a dieta. São lípides importantes para o ser humano: os fosfolípides, o colesterol (CT), os triglicérides (TG) e os ácidos graxos, que têm função energética e participam da síntese de lipoproteínas e prostaglandinas. Os triglicérides têm também papel energético, sendo usados de imediato ou armazenados para posterior utilização (American College of Physicians, 1996).

O colesterol apresenta-se sob a forma livre ou esterificada (ésteres de colesterol) e não é encontrado nos vegetais. Como os fosfolípidos, possui função estrutural, formando a única camada de revestimento das lipoproteínas e a dupla camada que constitui as membranas celulares, sendo ainda precursor de ácidos biliares, hormônios esteróides e vitamina D.

O sistema de transporte de lipídios pode ser interpretado em duas principais classes:

- sistema de lipoproteínas apo B-100: *Very-Low-Density Lipoprotein* (VLDL-c), *Intermediate-Density Lipoprotein* (IDL-c) e *Low-Density Lipoprotein* (LDL-c)
- sistema de lipoproteínas apo-A-I: *High-Density Lipoprotein* (HDL-c, com propriedades anti-aterogênicas) (Baron, 1999).

As lipoproteínas são macromoléculas complexas com função de transporte de lipídios não-polares, relativamente insolúveis, através do plasma. Formam-se através do revestimento hidrófilo de fosfolipídios, colesterol livre e proteínas (apolipoproteínas ou apo), que envolvem o cerne hidrófobo, composto por triglicérides e colesterol esterificado.

Síntese e transporte de lipídios exógenos

O metabolismo lipídico inicia-se com a absorção de material lipídico da dieta. Após refeição rica em triglicérides, são absorvidos no intestino delgado (células da mucosa), os triglicérides (como ácidos graxos) e o colesterol (como colesterol livre). Lá, eles são reesterificados em triglicérides e ésteres de colesterol, e incorporados ao cerne de uma lipoproteína nascente, o quilomícron (Qm). Estes caracterizam-se por transportar o colesterol da dieta e serem ricos em TG (mais de 90% de seu peso), tendo como apo fundamental a B-48. Os Qm entram na circulação linfática e ganham a corrente sanguínea pelo ducto torácico, podendo receber diferentes apos (A, C e E) de outras lipoproteínas.

Nos capilares, devem adquirir quantidades suficientes de apo-C-II, que é necessária para a atividade de lipase lipoproteica (LLP). A LLP é ativada pela apo-C-II presente na superfície dos Qm, que são hidrolisados (hidrólise de TG e liberação de ácidos graxos) reduzindo

o volume do cerne e deixando excesso de componentes de superfície, que são transferidos para HDL-c, reação mediada por uma “proteína de transferência de colesterol éster” (CETP). Isto torna-os partículas de menor tamanho (remanescentes de quilomícrons: R-Qm). Os R-Qm são removidos da circulação pelos receptores localizados nas células hepáticas, sendo então metabolizados (Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, 1999; Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2001, 2007).

Síntese e transporte de lipídios endógenos

Entre as refeições, ácidos graxos livres são mobilizados do tecido adiposo e do próprio hepatócito para a síntese de triglicérides hepáticos, lipogênese (síntese de ácidos graxos a partir de carboidratos e proteínas). A síntese de triglicérides é influenciada pela insulina e pelo glucagon (o glucagon acentua a oxidação de ácidos graxos, enquanto a insulina a impede). Os triglicérides e o colesterol sintetizados no fígado, ou mandados para o fígado por restos de Qm são compactados com apo-B e fosfolipídios, formando uma VLDL-c nascente; então com a síntese hepática das VLDL-c, tem início o ciclo endógeno das lipoproteínas. As VLDL-c contêm principalmente TG e as apos B-100, E e C. Na circulação capilar, as VLDL-c entram em contato com a LLP, que é então ativada pela apo-C-II, hidrolisando-as,

dando origem aos remanescentes de VLDL (R-VLDL) ou IDL-c (Lipoproteína de densidade intermediária). Essas partículas seguem dois caminhos: cerca de dois terços das IDL-c podem ser captados no fígado, pelos receptores de apo-B/E e degradados em seus componentes. O terço restante sofre ação da lipase hepática, principalmente no fígado, formando as LDL-c. Tanto as LDL-c como as IDL-c são retiradas da circulação pelos receptores celulares B/E, existentes, principalmente no fígado (Wilson et al., 1998).

As LDL-c são as principais carreadoras de colesterol para os tecidos periféricos. Uma vez no interior das células, essas lipoproteínas são fragmentadas, liberando colesterol e aminoácidos. A síntese de colesterol e dos receptores B/E pela célula varia na razão inversa da concentração de colesterol livre intracelular.

A Lp(a) é uma lipoproteína com estrutura básica semelhante à da LDL-c, com apo(a) ligada à apo B-100. Esta apo(a) apresenta semelhança estrutural com a molécula do plasminogênio tecidual. Os níveis séricos da Lp(a) são determinados geneticamente, sem sofrer influências ambientais significativas. Valores séricos elevados de Lp(a) constituem fator de risco independente para doença vascular aterosclerótica (DVA).

As partículas de lipoproteínas podem sofrer modificações na sua estrutura e, conseqüentemente, no seu comportamento biológico.

Uma dessas modificações ocorre por oxidação. Nesse processo, os radicais livres, decorrentes do metabolismo celular normal ou produzidos em excesso em condições anormais, seqüestram radicais hidrogênio de ácidos graxos insaturados das lipoproteínas, modificando seu arranjo molecular e sua função. As apoproteínas também podem sofrer o mesmo processo, com modificação da sua estrutura e função.

Além de poder sofrer modificação na sua estrutura, as lipoproteínas nativas podem apresentar heterogeneidade numa mesma classe. As partículas de LDL-c são mais aterogênicas quanto menores e mais densas. Há estudos que sugerem que essas partículas de LDL-c pequenas e densas são mais suscetíveis à oxidação do que as LDL-c maiores e menos densas.

Parte do material liberado pela ação da LLP sobre os Qm e as VLDL-c, por hidrólise, é utilizado na fabricação de outra lipoproteína: HDL-c (*High-Density Lipoprotein*, ou lipoproteína de alta densidade). As partículas de HDL-c são sintetizadas no intestino e no fígado, e são compostas primariamente de fosfolípidos e duas importantes proteínas estruturais, as apo A-I e A-II.

As HDL-c têm grande importância no transporte de colesterol dos tecidos periféricos para o fígado (transporte reverso de colesterol) porque incorporam o fosfolípido (principalmente a lecitina) e o

colesterol não-esterificado do excesso da superfície de lipoproteínas ricas em triglicérides à medida que são catabolizados. Uma enzima associada à HDL-c – a “lecitina-colesterol acil transferase” (LCAT) – remove um ácido graxo da lecitina e o transfere para o colesterol, produzindo colesterol éster e lisolecitina. O colesterol esterificado move-se para o cerne da partícula de HDL-c, fazendo com que ela possa aceitar outra molécula de colesterol livre na superfície da partícula de HDL-c. Assim os colesterol-ésteres são transportados de volta para o fígado, seja diretamente ou por transferência para outras lipoproteínas, como VLDL-c, IDL-c ou LDL-c, via CETP. Uma vez no fígado, o colesterol proveniente dos tecidos pode ser reaproveitado, participando de outras vias metabólicas, ou excretado na bile (principal via de eliminação), com reabsorção de cerca de dois terços do mesmo no ciclo êntero-hepático.

Este sistema HDL-c/LCAT/CETP tem papel primordial na remoção do excesso de colesterol celular, facilitando sua transferência para o fígado, para ser excretado. A remoção do excesso de colesterol das células das paredes arteriais parece ser crucial para diminuir o acúmulo de colesterol nestes locais e inibir assim a aterogênese (Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, 1999; Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2001, 2007).

5.1. HIPERCOLESTEROLEMIA E ATEROSCLEROSE

Diversos estudos epidemiológicos (Kannel, 1985; Stamler, 1993) estabeleceram uma relação direta entre valor de colesterol total (CT) morbidade e mortalidade por doença vascular aterosclerótica (DVA) merecendo destaque aqueles que analisaram grupos populacionais migrantes, que em sua cultura nativa apresentavam índices bem menores de morbi-mortalidade por DAC / DVA e, ao adquirirem outros hábitos alimentares, com aumento da ingestão, do nível médio do CT e do LDL-c, passaram a apresentar, em relação a grupos controles, significativo aumento na incidência de doença arterial coronariana.

A precocidade e a elevada incidência de DAC / DVA em portadores de hipercolesterolemia familiar também são evidenciadas pela observação clínica e em estudos com animais de experimentação tornados hipercolesterolêmicos por dieta, drogas ou alterações genéticas (coelhos de Watanabe) assim como nas dislipidemias secundárias, e entre elas, as que são devidas ao hipotireoidismo, tanto clínico como o subclínico (HTC e HTSC) (Havel e Rapaport, 1995).

O risco de DAC / DVA aumenta significativa e progressivamente acima dos valores desejáveis de CT e LDL-c. Para o HDL-c, a relação é inversa: quanto mais elevado seu valor, menor o risco de DAC /

DVA; (HDL-c > 60 mg/dl seria um “fator protetor” de DAC / DVA) e vice-versa.

Reduções do LDL-c podem retardar ou inibir o desenvolvimento da aterosclerose, ou propiciar sua regressão. Estabilizam as placas com menor risco de rotura ou erosão, assim como melhoram a função endotelial.

O endotélio participa ativamente no processo de aterogênese e suas complicações. Sofre ação direta de fatores de risco, como hipercolesterolemia (elevação das LDL), fumo e hipertensão arterial (HA) e sua suscetibilidade aos mesmos parece ter caráter hereditário.

A disfunção endotelial caracteriza-se por diminuição na resposta vasodilatadora ou pela resposta vasoconstritora à ação da acetilcolina. Isto tem sido observado em artérias sistêmicas de pacientes com hipercolesterolemia, sem DVA manifesta, e nas artérias coronárias (seguimentos não obstruídos) de portadores de DAC.

Esta disfunção parece ser decorrente da redução na síntese de óxido nítrico (substância com ação vasodilatadora) pelo endotélio ou pelo aumento na sua degradação ou por outras causas. Esses efeitos seriam conseqüência da ação das LDL oxidadas (LDL-o). A formação das LDL-o é etapa importante para sua remoção eficiente por receptores específicos (scavengers receptors, ou receptores de

remoção) dos macrófagos (monócitos atraídos da corrente sanguínea). A ação desses receptores permite acúmulo excessivo de ésteres de colesterol no interior dos macrófagos, levando à formação de "células espumosas", principais responsáveis pelo conteúdo de colesterol da placa de ateroma(Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, 1999; Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2001, 2007).

De forma semelhante ocorre no HTSC porque a disfunção endotelial vai contribuir para a aterogênese. Uma função endotelial anormal resulta em reações anormais entre a parede vascular e as plaquetas, facilitando a adesão de monócitos na superfície endotelial (Kahaly, 2000).

A Lp(a) representa isoladamente risco de DAC / DVA e a simultaneidade de elevação dela com outros fatores de risco: LDL-c aumentado, homens com idade acima de 45 anos e mulheres na menopausa, história familiar de doença aterosclerótica, obesidade, hipertensão arterial, tabagismo, hipotireoidismo, diabetes mellitus e sedentarismo) parecem intensificar o risco dos mesmos (NOVAZZI et al., 1998).

DETERMINAÇÃO LABORATORIAL DO PERFIL LIPÍDICO

Para determinar o perfil lipídico, usa-se a fórmula de FRIEDEWALD e as dosagens séricas do colesterol total (CT), dos triglicérides (TG) e do HDL-c (colesterol contido nas HDL-c); calcula-se então o LDL-c (colesterol contido nas LDL-c), utilizando-se a fórmula de FRIEDEWALD: $LDL-c = CT - (HDL-c + TG/5)$. Esta fórmula não se aplica quando os valores dos TG forem $\geq 400\text{mg/dl}$.

O valor de VLDL-c (colesterol contido nas VLDL-c) quando TG menor que 400mg/dl pode ser obtido por $TG/5$. Quando houver suspeita de formas raras de dislipidemias tipos I, III e V, justifica-se a eletroforese de lipoproteínas.

Recomenda-se a coleta da amostra de sangue após jejum de 12 a 14h. Em virtude da interferência de elevados níveis de TG na metodologia, sugere-se evitar a ingestão de bebidas alcoólicas na véspera, manter alimentação habitual, evitar a coleta no período pós-prandial, e não praticar exercício físico imediatamente antes da coleta. Deve-se permanecer sentado ou deitado 5 min antes da punção venosa e evitar estase venosa prolongada.

Admite-se em até 5% a variação entre determinações simultâneas do CT, sendo a ideal menor que 3%. Para os TG, essa variação pode chegar a 20%, e para o HDL-c, até 10%.

Deve-se levar em conta na interpretação dos resultados, condições que diminuem seus valores, como a fase aguda do infarto agudo do miocárdio (IAM), enfermidades agudas ou crônicas debilitantes (por exemplo, câncer) e pós-operatório de cirurgias de grande porte.

A obtenção de valores confiáveis depende do controle de qualidade, atestado pelos "Programas de Excelência para Laboratórios Clínicos".

Se forem encontrados resultados anormais do perfil lipídico inicial ou discordantes na seqüência de acompanhamento clínico, deverá ser repetida a determinação dentro de 8 a 15 dias no mesmo laboratório, tendo-se os mesmos cuidados já citados. Caso esta segunda determinação seja diferente das porcentagens citadas, deve-se realizar uma terceira dosagem, com intervalo idêntico. Considera-se a média dos dois valores mais próximos (Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, 1999; Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2001, 2007).

Valores de referência laboratoriais

Os valores de referência atualmente aceitos para CT, LDL-c, HDL-c, VLDL-c e TG no adulto (homens e mulheres com idade 20 anos), são os recomendados pelas: Sociedade Brasileira de Cardiologia (Departamento de Aterosclerose), de Patologia Clínica e de Análises Clínicas, e baseados no último Consenso do Programa Nacional de Educação sobre o Colesterol – *“National Cholesterol Education Program”* (NCEP / USA, 2004).

Todos os pacientes com doença cardiovascular, seja manifesta (angina, claudicação, etc.) ou assintomática (ondas Q, etc.) ou mesmo a presença de DAC / DVA ou de outras manifestações de doenças ateroscleróticas (cerebrovascular, carotídea e da aorta abdominal e/ou seus ramos terminais), independentemente de idade e sexo, deve ser submetido a investigação do perfil lipídico.

Embora o *“American College of Physicians”* e o *“United States Preventive Services Task Force”* sugiram iniciar *screening* para dislipidemias aos 35 anos para homens e aos 45 anos para mulheres (a não ser que haja história familiar importante ou achados físicos sugestivos), o *“National Cholesterol Educational Program”* (NCEP) e o Consenso Brasileiro Sobre Dislipidemias recomendam que todos os adultos com idade a partir de 20 anos tenham seu perfil lipídico determinado (CT, TG, HDL-c e LDL-c). Nos indivíduos com perfil

lipídico desejável e sem outros fatores de risco, as determinações laboratoriais devem ser repetidas a cada cinco anos, desde que as condições clínicas e hábitos de vida permaneçam estáveis.

A determinação sistemática do perfil lipídico na infância e adolescência não é recomendável. Entretanto, deve ser realizada entre os 2 e 19 anos de idade nas seguintes situações: a) avós, pais, irmãos, tios e primos de primeiro grau com doenças ateroscleróticas manifestas (DAC e/ou doença cerebrovascular e/ou periférica) antes dos 55 anos, para o sexo masculino, e dos 65 anos, para o sexo feminino; b) parentes próximos com CT $\geq$ 300mg/dl ou TG $\geq$ 400mg/dl; c) presença de pancreatite aguda, xantomatose, obesidade, hiperinsuliismo ou outros fatores de risco de DAC.

Meta-análises relacionando colesterol à doença aterosclerótica coronariana sugerem que a hipercolesterolemia não mais representa fator de risco para DAC em indivíduos com idade acima de 75 anos, embora o NCEP recomende a continuidade do tratamento.

PRINCIPAIS TIPOS DE DISLIPIDEMIAS

As dislipidemias apresentam-se sob 4 variedades:

- 1- Hipercolesterolemia isolada
- 2- Hipertrigliceridemia isolada
- 3- Hiperlipidemia mista (aumento de CT e TG)

4- Diminuição isolada do HDL-c, em associação com aumento do LDL-c e/ou dos TG.

Utiliza-se desde 1967 a classificação fenotípica de Fredrickson, Lees e Levy para o diagnóstico inicial e a terapêutica das dislipidemias.

Quanto à etiologia, as dislipidemias são divididas em:

- A. Primárias (conseqüentes a causas genéticas, mesmo podendo manifestar-se apenas quando somada à influência ambiental);
- B. Secundárias (conseqüentes a outras doenças ou uso de medicamentos).

As hipolipidemias são:

- A. Diminuição das LDL-c: abetalipoproteinemia e hipobetalipoproteinemia;
- B. Diminuição das HDL-c: hipoalfalipoproteinemia e deficiência familiar de apo-A (doença de Tangier).

As dislipidemias secundárias são distúrbios adquiridos do metabolismo dos lípidos e das lipoproteínas, conseqüentes a doenças ou ao efeito adverso de certos medicamentos. O quadro abaixo mostra distúrbios e medicamentos comumente associados a alterações nos níveis de lípidos e lipoproteínas.

Quadro 1. Hiperlipidemias secundárias.

Alterações laboratoriais. lipídicas	Doença / medicamento
Hipercolesterolemia	Síndrome Nefrótica Disgamaglobulinemia Porfíria intermitente aguda Doença hepática obstrutiva Uso de corticosteróides Uso de anabolizantes
Hiperlipidemia combinada (aumento de CT e TG)	Síndrome nefrótica Hipotireoidismo Doença de Cushing Diabetes melito não controlado Uso de Diuréticos
Hipertrigliceridemia	Diabetes melito Uremia Sepse Obesidade Lúpus Eritematoso Sistêmico Disgamaglobulinemia Lipodistrofia Uso de anticoncepcionais (estrógeno) Uso de álcool Uso de agentes bloqueadores β - adrenérgicos Uso de isotretionina

O “*National Cholesterol Educacional Program*” e o Consenso Brasileiro Sobre Dislipidemias recomendam que todos os adultos com idade a partir dos 20 anos tenham seu perfil lipídico determinado: colesterol total (CT), triglicérides (TG), lipoproteínas de alta densidade

(HDL-c), de baixa densidade (LDL-c) e de muito baixa densidade (VLDL-c).

A determinação sistemática vai depender de resultados prévios, assim como outros fatores de risco existentes (Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, 1999; Kahaly et al., 2000; Sociedade Brasileira de Cardiologia 2001, 2007).

A dislipidemia pode ser entendida como uma enfermidade que leva a alterações dos lípides e/ou das lipoproteínas: aumento do CT, do LDL-c (lipoproteína de baixa densidade), dos triglicérides, do VLDL-c (lipoproteína de muito baixa densidade) e diminuição do HDL-c (lipoproteína de alta densidade).

Interessa especificamente a dislipidemia secundária mista, que tem como fatores etiológicos: a síndrome nefrótica, a insuficiência renal crônica, a hepatopatia, o uso de determinados medicamentos, notadamente: os diuréticos, alguns betabloqueadores, anticoncepcionais, corticosteróides, e algumas endocrinopatias (síndrome de Cushing diabetes mellitus) e o hipotireoidismo, razão principal do nosso tema (American College Of Physicians, 1996; Baron, 1999; (Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, 1999; Sociedade Brasileira de Cardiologia 2001, 2007).

A associação entre dislipidemia e aterosclerose é universalmente aceita pela comunidade científica. Os dados que permitiram

estabelecer com segurança esse vínculo foram obtidos de estudos anatomopatológicos, experimentais, epidemiológicos e clínicos, a maioria deles utilizando para análise, valores bioquímicos das dosagens de CT, TG, HDL-c ou da determinação indireta de LDL-c (Havel e Rapaport, 1995; Bennett e Plum, 1997).

ATEROSCLEROSE: A PLACA ATEROMATOSA

Definida por Azizi (2001), a placa de ateroma tem sua formação desencadeada por fatores de risco que agem sobre endotélio vascular, onde ocorre o aumento da produção de pró-coagulantes, de moléculas vasoativas, citocinas e fatores de crescimento, com aumento da permeabilidade, e aumento da aderência de leucócitos e plaquetas. Esta primeira fase pode ser definida como *estado inflamatório*. Após, há liberação de monócitos e linfócitos T, com proliferação de células musculares lisas levando à chamada *lesão intermediária*. Ocorrerá espessamento da parede arterial com conseqüente processo de remodelação, com a liberação de mais macrófagos e linfócitos com posterior aparecimento de enzimas hidrolíticas e fatores de crescimento. O fenômeno entrará em ciclos repetidos com reestruturação da lesão apresentando uma cápsula fibrosa com núcleo de tecidos necrosados e lipídios levando assim a

lesão avançada ou complicada. Hoje, a hipótese de resposta à lesão considera a aterosclerose como uma resposta inflamatória crônica da parede arterial iniciada por lesão endotelial.

Composição da Placa

É composta por três elementos:

- 1 – células (músculo liso / macrófago / leucócito);
- 2 – matriz extracelular do tecido conjuntivo (colágeno / fibras elásticas / proteoglicanas);
- 3 – depósito lipídico intra e extracelular.

Considerando-se a relevância das alterações cardiovasculares decorrentes da dislipidemia, bem com a associação dessa com as alterações da função tireoideana, decidiu-se por estudar o perfil lipídico de mulheres idosas que apresentam hipotireoidismo subclínico, além de considerar as implicações dessa associação quanto ao risco de eventos na esfera do sistema cardiovascular.

6.OBJETIVOS

1) Verificar a ocorrência de alterações no perfil lipídico em um grupo de mulheres com idade igual ou superior a 65 anos, portadoras de HTSC.

2) Avaliar a relação entre os níveis de T4L e TSH e as variáveis: sexo, idade, pressão arterial, índice de massa corporal e perfil lipídico: colesterol total (CT, LDL-colesterol, HDL-colesterol, VLDL-colesterol, Triglicérides (TG), relação colesterol total / HDL-colesterol e LDL-colesterol / HDL-colesterol, caracterizando-se perfis clínico-laboratoriais nesse grupo de pacientes.

7.MATERIAL E MÉTODOS

Foram incluídas neste trabalho 76 mulheres, com idade igual ou superior a 65 anos, classificadas em três faixas etárias: 65 a 69,9 anos; 70 a 79,9 anos e ≥ 80 anos, portadoras de hipotireoidismo subclínico, submetidas à avaliação clínica e laboratorial no Ambulatório de Endocrinologia da Faculdade de Medicina de Jundiaí (FMJ – SP, Brasil). A observação clínica foi registrada em prontuário médico específico, constituindo-se da anamnese, exame físico com avaliação de peso e altura, determinação do índice de massa corporal e medida de pressão arterial, além da assinatura do Termo de Consentimento para a Pesquisa, e aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Jundiaí (FMJ) em 28/02/07.

Os seguintes exames complementares foram realizados: medida de TSH ultra-sensível, T4 livre, anticorpos anti – tiroperoxidase (TPOAb), colesterol total (CT) e frações (HDL-c, LDL-c, VLDL-c), triglicérides (TG), glicemia, TGO, TGP e creatinina.

Foram determinados os níveis de TSH, T4livre e anti-tireoperoxidase (TPOAb) séricos por eletroquimioluminescência, método utilizando o Elecsys 1010/2010 e Modular Analytics E170 analyzers da Roche. As medidas de intervalo foram: para TSH; 0.005-100.0 $\mu\text{UI/ml}$ com os valores de referência: 0.35-5.5 $\mu\text{UI/ml}$, para T4 livre; 0.023-7.77 ng/dl

com os valores de referência 0.70-1.80 ng/dl e para TPOAb 5-600UI/ml com valores de referência acima de 35 UI/ml.

O método utilizado para glicemia de jejum foi o cinético ou de ponto final, com sensibilidade de 0.41mg/dl e valores de referência:

- 70 a 99 mg/dl – Normal
- 100 a 125 mg/dl –Glicemia alterada
- ≥ 126 mg/dl – Provável Diabetes Mellitus

Foram determinados os níveis de Creatinina, TGO e TGP pelo método enzimático automatizado.

Concentrações de CT e TG séricos foram mensurados utilizando-se o método enzimático (Colesterol 250, Doles Lab. Goiania, Goiás) e (Triglicérides 120, Doles Lab. Goiania, Goiás). Os valores de referência foram: para CT até 200 mg/dl e para TG até 165 mg/dl.

A dosagem de HDL-c sérica foi determinada no sobrenadante da precipitação seletiva pelo polietileno glicol tamponado (PEG 6000). O teor de colesterol da fração HDL-c foi medida pelo sistema enzimático “Colesterol-250” com valores de referência acima de 35 mg/dl. (Colesterol-HDL, Doles Lab. Goiania, Goiás). Para determinar a concentração da fração LDL-c foi usada a fórmula de Friedewald: $LDL-c = \text{colesterol total} - (\text{HDL-c} + \text{triglicérides}/5)$, com valores de referência abaixo de 100 mg/dl. A fração VLDL-c foi calculada como

valor obtido de triglicérides/5, com valores de referência abaixo de 30 mg/dl.

Também se avaliou a relação CT/HDL-c (índice de Castelli 1) e LDL-c/HDL-c (índice de Castelli 2), segundo os parâmetros propostos por Castelli (1988), a faixa de normalidade para mulheres é: Castelli 1, até 4.3 e para o índice de Castelli 2 até 2.9.

Fatores de Exclusão

Foram excluídas desse estudo mulheres que apresentavam: idade inferior a 65 anos; diagnóstico prévio de hipotireoidismo clinicamente manifesto ou hipotireoidismo subclínico em tratamento; diabetes mellitus ou outra endocrinopatia que pudesse cursar com elevação dos níveis lipídicos; hepatopatias, alcoolismo, nefropatias; tabagismo; uso de drogas que pudessem elevar os níveis lipídicos; antecedentes de DVA.

Aspectos Éticos

Foi utilizado o protocolo proposto por João Hamilton Romaldini, da PUC - Campinas.

Toda paciente participante da pesquisa, ou seu representante legal, assinou o seu consentimento livre e esclarecido (Anexo 1)

8.Tratamento Estatístico

Para descrever o perfil da amostra segundo as variáveis em estudo, foram feitas tabelas de freqüência das variáveis categóricas, com valores de freqüência absoluta (n) e percentual (%), e estatísticas descritivas das variáveis contínuas, com valores de média, desvio padrão, valores mínimo e máximo, mediana e quartis.

Para analisar a relação entre as variáveis numéricas foi utilizado o coeficiente de correlação de Spearman, devido à ausência de distribuição normal das variáveis.

Para analisar a relação conjunta entre as variáveis principais e a formação de perfis foi utilizada a Análise de Conglomerados (Cluster Analysis), pelo método da partição. As variáveis sem distribuição normal foram transformadas em logaritmo para utilização nestas análises. Em seguida, todas as variáveis foram padronizadas, para evitar diferenças de magnitudes de escalas.

O nível de significância adotado para os testes estatísticos foi de 5%, ou seja, $p < 0.05$.

Para análise estatística foi utilizado o seguinte programa computacional: *The SAS System for Windows* (Statistical Analysis System), versão 8.02. SAS Institute Inc, 1999-2001, Cary, NC, USA.

9.RESULTADOS

Os resultados serão apresentados sob a forma do artigo publicado na Revista Brasileira de Medicina (**RBM**) REV. BRAS. MED. - VOL 64 – Nº 8 – AGOSTO DE 2007

PERFIL LIPÍDICO E RISCO CARDIOVASCULAR EM MULHERES IDOSAS PORTADORAS DE HIPOTIREOIDISMO SUBCLÍNICO

Bellini – Peterson J.C*.; Guariento, Maria Elena**

RESUMO

O hipotireoidismo subclínico (HTSC) é uma enfermidade caracterizada pelo aumento dos níveis de hormônio tireoestimulante associado a níveis normais de tiroxina livre, habitualmente sem sinais e sintomas do hipotireoidismo clinicamente manifesto. A literatura mostra prevalência mais alta de HTSC em mulheres e nos mais idosos. No presente trabalho, estudou-se 76 mulheres portadoras de HTSC, com 65 anos ou mais, seguidas no Ambulatório de Endocrinologia da Faculdade de Medicina de Jundiaí, São Paulo. Foram excluídas hipotireoideas em tratamento, portadoras de outra endocrinopatia ou condição que cause dislipidemia. Avaliou-se: idade: 70.43 ± 4.84 anos; IMC: $27.52 \pm 3.07 \text{ kg}^2/\text{m}$, pressão arterial sistólica (PAS): $136.97 \pm 17.44 \text{ mmHg}$; pressão arterial diastólica (PAD): $87.89 \pm 10.87 \text{ mmHg}$; tiroxina livre (T4L): $1.28 \pm 0.25 \text{ ng/dl}$; hormônio tireoestimulante (TSH): $12.41 \pm 11.19 \text{ mIU/L}$; colesterol total (CT): $257.12 \pm 61.22 \text{ mg/dl}$; HDL-colesterol (HDL-c): $39.30 \pm 8.78 \text{ mg/dl}$; LDL-colesterol (LDL-c): $146.49 \pm 42.94 \text{ mg/dl}$; VLDL-colesterol (VLDL-c): $41.13 \pm 27.41 \text{ mg/dl}$ e triglicérides (TG): $224.46 \pm 123.30 \text{ mg/dl}$. Foi feito o estudo dos perfis clínico-laboratoriais presentes nesse grupo de

pacientes, através da análise comparativa dos agrupamentos, que mostrou a existência de dois perfis: 1. Mulheres idosas com HTSC com maior valor de T4L e HDL-c e menor valor de TSH, CT, TG, LDL-c, VLDL-c, CT/HDL-c e LDL/HDL-c; 2. Mulheres idosas com HTSC com valor menor de T4L e HDL-c e maior valor de TSH, CT, TG, LDL-c, VLDL-c, CT/HDL-c e LDL/HDL-c. A aparente relação entre HTSC e dislipidemia resultou em uma elevada relação CT/HDL-c ($p < 0.001$) e também na relação LDL-c/HDL-c ($p < 0.001$) no subgrupo 2, o que traduz um risco cardiovascular aumentado, associado à doença vascular aterosclerótica (DVA). Em conclusão, o estudo relaciona o HTSC em um grupo de mulheres idosas com a dislipidemia, mostrando dois perfis endócrino-metabólicos, com risco de desenvolvimento de aterosclerose mais elevado naquele que apresenta menores valores de T4L e HDL-c..

Palavras-chave: *Hipotireoidismo Subclínico, Dislipidemia, TSH, T4L, HDL-c, Risco Cardiovascular*

INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, a fisiologia da tireóide e as mudanças que podem ocorrer nas desordens tireoideanas têm sido exaustiva e claramente elucidadas. O clássico paradigma para diagnóstico das doenças tireoideanas envolve uma história clínica detalhada, um exame físico minucioso e a seleção de exames complementares específicos. Entre as disfunções da glândula tireóide que se tem observado, registra-se o hipotireoidismo subclínico (HTSC), ou falência tireoideana mínima, verificada em pacientes que, habitualmente, apresentam sintomatologia pouco expressiva ou ausente, com valores de hormônio tireoestimulante (TSH) em nível superior à faixa de normalidade (0.35 – 5.5 mUI/L) e com dosagem normal de tiroxina livre (T4L, valores normais de 0.7 – 1,8 ng/dL) ^{1,2,3}. Trata-se de uma enfermidade comum, com uma prevalência que varia de 1 a 10% na população adulta, conforme o que se verifica em inúmeros estudos populacionais. ^{1,2,3,4,5,6,7,8}

Verifica-se um risco maior de ocorrência de HTSC no sexo feminino, em indivíduos idosos e naqueles com ingestão de iodo muito elevada. ⁹ Dessa forma, em mulheres idosas (≥ 65 anos), constata-se uma elevada prevalência de HTSC, registrando-se cifras de até 16% de diagnóstico de HTSC nesse segmento da população ^{4,5,6}. Avaliando 5960 idosos (≥ 65 anos) residentes na comunidade da Grã-Bretanha, Wilson et al (2006) ¹⁰ encontraram uma prevalência de 2,1% de portadores de HTSC, sendo essa mais comum entre mulheres e nos indivíduos em faixa etária mais avançada.

Embora a real importância dessa entidade clínica, em termos de evolução para uma condição de hipotireoidismo franco ¹¹, ou quanto à relevância do tratamento com levotiroxina, seja ainda bastante

discutida na literatura pertinente ^{9,12,13,14}, merece ressalva a possível associação desse quadro com alterações nos níveis lipídicos.

A dislipidemia decorrente da deficiência do hormônio tireoideano já foi descrita⁶, mas sua relação com o HTSC ainda é discutível, tendo-se questionado essa associação¹⁵. Entretanto, há relatos que demonstram melhora do perfil lipídico em portadores de HTSC, em vigência do uso de levotiroxina ^{16,17,18}.

Em decorrência dessa possível associação entre HTSC e dislipidemia, desenvolveram-se estudos objetivando avaliar o risco cardiovascular associado a essa disfunção tireoideana. Imaizumi et al (2004)¹⁹ encontraram associação entre HTSC e cardiopatia isquêmica, independentemente de idade, pressão arterial sistólica, índice de massa corporal, dosagem de colesterol, tabagismo, velocidade de hemossedimentação ou presença de diabetes mellitus. Por sua vez, Owen et al. (2006)²⁰ estudaram mulheres portadoras de HTSC, sem antecedente de doença cardiovascular, concluindo que as mesmas apresentavam maior grau de rigidez arterial quando confrontadas com mulheres que apresentavam função tireoideana normal.

Em função dessas controvérsias, é preciso avaliar melhor a possível relação entre HTSC, dislipidemia e risco cardiovascular. Sendo assim, optou-se por estudar a relação entre o HTSC, presença de dislipidemia e o provável risco cardiovascular em mulheres idosas (≥ 65 anos), considerando-se a alta prevalência dessa endocrinopatia nesta faixa etária e sexo. A detecção precoce das alterações no metabolismo lipídico permite, caso essa situação se confirme, uma intervenção terapêutica também precoce e conseqüentemente profilática, principalmente em relação ao desenvolvimento de doença vascular aterosclerótica (DVA).

O presente estudo foi desenvolvido em vista de: verificar a ocorrência de alterações no perfil lipídico em um grupo de mulheres idosas, portadoras de HTSC; avaliar a relação entre as variáveis reconhecidamente associadas à DVA - sexo, idade, pressão arterial, índice de massa corporal e perfil lipídico - com os níveis de TSH, bem como a relação conjunta entre as variáveis – idade, pressão arterial, índice de massa corporal, nível de TSH, T4L, colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol, VLDL-colesterol, triglicérides, relação colesterol total / HDL-colesterol e LDL-colesterol / HDL-colesterol, caracterizando-se perfis clínico-laboratoriais nesse grupo de pacientes.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram incluídas neste trabalho 76 mulheres, com idade igual ou superior a 65 anos, classificadas em três faixas etárias: 65 a 69,9 anos; 70 a 79,9 anos e ≥ 80 anos, portadoras de hipotireoidismo subclínico, submetidas à avaliação clínica e laboratorial no Ambulatório de Endocrinologia da Faculdade de Medicina de Jundiaí (FMJ – SP, Brasil). A observação clínica foi registrada em prontuário médico específico, constituindo-se da anamnese, exame físico com avaliação de peso e altura, determinação do índice de massa corporal e medida de pressão arterial, além da assinatura do Termo de Consentimento para a Pesquisa, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FMJ em 28/02/07.

Não foram incluídas nesse estudo mulheres que apresentavam: idade inferior a 65 anos; diagnóstico prévio de hipotireoidismo clinicamente manifesto ou hipotireoidismo subclínico em tratamento; diabetes mellitus ou outra endocrinopatia que pudesse cursar com elevação dos níveis lipídicos; hepatopatias, alcoolismo, nefropatias, tabagismo,

uso de drogas que pudessem elevar os níveis lipídicos; antecedentes de DVA.

Os seguintes exames complementares foram realizados: medida de TSH ultra-sensível, T4 livre, anticorpos anti – tiroperoxidase (TPOAb), colesterol total (CT) e frações (HDL-c, LDL-c, VLDL-c), triglicérides (TG), glicemia, TGO, TGP e creatinina.

TSH, T4livre e anti-tiroperoxidase (TPOAb) séricos foram determinados por eletroquimioluminescência, método utilizando o Elecsys 1010/2010 e Modular Analytics E170 analyzers da Roche. As medidas de intervalo foram: para TSH; 0.005-100.0µUI/ml com os valores de referência: 0.35-5.5µUI/ml, para o T4 livre; 0.023-7.77ng/dl com os valores de referência 0.70-1.80ng/dl e para o TPOAb; 5-600UI/ml com valores de referência acima de 35UI/ml.

O método utilizado para glicemia de jejum foi o cinético ou de ponto final, com sensibilidade de 0.41mg/dl e valores de referência:

- 70 a 99 mg/dl – Normal
- 100 a 125 mg/dl –Glicemia alterada
- ≥ 126 mg/dl – Provável Diabetes Mellitus

Creatinina, TGO e TGP foram determinados pelo método enzimático automatizado.

Concentrações de CT e TG séricos foram mensurados utilizando o método enzimático (Colesterol 250, Doles Lab. Goiania, Goiás) e (Triglicérides 120, Doles Lab. Goiania, Goiás). Os valores de referência foram: para CT até 200 mg/dl e para TG até 165 mg/dl.

A dosagem de HDL-c sérica foi determinada no sobrenadante da precipitação seletiva pelo polietileno glicol tamponado (PEG 6000). O

teor de colesterol da fração HDL-c foi medida pelo sistema enzimático “Colesterol-250” com valores de referência acima de 35 mg/dl. (Colesterol-HDL, Doles Lab. Goiania, Goiás). Para determinar a concentração da fração LDL-c foi usada a fórmula de FRIEDEWALD: colesterol total – (HDL-c + triglicérides/5), com valores de referência abaixo de 100 mg/dl. A fração VLDL-c foi calculada como valor obtido de triglicérides/5, com valores de referência baixo de 30 mg/dl.

Também se avaliou a relação CT/HDL-c (índice de Castelli I) e LDL-c/HDL-c (índice de Castelli II), segundo os parâmetros propostos por Castelli (1988)^{26,27}, ou seja, para o índice de Castelli I a faixa de normalidade, para mulheres, vai até 4.3 e para o índice de Castelli II vai até 2.9.

Para descrever o perfil da amostra, segundo as variáveis em estudo, foram feitas tabelas de freqüência das variáveis categóricas com valores de freqüência absoluta (n) e percentual (%), e estatísticas descritivas das variáveis contínuas com valores de média, desvio padrão, valores mínimo e máximo e mediana. Para analisar a relação entre as variáveis numéricas

foi utilizado o coeficiente de correlação de Spearman, devido à ausência de distribuição normal das variáveis. Para analisar a relação conjunta entre as variáveis principais e a formação de perfis foi utilizada a Análise de Conglomerados pelo método da partição. O nível de significância adotado para os testes estatísticos foi de 5%, ou seja, $p < 0.05$. Para análise estatística foi utilizado o programa computacional The SAS System for Windows (Statistical Analysis System), versão 8.02. SAS Institute Inc, 1999-2001, Cary, NC, USA.

RESULTADOS

Quanto às variáveis categóricas obteve-se: 60 (78.95%) mulheres com níveis de TPOAb > 35U/ml; em relação às faixas etárias, 42 (55.26%) mulheres tinham menos que 70 anos, 30 (39.4%) estavam entre 70 a 79 anos e 4 (5.26%) tinham idade igual ou superior a 80 anos.

Quanto às variáveis numéricas, os achados deste grupo em estudo encontram-se a seguir:

Tabela 1: Análise descritiva das variáveis numéricas:

VARIÁVEL	MD	D.P.	MÍN	MED.	MAX
IDADE	70.43	4.84	65.00	69.00	84.00
PAS	136.97	17.44	100.00	140.00	190.00
PAD	87.89	10.87	60.00	90.00	110.00
IMC	27.52	3.07	20.00	27.15	34.00
T4L	1.28	0.25	0.80	1.25	1.80
TSH	12.41	11.19	5.10	8.60	74.70
CT	257.12	61.22	139.00	255.50	428.00
TG	224.46	123.30	101.00	161.50	664.00
HDL-c	39.30	8.78	21.00	38.00	67.00
LDL-c	146.49	42.94	70.000	145.50	258.00
VLDL-c	41.13	27.41	19.00	29.50	139.00
CT/HDL-c	6.99	2.76	3.00	6.65	17.10
LDL-c/HDL-c	4.01	1.74	1.43	3.81	10.05

Análise descritiva das variáveis numéricas para 76 mulheres idosas com HTSC: idade, PAS (Pressão Arterial Sistólica), PAD (Pressão Arterial Diastólica), IMC (Índice de Massa Corporal), T4L, TSH, CT, TG, HDL-c, LDL-c, VLDL-c, CT/HDL-c, LDL-c/HDL-c. (MD: média; D.P.: desvio-padrão; MED: mediana; MÍN: valor mínimo; MÁX: valor máximo).

Tabela 2: Correlação entre o nível de TSH e as variáveis reconhecidamente associadas à DVA:

Variáveis/TSH	r	p
IDADE	0.04183	0.7198
PAS	0.16307	0.1593
PAD	0.06924	0.5523
IMC	0.03782	0.7457
CT	0.14367	0.2156
TG	0.12255	0.2916
HDL-c	<u>-0.22738</u>	<u>0.0482</u>
LDL-c	0.06453	0.5797
VLDL-c	0.10439	0.3695
CT/HDL-c	0.21744	0.0592
LDL-c/HDL-c	0.15844	0.1716

Idade, pressão arterial sistólica e diastólica, IMC e perfil lipídico); r = coeficiente de correlação de Spearman; P = p-valor.

Observou-se significância apenas entre TSH e HDL-c.

Através da análise de conglomerados, aplicada ao presente estudo, foi possível caracterizar dois perfis de pacientes:

Subgrupo 1 (55 pacientes): mulheres idosas portadoras de HTSC com valores mais elevados de T4L e HDL-c, e valores mais baixos de TSH, CT, TG, LDL-c, VLDL-c, CT/HDL e LDL/HDL;

Subgrupo 2 (21 pacientes): mulheres idosas portadoras de HTSC com valores mais baixos de T4L e HDL-c, e valores mais elevados de TSH, CT, TG, LDL-c, VLDL-c, CT/HDL e LDL/HDL.

A comparação das variáveis numéricas entre os dois perfis evidenciados é apresentada a seguir:

Tabela 3: Comparações das variáveis numéricas entre os dois subgrupos:

SUBGRUPO 1					SUBGRUPO 2					
VARIÁVEL	N	MD	D.P.	MED	VARIÁVEL	N	MD	D.P.	MED	P
IDADE	55	70,13	4,46	69,00	IDADE	21	71,24	5,77	69,00	0,645
PAS	55	137,09	17,92	140,00	PAS	21	136,67	16,53	130,00	0,906
PAD	55	88,00	11,12	90,00	PAD	21	87,62	10,44	90,00	0,918
IMC	55	27,60	2,95	27,40	IMC	21	27,31	3,45	26,50	0,589
T4L	55	1,32	0,24	1,30	T4L	21	1,20	0,24	1,10	0,045
TSH	55	11,59	11,50	8,00	TSH	21	14,58	10,27	11,40	0,005
CT	55	238,73	56,45	243,00	CT	21	305,29	45,64	308,00	<0,001
TG	55	179,11	72,45	156,00	TG	21	343,24	149,57	310,00	<0,001
HDL-c	55	41,87	8,06	41,00	HDL-c	21	32,57	6,93	34,00	<0,001
LDL-c	55	136,91	39,50	134,00	LDL-c	21	171,57	42,31	180,00	<0,001
VLDL-c	55	31,09	12,74	26,00	VLDL-c	21	67,43	37,08	48,00	<0,001
CT/HDL-c	55	5,89	1,68	5,92	CT/HDL-c	21	9,86	3,00	8,87	<0,001
LDLc/HDL-c	55	3,44	1,29	3,46	LDL-c/HDL-c	21	5,49	1,91	5,03	<0,001

(N: número da amostra; MD: média; D.P.: desvio-padrão; MED: mediana); valores de P referem-se às comparações das variáveis numéricas entre os dois subgrupos (teste de Mann-Whitney).

DISCUSSÃO

Os resultados obtidos no presente estudo estão de acordo com algumas das publicações no que se refere à associação entre hipotireoidismo subclínico e dislipidemia ^{16,17,18}. Particularmente, Ineck & Ng (2003)¹⁸ consideram que o HTSC contribui, potencialmente, para promover um perfil lipídico pró-aterogênico, sendo o seu efeito tanto mais evidente quanto mais elevado for o nível de TSH.

Neste grupo de idosas portadoras de HTSC, com um nível médio de TSH igual a 12.41 ± 11.19 mIU/L, encontrou-se um nível médio de CT igual a 257.12 ± 61.22 mg/dl, TG igual a 224.46 ± 123.30 mg/dl, LDL-c igual a 146.49 ± 42.94 mg/dl e HDL-c igual a 39.30 ± 8.78 mg/dl. É evidente a alteração dos níveis lipídicos encontrada nesse grupo de pacientes, tanto no que se refere à hipercolesterolemia, acompanhada da elevação de LDL-colesterol, quanto à hipertrigliceridemia. Convém lembrar que, na seleção das pacientes para essa pesquisa, foram afastadas aquelas que pudessem apresentar dislipidemia secundária a outro estado clínico-metabólico ou associada a um efeito terapêutico.

Por outro lado, os integrantes desse grupo de estudo eram do sexo feminino, com idade igual ou superior a 65 anos, considerando-se que a literatura demonstra claramente uma prevalência maior de HTSC em mulheres e em indivíduos em faixa etária mais avançada ^{9,21}. Entretanto, não se constatou, nessa pesquisa, associação significativa entre a idade e os níveis de TSH ($p = 0.7198$)

O grupo de pacientes estudadas apresentou uma PAS média de 136.97 ± 17.44 mmHg (mínimo: 100 mmHg, máximo: 190 mmHg) e uma PAD média de 87.89 ± 10.87 mmHg (mínimo: 60 mmHg, máximo: 110 mmHg). Em um estudo populacional com 30.728 indivíduos, Asvold et al (2007)²² observaram uma relação linear

positiva entre os níveis de TSH e os valores da PAS e da PAD (2.0 mmHg para cada mIU/L de TSH em homens e 1.8 mmHg para cada mIU/L de TSH em mulheres). Entretanto, no presente estudo não se procedeu à comparação entre os níveis pressóricos dessas pacientes com indivíduos eutireoideos. Por outro lado, não se observou associação entre a pressão arterial e os valores de TSH ($p = 0.1593$ para PAS e $p = 0.5523$ para PAD).

De forma semelhante, precisa ser considerado nessa pesquisa, o valor do IMC (média: 27.52 ± 3.07 kg²/m, mínimo: 20.00 kg²/m, máximo: 34.80 kg²/m) que oscilou de valores abaixo do normal, passando pelos níveis normais até valores compatíveis com sobrepeso e obesidade. Segundo Knudsen et al (2005)²³, valores elevados de TSH estão associados com a maior ocorrência de obesidade. Para esse grupo de estudo, entretanto, não se observou relação significativa entre os níveis de TSH e o valor de IMC ($p = 0.7457$).

Com relação ao nível de anticorpos antitireoideanos, observou-se uma evidente positividade desse valor nesse grupo de mulheres idosas portadores de HTSC (78.95% do total com TPOAb > 35 U/ml), achado que confirma a tireoidite crônica autoimune de Hashimoto como a maior e a principal causa de déficit de função tireoideana^{24,25}.

Só se encontrou relação inversamente significativa entre TSH e HDL-c ($r = -0.22738$, $p = 0.0482$). Anteriormente, Arem e Patsch (1990)¹⁶, ao avaliarem 13 indivíduos portadores de HTSC, submetidos à reposição hormonal com levotiroxina, observaram uma discreta elevação dos níveis de HDL2-c associada à diminuição dos níveis de TSH, o que não se refletiu nos valores de HDL-c e HDL3-c. De qualquer forma, esse

achado do presente estudo reforça a o potencial aterogênico do HTSC, à medida que essa condição clínica se associa à alteração lipídica.

Entretanto, o dado de maior relevância nesse estudo refere-se ao achado de dois perfis clínico-laboratoriais nesse grupo de estudo: o primeiro deles com um valor médio de T4L igual a 1.32 ± 0.24 ng/dl e um valor médio de HDL-c igual a 41.87 ± 8.06 mg/dl. Comparando-se com os achados do segundo perfil de pacientes verifica-se um valor significativamente inferior tanto para T4L (1.20 ± 0.24 ng/dl, $p = 0.045$) como para HDL-c (32.57 ± 6.93 mg/dl, $p < 0.001$). O primeiro perfil se acompanha de menores valores de TSH (11.59 ± 11.50 mUI/L), CT, LDL-c, VLDL-c, TG, CT/HDL-c e LDL-c/HDL-c, enquanto que no segundo todos esses parâmetros laboratoriais apresentam valores médios significativamente maiores (valor médio de TSH igual a 14.58 ± 10.27 mUI/L, $p = 0.005$). Conforme os achados de Ineck e Ng (2003)¹⁸, as pacientes com maiores níveis de TSH foram aquelas que apresentaram um perfil lipídico de maior risco para aterogênese. Entretanto, em relação a esses dois perfis de pacientes, não se observou diferença significativa quanto à idade, medida de PAS, PAD e IMC (respectivamente, $p = 0.645$; 0.906 ; 0.918 ; 0.589).

Dessa forma, constata-se que esse grupo de mulheres idosas, portadoras de HTSC, não apresentou comportamento homogêneo quanto às dosagens de hormônios tireoideanos e tampouco quanto ao perfil lipídico. Aquelas com menores valores de T4L e HDL-c são as que configuram um perfil lipídico pró-aterogênico muito mais evidente, o que se correlaciona com os índices significativamente mais altos expressos pela relação CT/HDL-c (índice de Castelli I) e LDL-c/HDL-c (índice de Castelli II), que nesse estudo se encontram em valores que ultrapassaram três vezes o limite superior da normalidade ^{26,27},

verificando-se que entre as 21 integrantes do subgrupo 2, o risco cardiovascular expresso por esses dois índices é significativamente maior ($p < 0.001$ para os dois) que para as integrantes do subgrupo 1. Embora não se trate de estudo populacional, frente aos achados relatados nesse trabalho e com base em dados da literatura^{16,17,18}, pode-se recomendar reposição com levotiroxina para os indivíduos portadores de HTSC que evoluam com valores progressivamente menores de T4L e HDL-c (ainda que dentro dos níveis de normalidade) e com maiores valores de TSH, CT e LDL-c, pois os mesmos se aproximam de um perfil metabólico mais aterogênico. Pode-se sugerir, também, o monitoramento regular dos níveis de T4L e HDL-c, em vigência do HTSC, pois, além de indicar a possibilidade de evolução para o hipotireoidismo franco, a diminuição do nível desse hormônio, bem como dessa fração do colesterol, ainda que dentro dos parâmetros da normalidade, pode estar relacionada à piora do perfil lipídico em termos de risco para DVA. Por não existir um consenso, esta decisão terapêutica deve ser individualizada, procurando-se normalizar os níveis de TSH com dosagens mais baixas nos idosos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- TUNBRIDGE. W.M. et al. Natural history of autoimmune thyroiditis. **British Medical Journal**, 282:258-262, 1981.
- 2- MARTIN, I.S. & OCAMPO, E. Subclinical Thyroid Disease. **American Journal of Medicine**, 100:217-223, 1996.
- 3- GRIFFIN, G. Screening for subclinical thyroid disease. **J Fam Pract**, 47(4):248-249, 1998.

- 4- HELFAND, M., REDFERN, C.C. Screening for Thyroid Disease: an update. **Ann Intern Med**, 129:144-158, 1998.
- 5- FALKENBERG M. et al. Screening of an elderly female population for hypo-and-hyperthyroidism by use of a thyroid hormone panel. **Acta Med Scand**, 214:361-365;1983.
- 6- CANARIS G.J. et al. The Colorado Thyroid Disease Prevalence Study. **Archives of Internal Medicine**, Vol 160, No 4, 526-534; February 2000.
- 7- HAK J. et al. Subclinical Hypothyroidism Is an Independent Risk Factor for Atherosclerosis and Infarction in Elderly Women: The Rotterdam Study. **Arch Intern Med**, 132: 270-278; 2000.
- 8- BOELAERT K. & FRANKLYN J.A. Thyroid hormone in health and disease. **Journal of Endocrinology**, 187, 1-15; 2005.
- 9- CHU J.W. & CRAPO L.M. The Treatment of Subclinical Hypothyroidism Is Seldom Necessary. **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism** Vol 86, No 10, 4591-4599; 2001.
- 10- WILSON S. et al. Prevalence of Subclinical Thyroid Dysfunction and Its Relation to Socioeconomic Deprivation in the Elderly: A community-Based Cross-Sectional Survey. **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism** Vol 91, No 12, 4809-4816; 2006.
- 11- DIEZ J. & IGLESIAS P. Spontaneous Subclinical Hypothyroidism in Patients Older than 55 Years: An Analysis of Natural Course and Risk Factors for the Development of Overt Thyroid Failure. **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism** Vol 89, No 10, 4890-4897; 2004.
- 12- SURKS M.I. et al. Subclinical Thyroid Disease. **Journal of the American Medical Association, JAMA**, 291: 228-238; 2004
- 13- NANANDA F. et al. Subclinical Thyroid Disease. **Journal of the American Medical Association, JAMA**, 291: 239-243; 2004.

- 14- GULLU S. et al. Effects of levothyroxine treatment on biochemical and hemostasis parameters in patients with hypothyroidism. **European Journal of Endocrinology**, Vol 152, Issue 3, 355-361, 2005.
- 15- HUESTON W. & PEARSON W. Subclinical Hypothyroidism and the Risk of Hypercholesterolemia. **Annals of Family Medicine**, 2:351-355; 2004.
- 16- AREM R. & PATSCH W. Lipoprotein and apolipoprotein levels in subclinical hypothyroidism. Effect of levothyroxine therapy. **Archives of Internal Medicine**, Vol 150, No 10, October 1990.
- 17- CARACCIO N. et al. Lipoprotein Profile in Subclinical Hypothyroidism: Response to Levothyroxine Replacement, a Randomized Placebo-Controlled Study. **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism** Vol 87, No 4, 1533-1538; 2002.
- 18- INECK A.B. & NG T. Effects of Subclinical Hypothyroidism and its Treatment on Serum Lipids. **The Annals of Pharmacotherapy**: Vol 37, No 5, 725-730, 2003.
- 19- IMAIZUMI M. et al. Risk for Ischemic Heart Disease and All-Cause Mortality in Subclinical Hypothyroidism. **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism** Vol 89, No 7, 3365-3370; 2004.
- 20- OWEN P.J.D. et al. Subclinical Hypothyroidism, Arterial Stiffness, and Myocardial Reserve. **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism** Vol 91, No 6, 2126-2132; 2006.
- 21- SAWIN C.T. et al. The aging thyroid. Thyroid deficiency in the Framingham Study. **Archives of Internal Medicine**, Vol 145, No 8; August 1985.
- 22- ASVOLD B.O. et al. Association between Blood Pressure and Serum Thyroid-Stimulating Hormone Concentration Within the Reference Range: A Population-Based Study. **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, Vol 92, No 3, 841-845; 2007.

23- KNUDSEN N. et al. Small Differences in Thyroid Function May Be Important for Body Mass Index and the Occurrence of Obesity in the Population. **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, Vol 90, No 7, 4019-4024; 2005.

24-DANESE, M.D. et al. Effect of thyroxine therapy on serum lipoproteins in patients with mild thyroid failure: a quantitative review of the literature. **J Clin Endocrinol Metab**, 85(9):2993-3001, 2000.

25- ROMALDINI, J.H., BIANCALANA, M.M., FIGUEIREDO, D.I., FARAH, C.S., MATHIAS, P.C. Effect of L-thyroxine administration on antithyroid antibody levels, lipid profile, and thyroid volume in patients with Hashimoto's thyroiditis. **Thyroid**, 6:183-187, 1996.

26- CASTELLI W.P. et al. Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels. The Framingham Study, **Journal of the American Medical Association, JAMA**, 256:2835-8; 1986.

27- CASTELLI W.P. Cholesterol and lipids in the risk of coronary artery disease – the Framingham Heart Study. **Can. J. Cardiol**, 4: 5A-10A, 1988.

10.DISSCUSSÃO

Nas últimas décadas foram desenvolvidas metodologias que permitiram a mensuração das concentrações séricas tanto dos hormônios tireoideanos, quanto do hormônio tireoestimulante, de forma cada vez mais refinada e sensível. Desta forma, a fisiologia da tireóide e as mudanças associadas às desordens tireoideanas têm sido melhor elucidadas. Além disso, algumas disfunções são observadas em pacientes oligo ou assintomáticos, caracterizando-se uma entidade clínica denominada hipotireoidismo subclínico (Martin et al., 1996; Griffin G., 1998; Helfand et al, 1998), ou falência tireoideana mínima, mais comum em mulheres em faixa etária mais avançada e uma incidência que chega até 16% (Tannis et al. 1996; Scheen, 1999; Rivolta et al. 1999)

Essa condição mórbida, por sua vez, adquire particular relevância quando se considera a sua associação com alterações no metabolismo lipídico. Porém a relação da dislipidemia com a falência tireoideana mínima ainda é discutível e por este motivo, no presente estudo decidiu-se por avaliar a relação entre esse tipo de déficit de função tireoideana, a dislipidemia e o provável risco cardiovascular em mulheres acima de 65 anos, pela alta prevalência da doença nesta faixa de idade.

Sabe-se que os hormônios tireoideanos regulam a atividade de algumas enzimas importantes no transporte de lipoproteínas. O colesterol livre intracelular suprime a produção de colesterol endógeno por inibir a enzima hidroximetil glutaril coenzima A redutase (HMGCo-A redutase), uma enzima de síntese do colesterol endógeno. Dessa forma efetua-se um mecanismo celular de *feedback* (Mahley et al. 1998). O hormônio tireoideano estimula a síntese hepática de colesterol por induzir a enzima HMGCo-A redutase, verificando-se

aumento da síntese no hipertireoidismo e diminuição no hipotireoidismo. No entanto, isso não se reflete ao nível sérico, pois a triiodotironina também estimula a degradação de LDL-colesterol (Duntas LH, 2002). Cerca de 3% da tiroxina circulante liga-se às lipoproteínas (92% ao HDL-colesterol e 6% ao LDL-colesterol) e o complexo LDL-colesterol - T4 é reconhecido pelo receptor de LDL-colesterol, constituindo-se em importante mecanismo de entrada desse lipídeo para o meio intracelular (Mahley et al. 1998; Duntas LH, 2002).

O hormônio tireoideano também estimula o receptor de LDL-colesterol, levando a um aumento na taxa metabólica de apolipoproteína-B, sem interferir na sua taxa de síntese (Duntas LH, 2002).

A detecção precoce das alterações no metabolismo lipídico precisa ser considerada quando se pensa em intervenção terapêutica também precoce e conseqüentemente profilática, principalmente em relação à aterosclerose acometendo, particularmente os vasos sanguíneos que respondem pela nutrição do músculo cardíaco e do sistema nervoso central.

Nesse grupo de setenta e seis mulheres com idade igual ou superior a 65 anos, observou-se um valor médio de T4L de 1,28 ng/dl (0,70 - 1,80 ng/dl) e de TSH igual a 12,41 μ UI/ml (0,35 – 5,5 μ UI/ml). Também se obteve como achado relevante uma alteração do nível dos lipídeos sanguíneos que é considerada de risco para o desenvolvimento da doença aterosclerótica. O índice de Castelli 1 apresentou média de 6,99 ($\pm$ 2,76), (valor normal até 4,3), e o índice de Castelli 2 atingiu média de 4,01 ($\pm$ 1,74), (valor normal até 2,9), sendo ambos bem mais elevados que o limite superior de normalidade. Em relação à dosagem específica de cada um dos

lipídeos, o colesterol total atingiu nível médio de 257,12 mg / dl, para triglicérides registrou-se 224,46 mg/dl, para o LDL-colesterol e VLDL-colesterol registrou-se 146,49 mg/dl e 41,13mg/dl, sendo todos acima da normalidade. Por sua vez, para o HDL-colesterol o nível médio obtido foi de 39,30 mg/dl.

Porém, quando se avaliou os dados desse grupo de mulheres idosas portadoras de disfunção tireoideana mínima através da análise de conglomerados, constatou-se a existência de um subgrupo constituído por 55 pessoas que apresentavam valores mais elevados de T4L ($1,32 \pm 0,24$ ng/dl) e HDL-c ($41,87 \pm 8,06$ mg/dl), além de níveis mais baixos para o TSH, CT, TG, LDL-c, VLDL-c e índice de Castelli 1 e 2. Por outro lado, o segundo subgrupo constituído por 21 pacientes apresentou valores mais baixos para T4I ($1,20 \pm 0,24$ ng/dl) e HDL-c ($32,57 \pm 6,93$ mg/dl), ao lado de registro de valores mais altos para os demais parâmetros avaliados. Dessa forma, esse estudo permitiu constatar que no segundo subgrupo, a alteração lipídica encontrava-se bem mais acentuada e o risco de doença aterosclerótica expresso por esse indicador significativamente maior ($p < 0,001$), quando comparado ao primeiro subgrupo.

O estudo permitiu observar uma evidente correlação entre o hipotireoidismo subclínico e a dislipidemia mista secundária, com elevações do colesterol total e suas frações, mais acentuadamente do LDL-c e VLDL-c, assim como do nível de triglicérides, havendo diminuição do HDL-c. A concentração aumentada do nível de TSH mantém uma estreita correspondência com os valores de colesterol total, HDL-c, LDL-c, VLDL-c e triglicérides.

Deve-se, portanto, enfatizar a relevância de um diagnóstico precoce dessa condição conhecida como falência tireoideana mínima, tendo-se em vista a prevenção de doença aterosclerótica. Embora não tenha

sido realizado um estudo populacional, diante das evidências clínicas obtidas, pode-se até mesmo cogitar da possibilidade de instituição de um tratamento hormonal substitutivo (Bemben et al., 1994; Bennett et al., 1997; Baron RB., 1999). Pode-se, ainda, propor o monitoramento regular não apenas da elevação dos níveis de TSH, mas também da redução dos níveis de T4L, considerando-se a perspectiva da evolução dessas pacientes da condição de um déficit tireoideano considerado mínimo para a de um hipotireoidismo sintomático.

Segundo a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (2005), há a sugestão de que o tratamento hormonal do HTSC reduz fatores de risco cardiovascular, entretanto para os pacientes com níveis entre 5 e 10mIU/ml, os benefícios do tratamento ainda são controversos e reservados para aqueles que apresentem bócio ou anticorpo antiperoxidase positivo, ou ambos, por se acreditar que esses pacientes progridem, com mais frequência, para o hipotireoidismo franco.

11.CONCLUSÕES

1. Nesse estudo, as mulheres idosas que apresentavam falência tireoideana mínima tiveram um perfil lipídico pró-aterogênico.
2. Os índices de Castelli 1 e 2 mostraram valores duas a três vezes superiores ao normal nessa população de mulheres idosas hipotireoideas.
3. Foram detectados dois subgrupos distintos nessa amostra, quando se considerou o nível dos hormônios tireoideanos, o perfil lipídico e o risco cardiovascular.
4. O grupo com valores mais baixos para os índices de Castelli 1 e 2, apresentava valores mais altos para T4L e HDL-c, bem com valores mais baixos para TSH, CT, TG, LDL-c e VLDL-c.
5. O grupo com valores mais altos para os índices de Castelli 1 e 2, apresentava valores mais baixos para T4L e HDL-c, bem com valores mais altos para TSH, CT, TG, LDL-c e VLDL-c.
6. Pode-se propor o monitoramento regular da redução do nível de T4L associado à elevação de TSH, em relação aos pacientes que apresentam HTSC.
7. O benefício da reposição hormonal nas mulheres idosas portadoras de HTSC deve ser considerado, até mesmo em função do risco de doença aterosclerótica. Porém, não se deve incorrer no igualmente elevado risco da polifarmácia com suas reconhecidas complicações.

12.REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1-Abrams JJ, Grundy, SM. Cholesterol Metabolism In Hypothyroidism And Hiperthyroidism In Man. J Lipid Res 1981; 22:323-337.
- 2-AdlinV. Subclinical Hypothyroidism: Deciding When To Treat. Am Fam Physician 1998; 57:776-780.
- 3-Alhaus B, Staub J, Ryff-De Lèche A. Ldl/Hdl-Changes In Subclinical Hypothyroidism: Possible Risk Factors For Coronary Heart Disease. Clin Endocrinol 1998; 28:157-163.
- 4-American College of Physicians. Guidelines For Using Serum Cholesterol, High Density Lipoprotein Cholesterol, And Triglyceride Levels As Screening Tests For Preventing Coronary Heart Disease In Adults. Ann Intern Med 1996; 65:124-515.
- 5-Arem R, Patsch W. Apolipoprotein Levels In Subclinical Hypothyroidism. Arch Int Med 1990a; 150:2097-2100.
- 6- Arem R, Patsch W. Lipoprotein And Apolipoprotein Levels In Subclinical Hypothyroidism. Effect Of Levothyroxine Therapy. Arch Int Med 1990b; Vol 150, No 10.
- 7-Arem R, Escalante D. Subclinical Hypothyroidism: Epidemiology, Diagnosis, And Significance. Adv Intern Med 1996; 41:213-250.
- 8-Arq Bras Cardiol Consenso Brasileiro Sobre Dislipidemias 2001; Vol 77, Suplemento III.
- 9- Arq Bras Cardiol 2007; Vol 88, suplemento I.
- 10-Arq Bras Endocrinol Metab. Consenso Brasileiro Sobre Dislipidemias 1999; Vol 43 No 4 São Paulo.
- 11- Asvold BO. Association between Blood Pressure and Serum Thyroid-Stimulating Hormone Concentration Within the Reference Range: A Population-Based Study. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2007; Vol 92, No 3, 841-845;.

- 12-Azizi MAA, Araujo UCM, Katter AF, Silveira HJ, Azizi PCA. Atheroma's Plaque Formation. Rev. SBACV-RJ 2003; 2:p65
- 13-Ball MJ, Griffiths D, Thorogood M. Asymptomatic hypothyroidism and hypercholesterolaemia. J R Soc Med 1991; 84:527-529.
- 14-Baron RB. Lipid Abnormalities. Current Medical Diagnosis & Treatment 1999; 28:1161-1173.
- 15-Bemben DA, Hamm R.M, Morgan L. Thyroid Disease In The Elderly. Part 2. Predictability Of Subclinical Hypothyroidism. J Fam Pract 1994; 38:583-588.
- 16-Bennett JC, Plum F. Cecil Tratado De Medicina Interna. 20a.Ed. Rio De Janeiro : Guanabara Koogan, 1997; Cap.173:1199-1210.
- 17-Bindels AJ, Westendorp RG, Frolich M., Seidell JC, Blokstra A, Smelt AH. The Prevalence Of Subclinical Hypothyroidism At Different Total Plasma Cholesterol Levels In Middle Aged Men And Women: A Need For Case-Finding? Clin Endocrinol (Oxf) 1999; 50:217-220.
- 18-Boelaert K, Franklyn JA. Thyroid Hormone In Health And Disease. Journal Of Endocrinology 2005; 187, 1-15.
- 19-Borgner U, Arnts HR, Peters H, Schleusener H. Subclinical Hypothyroidism And Hyperlipoproteinaemia: Indiscriminate L-Thyroxine Treatment Not Justified. Acta Endocrinol 1993; 128:202-206.
- 20-Braverman LE, Utiger RD. The Thyroid: A Fundamental And Clinical Text. 6a.Ed. Philadelphia : Jb Lippincot, 1991.
- 21-Brochmann H, Bjoro, T, Gaader P.I. A Randomized Study In A Noruegian Rural Community (Naeroy). Acta Endocrinol (Copenhagen) 1998; 117:7-12.
- 22-Brown CA, Hennessey JV. Clinical Significance Of Mildly Elevated Thyrotropin Levels With Normal Thyroxine Levels. South Med J 1989; 82:681-685.

- 23-Bruckert E, Gennes JL, Dairou F, Turpin G. Fréquence Des Hypothyroïdies Dans Une Population De Sujets Hyperlipidémiques. La Presse Médicale 1993; 22:57-60.
- 24-Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor GM, Ridgway EC. The Colorado Thyroid Disease Prevalence Study. Arch Int Med 2000; Vol 160, No 4:526-534.
- 25-Caraccio N, et al. Lipoprotein Profile In Subclinical Hypothyroidism: Response To Levothyroxine Replacement, A Randomized Placebo-Controlled Study. Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism 2002; Vol 87, No 4:1533-1538.
- 26-Caron P, Calaze C, Parra H. Decreased Cholesterol In Subclinical Hypothyroidism: The Effect Of L-Thyroxine Therapy. Clin Endocrinol 1990; 33:519-523.
- 27-Castelli WP, et al. Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels. The Framingham Study, Journal of the American Medical Association, JAMA 1986; 256:2835-8.
- 28-Castelli WP. Cholesterol and lipids in the risk of coronary artery disease – the Framingham Heart Study. Can J Cardiol 1988; 4: 5A-10A.
- 29-Chu JW, Crapo LM. The Treatment Of Subclinical Hypothyroidism Is Seldom Necessary. Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism 2001; Vol 86, No 10: 4591-4599.
- 30-Cooper DS, Halpern R, Wood LC. L-Thyroxine Therapy In Subclinical Hypothyroidism. Ann Intern Med 1984; 101:18-24.
- 31-Cushing G.W. Subclinical Hypothyroidism. Understanding Is The Key To Decision Make. Postgrad Med 1993; 94:95-97.
- 32-Danese MD, Powe NR, Sawin CT, Landenson PW. Screening For Mild Thyroid Failure At The Periodic Health Examination: A Decision And Cost-Effectiveness Analysis. Jama 1996; 276:285-292.

- 33-Danese MD, et al. Effect Of Thyroxine Therapy On Serum Lipoproteins In Patients With Mild Thyroid Failure: A Quantitative Review Of The Literature. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(9):2993-3001.
- 34-Dean JW, Fowler PB. Exaggerated Responsivness To Thyrotropin Releasing Hormone: A Risk Factor In Women with Coronary Artery Disease. *Br Med J* 1985; 290:1555-1561.
- 35-Debruin T, Van Barlinger H, Van Linden-Sibenius M. Lipoprotein (A) And Apolipoprotein (B); Plasma Concentration In Hypothyroid, Euthyroid, And Hyperthyroid Subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76:121-126.
- 36-Diekman T, Lansberg PJ, Kastelein JJP, Wiersinga W.M. Prevalence And Correction Of Hypothyroidism In A Large Cohort Of Patients Referred For Dyslipidemia. *Arch Int Med* 1995; 155:1490-1495.
- 37-Diez J, Iglesias P. Spontaneous Subclinical Hypothyroidism In Patients Older Than 55 Years: An Analysis Of Natural Course And Risk Factors For The Development Of Overt Thyroid Failure. *Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2004;Vol 89, No 10: 4890-4897.
- 38-Duntas LH. Thyroid disease and lipidis. *Thyroid* 2002;12:287-93.
- 39-Falkenberg M, et al. Screening Of An Elderly Female Population For Hypo-And-Hyperthyroidism By Use Of A Thyroid Hormone Panel. *Acta Med Scand* 1983; 214:361-365.
- 40- Gharib H., R. Michael Tuttle, H. Jack Baskin, Lisa H. Fish, Peter A. Singer, Michael T. McDermott. Subclinical Thyroid Dysfunction: A Joint Statement on Management from the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Thyroid Association and The Endocrine Society, *Thyroid* 2005; Vol 15, Number 1.

- 41-Goldeberg-Maitland M, Frishman, WH. Thyroid Hormone And Cardiovascular Disease. *Am Heart J* 1998; 135:187-196.
- 42-Griffin G. Screening For Subclinical Thyroid Disease. *J Fam Pract* 1998; 47(4):248-249.
- 43-Gullu S, et al. Effects Of Levothyroxine Treatment On Biochemical And Hemostasis Parameters In Patients With Hypothyroidism. *European Journal Of Endocrinology* 2005; Vol 152, Issue 3: 355-361.
- 44-Hak J, et al. Subclinical Hypothyroidism Is An Independent Risk Factor For Atherosclerosis And Infarction In Elderly Women: The Rotterdam Study. *Arch Intern Med* 2000; 132: 270-278.
- 45-Havel RJ, Rapaport E. Management Of Primary Hyperlipidemia. *N Engl J Med*, 1995; 332:1941.
- 46-Helfand M, Crapol M. Screening Of Thyroid Disease. *Ann Intern Med* 1990; 112:840-849.
- 47-Helfand M, Redfern CC. Screening For Thyroid Disease: An Update. *Ann Intern Med* 1998; 129:144-158.
- 48-Hintze G, Burgardt U, Baumert J. Prevalence Of Thyroid Dysfunction In Elderly Subjects From The General Population In An Iodine Deficiency Area. *Aging (Milano)* 1991; 3:325-331.
- 49-Hueston W, Pearson W. Subclinical Hypothyroidism And The Risk Of Hypercholesterolemia. *Annals Of Family Medicine* 2004; 2:351-355.
- 50-Imaizumi M, et al. Risk For Ischemic Heart Disease And All-Cause Mortality In Subclinical Hypothyroidism. *Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2004; Vol 89, No 7: 3365-3370.
- 51-Ineck AB, Ng T. Effects Of Subclinical Hypothyroidism And Its Treatment On Serum Lipids. *The Annals Of Pharmacotherapy* 2003; Vol 37, No 5: 725-730.

- 52-Jaeschke R, Guyatt G, Gerstein H, Patterson C. Does Treatment With L-Thyroxine Influence Health Status In Middle-Aged And Older Adults With Subclinical Hypothyroidism? J Gen Intern Med 1996; 11:744-749.
- 53-Kahaly GJ. Cardiovascular And Atherogenic Aspects Of Subclinical Hypothyroidism. Thyroid 2000; 10:665-679.
- 54-Kannel WB. Lipids, Diabetes, And Coronary Heart Disease: Insight From The Framingham Study. Am Heart J 1985; 110:1100-1107.
- 55-Klein M, Pascal V, Aubert V. Coeur Et Thyroïde Ann Endocrinol 1995; 6:473-486.
- 56- Knudsen N. Small Differences In Thyroid Function May Be Important For Body Mass Index And The Occurrence Of Obesity In The Population. Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2005; Vol 90, No 7, 4019-4024.
- 57-Kung AW, Pang RW, Janus ED. Elevated Serum Lipoprotein In Subclinical Hypothyroidism. Clin Endocrinol (Oxf)1995; 43(4):445-449.
- 58-Larsen PR, Davies TF, Hay ID. The Thyroid Gland. William's Textbook Of Endocrinology 1998; 9a Ed. New York : W.B Saunders; P.389-516.
- 59-Law MR, Wald NJ, Thompson SG. By How Much And How Quickly Does Reduction In Serum Cholesterol Lower Risk Of Ischaemic Heart Disease? Br Med J 1994; 308:367-373.
- 60-Leclerc J, et al. La Thyroïde: De La Physiologie Cellulaire Aux Dysfonctions, Des Concepts À La Pratique Clinique 1992; Paris : Editions Expansion Scientifique Française.
- 61-Levine G.N, Keaney Jr JF, Vita JA. Cholesterol Reduction In Cardiovascular Disease: Clinical Benefits And Possible Mechanisms. N Engl J Med 1995; 332:512.

- 62- Mahley RW, Weisgraber KH, Farese Jr RV. Disorders of lipid metabolism. In: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg MD, Larsen PR (eds). Williams Textbook of Endocrinology. 9th ed. Philadelphia: W.B. Saunders 1998:1099-119.
- 63-Manciet G, Dartigues JF, Decamps A. The Paquid Survey And Correlates Of Subclinical Hypothyroidism In Elderly Community Residents In The Southwest Of France. Age Ageing 1995; 24:235-241.
- 64-Martin IS, Ocampo E. Subclinical Thyroid Disease. Am J Med 1996; 100:217-223.
- 65-Martinez-Triguero ML, Hernandez-Mijares A, Nguyen Tu-T. Effect Of Thyroid Hormone Replacement On Lipoprotein(A), Lipids, And Apolipoproteins In Subjects With Hypothyroidism. Mayo Clin Proc 1998; 73:837-841.
- 66-Michalopoulou G, Alevizaki M, Piperlingos G. High Serum Cholesterol Levels In Persons With "High Normal" TSH Levels: Should One Extend The Definition Of Subclinical Hypothyroidism? Eur J Endocrinol 1998; 138(2):141-145.
- 67-Miura S, Iitaka M, Yoshimura H. Disturbed Lipid Metabolism In Patients With Subclinical Hypothyroidism: Effect Of L-Thyroxine Therapy. Int Med 1994; 33:413-417.
- 68-Muller, G.M., Levitt, N.S., Louw, S.J. Thyroid Dysfunction In The Elderly. S Afr Med J 1997;87:1119-1123.
- 69-Nananda F. Et Al. Subclinical Thyroid Disease. Jama 2004; 291: 239-243.
- 70-Novazzi, J.P., Fonseca, F.A., Martinez, T.L.R. Orientação Medicamentosa Nas Dislipidemias. Rev Bras Med Abril 1998; V.55, Edição Especial.

- 71-O'Brien, T., Katz, K., Hodge, D. The Effect Of The Treatment Of Hypothyroidism And Hyperthyroidism On Plasma Lipids And Apolipoproteins. Clin Endocrinol 1997; 46:16-20.
- 72-Okamura, K., Nakashima, T., Ueda, K. Thyroid Disorders In The General Population Of Hisayama Japan, With Special Reference To Prevalence And Sex Differences. Int J Epidemiol 1987; 16:545-549.
- 73-Owen P.J.D. Et Al. Subclinical Hypothyroidism, Arterial Stiffness, And Myocardial Reserve. Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism 2006; Vol 91, No 6: 2126-2132.
- 74-Perk, M., O'neil, B.J. The Effect Of Thyroid Hormone Therapy On Angiographic Coronary Artery Disease Progression. Can J Cardiol, 1997; 13:273-276.
- 75-Rivolta, G., Cerutti, R., Miano, G. Prevalence Of Subclinical Hypothyroidism In A Population Living In The Milan Metropolitan Area. L'endocrinol Invest, 1999; 22(9):693-697.
- 76-Romaldini, J.H., Biancalana, M.M., Figueiredo, D.I., Farah, C.S., Mathias, P.C. Effect Of L-Thyroxine Administration On Antithyroid Antibody Levels, Lipid Profile, And Thyroid Volume In Patients With Hashimoto's Thyroiditis. Thyroid 1996; 6:183-187.
- 77-Romaldini, JH, Sgarbi, JA, Farah, CS. Subclinical thyroid disease: subclinical hypothyroidism and hyperthyroidism. Arq Bras Endocrinol Metab 2004; vol 48, no 1.
- 78-Rosenthal, M.J., Hunt, W.C72-Schaaf, L., Pohl, T., Schmidt, R. Screening For Thyroid Disorders In A Working Population. Clin Investig 1993; 71:126-131.
- 79- Sawin CT. et al. The aging thyroid. Thyroid deficiency in the Framingham Study. Archives of Internal Medicine, 1985; Vol 145, No 8.
- 80-Schaaf, L, Pohl, T, Schmidt, R. Screening For Thyroid Disorders In A Working Population. Clin Investig 1993; 71:126-131.

- 81-Scheen, A.J. Le Traitement Des Hyperlipidémies. Rev Med Liege 1996; 47:169-184.
- 82-Scheen, AJ. Comment J'explore Un Sujet Adulte Suspect D'hypothyroidie. Rev Med Liege 1999; 51:376-378.
- 83-Sociedade Brasileira de Cardiologia. Consenso Brasileiro Sobre Dislipidemias: avaliação, detecção e tratamento. Arq Bras Cardiol, 1996; 67(2):109-128.
- 84-Sociedade Brasileira de Cardiologia. Consenso Brasileiro Sobre Dislipidemias: avaliação, detecção e tratamento Arq Bras Cardiol 2001; Vol 77, Suplemento III.
- 85-Sociedade Brasileira de Cardiologia. Consenso Brasileiro Sobre Dislipidemias: avaliação, detecção e tratamento. Arq Bras Cardiol 2007; Vol 88, suplemento I.
- 86-Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. Hipotireoidismo. Projeto Diretrizes / AMB & CFM. 2005, pp: 1-10.
- 87-Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. Consenso Brasileiro Sobre Dislipidemias. Arq Bras Endocrinol Metab. 1999; Vol 43 No 4 São Paulo.
- 88-Spandrio, S, Sleiman, I, Sacchini, T. Lipoprotein(A) In Thyroid Dysfunction Before And After Treatment. Horm Metab Res 1993; 25:586-589.
- 89-Stamler, J, et al. Diabetes, Other Risk Factors, And 12 Yr Cardiovascular Mortality For Men Screened In The Multiple Risk Factor Intervention Trial. Diabetes Care 1993; 16:434-444.
- 90-Staub, JJ, Althaus, BU, Engler, H. Spectrum Of Subclinical And Overt Hypothyroidism: Effect On Thyrotropin, Prolactin And Thyroid Reserve, And Metabolic Impact On Peripheral Target Tissues. Am J Med 1992; 92:631-642.

- 91-Steinberg, AD. Myxedema And Coronary Artery Disease: A Comparative Autopsy Study. *Ann Intern Med* 1968; 68:338-344.
- 92-Surks, MI, Ocampo, E. Subclinical Thyroid Disease. *Am J Med* 1996; 100:217-223.
- 93-Surks MI et al. Subclinical Thyroid Disease. *Journal Of The American Medical Association, Jama* 2004; 291: 228-238.
- 94-Tannis, BC, Westendorp, RGI, Smelt, AHM. Effect Of Thyroid Substitution On Hypercholesterolaemia In Patients With Subclinical Hypothyroidism: A Reanalysis Of Intervention Studies. *Clin Endocrinol* 1996; 44:643-649.
- 95-Tunbridge, WMG, Brewis, M, French, JM. Natural History Of Autoimmune Thiroiditis. *British Medical Journal* 1981;282:258-262.
- 96-Tunbridge, WMG, Evered, DC, Hall, R. The Spectrum Of Thyroid Disease In A Community: The Whickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997;7:481-493.
- 97- U.S. Preventive Service Task Force. Guide To Clinical Preventive Services: Report Of The U.S. Preventive Services Task Force 1996;2nd Ed. Baltimore : Williams & Wilkins.
- 98-US Preventive Services Task Force Guide To Clinical Preventive Services 2002; 3rd Ed. Agency For Healthcare Research And Quality, Rockville, Md.
- 99-US Preventive Services Task Force Screening For Thyroid Disease: Recommendation Statement. *Ann Intern Med* 2004; 140:125–127.
- 100-Vanderpump, MP, Tunbridge WM, French JM. The Incidence Of Thyroid Disorders In The Community: A Twenty-Year Follow-Up Of The Whickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 43:55-68.

101-Wilson, J.D., Foster, D.W. Williams: Textbook Of Endocrinology 1998; 9a Ed. New York : W. B. Saunders.

102-Wilson S. et al. Prevalence Of Subclinical Thyroid Dysfunction And Its Relation To Socioeconomic Deprivation In The Elderly: A Community-Based Cross-Sectional Survey. Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism 2006; Vol 91, No 12: 4809-4816.

13.ANEXO 1

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Eu _____ RG _____ ou meu representante legal _____ RG _____

Declaro concordar em participar da pesquisa de mestrado do Dr. José Carlos Bellini Peterson sobre Estudo do Perfil Lipídico em Mulheres Gerontes, portadoras de Hipotireoidismo Subclínico, sabendo que para tal trabalho ser executado, será colhida uma amostra de meu sangue. Tenho conhecimento que este exame é usado há vários anos e que o risco é menor que o mínimo* (Resolução 196/96), não havendo métodos agressivos que coloquem em risco minha saúde física ou mental. Tenho esclarecimento que receberei informações sobre os resultados dos exames, do sigilo destes, e que caso eu não queira continuar, poderei sair da pesquisa em qualquer momento, sem prejuízo para a minha saúde. Estou ciente que os dados deste trabalho serão mantidos em segredo. Declaro que tenho o direito de ser avisado sobre qualquer alteração no curso do projeto e que não serei prejudicado caso desista da pesquisa na condução do tratamento a minha saúde.

Campinas, ____ de _____ de _____

Ass do Examinador

Ass. Paciente ou Responsável