

Mariana Martins França

**AVALIAÇÃO DA ESPESSURA ÍNTIMA-MÉDIA DE CARÓTIDAS EM
PACIENTES COM HIPOTIREOIDISMO SUBCLÍNICO, COM E SEM
SÍNDROME METABÓLICA.**

Dissertação, apresentada ao Programa de Pós-Graduação em “Fisiopatologia em Clínica Médica” da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, para obtenção do título de Mestre.

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Gláucia M. F.S. Mazeto

Co-orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Célia Regina Nogueira

Botucatu
2013

Mariana Martins França

**AVALIAÇÃO DA ESPESSURA ÍNTIMA-MÉDIA DE CARÓTIDAS EM
PACIENTES COM HIPOTIREOIDISMO SUBCLÍNICO, COM E SEM
SÍNDROME METABÓLICA.**

Dissertação, apresentada ao Programa de Pós-Graduação em “Fisiopatologia em Clínica Médica” da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, para obtenção do título de Mestre.

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Gláucia M. F.S. Mazeto

Co-orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Célia Regina Nogueira

Colaborador: Prof. Dr. João Carlos Hueb

Botucatu
2013

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: **ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE**

França, Mariana Martins.

Avaliação da espessura íntima-média de carótidas em pacientes com
hipotireoidismo subclínico, com e sem síndrome metabólica / Mariana Martins
França - Botucatu, 2013.

Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual Paulista, Faculdade de
Medicina de Botucatu

Orientador: Gláucia M. F. S. Mazeto

Coorientador: Célia Regina Nogueira

Capes: 40101061

1. Sistema cardiovascular – Doenças. 2. Artéria carótida - Imagem.
3. Ultra-sonografia. 4. Hipotireoidismo. 5. Síndrome Metabólica.

Palavras-chave: Cardiovascular; Hipotireoidismo Subclínico; Síndrome
Metabólica; Ultra-sonografia de carótidas.

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a Deus por me iluminar e me guiar pelos melhores caminhos.

Aos meus pais, Luiz Valter F. França e Isabel Gomes Martins pelo apoio, incentivo, devoção e amor. Obrigada pelos ensinamentos essenciais da vida.

A minha irmã, Marília Martins França, pela amizade infinita, amor, carinho e conselhos.

Ao meu marido, Gregório Lima de Souza, pela dedicação, amor, cumplicidade, incentivo em todos os momentos e por tornar meus dias mais felizes.

Amo muito vocês!

AGRADECIMENTOS

A Deus por me amparar nas dificuldades, mostrar os caminho nos momentos incertos e me suprir em todas as minhas necessidades.

À Professora Glaucia M.F.S. Mazeto, minha orientadora e meu exemplo profissional, pelas horas dedicadas aos ensinamentos práticos e teóricos, discussão sobre nosso trabalho e pela oportunidade concedida em realizar esta pesquisa. Também agradeço a compreensão em minhas decisões profissionais e a grande competência em conduzir esta dissertação.

À Professora Célia Regina Nogueira, pelos ensinamentos, incentivo a pesquisa e disponibilidade na co-orientação desta dissertação. Agradeço também pela ideia inicial deste projeto.

Ao professor João Carlos Hueb, colaborador deste trabalho, pelas avaliações ultrassonográficas , enriquecendo-o na coleta de dados e informações para a elaboração do projeto.

Às professoras Vania Nunes e Adriana Mendes, que contribuíram durante o desenvolvimento da dissertação e com importantes sugestões na prova de qualificação. Obrigada também pelo incentivo, apoio e amizade.

Ao meu pai, Luiz Valter F. França, e, em especial minha mãe, Isabel Gomes Martins, pelo imenso apoio, amor e incentivo ao crescimento pessoal e profissional.

À minha irmã, Marília Martins França, pelo carinho, força e amizade em todos os momentos.

Ao meu marido, Gregório Lima de Souza, por ser meu alicerce, sempre me dando apoio, incentivo e segurança. Fez-me superar momentos desanimadores, confortando-me com sábios conselhos e seu amor. Muito obrigada por tudo! Estar com você foi fundamental para esta conquista...

Aos médicos contratados da endocrinologia, Fabrício Galan, Bibiana Colenci e Fernanda Bolfi, pela colaboração e ajuda na coleta de dados.

A todos residentes da clínica médica geral e, em especial, os da endocrinologia que contribuíram para minha coleta de dados.

A todas nutricionistas que trabalham ou trabalharam conosco na endocrinologia e contribuíram para minha coleta de dados.

Ao professor Carlos Roberto Padovani pelo inestimável auxílio com o delineamento e análise estatística do presente estudo.

A seção de pós-graduação pela ajuda, paciência e orientação em relação aos documentos necessários durante este período.

Aos funcionários da secretaria do Departamento de Clínica Médica, Elisângela Aparecida da Silva, Renato Borges Pereira e Bruno José Fajoli, pelo auxílio logístico.

À secretaria do Programa de Pós-graduação em “Fisiopatologia em Clínica Médica”, pelo apoio, orientações e organização desse programa.

Ao Comitê de Ética e Pesquisa- CEP pelo atendimento e contribuição para realização desta pesquisa.

Aos amigos, Mariana Moraes Contti, Fábio da Silva Yamashiro e Lidiania Talon Chiaverini, que contribuíram para realização desta dissertação com informações e coleta de casos.

Aos pacientes e doadores voluntários de sangue pela colaboração e aceitação na participação desta pesquisa.

Meus sinceros agradecimentos.

ÍNDICE

ABREVIATURAS	13
LISTA DE FIGURAS.....	16
LISTA DE QUADROS.....	18
LISTA DE TABELAS.....	20
RESUMO.....	22
SUMMARY.....	25
1. INTRODUÇÃO.....	28
1.1 Hipotireoidismo subclínico.....	29
1.2 Hipotireoidismo subclínico e Risco Cardiovascular.....	31
1.3 Síndrome metabólica e Risco Cardiovascular.....	32
1.4 Espessura Íntima-média das carótidas.....	32
1.4.1 Associação com risco cardiovascular.....	32
1.4.2 Na Síndrome Metabólica.....	33
1.4.3 No Hipotireoidismo Subclínico.....	34
2. HIPÓTESE	35
3. JUSTIFICATIVA.....	37
4. OBJETIVO.....	40
4.1. Objetivo geral.....	41
4.2. Objetivos específicos.....	41
5. CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	42
5.1. Casuística.....	42

5.1.1. Critérios de inclusão.....	44
5.1.2. Critérios de exclusão.....	44
5.2. Delineamento.....	44
5.3. Variáveis analisadas.....	45
5.3.1.Dados comportamentais.....	45
5.3.2.Dados antropométricos e medida da pressão arterial.....	46
5.3.2.1. Mensuração do peso e estatura e cálculo do IMC.....	46
5.3.2.2. Mensuração da circunferência abdominal.....	47
5.3.2.3. Medida da pressão arterial.....	47
5.3.3. Exames bioquímicos e hormonais.....	48
5.3.4. Ultrassonografia das Carótidas.....	49
5.4. Critérios utilizados para diagnóstico de Hipotireoidismo Subclínico.....	50
5.5. Critérios diagnósticos utilizados para definição de Síndrome Metabólica.....	50
5.6. Análise estatística.....	52
 6. RESULTADOS.....	 53
 7. DISCUSSÃO.....	 63
 8. CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	 72
 9. REFERÊNCIAS.....	 74
 10. ANEXOS.....	 87
10.1. Protocolo CEP.....	88
10.2. Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).....	89
10.3. Ficha de avaliação.....	90
10.4. Medida da espessura íntima-média das carótidas (EIM) em indivíduos com Hipotireoidismo Subclínico ou Eutireoidismo, de acordo com a presença ou ausência de Síndrome Metabólica.....	93

Abreviaturas

Anti-Tg- Anticorpos antitiroglobulina
Anti-TPO- Anticorpos antitireoperoxidase
apoB- Apoproteína B
CA- Circunferência abdominal
cm- Centímetro
CT- Colesterol total
CV – Cardiovascular
DCV- Doença cardiovascular
DM- Diabete Mellitus
EIM- Espessura íntima-média
EUT- Eutireoidismo sem síndrome metabólica
EUTSM- Eutireoidismo com síndrome metabólica
FMB- Faculdade de Medicina de Botucatu
g- Grama
GJA- Glicemia de Jejum alterada
HC- Hipotireoidismo clínico
HSC- Hipotireoidismo sem síndrome metabólica
HSCSM- Hipotireoidismo com síndrome metabólica
HDL-C- Lipoproteínas de Alta Densidade
HOMA-IR- Índice de resistência insulínica
IAM- Infarto agudo do miocárdio
IDF- Federação Internacional de Diabetes
IMC- Índice de massa corpórea
Kg- Quilograma
Kg/m²- Quilograma por metro quadrado

LDL-C- Lipoproteínas de Baixa Densidade

Lpa - Lipoproteína (a)

L-T4- Levotiroxina

m- Metro

mg/dL- Miligrama por decilitro

mmHg- Milímetro de mercúrio

PA- Pressão arterial

PAS - Pressão arterial sistólica

PAD- Pressão arterial diastólica

PAAF- Punção aspirativa por agulha fina

SM- Síndrome Metabólica

TCLE- Termo de consentimento livre e esclarecido

TSH- Hormônio estimulante da tireóide

T4- Tiroxina

T3- Triiodotironina

T4L -T4 livre

T3L - T3 livre

US- Ultrassonografia

Lista de Figuras

Figura 1. Exemplo da medição EIM média e EIM máxima.....	50
Figura 2. Medida da espessura íntima-média das carótidas (EIM) máxima em indivíduos com Hipotireoidismo Subclínico ou Eutireoidismo, de acordo com a presença ou ausência de Síndrome Metabólica.....	60
Figura 3. Medida da espessura íntima-média das carótidas (EIM) média em indivíduos com Hipotireoidismo Subclínico ou Eutireoidismo, de acordo com a presença ou ausência de Síndrome Metabólica.....	61

Lista de Quadros

Quadro 1. Classificação da obesidade segundo a Organização Mundial de Saúde.....	47
Quadro 2. Metodologia e valores de referência de exames bioquímicos e hormonais avaliados.....	48
Quadro3. Critérios diagnósticos para síndrome metabólica, segundo a Federação Internacional de Diabetes (IDF; 2004).....	51

Lista de Tabelas

Tabela 1. Distribuição da frequência de características clínicas e comportamentais de pacientes com e sem hipotireoidismo subclínico, com e sem síndrome metabólica.....54

Tabela 2. Parâmetros clínicos quantitativos em indivíduos com Hipotireoidismo Subclínico ou Eutireoidismo, de acordo com a presença ou ausência de Síndrome Metabólica.....55

Tabela 3. Parâmetros laboratoriais, em indivíduos com Hipotireoidismo Subclínico ou Eutireoidismo, de acordo com a presença ou ausência de Síndrome Metabólica.....58

Tabela 4 (anexo 4) Medida da espessura íntima-média das carótidas (EIM)* em indivíduos com Hipotireoidismo Subclínico ou Eutireoidismo, de acordo com a presença ou ausência de Síndrome Metabólica.....93

Tabela 5. Medidas de associação de (Coeficiente de Correlação de Pearson) entre a espessura íntima-média (EIM) de carótidas e concentrações séricas de hormônios tireoidianos e variáveis clínico-laboratoriais relacionadas ao diagnóstico de Síndrome Metabólica.....62

RESUMO

RESUMO

Introdução: A síndrome metabólica (SM) engloba um conjunto de alterações metabólicas que predis põem ao maior risco para as doenças cardiovasculares (DCV). Recentemente, alguns estudos têm relatado a associação entre hipotireoidismo subclínico e aumento deste risco. A medida da espessura íntima-média das carótidas (EIM), por ultrassonografia (US), é capaz de detectar alterações iniciais da aterosclerose, podendo prever o risco de doença aterosclerótica subclínica.

Objetivos: O objetivo deste estudo é avaliar a medida da EIM, nos pacientes com hipotireoidismo subclínico, correlacionado-a com a função tireoidiana e com marcadores clínicos e laboratoriais para a SM.

Casuística e Métodos: Foram selecionados 32 pacientes com hipotireoidismo subclínico que foram subdivididos em dois grupos: hipotireoidismo subclínico com SM (HSCSM) e hipotireoidismo subclínico sem SM (HSC), segundo os critérios da Federação Internacional de Diabetes (IDF). Houve um grupo controle de pacientes eutireoidianos (n=31) que também foram subdivididos quanto à presença (EUTSM) ou não de SM (EUT). Os grupos foram comparados quanto a parâmetros clínicos e comportamentais (idade, sexo, tabagismo, grau de atividade física, histórico de eventos cardiovasculares e de doenças tireoidianas prévias), parâmetros laboratoriais (glicemia de jejum, função tireoidiana, perfil lipídico) e à diferença nas medidas da EIM. Para análise estatística foram utilizados os testes de Goodman, complementado com o teste de comparações múltiplas de TuKey, e de Comparações Múltiplas de Dunn. Para análise de algumas variáveis quantitativas, clínicas e laboratoriais, foram realizadas também Medidas de Associações Múltiplas (teste de Correlação Linear de Pearson), a fim de verificar correlação com a EIM Média e Máxima. O nível de significância adotado foi de 5%.

Resultados: As medidas das EIM Média e Máxima (média±desvio padrão) foram maiores no grupo dos pacientes com HSCSM comparado ao grupo HSC [$0,59\pm0,10\text{mm}$ vs. $0,73\pm0,19$ ($p<0,05$) e $0,69\pm0,15\text{mm}$ vs. $0,86\pm0,21$ ($p<0,05$), respectivamente]. Comparando-se os grupos com SM, o grupo HSCSM apresentou maior EIM máxima do que o grupo EUTSM ($0,86\pm0,21\text{mm}$ vs. $0,74\pm0,17$, $p<0,05$). Não houve diferença quanto a EIM Média e Máxima dos grupos eutireoidianos com e sem SM. Na análise de associações, foi evidenciada correlação com significância estatística entre: o índice de massa corporal (IMC) e a EIM Máxima ($0,258$; $p<0,05$); a pressão arterial sistólica (PAS) e a EIM média ($0,292$; $p<0,05$); e os triglicerídeos e a EIM Média ($0,250$; $p<0,05$). Uma forte correlação foi evidenciada entre a glicemia de jejum e EIM Média ($0,580$; $p<0,01$) e Máxima ($0,621$; $p<0,01$). As demais variáveis não se apresentaram

como possíveis fatores de risco independentes para as medidas da EIM. Não houve diferença estatística entre os grupos em relação ao sexo, idade, tabagismo, prática de atividade física, etilismo e eventos cardiovasculares.

Conclusão: Neste grupo de pacientes, o grupo HSCSM apresentou maiores EIM Média e Máxima do que HSC. A EIM Máxima também foi maior no grupo HSCSM do que no grupo EUTSM. Glicemia de jejum, PAS, IMC e triglicerídeos se correlacionaram positivamente com a EIM.

SUMMARY

SUMMARY

Introduction: The metabolic syndrome (MS) encompasses a set of metabolic abnormalities that predispose to increased risk for cardiovascular disease (CVD). Recently, some studies have reported an association between subclinical hypothyroidism and increase this risk. The measurement of carotid intima-media thickness (IMT), as assessed by ultrasonography (US), is capable of detecting early changes of atherosclerosis and can predict the risk of subclinical atherosclerosis.

Objectives: The aim of this study were to determine carotid IMT in patients with subclinical hypothyroidism and association with thyroid function and clinical and laboratory markers for MS.

Subjects and methods: We selected 32 patients with subclinical hypothyroidism who were divided in two groups: subclinical hypothyroidism with MS (SHMS) and subclinical hypothyroidism without MS (SH), according to the criteria of the International Diabetes Federation (IDF). There was a control group of euthyroid patients ($n = 31$) who were also divided on the presence (EUTMS) or not SM (EUT). The groups were compared regarding clinical and behavioral parameters (age, sex, smoking, physical activity, history of cardiovascular events and previous thyroid diseases), laboratory parameters (fasting glucose, thyroid function, lipid profile) and the difference in mean carotid IMT. Statistical analyses were performed by Goodma test, complemented by the multiple comparison test of Tukey Multiple Comparisons and Dunn. For analysis of some quantitative variables, clinical and laboratory measures were also undertaken Multiple Associations (Linear correlation test of Pearson), to verify correlation with IMT Average and Maximum. The level of significance was set at 5%.

Results: Mean and maximum IMT were greater in the patients SHMS group compared to patients SH group [0.59 ± 0.10 mm vs. 0.73 ± 0.19 ($p < 0.05$) vs. 0.69 ± 0.15 mm. 0.86 ± 0.21 ($p < 0.05$), respectively]. Comparing the groups with MS, the group SHMS showed higher maximum IMT than group EUTSM (0.86 ± 0.21 mm vs. 0.74 ± 0.17 , $p < 0.05$). There was no difference in mean and maximum IMT in euthyroid groups with and without MS. In the analysis of associations was observed statistically significant correlation between: the body mass index (BMI) and Maximum IMT (0.258 , $p < 0.05$), the systolic blood pressure and mean IMT (0.292 , $p < 0.05$), triglycerides and mean IMT (0.250 , $p < 0.05$). A

strong correlation was found between fasting glucose and mean IMT (0.580, $p < 0.01$) and maximum IMT (0.621, $p < 0.01$). The other variables are not presented as potential independent risk factors for measures of IMT. There was no statistical difference between the groups in relation to sex, age, smoking, physical activity, alcohol consumption and cardiovascular events.

Conclusion: In this group of patients, the SHMS group showed higher mean and maximum IMT than HS group. Maximum IMT was also higher in SHMS group than EUTMS group. Fasting glucose, systolic blood pressure, triglycerides and BMI were positively correlated with IMT.

INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

1.1. Hipotireoidismo subclínico

Hipotireoidismo é definido como um estado clínico resultante de quantidade insuficiente de hormônios tireoidianos para suprir uma função orgânica normal. A forma mais prevalente é a doença tireoidiana primária, denominada de hipotireoidismo primário, ocasionado por uma falência da própria glândula. O hipotireoidismo também pode ocorrer devido à doença hipotalâmica ou hipofisária (denominado hipotireoidismo central)(1).

As principais etiologias do hipotireoidismo primário são: doença autoimune da tireóide, também denominada de Tireoidite de Hashimoto (caracterizada pela presença de autoanticorpos), deficiência de iodo, redução do tecido tireoidiano por iodo radioativo ou por cirurgia usada no tratamento de Doença de Graves ou do câncer da tireóide. Raramente, a etiologia é devido à doença infiltrativa ou infecciosa da tireóide (2).

O hipotireoidismo subclínico, também denominado de disfunção tireoidiana mínima, é definido pela presença de concentrações séricas elevadas de hormônio estimulante da tireóide (TSH), em vigência de concentrações normais de tiroxina (T4), triiodotironina (T3), T4 livre (T4L) e T3 livre (T3L) (3). Não existe, na literatura, nível de TSH definido para o diagnóstico de hipotireoidismo subclínico (4). O quadro pode representar uma falência inicial da glândula tireóide, principalmente por tireoidite autoimune, e pode ocorrer na ausência de sintomas (2).

A progressão do hipotireoidismo subclínico para o hipotireoidismo clínico (HC) depende da causa e da intensidade da lesão tireoidiana. Essa progressão é mais rápida quando a etiologia do hipotireoidismo subclínico for pela tireoidite de Hashimoto. Nessa condição, em que o dano autoimune da glândula tireóide parece ser um processo contínuo, anticorpos antitireoglobulina (anti-Tg) e, principalmente, antitireoperoxidase (anti-TPO) representam marcadores úteis de progressão para o hipotireoidismo franco (9). De acordo com Vanderpump e cols. (5) e Huber e cols.(6), a progressão para HC depende das concentrações de TSH e da presença de autoimunidade. Neste último trabalho, após um acompanhamento de 9,2 anos, foi observado que 28% dos pacientes

avaliados progrediram para HC. Destes, nenhum apresentava TSH inferior a seis mUI/L, sendo que a taxa de progressão anual foi de $3,3 \pm 1,5\%$, quando TSH entre seis e 12 mUI/L e de $11,4 \pm 3,0\%$, quando TSH > 12 mUI/L (6). Outros estudos também têm relatado que o principal fator preditor para esta progressão seria a concentração de TSH inicial. Diez *et al.* observaram que este hormônio foi o único fator independente associado a esta evolução, com taxas maiores quando o TSH inicial encontrava-se acima de 10 mIU/L (7). Estudo realizado por nosso grupo, em diabéticos, também mostrou que o TSH elevado, independente dos níveis de anti-TPO, foi um importante preditor de evolução para o HC (8).

A prevalência de hipotireoidismo subclínico, na população adulta varia de um a 10%, acometendo entre cinco e seis por cento das mulheres em todas as faixas etárias, de 10 a 17% daquelas acima dos 60 anos e até 21% das com idade maior que 74 anos (9).

O tratamento do hipotireoidismo subclínico é realizado com levotiroxina (L-T4) e sua indicação depende de um conjunto de fatores, como concentrações séricas do TSH, presença de risco cardiovascular (CV) ou doença CV (DCV) pré-existente, presença de sintomas atribuíveis ao hipotireoidismo, idade do pacientes (10) e gestação (11). As principais controvérsias quanto ao tratamento do hipotireoidismo subclínico ocorrem em pacientes com TSH entre 4,5 e 10 mIU/L. Um *guideline* desenvolvido por três sociedades científicas norte-americanas recomendou o seguimento sem tratamento farmacológico desses pacientes, com reavaliações semestrais ou anuais (9). No entanto, o tratamento poderia ser considerado em pacientes com anticorpos tireoidianos positivos, uma vez que o hipotireoidismo subclínico, nessa condição, estaria associado com maior risco de progressão a doença clínica (5) e, em pacientes com dislipidemia, pois a terapia com L-T4 associou-se com redução das concentrações séricas de colesterol total e Lipoproteínas de Baixa Densidade - colesterol (LDL-C) e com melhora da função endotelial (12,13). Em mulheres grávidas, por outro lado, já existe concordância quanto ao tratamento do hipotireoidismo subclínico, sendo recomendado manter o TSH $\leq 2,5$ no primeiro trimestre (14). Em uma revisão sistemática recentemente publicada, avaliou-se o significado clínico de disfunção tireoidiana e autoimunidade antes da concepção e no início da gravidez, concluindo que mulheres grávidas, com hipotireoidismo subclínico ou anticorpos tireoidianos, têm um risco maior

de complicações, especialmente a pré-eclâmpsia, mortalidade perinatal e aborto. Pesquisas futuras, por meio de ensaios clínicos, são necessárias para avaliar o possível benefício para a saúde pública, da realização de triagem de doenças tireoidianas antes da concepção ou no início do período gestacional (11).

1.2. Hipotireoidismo subclínico e risco de doença cardiovascular

O hipotireoidismo subclínico, assim como ocorre com o HC, poderia, segundo alguns estudos, representar um fator de risco para a DCV, associando-se a disfunção cardíaca, aterosclerose e dislipidemia (15-21). Porém, ainda há controvérsia, particularmente, quanto a se o hipotireoidismo subclínico resultaria em risco aumentado de doença aterosclerótica e se a reposição com L-T4 reduziria esse risco (21,26).

A deficiência de hormônios tireoidianos leva a alterações metabólicas e hemodinâmicas, tais como dislipidemia e hipertensão, que poderiam contribuir para a aterosclerose (22). Questiona-se o papel do hipotireoidismo subclínico nessas alterações. Embora não seja um achado consistente, alguns estudos têm constatado que indivíduos com a disfunção subclínica apresentam concentrações maiores de colesterol total (CT) e de LDL-C, em relação aos eutireoidianos (23).

Alguns estudos têm relatado ausência de associação entre hipotireoidismo subclínico e risco para DCV (22,25). Contrariamente a estes resultados, uma recente meta-análise concluiu que o HS foi associado com aumento da incidência e prevalência de doença arterial coronariana em indivíduos mais jovens (24). Devido à controvérsia envolvendo a associação entre a disfunção subclínica e evolução das doenças cardiovasculares, uma metanálise (26) selecionou estudos de coorte prospectivos em bancos de dados (MEDLINE e EMBASE) de 1950 a 31 de maio de 2010, a fim de avaliar os riscos de doença cardíaca coronária e mortalidade por causas coronarianas e por causas gerais em adultos com hipotireoidismo subclínico. Nessa metanálise, o distúrbio foi associado a um risco aumentado de eventos cardiovasculares e de mortalidade por doença arterial coronariana nos indivíduos com concentrações séricas de TSH maiores ou igual a 10 mUI /L, excluindo-se os principais fatores de risco CV(26).

Outro ponto controverso é se a reposição com L-T4 reduziria os fatores de risco para eventos cardiovasculares nestes pacientes com disfunção tireoidiana mínima, sendo que alguns estudos controlados com placebo têm observado efeito benéfico da reposição com o hormônio na redução do risco cardiovascular precoce e de alterações ateroscleróticas (12,13). Por outro lado, artigo de revisão, publicado em 2007, não observou melhora da sobrevida nem da morbidade cardiovascular com a reposição de L-T4 nos pacientes com a disfunção tireoidiana (25).

1.3. Síndrome metabólica e Doença Cardiovascular

O excesso de peso associado ao acúmulo de gordura na região mesentérica, obesidade central ou visceral, está associado a maior risco de doença aterosclerótica (27). A medida da circunferência abdominal nos permite identificar portadores desta forma de obesidade. Em geral, esses indivíduos apresentam dislipidemia (triglicérides elevados, Lipoproteínas de Alta Densidade (HDL-C) baixo, LDL-C pequenas e densas, hiperlipidemia pós-prandial), resistência à insulina e hipertensão arterial sistêmica, condições que em conjunto caracterizam a Síndrome Metabólica (SM). Esta representa quadro freqüente, atingindo cerca de um quarto da população nos países desenvolvidos (27). A presença desta síndrome constitui um fator agravante para doença aterosclerótica e *Diabete Mellitus* (DM) tipo 2, elevando, consequentemente, o risco para DCV (28). O quadro clínico-laboratorial da SM pode ser extremamente variável. Em pacientes hipertensos, por exemplo, as prevalências de obesidade abdominal, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e DM são de cerca de 64%, 39%, 38% e 32%, respectivamente (29).

1.4. Espessura íntima-média das carótidas

1.4.1 Associação com doença cardiovascular

A avaliação da espessura íntima-média (EIM) das carótidas, com auxílio da ultrassonografia (US), tem sido muito utilizada para diagnóstico da aterosclerose subclínica. Recentemente, foi reportada uma correlação entre o EIM de carótidas e o escore de risco CV de Framingham. Neste estudo, os indivíduos com maior EIM teriam

maior risco de serem acometidos por DCV (30). De fato, já foi demonstrado que para cada 0,1 mm de aumento da EIM há um incremento de 11% (IC 95%, 6% a 16%, com $p < 0,001$) no risco de infarto agudo do miocárdio (IAM) (31) e que um incremento na EIM de 0,03 mm ao ano, está associado a um risco relativo de 3,1 para a ocorrência de morte por doença coronariana, IAM não-fatal e realização de cirurgia de revascularização miocárdica (32). Além disso, alguns autores acreditam que medidas de EIM inferiores a 0,8mm não estariam associadas a complicações cardiovasculares (33).

1.4.2 Na Síndrome Metabólica

Um estudo de coorte desenvolvido por *David Della-Morte et al.* (34) descreveu a associação entre a SM e a medida da EIM numa população multiétnica de idosos. A prevalência de SM, por meio dos critérios da *National Cholesterol Education Program: Adult Treatment Panel III* (NCEP ATP III), foi de 49% dos indivíduos. Nesse estudo, a SM foi significativamente associada com aumento da medida da EIM e, entre os componentes da SM, os critérios que mais se associaram foram as medida da circunferência abdominal (CA) e a pressão arterial (PA). Em crianças e adolescentes com SM, também foi evidenciada a relação positiva entre o aumento da EIM e SM. A CA, relação cintura/quadril, triglicérides e o índice de resistência insulínica (HOMA-IR) foram as principais variáveis independentes para maiores medidas de EIM nessas crianças e adolescentes (35). Outro estudo prospectivo, recentemente publicado, a fim de relatar o impacto da SM na EIM, avaliou 300 pacientes com suspeita de doença arterial coronariana, internados para serem submetidos a uma angiografia coronariana eletiva. Doentes com doença cardíaca conhecida anteriormente foram excluídos. Nessa população estudada, 23,0% eram diabéticos e 40,5% tinham SM (mas sem diabetes). A EIM não foi significativamente elevada em pacientes com SM sem diabetes, porém naqueles diabéticos apresentou-se significativamente alterada. Os preditores independentes de maiores medidas de EIM foram: idade, sexo masculino, concentrações elevadas de insulina e HDL-C (o último com uma associação inversa). Em pacientes sem SM, apenas a idade e o colesterol HDL (proteção) foram associados. Em pacientes com SM, as variáveis independentes foram sexo, idade, sexo masculino e glicemia. Dessa forma, esse estudo concluiu que, em pacientes com angina estável, a SM, por si, não foi um preditor independente de EIM. Variáveis não modificáveis (idade e sexo) associadas a maiores níveis glicêmicos foram consideradas os mais importantes

determinantes da EIM (36). Entretanto outro estudo, comparou a EIM de pacientes com DM tipo 2, com e sem o componente da hipertensão arterial sistêmica na SM (37). Foram encontradas maiores medidas de EIM em indivíduos com DM tipo 2 e SM, mesmo na ausência do componente de PA alterada dessa síndrome.

Assim, vários estudos têm revelado uma correlação positiva entre os critérios da SM e EIM, ratificando a importante associação entre os componentes dessa síndrome e fatores de risco para DCV.

1.4.3 No Hipotireoidismo Subclínico

Estudos recentes têm mostrado que o hipotireoidismo, seja clínico ou subclínico, pode ter efeitos adversos sobre a função endotelial, independentemente de outros fatores conhecidos de risco para aterosclerose (13). Foi descrito também, recentemente por *Nagasaki et al.*(38) e por *Soo-Kyung KIM et al.*(39) que, com a terapia de reposição hormonal em pacientes com HC e com hipotireoidismo subclínico, há reversão das alterações das medidas da EIM provocadas pelo hipotireoidismo, podendo reduzir, dessa forma, o risco de eventos CV. Outro estudo, entretanto, com objetivo de estudar a função endotelial por meio da dilatação fluxo-mediada e EIM em mulheres com hipotireoidismo subclínico em relação às eutireoidianas, não evidenciou correlação isolada entre a disfunção mínima da tireóide e essas alterações endoteliais (40). Por outro lado, quando algumas dessas mulheres com hipotireoidismo subclínico receberam tratamento com L-T4 durante um ano, a dilatação fluxo-mediada da artéria braquial melhorou em relação as não tratadas, sugerindo, de forma indireta, melhora da função endotelial. Não houve, entretanto, mudanças da EIM Média dessas pacientes após reposição hormonal tireoidiana (41).

Dessa forma, a relação entre o hipotireoidismo subclínico e o aumento do EIM, com consequente aumento do risco de eventos CV, bem como se a reposição com hormônio tireoidiano poderia reverter ou não esse possível fator de risco, ainda se constituem em temas controversos na literatura, sendo necessários mais estudos a respeito.

HIPÓTESE

2. HIPÓTESE

A hipótese desse estudo é que o hipotireoidismo subclínico representa um fator de risco independente para a doença aterosclerótica. Essa suposição foi testada por meio da avaliação da medida da EIM das carótidas em pacientes com a disfunção mínima tireoidiana e em eutireoidianos e em portadores ou não de SM, a qual reúne patologias que estão associadas ao aumento do risco para DCV.

JUSTIFICATIVA

3. JUSTIFICATIVA

A associação entre o HC e o aumento do risco para DCV já é bem conhecida. Os efeitos deletérios do hipotireoidismo ao sistema CV ocorrem por: diminuição da frequência e contratilidade cardíaca, aumento da resistência periférica e aumento da aterogênese (dislipidemia e pressão diastólica elevada)(15,17,18).

No entanto, em pacientes com hipotireoidismo subclínico, os dados são conflitantes, provavelmente relacionados à heterogeneidade das populações estudadas. Alguns estudos observacionais relataram que os indivíduos com a disfunção mínima apresentam risco aumentado para DCV e / ou mortalidade por qualquer causa (42-45), enquanto que outros autores referiram resultados discordantes (25, 46, 47). Em uma meta-análise de 15 estudos que avaliaram a mortalidade por doença isquêmica do coração em pacientes com hipotireoidismo subclínico, a mortalidades por DVC e mortalidade geral foi elevada (OR 1,37, IC 95% 1,04-1,79), nos estudos que incluíram pacientes com menos de 65 anos de idade. Em contraste, a mortalidade não foi elevada em pacientes com idade superior a 65 anos (24). Em um estudo prospectivo com 599 indivíduos com mais de 85 anos na Holanda, aqueles com hipotireoidismo subclínico que se mantiveram sem tratamento realmente tiveram uma menor taxa de mortalidade por DCV e por todas as causas (44). Outro fator adicional a dificultar a análise crítica dos diferentes estudos está relacionado ao fato de que muitos deles não excluíram outros conhecidos fatores de risco CV, tais como dislipidemia, HA e DM, os quais se constituem em critérios para o diagnóstico da SM. Com objetivo de avaliar essa associação, como já mencionado, um artigo de revisão de estudos prospectivos de coorte evidenciou aumento do risco de eventos e mortalidade cardiovasculares em pacientes com hipotireoidismo subclínico com TSH ≥ 10 mIU/L, afastando-se os principais fatores conhecidos de risco para eventos CV. Não foi observada associação com mortalidade geral independente dos níveis séricos de TSH (26). Porém, em pacientes com TSH entre 4,5 e 10 mIU/L e critérios para SM ou história pregressa de eventos cardiovasculares, ainda não há evidência de que essa condição poderia ser um fator de risco adicional.

Diante da necessidade de mais dados a respeito da associação entre hipotireoidismo subclínico e DCV, principalmente com TSH ≤ 10 mIU/L e, uma vez que a avaliação da EIM das carótidas permite o diagnóstico precoce de doença aterosclerótica

(32), mostra-se relevante realizar esta avaliação em pacientes com o quadro tireoidiano, com e sem a presença de fatores de risco para DCV específicos, os quais compõem a SM.

OBJETIVO

4. OBJETIVO

4.1. Objetivo geral

O objetivo geral deste estudo foi avaliar a medida da espessura íntima-média de carótidas, em pacientes com hipotireoidismo subclínico, correlacionado-a com a função tireoidiana e com marcadores clínico-laboratoriais para a síndrome metabólica.

4.2. Objetivos específicos

Os objetivos específicos foram avaliar e comparar as medidas da espessura íntima-média de carótidas, em pacientes com hipotireoidismo subclínico, de acordo com a presença ou ausência de critérios diagnósticos para síndrome metabólica.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

5. CASUÍSTICA E MÉTODOS

5.1 Casuística

Este estudo foi realizado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB) da Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho - Unesp. Todos os procedimentos foram submetidos à apreciação pelo Comitê de Ética e Pesquisa FMB-Unesp, tendo sido aprovado (protocolo CEP no 3656-2010; Anexo I) e a cada indivíduo foi explicado previamente o estudo em questão e havendo concordância, assinado o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) para participação da pesquisa (AnexoII).

Foram selecionados 32 pacientes adultos portadores de hipotireoidismo subclínico, acompanhados nos ambulatórios de Endocrinologia e Metabologia do Hospital das Clínicas -FMB, os quais foram divididos em dois grupos-estudo de 16 pacientes cada: um que não apresentava critérios diagnósticos para SM (HSC) e outro que os apresentava (HSCSM). Foram ainda selecionados 31 indivíduos eutireoidianos, para constituir dois grupos-controle: um com 16 pacientes portadores de SM, selecionados entre os pacientes em acompanhamento nos ambulatórios de Endocrinologia e Metabologia (EUTSM) e outro, com 15 indivíduos sem critérios para SM, selecionados entre os doadores de sangue voluntários do Hospital dasClínicas-FMB (EUT). Os dois grupos portadores de hipotireoidismo subclínico foram pareados aos grupos eutireoidianos quanto a sexo, índice de massa corpórea (IMC) e faixas etárias.

A seleção para um ou outro grupo baseou-se nos resultados de exames clínico e laboratorial realizados previamente, averiguando-se a presença ou não de critérios para SM e, nos caso dos grupos-controle, a existência de eventual disfunção tireoidiana.

5.1.1.Critérios de inclusão

Foram incluídos indivíduos adultos, com 18 anos ou mais de idade, de ambos os sexos, portadores de hipotireoidismo subclínico ($TSH \geq 4,5$ mIU/L e $T4L$ normal) ou eutireoidianos, portadores de SM ou não, em acompanhamento nos ambulatórios de

Endocrinologia e Metabologia do Hospital das Clínicas-FMB, ou doadores voluntários de sangue, que concordassem em participar e assinassem o TCLE.

Os indivíduos foram classificados como portadores ou não de SM, pelos critérios da IDF (Quadro 3), de acordo com a presença ou ausência de critérios clínico-laboratoriais diagnósticos para a síndrome, e como eutireóideos ou portadores de hipotireoidismo subclínico de acordo com resultados de exames hormonais, conforme especificado adiante.

5.1.2. Critérios de exclusão

Foram excluídos do estudo, pacientes que apresentassem as seguintes condições: uso de medicação anti-tireoidiana, iodo radioativo ou tireoidectomia parcial ou total prévios; neoplasia tireoidiana maligna em seguimento; alteração da função renal (creatinina > 1,4 mg/dL em pacientes do sexo feminino e creatinina > 1,5 mg/dL em pacientes do sexo masculino); gravidez e histórico de eventos cardiovasculares prévios graves, como Infarto agudo do miocárdio e acidente vascular encefálico. Também foram excluídos: pacientes com janela acústica inadequada para uma boa visualização das carótidas.

5.2. Delineamento

Realizou-se estudo transversal e observacional, no qual os grupos HSC, HSCSM, EUT e EUTSM foram avaliados e comparados quanto a dados comportamentais, antropométricos, pressóricos, laboratoriais e quanto a EIM, a qual foi a principal variável de interesse.

5.3. Variáveis analisadas

5.3.1. Dados comportamentais

Os dados comportamentais foram obtidos por meio de uma entrevista clínica, com preenchimento de ficha protocolar (Anexo III), em que os pacientes foram questionados quanto a:

- Tabagismo: considerando-se como tabagista o indivíduo que apresentasse consumo de um ou mais cigarros por dia nos últimos 30 anos (48);
- Consumo de álcool (tipo, quantidade, frequência) – foi considerado etilista quem apresentasse consumo superior a um cálice de vinho ou cerveja nas grandes refeições e / ou uma dose de bebida destilada três vezes/ semana por mais de dois anos (49);
- Atividade física (modalidade, frequência e duração) – foi considerada como prática de exercícios regulares o relato de sua realização, pelo menos, 30 minutos de atividade física moderada, cinco vezes por semana, de forma contínua ou acumulada ou 60 minutos, três vezes por semana. Foram considerados sedentários aqueles que não realizassem nenhuma atividade física ou intervalos de tempo e/ou periodicidade inferiores aos mencionados anteriormente (50);
- Doenças tireoidianas prévias com necessidade de tratamento: - pacientes foram questionados e tiveram seus prontuários revisados quanto ao passado de tireoidectomia total ou parcial, seja por neoplasia benigna ou maligna; presença de lesões benignas tireoidianas investigadas; radiodoterapia ou radioterapia cervical prévias, medicações anti-tireoidianas e/ou uso de hormônio tireoidiano. Aqueles que preenchessem algum dos critérios de exclusão previamente mencionados foram eliminados deste estudo.
- História médica, questionando-se doenças em seguimento e uso de medicações atuais e prévias, além de eventos cardiovasculares atuais e/ou prévios.

5.3.2. Dados antropométricos e medida da pressão arterial

Os dados antropométricos e da PA utilizados no estudo foram aferidos no mesmo dia em que os pacientes foram submetidos à medida da EIM das carótidas pela ultrassonografia. Foram realizadas as seguintes medidas:

- Peso (kg);
- Estatura (m);
- IMC (kg/m^2);
- Circunferência abdominal (cm).
- Medida da Pressão Arterial (mmHg)

5.3.2.1. Mensuração do peso e estatura e cálculo do IMC

O peso corporal foi aferido por balança tipo plataforma da marca Filizola®, com graduação de 100g e peso máximo de 150 kg. Para a mensuração, o paciente foi colocado em posição ereta com roupas leves e sem calçados.

A estatura foi determinada por meio de estadiômetro vertical da mesma marca acoplado à balança, milimetrado e com escala de 0,5 cm. O paciente foi posicionado de acordo com a metodologia proposta por Jelliffe (1968), em posição ortostática, com braços posicionados ao lado do corpo, cabeça orientada no plano de Frankfurt, descalço, mantendo os pés juntos e em inspiração profunda (51).

O IMC foi calculado utilizando a fórmula que divide o peso (kg) pela estatura (m) ao quadrado e seu resultado foi avaliado de acordo com os valores padronizados pela Organização Mundial de Saúde (OMS; Quadro 1)

Quadro 1. Classificação da obesidade segundo a Organização Mundial de Saúde.

Classificação	IMC (Kg/m²)	Risco de co-morbidades
Baixo peso	< 18,5	Baixo
Eutrofia	18,5 – 24,9	Médio
Sobrepeso/Pré-obeso	25,0 – 29,9	Aumentado
Obesidade g I	30,0 – 34,9	Moderado
Obesidade g II	35,0 – 39,9	Grave
Obesidade gIII	≥ 40,0	Muito grave

OMS. Physical Status: The Use and Interpretation of Anthropometry, Technical Report Series, 854. Genebra: OMS, 1995 WHO. Report of a WHO consultation on obesity. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Geneve: WHO, 1998.

5.3.2.2. Mensuração da circunferência abdominal

A CA foi aferida de acordo com a literatura, por meio de fita métrica inextensível milimetrada e com escala de 0,5 cm, da marca Lange®.

Os pacientes foram orientados a ficarem em posição ortostática, relaxados, respirando normalmente, sem comprimir a região abdominal.

Para a aferição da CA, a fita métrica foi posicionada no ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca, em posição horizontal (51).

5.3.2.3. Medida da pressão arterial

A medida da PA foi realizada, em média, após 30 minutos da entrevista e confirmada no final da mesma, em ambos os braços, estando o paciente sentado e com o membro superior elevado até a altura do coração. Foi utilizado, para aferição, esfigmomanômetro de coluna de mercúrio devidamente calibrado. A câmera do manguito foi posicionada na projeção da arterial braquial e insuflada de 20 a 40 mmHg após desaparecimento do pulso radial. O manguito foi desinsuflado suavemente e foram considerados para os níveis de pressão arterial: a primeira fase (primeiro ruído) dos sons de Korotkoff, a pressão sistólica e a quinta fase (abafamento das bulhas), a pressão diastólica (52).

5.3.3. Exames bioquímicos e hormonais

Para análise metabólico-bioquímica dos indivíduos estudados foram utilizados, os resultados dos seguintes exames: glicemia de jejum, colesterol total, HDL e LDL colesterol, triglicérides, TSH e T4L. A análise dos primeiros exames foi realizada por meio do método de química seca (equipamento de automatização, modelo Vitros 950, JOHNSON &JOHNSON); a análise de TSH e T4L é realizada pela técnica de quimioluminescência, por meio do modelo Immulite 2000 (DPC MED LAB), pelo Laboratório de Análises Clínicas do Hospital das Clínicas -FMB, e os resultados foram avaliados de acordo com as referências adotadas pelo próprio laboratório (Quadro 2).

Quadro 2. Metodologia e valores de referência de exames bioquímicos e hormonais avaliados.

Dosagem	Metodologia	Aparelho/Kit	Valores de referência
Glicose	Química seca	Modelo Vitros 950 (J & J, ROCHESTER, NY, EUA)	Normal:<100mg/dL Intolerância :100-125mg/dL DM>125mg/dL
Colesterol total	Química seca	Modelo Vitros 950 (J & J, ROCHESTER, NY, EUA)	<200mg/dL
HDL-C	Química seca	Modelo Vitros 950 (J & J, ROCHESTER, NY, EUA)	40-60mg/dL
LDL-C	Fórmula de Friedewald*		Ótimo<100mg/dL Desejável:100-129mg/dL Limítrofe:130-159mg/dL Aumentado:>159mg/dL
Triglicerídeos	Química seca	Modelo Uriyxon 300	<150mg/dL
TSH	Quimioluminescência	Modelo Immulite 2000 (Kit DPC)	0,35-4,94mIU/mL
T4L	Quimioluminescência	Modelo Immulite 2000 (Kit DPC)	0,7-1,48ng/dL

HDL-C: Lipoproteínas de Alta Densidade-colesterol; LDL-C: Lipoproteínas de Baixa Densidade-colesterol; TSH: hormônio estimulador da tireóide; T4L: tiroxina livre.

- Fórmula de Friedewald : LDL-C = Colesterol total - (HDL-C + Triglicerídeos/5) em mg/dL.

•

5.3.4.Ultrassonografia das Carótidas

Os quatro grupos foram submetidos a exame ultrassonográfico das carótidas, no setor de fisiodiagnóstico, para a determinação do EIM das carótidas.

Os exames ultrassonográficos das carótidas foram realizados por um único examinador, utilizando-se o equipamento General Eletric (GE) Vivid I, dotado de transdutor ultrassônico linear de 7,0 MHz e sistema de registro de imagens. Para realização do exame, os pacientes permaneceram em decúbito dorsal horizontal com a cabeça ligeiramente inclinada para o lado contra-lateral à carótida estudada. A EIM foi obtido pelo método automatizado, com determinação das espessuras máxima e média, utilizando-se SoftWare desenvolvido pela GE. As medidas foram realizadas na parede posterior das carótidas comuns, esquerda e direita em um segmento de 10mm, precedendo o bulbo carotídeo; foi considerada a média entre as duas medidas para fornecer a EIM máxima e média. Para obtenção da EIM média foram realizados, de forma automatizada, 150 pontos de medidas, considerando-se a média dos valores obtidos como EIM média e o ponto de maior espessura como EIM máxima. Para obtenção da EIM direita, foi considerada a média entre a EIM máxima e média direitas, procedendo-se da mesma forma quanto ao lado esquerdo (Figura 1). As imagens foram obtidas e analisadas seguindo-se as recomendações do “Consensus Statement from the American Society of Echocardiography” e do “Mannhein Carotid Intima-Media Thickness Concensus (2004-2006)”(53).

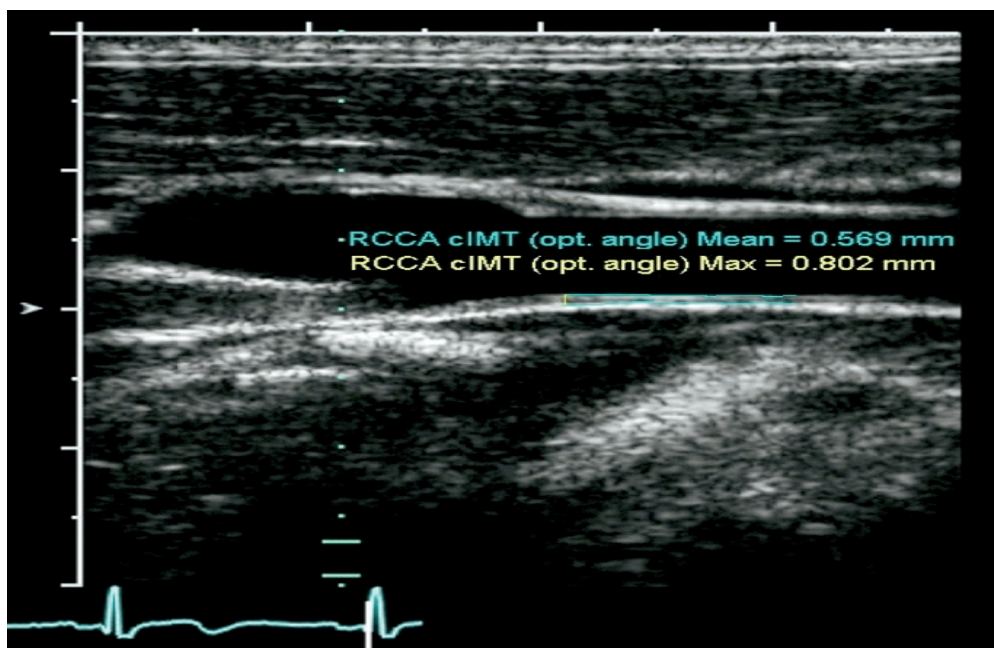


Figura1. Exemplo da medição EIM média e EIM máxima.

ASE CONSENSUS STATEMENT Use of Carotid Ultrasound to Identify Subclinical Vascular Disease and Evaluate Cardiovascular Disease Risk: A Consensus Statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force Endorsed by the Society for Vascular Medicine, Journal of the American Society of Echocardiography, 2008

5.4. Critérios utilizados para diagnóstico de Hipotireoidismo Subclínico

Para este estudo, hipotireoidismo subclínico foi definido como a presença de concentrações séricas elevadas de TSH ($\geq 4,5$ mIU/mL) e normais de T4L, conforme explicitado anteriormente, em duas ocasiões diferentes, com intervalo mínimo de três meses entre elas, durante o período de 12 meses que antecedeu este estudo. Eutireoidismo foi definido como a presença de dosagens séricas de TSH e T4L, realizadas em um período de tempo de, no máximo dois meses antes da realização do estudo, dentro da faixa de normalidade.

5.5. Critérios diagnósticos utilizados para definição de Síndrome Metabólica

Os critérios adotados para o diagnóstico de SM foram os da Federação Internacional de Diabetes (IDF; Quadro 3) devido à facilidade de obtenção dos vários

parâmetros, ao fato desses parâmetros serem úteis aos objetivos desse estudo e por ser o critério atualmente recomendado pela IV Diretriz Brasileira Sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose (27).

Quadro3. Critérios diagnósticos para síndrome metabólica, segundo a Federação Internacional de Diabetes (IDF; 2004)*.

Critério	Definição
Obesidade abdominal	
<u>Homens</u>	
Branco de origem europeia e negros	≥ 94 cm
Sul-asiáticos, ameríndios e chineses	≥ 90 cm
Japoneses	≥ 85 cm
<u>Mulheres</u>	
Branca de origem europeia, negras, sul-asiáticas, ameríndias e chinesas	≥ 80 cm
Japonesas	≥ 90 cm
Triglicérides	≥ 150 mg/dL (ou sob tratamento para hipertrigliceridemia)
HDL-colesterol	Homens < 40 mg/dL Mulheres < 50 mg/dL
Pressão arterial sistêmica	Sistólica ≥ 130 mm Hg (ou sob tratamento para HAS) Diastólica ≥ 85 mm Hg (ou sob tratamento para HAS)
Glicemia de jejum	≥ 100 mg/dL (ou sob tratamento para DM)
*O diagnóstico de síndrome metabólica inclui a presença de obesidade abdominal, como condição essencial, e dois ou mais dos critérios acima.	

Fonte: IV Diretriz Brasileira Sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose, 2007.

5.6. Análise estatística

A casuística envolvida na pesquisa, para as variáveis de interesse, foi constituída de todos os casos determinados, em um período de 15 meses, que apresentavam as características desejadas para este estudo.

Para as variáveis quantitativas foi considerada a técnica de análise de variância para o modelo com dois fatores (hipotireoidismo subclínico e SM), complementada com teste de comparações múltiplas de TuKey, quando a variável apresentava distribuição Gaussiana e, teste de comparações múltiplas de Dunn, na ausência de normalidade (54). Para avaliar correlações entre EIM média e máxima e as variáveis quantitativas clínico-laboratoriais, também foi utilizada a medida de associações múltiplas de Pearson. Para as variáveis qualitativas utilizou-se o teste de Goodman envolvendo os contrastes entre populações multinominais (55).

Todas as discussões, no presente estudo, foram realizadas utilizando um nível de significância de 5%.

RESULTADOS

6. RESULTADOS

Os grupos estudados não diferiram estatisticamente em relação ao sexo, tabagismo, prática de atividade física, histórico de eventos CV, diagnóstico prévio de DM (Tabela 1) ou idade (Tabela 2). Quanto ao etilismo, nenhum indivíduo apresentou critério diagnóstico para essa condição.

Em relação ao conhecimento dos pacientes sobre doenças tireoidianas prévias a este estudo, houve diferença estatística entre os grupos HSC e EUT e entre HSCSM e EUTSM (Tabela 1). Dentre as tireopatias, a mais frequente foi o hipotireoidismo subclínico prévio, o qual ocorreu em cinco indivíduos (31,2%) do grupo HSC e em quatro (25%) do grupo HSCSM. Outras condições identificadas foram lesões tireoidianas benignas, tais como cistos simples e nódulos sólidos e/ou mistos com diagnóstico citopatológico, obtido por meio da punção aspirativa por agulha fina (PAAF), guiada por ultrassonografia, compatível com benignidade, em dois indivíduos (12,3%) do grupo HSC e quatro (25%) do grupo HSCSM.

Tabela 2. Distribuição da frequência de características clínicas e comportamentais de pacientes com e sem hipotireoidismo subclínico, com e sem síndrome metabólica.

	HSC**	HSCSM***	EUT†	EUTSM‡
Características clínicas e comportamentais	N = 16	N = 16	N = 15	N = 16
	(%)	(%)	(%)	(%)
Sexo feminino	13 (81,2)	14 (87,5)	11 (73,3)	13 (81,2)
Tabagismo	2 (12,5)	2 (12,5)	3 (25)	4 (25)
Sedentarismo	11(68,7)	19 (68,7)	13 (86,7)	9 (56,2)
Tireopatias prévias	7 (43,8)*	8 (50)#	0 (0)	1 (6,7)
Eventos cardiovasculares	0 (0)	2 (12,5)	0 (0)	0 (0)
<i>Diabetes Mellitus</i>	0 (0)	3 (18)	0 (0)	2 (12,5)

*(p<0,05) Grupo HSC x Grupo EUT; #(p<0,05) Grupo HSCSM x Grupo EUTSM; teste de Goodman para contraste entre e dentro de populações multinomiais. **HSC: hipotireoidismo subclínico sem síndrome metabólica; ***HSCM= hipotireoidismo subclínico com síndrome metabólica; †EUT= eutireoidismo sem síndrome metabólica ‡EUTSM = eutireoidismo com síndrome metabólica.

Conforme esperado, os grupos com síndrome metabólica apresentaram maior média de IMC (31,75Kg/m², no HSCSM e 30,81Kg/m², no EUTSM) do que os sem a síndrome [26,48Kg/m², no HSC e 24,63Kg/m², no EUT ($p < 0,05$)], sem diferença significativa entre os grupos HSCSM e EUTSM ($p > 0,05$) ou entre HSC e EUT ($p > 0,05$; Tabela 2).

Em relação à PA, os grupos com síndrome metabólica apresentaram maiores níveis pressóricos da pressão sistólica [128,67mmHg, no HSCSM e 123,75mmHg no EUTSM ($p < 0,05$)]. Os grupos com HSC e EUT não diferiram quanto a PA sistólica média. A média da pressão diastólica não diferiu, tanto entre os grupos sem SM (75,38 mmHg, no HSC e 74,00 mmHg no EUT; $p > 0,05$), como entre aqueles com SM [78,33 mmHg, no HSCSM e 79,38 mmHg no EUTSM; $p > 0,05$ (Tabela 2)].

Validando nossos dados, a média da CA foi maior nos pacientes com SM (100,69cm, no grupo HSCSM e 98 cm, no grupo EUTSM) do que nos sem SM [85,31cm no grupo HSC e 83,53 cm no grupo EUT ($p < 0,01$)], sem diferença significativa entre os grupos HSCSM e EUTSM ou entre HSC e EUT (Tabela 2).

Tabela 2. Parâmetros clínicos quantitativos em indivíduos com Hipotireoidismo Subclínico ou Eutireoidismo, de acordo com a presença ou ausência de Síndrome Metabólica.

Parâmetros clínicos	Grupos	Síndrome Metabólica		Valor de p
		Ausente	Presente	
Idade (anos)**	Hipotireoidismo subclínico	40 (21;57)	52 (23;61)	$p > 0,05$
	Eutireoidismo	45 (32;58)	48 (30;60)	$p > 0,05$

<i>Valor de p</i>		p> 0,05	p> 0,05	
IMC (Kg/m²)*	Hipotireoidismo subclínico	26,48 ± 4,40	31,75 ± 6,00	p<0,05
	Eutireoidismo	24,63 ± 2,98	30,81 ± 4,67	p<0,05
<i>Valor de p</i>		p> 0,05	p> 0,05	
Pressão Sistólica *(mmHg)	Hipotireoidismo subclínico	114,38 ±13,15	128,67 ± 20,31	p< 0,05
	Eutireoidismo	112,67 ± 9,61	123,75 ± 8,06	p< 0,05
<i>Valor de p</i>		p> 0,05	p> 0,05	
Pressão Diastólica*(mmHg)	Hipotireoidismo subclínico	75,38 ± 8,54	78,33 ± 13,35	p> 0,05
	Eutireoidismo	74,00 ± 7,37	79,38 ± 6,80	p> 0,05
<i>Valor de p</i>		p> 0,05	p> 0,05	
Circunferência Abdominal*(cm)	Hipotireoidismo subclínico	85,31 ± 10,44	100,69 ± 14,02	p< 0,01
	Eutireoidismo	83,53 ± 6,61	98,00 ± 9,45	p< 0,01
<i>Valor de p</i>		p> 0,05	p> 0,05	

*valores de média e desvio padrão; técnica de análise de variância paramétrica para o esquema de dois fatores, complementada com o teste de comparações múltiplas de TuKey. **valores de mediana (valor

mínimo; valor máximo); técnica de análise de variância não paramétrica complementada com o teste de comparações múltiplas de Dunn.

Avaliando-se os parâmetros laboratoriais, a média da glicemia de jejum foi mais elevada no grupo com hipotireoidismo subclínico com SM do no sem SM (106,53 mg/dL, no HSCSM e 76,38 mg/dL, no HSC; $p < 0,01$). Essa diferença, não foi verificada entre os grupos que não apresentavam a disfunção tireoidiana (81,53 mg/dL, no grupo EUT e 97,81mg/dL, no grupo EUTSM; $p > 0,05$) ou entre os grupos HSC e EUT ($p > 0,05$; Tabela 3).

Conforme a proposta desse estudo, os grupos com HSC apresentaram concentrações medianas de TSH mais elevadas (6,48 mUI/mL, no grupo HSC e 5,92 mUI/mL, no grupo HSCSM) que os grupos em eutireoidismo [1,94 mUI/mL, no grupo EUT e 2,93 mUI/mL, no grupo EUTSM ($p < 0,01$)]. Não ocorreram diferenças estatisticamente significantes entre os grupos HSC e HSCSM ou entre EUT e EUTSM ($p > 0,05$; Tabela 3). Quanto a gravidade do hipotireoidismo subclínico, 11 (73%) do grupo HSC e 12 (75%) do HSCSM apresentavam TSH $< 10,0$ mUI/mL.

Em relação às concentrações séricas do T4L, não foram observadas diferenças entre os quatros grupos (1,19 ng/dL, no grupo HSC, 1,13ng/dL, no grupo EUT, 1,10ng/dL, no grupo HSCSM e 1,11ng/dL, no grupo EUTSM; $p > 0,05$).

Na avaliação do perfil lipídico, não foram observadas diferenças, entre os quatros grupos, quanto às concentrações séricas de CT(185 mg/dL, no grupo HSC, 189,33 mg/dL, no grupo EUT, 193,80 mg/dL, no grupo HSCSM e 199,38 mg/dL no grupo EUTSM; $p > 0,05$); e de LDL-C (96,94 mg/dL, no grupo HSC, 119,69 mg/dL, no grupo EUT, 114,88 mg/dL, no grupo HSCSM e 110,64 mg/dL no grupo EUTSM; $p > 0,05$). No entanto, os valores médios dos HDL-C diferiram entre os grupos sem SM, sendo menores no grupo EUT (60,31 mg/dL, no grupo HSC e 50,07 mg/dL, no grupo EUT; $p < 0,05$). Os triglicerídeos, nos grupos eutireoidianos, foram mais elevados no grupo com a SM (97,77 mg/dL, no grupo EUT e 216,50 mg/dL, no grupo EUTSM; $p < 0,01$), sem diferença em relação aos demais grupos (Tabela 3).

Tabela 3. Parâmetros laboratoriais, em indivíduos com Hipotireoidismo Subclínico ou Eutireoidismo, de acordo com a presença ou ausência de Síndrome Metabólica.

Parâmetros laboratoriais	Grupos	Síndrome Metabólica		Valor de p
		Ausente	Presente	
Glicemia de jejum (mg/dL)*	Hipotireoidismo subclínico	76,38 ± 8,94	106,53 ± 14,62	p< 0,01
	Eutireoidismo	81,53 ± 9,39	97,81 ± 27,73	p> 0,05
Valor de p		p> 0,05	p> 0,05	
TSH (mUI/mL)**	Hipotireoidismo subclínico	6,48 (4,68;15,45)	5,92 (5,02;27,20)	p> 0,05
	Eutireoidismo	1,94 (0,88;3,79)	2,93 (1,06;4,23)	p> 0,05
Valor de p		p< 0,01	p< 0,01	
T4L (ng/dL)*	Hipotireoidismo subclínico	1,19 ± 0,18	1,10 ± 0,19	p> 0,05
	Eutireoidismo	1,13 ± 0,16	1,11 ± 0,16	p> 0,05
Valor de p		p>0,05	p>0,05	
Colesterol Total (mg/dL)*	Hipotireoidismo subclínico	185,00 ± 46,05	193,80 ± 43,62	p> 0,05
	Eutireoidismo	189,33 ± 19,25	199,38 ± 37,38	p> 0,05
Valor de p		p> 0,05	p> 0,05	
HDL-C (mg/dL)*	Hipotireoidismo subclínico	60,31 ± 17,28	51,13 ± 10,46	p> 0,05
	Eutireoidismo	50,07 ± 8,23	45,56 ± 14,41	p> 0,05
Valor de p		p< 0,05	p> 0,05	
LDL-C (mg/dL)*	Hipotireoidismo subclínico	96,94 ± 36,80	114,88 ± 36,06	p> 0,05
	Eutireoidismo	119,69 ± 17,34	110,64 ± 31,72	p> 0,05
Valor de p		p> 0,05	p> 0,05	

Triglicerídeos (mg/dL)*	Hipotireoidismo subclínico	113,50 ± 45,41	165,27 ± 68,10	p> 0,05
	Eutireoidismo	97,77 ± 26,27	216,50 ± 79,01	p< 0,01
<i>Valor de p</i>		p> 0,05	p> 0,05	

*valores de média e desvio padrão; técnica de análise de variância paramétrica para o esquema de dois fatores complementado com o teste de comparações múltiplas de TuKey. **valores de mediana (valor mínimo; valor máximo); técnica de análise de variância não paramétrica complementado com o teste de comparações múltiplas de Dunn. HDL-C: Lipoproteínas de Alta Densidade-colesterol; LDL-C: Lipoproteínas de Baixa Densidade-colesterol; TSH: hormônio estimulador da tireóide; T4L: tiroxina livre.

Na comparação das medidas da EIM, o grupo com HSCSM, em relação ao grupo HSC, apresentou maiores valores da EIM máxima direita (0,70 mm, no grupo HSC e 0,85 mm, no grupo HSCSM; p<0,05) e esquerda (0,67mm, no grupo HSC e, 0,87 mm, no grupo HSCSM; p<0,01). Considerando-se os grupos com SM, o grupo com hipotireoidismo subclínico (HSCSM) apresentou maior EIM Máxima esquerda (0,87 mm) do que o EUTSM (0,76 mm; p< 0,05). Foram observadas maiores medidas da EIM média direita e esquerda no grupo HSCSM comparando-se ao grupo HSC (0,59 mm, no grupo HSC e 0,73 mm, no grupo HSCSM; p< 0,05) e (0,58 mm, no grupo HSC e 0,73 mm, no grupo HSCSM; p< 0,01), respectivamente. Não foram observadas diferenças estatisticamente significantes quanto as EIM Máximas e Médias, direita e esquerda, nos grupos eutireodianos com e sem a SM (Anexo 4).

Na avaliação das EIM Média e Máxima em geral, foram, novamente, evidenciadas maiores medidas no grupo HSCSM quando comparado ao grupo HSC [0,62 mm, no grupo HSC e 0,80 mm, no grupo HSCSM (p< 0,05) e 0,69 mm, no grupo HSC e 0,86 mm, no grupo HSCSM (p< 0,05), respectivamente]. Entre os grupos com SM, a EIM Máxima foi maior no grupo com a disfunção tireoidiana (0,86 mm, no grupo HSCSM e 0,74 mm, no grupo EUTSM; p<0,05). Não houve diferença estatística entre as EIM Média e Máxima nos grupos eutireodianos, com ou sem SM (Figura 2 e 3; Anexo 4).

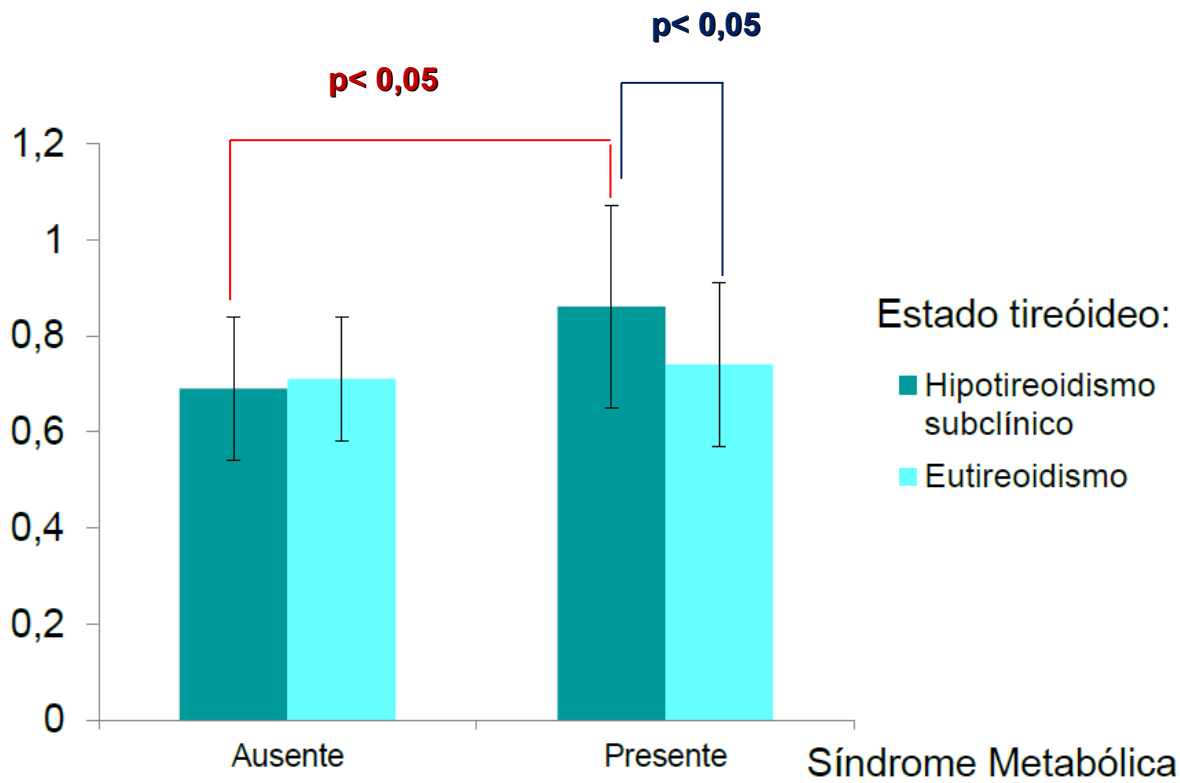


Figura 2. Medida da espessura íntima-média das carótidas (EIM) máxima em indivíduos com Hipotireoidismo Subclínico ou Eutireoidismo, de acordo com a presença ou ausência de Síndrome Metabólica.

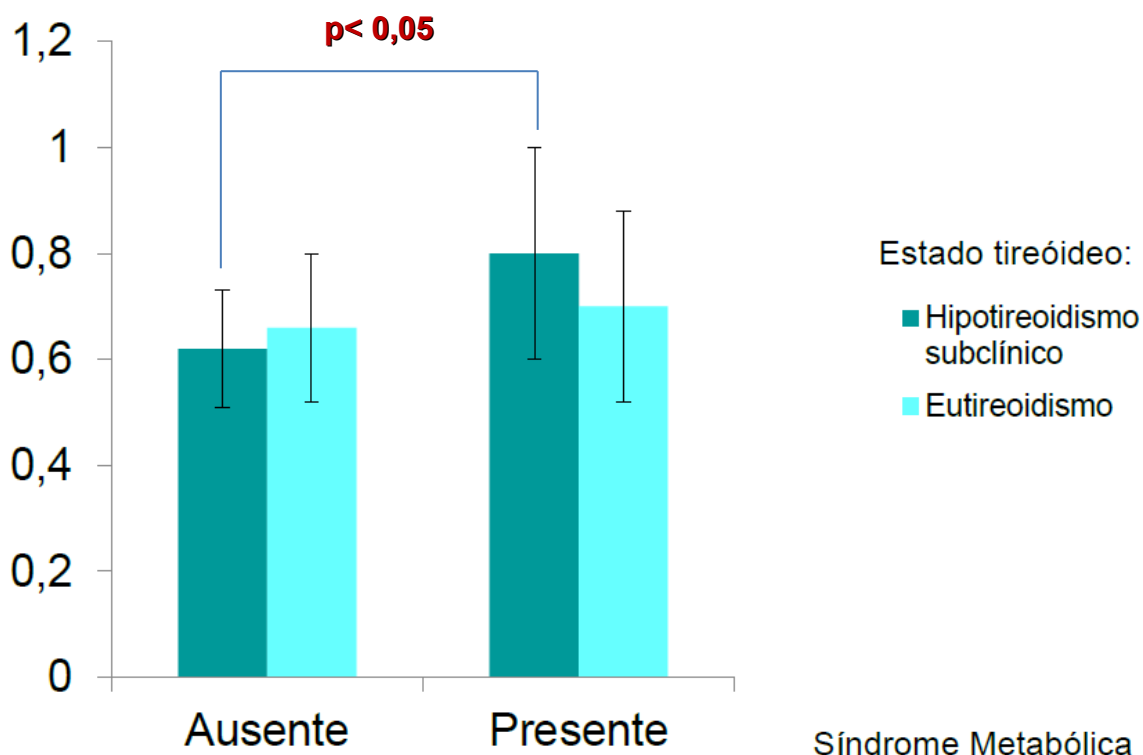


Figura 3. Medida da espessura íntima-média das carótidas (EIM) média em indivíduos com Hipotireoidismo Subclínico ou Eutireoidismo, de acordo com a presença ou ausência de Síndrome Metabólica.

Entre as variáveis quantitativas, foram realizadas também medida de associações múltiplas, por meio do teste de correlação linear de Pearson, a fim de verificar correlação com a EIM Média e Máxima (Tabela 5).

Foi evidenciada correlação com significância estatística entre: o IMC e a EIM Máxima (0,258; $p < 0,05$); a PAS e a EIM média (0,292; $p < 0,05$); e os triglicerídeos e a EIM média (0,250; $p < 0,05$). Uma forte correlação foi evidenciada entre a glicemia de jejum e EIM Média (0,580; $p < 0,01$) e Máxima (0,621; $p < 0,01$). Paradoxalmente, as medidas das EIM Máxima e Média se correlacionaram negativamente com as concentrações de LDL-C (-0,297; $p < 0,05$) e (-0,288; $p < 0,05$), respectivamente. As causas para este achado permanecem a ser esclarecidas. As demais variáveis (PAD, CA, TSH, T4 L, CT, LDL-C e HDL-C) não se apresentaram como possíveis fatores de risco independentes para as medidas da EIM (Tabela 5).

Tabela 5. Medidas de associação de (Coeficiente de Correlação de Pearson) entre a espessura íntima-média (EIM) de carótidas e concentrações séricas de hormônios tireoidianos e variáveis clínico-laboratoriais relacionadas ao diagnóstico de Síndrome Metabólica.

Variável		Espessura íntima-média de carótidas (mm)	
		Máxima	Média
IMC	<i>r</i>	0,258	0,233
	<i>Valor de p</i>	0,041	0,065
PAS	<i>r</i>	0,329	0,292
	<i>Valor de p</i>	0,008	0,020
PAD	<i>r</i>	0,160	0,098
	<i>Valor de p</i>	0,210	0,442
CA	<i>r</i>	0,242	0,197
	<i>Valor de p</i>	0,056	0,121
GJ	<i>r</i>	0,580	0,621
	<i>Valor de p</i>	<0,01	<0,01
TSH	<i>r</i>	0,117	0,104
	<i>Valor de p</i>	0,363	0,417
T4L	<i>r</i>	0,168	0,154
	<i>Valor de p</i>	0,196	0,237
CT	<i>r</i>	-0,233	-0,235
	<i>Valor de p</i>	0,065	0,064
HDL-C	<i>r</i>	-0,078	-0,020
	<i>Valor de p</i>	0,541	0,876
LDL-C	<i>r</i>	-0,297	-0,288
	<i>Valor de p</i>	0,017	0,022
Triglicerídeos	<i>r</i>	0,216	0,250
	<i>Valor de p</i>	0,088	0,048

IMC: Índice de Massa Corporal; PAS: Pressão arterial sistólica, PAD: Pressão arterial diastólica, CA: Circunferência Abdominal, GJ: Glicemia de Jejum; TSH: hormônio estimulador da tireóide; T4L: Tiroxina; CT: Colesterol Total, HDL-C: Lipoproteínas de Alta Densidade-colesterol; LDL-C: Lipoproteínas de Baixa Densidade.

DISCUSSÃO

7. DISCUSSÃO

A EIM tem sido estudada em pacientes com hipotireoidismo subclínico (56) e em casos com SM (34), a fim de prever alterações ateroscleróticas iniciais associadas aos referidos quadros, permitindo o diagnóstico pré-clínico da DCV (32). No nosso estudo, a EIM foi avaliada na presença dessas duas condições, sendo que os pacientes com hipotireoidismo subclínico e SM apresentaram maior EIM Máxima do que os pacientes com a disfunção tireoidiana sem a SM e do que os pacientes com SM em eutireoidismo. Quanto a EIM Média, esta também foi maior nos casos com hipotireoidismo subclínico e SM do que naqueles com a disfunção sem a síndrome. Estes achados sugerem que o hipotireoidismo subclínico possa representar um fator adicional aos já conhecidos fatores de risco presentes na SM.

A relação entre hipotireoidismo, componentes da SM e DCV tem sido relatada por vários autores. Entre os componentes da SM, destaca-se a presença de dislipidemia. Em um estudo de corte transversal, foram avaliados 2.703 participantes a fim de investigar se a função tireoidiana estaria associada aos componentes da SM. Foi encontrada uma relação de reciprocidade entre as frações livres T4 e T3, e CT e LDL-C nos pacientes eutireóides (57). Nesse estudo, o TSH foi significativamente associado com HOMA-IR, após ajuste para idade e sexo. E, um achado cardeal deste trabalho foi uma associação positiva entre T4L normal-baixo e resistência insulínica, sendo pontuado quatro dos cinco critérios para síndrome metabólica nesses pacientes. Assim, esse estudo sugere que a fração livre do T4 normal-baixa e o TSH elevado poderiam ser fatores de risco para síndrome metabólica e, conseqüentemente, indicadores de risco CV aumentado (57). No hipotireoidismo subclínico, tem sido relatado desarranjo de lipoproteínas, o que poderia ser associado com o aumento do risco CV (58-60). Apesar de 1% a 11% de todos os pacientes com dislipidemia apresentarem hipotireoidismo subclínico, os resultados de estudos epidemiológicos, que analisam as concentrações lipídicas de acordo com a função da tireóide, são altamente controversos (61). Um estudo realizado em Colorado-EUA, com uma amostra populacional de 25.862 indivíduos, mostrou que pacientes com hipotireoidismo subclínico apresentavam concentrações mais elevadas de CT em comparação com a população eutireoidiana controle (62). No entanto, outro estudo austríaco com 6.014 indivíduos observou que as

concentrações de colesterol foram semelhantes entre indivíduos com hipotireoidismo subclínico e sem a disfunção tireoidiana, sendo mais elevadas apenas em indivíduos com HC (63). Da mesma forma, o National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) mostrou que, embora as concentrações de CT e as de triglicérides fossem maiores em pacientes com hipotireoidismo subclínico do que em indivíduos eutireóideos, após ajuste para variáveis como sexo, raça, idade e uso de drogas anti-lipemiantes, a disfunção subclínica não foi relacionada a um perfil lipídico anormal (64). Em contraste, outro estudo, em que os pacientes foram distribuídos em grupos de acordo com a gravidade da dislipidemia, mostrou uma maior incidência de hipotireoidismo subclínico no grupo com concentrações mais elevadas de colesterol sérico (65). Estes achados são consistentes com os resultados de outro estudo que mostra uma elevada prevalência da disfunção subclínica em uma população de 1610 mulheres com mais de 50 anos e dislipidemia (66). Uma explicação plausível para essa discrepância entre os resultados dos diversos estudos seria a grande heterogeneidade das populações estudadas. Entre os fatores envolvidos podemos citar as diferenças nos critérios utilizados para o diagnóstico de hipotireoidismo subclínico (67). Ainda, parece não haver um limite de corte para o TSH, no hipotireoidismo subclínico, que implique em alterações do perfil lipídico (68). A elevação do LDL-C, no entanto, tem sido consistentemente documentada em pacientes com TSH acima de 10mU/L, mas não com concentrações menores (9). Outros fatores a contribuir para a discrepância entre os resultados dos estudos seriam os critérios de seleção dos grupos estudados em relação à idade, sexo, raça, tabagismo (67) ou resistência insulínica (69). Estudos sobre o impacto do tratamento com LT4 no perfil lipídico, em casos de hipotireoidismo subclínico, também são conflitantes. Em uma revisão sistemática, os efeitos do tratamento com LT4 foram apenas modestos (25), enquanto que, em dois estudos mais recentes (13,70), observou-se efeito favorável significativo do tratamento com LT4 na redução do LDL-C.

A obesidade abdominal se constitui em mais um componente da SM. A associação entre obesidade em geral e hipotireoidismo subclínico é um assunto intrigante e tem sido objeto de interesse recente na literatura. Vários estudos, sendo a maioria deles populacionais e de corte transversal, relataram uma correlação positiva entre as concentrações séricas de TSH e o IMC, sugerindo que a função tireoidiana possa ser um dos vários fatores determinantes do ganho de peso e da obesidade na população geral (71,72). Em um estudo com mais de 27.000 indivíduos acima dos 40

anos de idade e $IMC \geq 30 \text{ Kg/ m}^2$, ambos, hipotireoidismo franco e subclínico, correlacionaram-se com maior IMC e maior obesidade (72). A adiposidade tem sido associada negativamente com o T4L e positivamente com o TSH, mesmo em indivíduos em eutireoidismo, sugerindo que pequenas variações da função tireoidiana, mesmo dentro de valores normais, contribuam para ganho de peso e desenvolvimento da obesidade (72-74). Entretanto, esses dados não foram confirmados por outros estudos (75) e o assunto permanece controverso.

Neste estudo, foram utilizados os critérios da IDF (27) para o diagnóstico de SM. Apesar das diferenças inerentes aos grupos com relação à presença ou não da SM e do hipotireoidismo subclínico, foi preservada a homogeneidade entre eles em relação a alguns fatores interferentes para aterogênese e DCV, tais como sexo, idade, tabagismo, etilismo e eventos cardiovasculares prévios, a fim de obtermos resultados mais idôneos. Nos dois grupos com SM (HSCSM e EUTSM), não houve diferenças em relação aos parâmetros clínicos (idade, sexo, IMC, PA e CA) e laboratoriais (glicemia de jejum, T4L, CT, triglicerídeos, LDL-C e HDL-C). Apenas o TSH foi diferente, entre os grupos com e sem hipotireoidismo subclínico, devido ao objetivo deste estudo. A média do T4L não se mostrou diferente entre os quatro grupos e, nos grupos com a disfunção tireoidiana, não ocorreram diferenças significantes entre as concentrações medianas de TSH.

Dados sobre a relação entre hipotireoidismo subclínico e o risco CV ainda são conflitantes. Recentemente publicada, como já referido, uma meta-análise de estudos prospectivos de coorte avaliou essa associação, estratificando o risco de eventos CV e mortalidade, por esses eventos e geral, de acordo com as concentrações séricas de TSH (26). Nessa análise de 55.287 participantes, o hipotireoidismo subclínico foi associado a um aumento do risco de eventos coronarianos e de mortalidade por doenças coronarianas naqueles com maiores níveis de TSH. Houve um significativo aumento do risco em indivíduos com níveis maiores de TSH, particularmente quando maior ou igual a 10 mUI/L. Essas associações persistiram após o ajuste para os principais fatores de risco CV, e não houve diferença significativa em relação a idade, sexo, raça ou DVC preexistentes. Elevações mínimas de TSH não foram associadas a um aumento do risco de eventos coronarianos nem mortalidade por doença coronariana ou geral. No entanto, em pacientes com fatores de risco CV associado a pequenas elevações de TSH (4,5-10 mUI/L), não foram avaliados os riscos relacionados dessa condição. Em nosso estudo, a maioria dos participantes com hipotireoidismo subclínico

apresentavam concentrações séricas de TSH ≤ 10 mUI/L, sendo 11 (73%) do grupo HSC e 12 (75%) do HSCSM. No grupo HSCSM, foram evidenciados maiores medidas de EIM média e máxima, inferindo-se que essa disfunção mínima tireoidiana associada a critérios para SM poderia contribuir para o processo aterosclerótico.

Quando comparados os grupos com hipotireoidismo subclínico, observamos que a EIM Máxima foi maior no grupo com SM do que naquele sem a síndrome ($0,86 \pm 0,21$ mm vs. $0,69 \pm 0,15$ mm; $p < 0,05$). Quando comparados os grupos com SM, a EIM Máxima foi maior no grupo com hipotireoidismo subclínico do que no eutireoidiano ($0,86 \pm 0,21$ mm vs. $0,74 \pm 0,17$ mm; $p < 0,05$). A EIM Média foi estatisticamente diferente apenas na comparação entre os pacientes com hipotireoidismo subclínico com e sem SM ($0,80 \pm 0,20$ mm vs. $0,62 \pm 0,11$ mm; $p < 0,05$). Interessante ressaltar que, entre os grupos sem hipotireoidismo subclínico (EUT e EUTSM), não foram encontradas diferenças em todas as medidas realizadas, o que nos leva a supor que a disfunção tireoidiana leve, neste grupo de pacientes, poderia contribuir para um agravo endotelial como mencionado anteriormente. Estes achados estão de acordo com os relatados por *Monzani et al.* (12) e *Nagasaki et al.* (38), que observaram que a EIM Média encontrava-se aumentada em pacientes com hipotireoidismo subclínico. Kim et al. (76) relataram aumento significativo da EIM Média, mas acompanhadas de elevações de colesterol total, LDL-C, na presença da disfunção tireóidea. Por outro lado, estudo brasileiro (56), avaliando pacientes femininas portadoras do distúrbio, não observou maior EIM em relação a controles eutireoidianas. Porém, ressalta-se que as pacientes não apresentavam outros fatores de risco cardiovascular, diferentemente do presente estudo. Nesta mesma linha de raciocínio, *Bruckert et al.* relataram que as concentrações de TSH e de T4L não se constituíam em fatores de risco independentes para aterosclerose carotídea, sugerindo que, em uma população com dislipidemia, o hipotireoidismo não esteja associado com o aumento do risco para a aterosclerose da carótida, quando os fatores de risco CV são controlados (77). De fato, paradoxalmente aos achados acima relatados, em nosso estudo, as concentrações séricas de TSH e T4L não apresentaram correlação com as EIM Máxima ou Média. Porém, considerando-se os achados em relação às maiores EIM na presença do hipotireoidismo subclínico e SM, consideramos que isto possa ter ocorrido devido ao nosso número amostral limitado.

Diferentes mecanismos estão envolvidos na aterosclerose causada pelo hipotireoidismo subclínico. Autoimunidade tireodiana é responsável por um desses

mecanismos. Tireoidite de Hashimoto é a causa mais comum da disfunção tireoidiana. Recentemente, tem sido demonstrado que a tireoidite de Hashimoto é responsável por uma inflamação crônica, provocando disfunção endotelial, um promotor da aterosclerose. A resposta imune anormal, mediada por complexos imunes, provocaria dano vascular (78). No entanto, este mecanismo não está suficientemente esclarecido. Ainda não foram medidos marcadores de inflamação ou de estresse oxidativo para esclarecer se a inflamação seria responsável pela associação entre hipotireoidismo subclínico e disfunção endotelial. No estudo de Rotterdam (42), a incidência de aterosclerose era mais elevada no hipotireoidismo subclínico quando o anticorpo anti-tireoperoxidase estava positivo. Neste estudo, os doentes com anti-TPO positivo apresentaram uma maior EIM ($0,61 \pm 0,1$ mm, vs. $0,56 \pm 0,09$ mm, $p = 0,08$), porém sem significância estatística. A análise incluiu um total de 55 pessoas. Desses, 17 tinham anti-TPO negativos e 38 anti-TPO positivos, e o “p” foi próximo da significância estatística, não sendo possível afirmar que a etiologia autoimune do HSC seria ou não responsável pela maior espessura das carótidas. Análise de regressão linear também não mostrou que a presença do anti-TPO seria preditor independente de placas de carótidas. Portanto, essa relação não foi esclarecida. No presente estudo, não foi possível a avaliação das concentrações séricas de anticorpos tireoidianos, o que impossibilita a comparação destes resultados.

Neste estudo, as EIM Máxima e Média apresentaram correlações positivas com a PAS e, de modo mais expressivo, com a glicemia de jejum. Adicionalmente, a EIM Máxima apresentou correlação positiva com o IMC e a Média com as concentrações séricas de triglicerídeos. Estes achados eram esperados uma vez que estes se constituem em conhecidos marcadores associados a SM (27). Paradoxalmente, observamos correlação negativa entre as EIM Máxima e Média com as concentrações de LDL-C. As causas para este achado permanecem a ser esclarecidas.

O mecanismo pelo qual a glicemia contribui para o risco CV envolve alterações que ocorrem no sangue e na parede arterial. O estudo CATAHY (79), ao avaliar 228 chineses não diabéticos, evidenciou uma forte relação entre aumento dos níveis glicêmicos, da EIM e da reatividade vascular braquial, medidas por US. Esses resultados sugerem que glicemia de jejum alterada, mesmo em não diabéticos, pode levar ao dano endotelial e, conseqüentemente, ao aumento do risco de eventos cardiovasculares. O aumento do estresse oxidativo pode ser um elo importante entre os níveis glicêmicos e

doenças vasculares (80-82). A hiperglicemia está associada à produção de espécies reativas de oxigênio, como o ânion superóxido, provocando alteração da permeabilidade das células endoteliais via glicação não enzimática de proteínas, modificando a quimiotaxia dos macrófagos, induzindo a liberação de citocinas, inativação do óxido nítrico, aumentando a adesão de leucócitos no endotélio e aumento da agregação plaquetária, levando a infiltração de macrófagos nas placas ateroscleróticas, com o aumento da vulnerabilidade destas à trombose (81-85). Importante ressaltar que, em nosso estudo, foram observadas concentrações séricas médias mais elevadas de glicemia de jejum, no grupo com disfunção tireoidiana e SM, comparado àquele com hipotireoidismo subclínico sem a síndrome. Importante ressaltar que não houve diferença significativa entre os grupos quanto ao diagnóstico prévio de DM. Essas médias de resultados glicêmicos enquadrariam grupo HSCSM no diagnóstico de glicemia de jejum alterada (GJA) ou pré-diabetes. O pré-diabetes está intimamente associado a SM e à obesidade (86).

Neste estudo, os dois grupos portadores de SM apresentavam, como esperado, maior IMC do que aqueles sem a síndrome, com médias compatíveis com obesidade grau I, com risco moderado para co-morbidades, segundo a OMS (Quadro 1), e o maior IMC se associou a maior EIM. Da mesma forma, estudo avaliando 440 indivíduos de famílias hispânicas também encontrou forte correlação entre obesidade e EIM, sugerindo fatores genéticos em comum (87). Conforme esperado, os grupos com SM apresentaram maior CA, o que implica em maior obesidade abdominal, um dos componentes da SM. Os mecanismos pelos quais a obesidade predispõe ao pré-diabetes e a SM ainda não são completamente compreendidos, mas provavelmente eles têm uma causa metabólica comuns. A resistência insulínica e a inflamação sistêmica, gerada pela obesidade, podem estar envolvidas nesse mecanismo. O Pré-diabetes apresenta impacto na doença micro e macrovascular. Desde o diagnóstico dessa condição, a abordagem clínica para a prevenção CV por meio do controle de todos os fatores de risco metabólicos, é baseada, principalmente, na intervenção sobre o estilo de vida, especialmente quanto à redução de peso e realização de atividade física (86,88,89).

Neste estudo, a maior PAS observada nos grupos com SM e a correlação observada entre PAS e EIM Máxima e Média eram achados esperados, uma vez que a HA tem sido associada à aterosclerose em vários estudos e que os níveis de PA

representam fatores de risco independentes para o aumento da espessura carotídea (90). A PAS não foi diferente entre os grupos sem SM e a PAD não apresentou diferença estatística entre os quatro grupos, embora alguns estudos tenham relatado valores mais elevados de PAD em pacientes com hipotireoidismo subclínico (91,92). O envelhecimento está associado à elevação da prevalência de HA (90) e de hipotireoidismo subclínico (91,92). Poderíamos especular que a concomitância de ambas as condições apresentariam efeito somatório sobre a gênese da aterosclerose.

Além dos fatores acima citados, a EIM Média apresentou correlação com as concentrações séricas de triglicerídeos, as quais foram maiores no grupo com SM em eutireoidismo do que no eutireoideo sem SM, sem outras diferenças estatísticas entre os grupos quanto a esse lípide. O papel dos triglicerídeos na SM em si bem como na aterogênese já se encontra bem documentado, sendo que a elevação de apenas 1 mmol / L eleva o risco de DCV em 76% (93).

Este estudo apresenta suas limitações. Uma das principais é o número amostral modesto. Este se deveu ao fato de que a seleção de pacientes ocorreu, principalmente, nos ambulatorios do Hospital das Clínicas -FMB, o qual apresenta elevado grau de complexidade de atendimento, com os casos apresentando várias co-morbidades associadas. Este fato dificultou a seleção de indivíduos levando-se em consideração os rígidos critérios de exclusão utilizados. Além disso, a seleção foi dificultada pela necessidade de manter certa homogeneidade entre os grupos quanto à idade, gênero e IMC. Outras limitações foram a não avaliação de fatores que enriqueceriam ainda mais a análise dos grupos, tais como a presença de anticorpos tireoidianos (anti-TPO e anti-tg) e a dosagem de fatores inflamatórios, como a apoproteína B (apoB), lipoproteína (a) (Lpa) e proteína C reativa ultrassensível em todos os casos. Tal avaliação não foi realizada por dificuldades quanto ao prazo exíguo para o desenvolvimento do mestrado e quanto ao financiamento.

Apesar das limitações relatadas, consideramos que este estudo trouxe contribuição ao conhecimento sobre a relação entre o hipotireoidismo subclínico e DCV, avaliada em sua forma pré-clínica, por meio da mensuração da EIM. É fato que os dados da literatura associando a disfunção tireoidiana e aumento da EIM ainda são controversos. O aumento do risco de aterosclerose, em pacientes com hipotireoidismo subclínico é geralmente associado à dislipidemia e à hipertensão (40), enquanto que

outros autores acreditam que a disfunção tireoidiana represente fator de risco independente para aterosclerose carotídea (94,95). No nosso estudo, o hipotireoidismo subclínico, quando associado à presença de critérios para SM, associou-se ao aumento da EIM comparado aqueles eutireoidianos e com critérios para SM. Dessa forma, essa falência mínima da tireóide, na presença de critérios para SM, revelou-se como um fator agravante endotelial, podendo representar um fator adicional de risco cardiovascular.

***CONCLUSÕES E
CONSIDERAÇÕES FINAIS***

8. CONCLUSÕES

Neste estudo, concluímos que os pacientes com hipotireoidismo subclínico e presença de critérios para a Síndrome Metabólica, de acordo com a Federação Internacional de Diabetes, apresentam maiores EIM Máxima e Média do que os pacientes com a disfunção tireoidiana mínima sem a síndrome. Além disso, os pacientes com Síndrome Metabólica e hipotireoidismo subclínico apresentam maior EIM Média do que os portadores da síndrome eutireoidianos.

Concluiu-se ainda que:

- as maiores concentrações glicêmicas e pressões sistólicas se associaram as maiores EIM Máxima e Média;
- a EIM Máxima associou-se positivamente com o IMC e a Média com as concentrações séricas de triglicerídeos;
- as concentrações séricas de TSH e T4L não se associaram a EIM.

9. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados deste estudo sugerem que, em pacientes com síndrome metabólica, o hipotireoidismo subclínico possa representar um agravo endotelial e, consequentemente, um considerável fator de risco cardiovascular adicional a Síndrome Metabólica.

Diante desses resultados, em pacientes com Síndrome Metabólica, além do controle metabólico intensivo, sugerimos, em pacientes com hipotireoidismo subclínico, mesmo com TSH entre 4,5 e 10 mUI/mL, considerar reposição hormonal com levotiroxina, com o objetivo de reduzir danos endoteliais e, consequentemente, diminuir fatores de risco cardiovasculares. Estudos randomizados intervencionistas são necessários para avaliar se, após normalização da função tireoidiana, se ocorreria recuperação da lesão aterosclerótica inicial.

REFERÊNCIAS

10. REFERÊNCIAS

1. Muller AF, Berghout A, Wiersinga WM, Kooy A, Smits JW, Hermus AR; working group Thyroid Function Disorders of the Netherlands Association of Internal Medicine. Thyroid function disorders--Guidelines of the Netherlands Association of Internal Medicine. *Neth J Med*. 2008 Mar; 66(3):134-42.
2. Nys P, Cordray JP, Merceron RE. Etiologic discussion and clinical relevance of thyroid ultrasonography in subclinical hypothyroidism. A retrospective study in 1845 patients. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2009 Mar;70(1):59-63.
3. Falaschi P, Martocchia A, Proietti A, D'Urso R, Gargano S, Culasso F, Rocco A. The hypothalamic-pituitary-thyroid axis in subjects with subclinical thyroid diseases: the impact of the negative feedback mechanism. *Neuro Endocrinol Lett*. 2004 Aug; 25(4):292-6.
4. Nogueira CR, Kimura ET, Carvalho GA, Sgarbi JA, Ward LS, Maciel LMZ, Dias da Silva MR, Stein AT, Wagner HL, Hetem LAB, Andrada NC. Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabolismo, Sociedade Brasileira de Medicina de Família e Comunidade, Associação Brasileira de Psiquiatria. Hipotireoidismo: Diagnóstico. Diretrizes Clínicas na Saúde Suplementar, 2011, Jan(3).
5. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, Grimley Evans J, Hasan DM, Rodgers H, Tunbridge F, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Wickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1995 Jul;43(1):55-68.
6. Huber G, Staub JJ, Meier C, Mittrache C, Guglielmetti M, Huber P, et al. Prospective study of the spontaneous course of subclinical hypothyroidism: prognostic value of thyrotropin, thyroid reserve and thyroid antibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3321-6.

7. Diez JJ, 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. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Oct;89(10):4890-7.
8. Bedone RV, Pimenta WP, Carvalho LC, Mazeto GS. TSH and TPOAB as Predictors of Thyroid Disease in Diabetic Patients. *Endocrinologist.* 2008;Mar-Apr;18: 81-4.
9. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NF, Cobin RH, Franklyn JA, Hershman JM, Burman KD, Denke MA, Gorman C, Cooper RS, Weissman NJ. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA.* 2004 Jan 14;291(2):228-38.
10. Biondi B, Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocr Rev.* 2008 Feb;29(1):76-131.
11. van den Boogaard E, Vissenberg R, Land JA, van Wely M, van der Post JA, Goddijn M, Bisschop PH. Significance of (sub) clinical thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity before conception and in early pregnancy: a systematic review. *Hum Reprod Update.* 2011 Sep-Oct;17(5):605-19.
12. Monzani F, Caraccio N, Kozàkowà M, Dardano A, Vittone F, Virdis A, Taddei S, Palombo C, Ferrannini E. Effects of levothyroxine replacement on lipid profile and intima-media thickness in subclinical hypothyroidism: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 May;89(5):2099-106.
13. Razvi S, Ingoe L, Keeka G, Oates C, McMillan C, Weaver JU. The beneficial effect of L-thyroxine on cardiovascular risk factors, endothelial function, and quality of life in subclinical hypothyroidism: randomized, crossover trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 May;92(5):1715-23.
14. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R, Nixon A, Pearce EN, Soldin OP, Sullivan S, Wiersinga W; American Thyroid Association Taskforce on Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum. Guidelines of the American

Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid*. 2011 Oct;21(10):1081-125.

15. Klein, I, Danzi, S. Thyroid disease and the heart. *Circulation*. 2007 Oct 9;116(15):1725-35.

16. Taddei S, Caraccio N, Virdis A, Dardano A, Versari D, Ghiadoni L, Salvetti A, Ferrannini E, Monzani F. Impaired endothelium-dependent vasodilatation in subclinical hypothyroidism: beneficial effect of levothyroxine therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Aug;88(8):3731-37.

17. Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med*. 2001 Feb 15;344(7):501-9.

18. Graettinger, JS, Muenster, JJ, Checchia, CS, Grissom RL, Campbell JA. A correlation of clinical and hemodynamic studies in patients with hypothyroidism. *J Clin Invest*. 1958 Apr;37(4):502-10.

19. Crowley WF Jr, Ridgway EC, Bough EW, Francis GS, Daniels GH, Kourides IA, Myers GS, Maloof F. Noninvasive evaluation of cardiac function in hypothyroidism response to gradual thyroxine replacement. *N Engl J Med*. 1977 Jan 6;296(1):1-6.

20. Perk M, O'Neill BJ. The effect of thyroid hormone therapy on angiographic coronary artery disease progression. *Can J Cardiol* 1997;13:273-6.

21. Cappola AR, Fried LP, Arnold AM, Danese MD, Kuller LH, Burke GL, Tracy RP, Ladenson PW. Thyroid status, cardiovascular risk, and mortality in older adults. *JAMA*. 2006 Mar 1;295(9):1033-41.

22. Rodondi N, Newman AB, Vittinghoff E, de Rekeneire N, Satterfield S, Harris TB, Bauer DC. Subclinical hypothyroidism and the risk of heart failure, other cardiovascular events, and death. *Arch Intern Med*. 2005 Nov 28;165(21):2460-6.

23. Teixeira PFS, Reis FA, Reuters V, Almeida C, Vaisman M. Hipotireoidismo subclínico e risco cardiovascular. Rev SOCERJ 2004; 17: 50-6.
24. Razvi S, Shakoor A, Vanderpump M, Weaver JU, Pearce SH. The influence of age on the relationship between subclinical hypothyroidism and ischemic heart disease: a metaanalysis. J Clin Endocrinol Metab. 2008 Aug;93(8):2998-3007.
25. Villar HC, Saconato H, Valente O, Atallah AN. Thyroid hormone replament for subclinical hypothyroidism. Cochrane Database Syst Rev. 2007 Jul 18;(3):CD003419 .
26. Rodondi N, den Elzen WP, Bauer DC, Cappola AR, Razvi S, Walsh JP, Asvold BO, Iervasi G, Imaizumi M, Collet TH, Bremner A, Maisonneuve P, Sgarbi JA, Khaw KT, Vanderpump MP, Newman AB, Cornuz J, Franklyn JA, Westendorp RG, Vittinghoff E, Gussekloo J; Thyroid Studies Collaboration. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. JAMA. 2010 Sep 22;304(12):1365-74.
27. Salgado W. et al. Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. V Diretriz Brasileira Sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. Arq. Bras. Cardiol. 2007 Apr vol.88 suppl.1.
28. Kissebah AH. Central Obesity: measurement and metabolic effects. Diabetes Rev. 1997; 5:8-20.
29. Deepa M, Farooq S, Datta M, Deepa R, Mohan V. Prevalence of metabolic syndrome using WHO, ATP III and IDF definitions in Asian Indians: the Chennai Urban Rural Epidemiology Study (CURES-34). Diabetes Metab Res Rev. 2007 Feb;23(2):127-34.
30. Touboul PJ, Vicaute E, Labreuche J, Belliard JP, Cohen S, Kownator S, Portal JJ, Pithois-Merli I, Amarenco P; PARC study participating physicians. Correlation between the Framingham risk score and intima media thickness: The Paroi Artérielle et Risque Cardio-vasculaire (PARC) study. Atherosclerosis. 2007 Jun;192(2):363-69.
31. Salonen JT, Salonen R. Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease. Arterioscler Thromb. 1991 Sep-Oct;11(5):1245-9.

32. Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, Selzer RH, Liu CR, Liu CH, Azen SP. The role of carotid arterial intima-media thickness in predicting clinical coronary events. *Ann Intern Med.* 1998 Feb 15;128(4):262-9.
33. Gnasso A, Irace C, Mattioli PL, Pujia A. Carotid intima-media thickness and coronary heart disease risk factors. *Atherosclerosis.* 1996 Jan 5;119(1):7-15.
34. Della-Morte D, Gardener H, Denaro F, Boden-Albala B, Elkind MS, Paik MC, Sacco RL, Rundek T. Metabolic syndrome increases carotid artery stiffness: the Northern Manhattan Study. *Int J Stroke.* 2010 Jun;5 (3):138-44.
35. Torrejón C, Hevia M, Ureta E, Valenzuela X, Balboa P. Intima-media thickness in obese adolescents and their relation with metabolic syndrome. *Nutr Hosp.* 2012 Jan-Feb;27(1):192-7.
36. Timóteo AT, Carmo MM, Ferreira RC. Can metabolic syndrome presence predict carotid intima-media thickness? *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2012 Aug;14(8):507-13.
37. Al-Nimer MS, Hussein II. Increased mean carotid intima media thickness in type 2 diabetes mellitus patients with non-blood pressure component metabolic syndrome: A preliminary report. *Int J Diabetes Dev Ctries.* 2009 Jan;29(1):19-22.
38. Nagasaki T, Inaba M, Henmi Y, Kumeda Y, Ueda M, Tahara H, Sugiguchi S, Fujiwara S, Emoto M, Ishimura E, Onoda N, Ishikawa T, Nishizawa Y. Decrease in carotid intima-media thickness in hypothyroid patients after normalization of thyroid function. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2003 Nov;59(5):607-12.
39. Kim SK, Kim SH, Park KS, Park SW, Cho YW. Regression of the Increased Common Carotid Artery-intimaMedia Thickness in Subclinical hypothyroidism after Thyroid Hormone. *Endocr J.* 2009 Jun;56(6):753-8.

40. Cabral MD, Teixeira PF, Silva NA, Morais FF, Soares DV, Salles E, Henriques JM, Leite SP, Montenegro CA, Vaisman M. Normal flow-mediated vasodilatation of the brachial artery and carotid artery intima-media thickness in subclinical hypothyroidism. *Braz J Med Biol Res.* 2009 May;42(5):426-32.
41. Cabral MD, Teixeira PF, Soares D, Leite S, Salles E, Vaisman M. Effects of thyroxine replacement on endothelial function and carotid artery intima-media thickness in female patients with mild subclinical hypothyroidism. *Clinics (Sao Paulo).* 2011 Jun;66(8): 1321-8.
42. Hak AE, Pols HA, Visser TJ, Drexhage HA, Hofman A, Witteman JC. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. *Ann Intern Med.* 2000 Feb 15;132(4):270-8.
43. Lindeman RD, Romero LJ, Schade DS, Wayne S, Baumgartner RN, Garry PJ. Impact of subclinical hypothyroidism on serum total homocysteine concentrations, the prevalence of coronary heart disease (CHD), and CHD risk factors in the New Mexico Elder Health Survey. *Thyroid.* 2003 Jun;13(6):595-600.
44. Imaizumi M, Akahoshi M, Ichimaru S, Nakashima E, Hida A, Soda M, Usa T, Ashizawa K, Yokoyama N, Maeda R, Nagataki S, Eguchi K . Risk for ischemic heart disease and all-cause mortality in subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Jul;89(7):3365-70.
45. Walsh JP, Bremner AP, Bulsara MK, O'Leary P, Leedman PJ, Feddema P, Michelangeli V. Subclinical thyroid dysfunction as a risk factor for cardiovascular disease. *Arch Intern Med.* 2005 Nov 28;165(21):2467-72.
46. Gussekloo J, van Exel E, de Craen AJ, Meinders AE, Frölich M, Westendorp RG. Thyroid status, disability and cognitive function, and survival in old age. *JAMA.* 2004 Dec 1;292(21):2591-9.

47. Atzmon G, Barzilai N, Surks MI, Gabriely I. Genetic predisposition to elevated serum thyrotropin is associated with exceptional longevity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Dec;94(12):4768-75.
48. Diretrizes para Cessação do Tabagismo. *J. bras. pneumol.* 2004 Aug;vol.30 suppl.2: S2-76.
49. Pearson TA. Alcohol and heart disease. *Circulation.* 1996; 94:3023-3035.
50. Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – IV. *Arq Bras Cardiol.* 2004; 82(supl. IV).
51. Jelliffe DB. Evaluacion del estado de nutricion de La comunidad. Series de monografias. Geneva: OMS. 1968; 53:291.
52. Olmos RD. Hipertensão Arterial Sistêmica. *Semiologia Clínica.* São Paulo: Savier.2002: 30-35.
53. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, Csiba L, Desvarieux M, Ebrahim S, Fatar M, Hernandez Hernandez R, Jaff M, Kownator S, Prati P, Rundek T, Sitzer M, Schminke U, Tardif JC, Taylor A, Vicaute E, Woo KS, Zannad F, Zureik M. Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004-2006). An update on behalf of the Advisory Board of the 3rd and 4th Watching the Risk Symposium, 13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006. *Cerebrovasc Dis.* 2007 Nov;23(1):75-80.
54. Zar, J.H. Biostatistical analysis. 5ed. New Jersey, Pearson Prentice Hall, 2009.
55. Goodman LA. Simultaneous confidence intervals for contrasts among multinomial populations. *Anais of mathematical statistics*, V.35, n.2, p 716-25,1964.
56. Almeida CA, Teixeira Pde F, Soares DV, Cabral MD, Costa SM, Salles EF, O E Silva NA, Morais FF, Buescu A, Henriques JM, Vaisman M. Carotid intima-media thickness as

a marker of cardiovascular risk in patients with subclinical hypothyroidism. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2007 Apr;51(3):472-7.

57. Roos A, Bakker SJL, Links TP, Gans OB, Wolffenbuttel BH. Thyroid function is associated with components of the metabolic syndrome in euthyroid subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Feb;92(2):491-6.

58. Kutty KM, Bryant DG, Farid NR. Serum lipids in hypothyroidism – a re-evaluation. *J Clin Endocrinol Metab.* 1978 Jan;46(1):55-6.

59. Ridgway EC, Cooper DS, Walker H, Rodbard D, Maloof F. Peripheral responses to thyroid hormone before and after l-thyroxine therapy in patients with subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1981 Dec;53(6):1238-42.

60. Staub JJ, Althaus BU, Engler H, Ryff AS, Trabucco P, Marquardt K, Burckhardt D, Girard J, Weintraub BD. Spectrum of subclinical and overt hypothyroidism: effect on thyrotropin, prolactin, and thyroid reserve, and metabolic impact on peripheral target tissues. *Am J Med.* 1992 Jun;92(6):631-42.

61. Pearce EN. Update in lipid alterations in subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Feb;97(2):326-33.

62. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med.* 2000 Feb 28;160(4):526-34.

63. Vierhapper H, Nardi A, Grösser P, Raber W, Gessl A. Low-density lipoprotein cholesterol in subclinical hypothyroidism. *Thyroid.* 2000 Nov;10(11):981-4.

64. Hueston WJ, Pearson WS. Subclinical hypothyroidism and the risk of hypercholesterolemia. *Ann Fam Med.* 2004 Jul-Aug;2(4):351-5.

65. Bindels AJ, Westendorp RG, Frölich 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 Feb;50(2):217-20.
66. Leclère J, Cousty C, Schlienger JL, Wémeau JL . Subclinical hypothyroidism and quality of life of women aged 50 or more with hypercholesterolemia: results of the HYOGA study. *Presse Med*. 2008 Nov;37(11):1538-46.
67. Müller B, Zulewski H, Huber P, Ratcliffe JG, Staub JJ. Impaired action of thyroid hormone associated with smoking in women with hypothyroidism. *N Engl J Med*. 1995 Oct 12;333(15):964-9 .
68. Duntas LH, Brenta G. The effect of thyroid disorders on lipid levels and metabolism. *Med Clin North Am*. 2012 Mar;96(2):269-81.
69. Bakker SJ, ter Maaten JC, Popp-Snijders C, Slaets JP, Heine RJ, Gans RO. The relationship between thyrotropin and low density lipoprotein cholesterol is modified by insulin sensitivity in healthy euthyroid subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Mar;86(3):1206-11.
70. Teixeira Pde F, Reuters VS, Ferreira MM, Almeida CP, Reis FA, Buescu A, Costa AJ, Vaisman M. Lipid profile em diferentes degrees of hypothyroidism and effects of levothyroxine replamentent in mild thyroid failure. *Transl Res*. 2008 Apr;151(4):224-31.
71. Asvold BO, Bjørø T, Vatten LJ. Association of serum TSH with high body mass differs between smokers and never-smokers. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Dec;94(12): 5023-27.
72. Knudsen N, Laurberg P, Rasmussen LB, Bülow I, Perrild H, Ovesen L, Jørgensen T. Small differences in thyroid function may be important for body mass index and the occurrence of obesity in the population. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Jul;90(7):4019-24.

73. Garnerone L, Iorio L, Zelaschi R, Delnevo A, Tufano A, Ambrosi B. Thyroid function and obesity. *Minerva Med.* 2010 Oct;101(5):363-70.
74. de Moura Souza A, Sichieri R. Association between serum TSH concentration within the normal range and adiposity. *Eur J Endocrinol.* 2011 Jul;165(1):11-5.
75. Manji N, Boelaert K, Sheppard MC, Holder RL, Gough SC, Franklyn JA. Lack of association between serum TSH or free T4 and body mass index in euthyroid subjects. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006 Feb;64(2):125-8.
76. Kim SK, Kim SH, Park KS, Park SW, Cho YW. Regression of the Increased Common Carotid Artery-intima Media Thickness in Subclinical Hypothyroidism after Thyroid Hormone Replacement. *Endocr J.* 2009 Jun;56:753-8.
77. Chiche F, Jublanc C, Coudert M, Carreau V, Kahn JF, Bruckert E. Hypothyroidism is not associated with increased carotid atherosclerosis when cardiovascular risk factors are accounted for in hyperlipidemic patients. *Atherosclerosis.* 2009 Mar;203(1):269-76.
78. Tièche M, Lupi GA, Gutzwiller F, Grob PJ, Studer H, Bürgi H. Borderline low thyroid function and thyroid autoimmunity. Risk factors for coronary heart disease? *Br Heart J.* 1981;46:202-6.
79. Thomas GN, Chook P, Qiao M, Huang XS, Leong HC, Celermajer DS, Woo KS. Deleterious impact of "high normal" glucose levels and other metabolic syndrome components on arterial endothelial function and intima-media thickness in apparently healthy Chinese subjects: the CATHAY study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004 Apr;24(4):739-43.
80. Baynes JW. Role of oxidative stress in development of complications in diabetes. *Diabetes* 1991Apr; 40(4): 405-12.
81. Giugliano D, Marfella R, Coppola L, Verrazzo G, Acampora R, Giunta R, Nappo F, Lucarelli C, D'Onofrio F. Vascular effects of acute hyperglycemia in humans are reversed

by L-arginine. Evidence for reduced availability of nitric oxide during hyperglycemia. *Circulation*. 1997 Apr 1;95(7):1783-90.

82. Xavier NP, Okoshi K, Matsubara BB, Lopes HF. Prevalência de síndrome metabólica em nipo-brasileiros de acordo com diferentes critérios de definição, 2008. Disponível em: Banco Digital de Teses e Dissertações da Faculdade de Medicina de Botucatu- Universidade Estadual Paulista:
http://www.athena.biblioteca.unesp.br/exlibris/bd/bbo/33004064020P0/2008/xavier_np_me_botfm.pdf

83. Bucala R, Tracey KJ, Cerami A. Advanced glycosylation products quench nitric oxide and mediate defective endothelium-dependent vasodilatation in experimental diabetes. *J Clin Invest*. 1991 Feb;87(2):432-8.

84. Viassara H. Recent progress on the biologic and clinical significance of advanced glycosylation end products. *J Lab Clin Med*. 1994 Jul;124(1):19-30.

85. Carter AM, Grant PJ. Vascular homeostasis, adhesion molecules, and macrovascular disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabet Med*. 1997 Jun;14(6):423-432.

86. The American Diabetes Association's (ADA) evidence-based practice guidelines, standards, and related recommendations and documents for diabetes care. *Diabetes Care*. 2012 Jan;35 Suppl 1:S1-2.

87. Juo SH, Lin HF, Rundek T, Sabala EA, Boden-Albala B, Park N, Lan MY, Sacco RL. Genetic and environmental contributions to carotid intima-media thickness and obesity phenotypes in the Northern Manhattan Family Study. *Stroke*. 2004 Oct;35(10):2243-2247.

88. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, Keinänen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, Salminen V, Uusitupa M; Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by

changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*. 2001 May 3;344(18):1343-1350.

89. Sociedade Brasileira de Diabetes. Algoritmo para o tratamento do diabetes tipo 2-atualização 2011. Julho de 2011.

90. Wang J, Staessen JA, Li Y, Van Bortel LM, Nawrot T, Fagard R, et al. Carotid intima-media thickness and antihypertensive treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke*. 2006;37:1933-40.

91. Luboshitzky R, Aviv A, Herer P, Lavie L. Risk factors for cardiovascular disease in women with subclinical hypothyroidism. *Thyroid*. 2002 May;12:421-5.

92. Liu D, Jiang F, Shan Z, Wang B, Wang J, Lai Y, Chen Y, Li M, Liu H, Li C, Xue H, Li N, Yu J, Shi L, Bai X, Hou X, Zhu L, Lu L, Wang S, Xing Q, Teng W. A cross-sectional survey of relationship between serum TSH level and blood pressure. *J Hum Hypertens*. 2010 Feb;24(2):134-8.

93. Austin MA. Epidemiology of hypertriglyceridemia and cardiovascular disease. *Am J Cardiol*. 1999 May 13;83(9B):13F-16F.

94. Tian L, Gao C, Liu J, Zhang X. Increased carotid arterial stiffness in subclinical hypothyroidism. *Eur J Intern Med*. 2010 Dec;21(6):560- 3.

95. Dullaart RP, de Vries R, Roozendaal C, Kobold AC, Sluiter WJ. Carotid artery intima media thickness is inversely related to serum free thyroxine in euthyroid subjects. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007 Nov;67(5):668-73.

ANEXOS

Anexo 1 : Protocolo CEP



Universidade Estadual Paulista
Faculdade de Medicina de Botucatu



Distrito Rubião Junior, s/nº - Botucatu - S.P.
CEP: 18.618-970
Fone/Fax: (0xx14) 3811-6143
e-mail secretaria: capellup@fmb.unesp.br
e-mail coordenadoria: tsarden@fmb.unesp.br



Registrado no Ministério da Saúde
em 30 de abril de 1997

Botucatu, 13 de setembro de 2010

OF. 410/2010 - CEP

Ilustríssima Senhora
Profª. Drª. Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto
Departamento de Clínica Médica da
Faculdade de Medicina de Botucatu

Prezada Drª. Gláucia,

De ordem do Senhor Coordenador deste CEP, informo que Projeto de Pesquisa (Protocolo CEP 3656-2010) "**Avaliação do espessamento médio-intimal de carótidas, em pacientes com hipotireoidismo subclínico, com ou sem síndrome metabólica**", a ser conduzido por Mariana Martins Franca, orientada por Vossa Senhoria, co-orientada pela Profª. Drª. Célia Regina Nogueira, com a colaboração do Prof. Dr. João Carlos Hueb recebeu do relator **parecer favorável** aprovado em reunião de 13 de setembro de 2010.

Situação do Projeto: **APROVADO**. Ao final da execução deste Projeto, apresentar ao CEP "**Relatório Final de Atividades**".

Atenciosamente,

Alberto Santos Capelluppi
Secretário do CEP

Anexo 2: Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE)

Nome:	Idade:
RG-HC paciente:	RG n°:
Responsável legal:	SSP/
RG do responsável n°:	Natureza:
Endereço:	SSP/
Telefone para contato:	Cidade:

Eu, _____, fui convidado a participar de uma pesquisa intitulado "AVALIAÇÃO DO ESPESSAMENTO MÉDIO-INTIMAL DE CARÓTIDAS, EM PACIENTES COM HIPOTIREOIDISMO SUBCLÍNICO, COM OU SEM SÍNDROME METABÓLICA". Essa pesquisa tem por objetivo, a partir dos dados coletados através de um documento de atendimento aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa, avaliar a relação entre a falha de funcionamento mínima da tireóide e o espessamento da parede de uma artéria do pescoço, no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, Unesp. O estudo incluirá medidas do meu peso, altura, pressão arterial e circunferência da cintura abdominal, além da avaliação médica e entrevista clínica em relação a meu comportamento (como uso de cigarros, bebida alcoólica, prática de atividade física, etc), doenças em seguimento médico e medicações utilizadas, avaliados pela pesquisadora responsável no mesmo dia das consultas ou em outra data agendada. Será necessária também, para os dados da pesquisa, a coleta de sangue para análise das gorduras sanguíneas, glicemia, creatinina e função tireoidiana. Os exames serão realizados por profissionais treinados e experientes, não sendo previsto desconforto, além da já conhecida por mim, picada da agulha na parte anterior de meu braço, ou risco a minha saúde. Eventualmente, poderei adquirir uma discreta mancha roxa no local da coleta de sangue. Além disso, serei submetido a exame de ultrassonografia de minhas artérias carótidas (no pescoço). Não existem riscos descritos deste tipo de exame. Fui alertado (a) também de que os resultados obtidos no estudo poderão ser divulgados futuramente em meios de comunicação acadêmica e encontros de profissionais de saúde, sendo minha privacidade mantida em sigilo. Com a assinatura abaixo, declaro ser minha a opção participar do estudo após ter sido devidamente esclarecido e informado sobre o mesmo, e tenho conhecimento de que, a qualquer momento, poderei abandonar o estudo, sendo que minha decisão não acarretará em prejuízo no meu tratamento e atendimentos futuros nessa instituição.

A assinatura ocorrerá em duas vias, e destas, uma será minha e a outra ficará com a pesquisadora responsável pelo estudo.

_____	_____	Assinatura
do voluntário	Assinatura do pesquisador	

Responsável Clínico pela pesquisa: Profª Drª Gláucia M.F.S. Mazeto
Departamento de Clínica Médica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP.
Rubião Junior, Cep. 18.600-000. Botucatu- SP. Tel.(14) 38116213
Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP.
Rubião Junior, Cep 18600-300. Botucatu-SP.Tel. (14)38116143
Pesquisadora: Mariana Martins França. Departamento de Clínica Médica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, Rubião Junior, Cep. 18.600-000. Botucatu- SP UNESP Tel. (14)38116213

e-mail: marimed82@yahoo.com.br

Anexo 3: Ficha de avaliação

AVALIAÇÃO DO ESPESSAMENTO MÉDIO-INTIMAL DE CARÓTIDAS, EM PACIENTES COM HIPOTIREOIDISMO SUBCLÍNICO, COM OU SEM SÍNDROME METABÓLICA.

Disciplina de Endocrinologia
Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP

FICHA DE AVALIAÇÃO INICIAL N°: _____

Data do Protocolo: ____/____/____

1-Identificação:

Nome: _____ RG: _____

Sexo: M___ F___ Raça: _____ Data de nascimento: ____/____/____

Naturalidade: _____ Procedência: _____

Grau de escolaridade: _____ Profissão: _____

Ano de início de acompanhamento (Unesp): _____

2- Dados comportamentais:

• Tabagismo:

Fumante :__

1. Ex-tabagismo: __ Parou há:

2. Maços/ano: __

Não Fumante:

• Etilismo:

Sim__

G de etanol/dia:

Não__

• Atividade física

Sedentário__

Ativo__

1. Modalidade:

2. Frequencia:

3. Duração:

• Doenças tireoidianas prévias: ↓sim ↓não

tratamento cirúrgico: sim__ não__

radioterapia: sim__ não__

medicações anti-tireoidianas sim__ não__

uso de hormônio tireoidiano. sim__ não__

- História Médica:
Queixa:
Medicamentos em uso:
Co-morbidades:
Eventos Cardiovasculares prévios e números de episódios:

ACV:

IAM:

TVP:

TEP:

AOP:

Outros:

3 – Dados antropométricos e medida da PA:

Peso :_____kg

Altura:_____m

IMC:_____Kg/m²

Circunferência Abdominal:_____cm

Circunferência do Quadril:_____cm

PA sentado:_____mmHg

4-Critérios de Síndrome Metabólica

Obesidade abdominal (condição essencial)

sim__ não__

TG($\geq$ 150 mg/dL ou tratamento para hipertrigliceridemia)

sim__ não__

HDL-colesterol (Homens < 40 mg/dL/Mulheres < 50 mg/dL)

sim__ não__

Pressão arterial sistêmica(Sistólica, ou $\geq$ 130 mm Hg ;Diastólica $\geq$ 85 mm Hg ou tratamento para HAS)

sim__ não__

Glicemia de jejum ($\geq$ 100 mg/dL ou tratamento para DM)

sim__ não__

Síndrome Metabólica(IDF): sim__ não__

5 – Exames laboratoriais:

Exame	Resultado(s)		Datas
Glicemia de jejum (mg/dL)			
T4-L (ng/dL)			
TSH (mUI/mL)			
Colesterol total			
HDL			
LDL			
Triglicerídeos			
Anti-TPO			
Anti-TGB			

6- US de Carótidas:

7 - Paciente apto a participar do estudo: ↓sim ↓não.

Grupo em que paciente se enquadra:

1:Hipotireodismo subclínico sem Síndrome Metabólica

2: Hipotireodismo subclínico com Síndrome Metabólica

3 :Eutireoidismo sem Síndrome Metabólica

4: Eutireodismo com Síndrome Metabólica

Anexo 4: Tabela 4. Medida da espessura íntima-média das carótidas (EIM)* em indivíduos com Hipotireoidismo Subclínico ou Eutireoidismo, de acordo com a presença ou ausência de Síndrome Metabólica.

Espessura íntima-média das carótidas (EIM)	Grupos	Síndrome Metabólica		Valor de p
		Ausente	Presente	
EIM Máxima	Hipotireoidismo subclínico	0,70 ± 0,16	0,85 ± 0,21	p< 0,05
D (mm)	Eutireoidismo	0,71 ± 0,10	0,72 ± 0,15	p> 0,05
Valor de p		p> 0,05	p> 0,05	
EIM Média	Hipotireoidismo subclínico	0,59 ± 0,10	0,73 ± 0,20	p< 0,05
D (mm)	Eutireoidismo	0,59 ± 0,08	0,61 ± 0,13	p> 0,05
Valor de p		p> 0,05	p> 0,05	
EIM Máxima	Hipotireoidismo subclínico	0,67 ± 0,13	0,87 ± 0,21	p< 0,01
E (mm)	Eutireoidismo	0,71 ± 0,15	0,76 ± 0,19	p> 0,05
Valor de p		p> 0,05	p< 0,05	
EIM Média	Hipotireoidismo subclínico	0,58 ± 0,10	0,73 ± 0,18	p< 0,01
E (mm)	Eutireoidismo	0,61 ± 0,13	0,65 ± 0,17	p> 0,05
Valor de p		p> 0,05	p> 0,05	
EIM Direita (mm)	Hipotireoidismo subclínico	0,65 ± 0,13	0,77 ± 0,20	p< 0,01
	Eutireoidismo	0,65 ± 0,09	0,67 ± 0,14	p> 0,05
Valor de p		p> 0,05	p< 0,05	
EIM Esquerda (mm)	Hipotireoidismo subclínico	0,62 ± 0,11	0,80 ± 0,20	p> 0,05
	Eutireoidismo	0,66 ± 0,14	0,70 ± 0,18	p> 0,05

<i>Valor de p</i>		p> 0,05	p> 0,05	
EIM Média (mm)	Hipotireoidismo subclínico	0,62 ± 0,11	0,80 ± 0,20	p< 0,05
	Eutireoidismo	0,66 ± 0,14	0,70 ± 0,18	p> 0,05
<i>Valor de p</i>		p>0,05	p>0,05	
EIM Máxima (mm)	Hipotireoidismo subclínico	0,69 ± 0,15	0,86 ± 0,21	p< 0,05
	Eutireoidismo	0,71 ± 0,13	0,74 ± 0,17	p> 0,05
<i>Valor de p</i>		p> 0,05	p< 0,05	

*valores de média e desvio padrão. Técnica de análise de variância paramétrica para o esquema de dois fatores complementado com o teste de comparações múltiplas de TuKey (53). SM= Síndrome metabólica
EIM: Medida da espessura íntima-média das carótidas.