

Hipotireoidismo subclínico e risco cardiovascular



**Prof. Dra. Patrícia
de Fátima Teixeira**

Professora Permanente
da Pós-graduação em
Endocrinologia-UFRJ.
Médica do Serviço
de Endocrinologia do
HUCFF-UFRJ.

Os baixos níveis de hormônios tireoidianos, consequentes do hipotireoidismo franco, levam a diversas complicações clínicas, especialmente no que se refere ao aumento dos fatores de risco cardiovascular.¹ A disfunção endotelial e o aumento da resistência vascular periférica, que geram hipertensão arterial sistêmica (HAS), bem como as dislipidemias, por alterações no metabolismo lipídico, estão entre os fatores que aumentam o risco de doença aterosclerótica no hipotireoidismo.¹

Já o hipotireoidismo subclínico (HSC), no qual os níveis circulantes de hormônios tireoidianos estão dentro da faixa da normalidade, parece ser uma condição intermediária entre o hipotireoidismo franco e o eutireoidismo.¹⁻³ Alguns desfechos desfavoráveis podem estar presentes em número maior no HSC do que nos indivíduos com níveis normais de TSH.³

Estudos tem demonstrado associações entre hipotireoidismo subclínico (HSC) e eventos cardiovasculares, bem como mortalidade, em adultos.^{4,5}

Um dos primeiros estudos a associar o HSC à doença aterosclerótica e ao infarto do miocárdio foi o estudo de Rotterdam, que avaliou 1149 mulheres com mais de 55 anos de idade.⁶

Metanálise recente, de 35 estudos prospectivos, demonstrou que o HSC está associado a cerca de duas vezes mais risco de desenvolvimento de doença cardiovascular (risco relativo = 2,2) e mortalidade geral (risco relativo = 1,6), especialmente naqueles pacientes que já apresentam fatores de risco cardiovasculares associados.⁴ A associação entre HSC e mortalidade cardiovascular já tinha sido previamente reportada em outras grandes metanálises.^{5,7}

Essa demonstração de maior risco de eventos cardíacos em função da combinação do HSC com outros fatores de risco cardiovascular havia sido previamente sugerida em um estudo conduzido no Rio de Janeiro com 222 participantes.⁸ Nesse estudo, a calcificação coronariana (detectada por tomografia coronariana) foi um desfecho associado independentemente com a presença da combinação de maior pontuação no escore de *Framingham* e hipotireoidismo subclínico, mesmo quando o TSH sérico estava em valores abaixo de 10,0 mUI/L.⁸

Posteriormente, outro estudo conduzido no Brasil, com mais de 3000 indivíduos, demonstrou que mulheres no quinto quintil de TSH (porém numa faixa ampla de 2,68 a 35,5 mUI/L) também apresentavam maior associação com calcificação coronária.⁹

Os mecanismos envolvidos na associação entre o HSC e eventos cardiovasculares podem estar relacionados a fatores clássicos de risco cardiovascular, bem como a fatores menos estudados e recentemente atribuídos a maior aterosclerose e comprometimento cardiovascular,^{10,11} conforme representado nas figuras 1 e 2. Dentre esses fatores não clássicos, podemos citar o estresse oxidativo e o aumento crônico de marcadores inflamatórios.^{10,11} Vários mediadores inflamatórios, incluindo Interleucina-6, TNF-alfa e

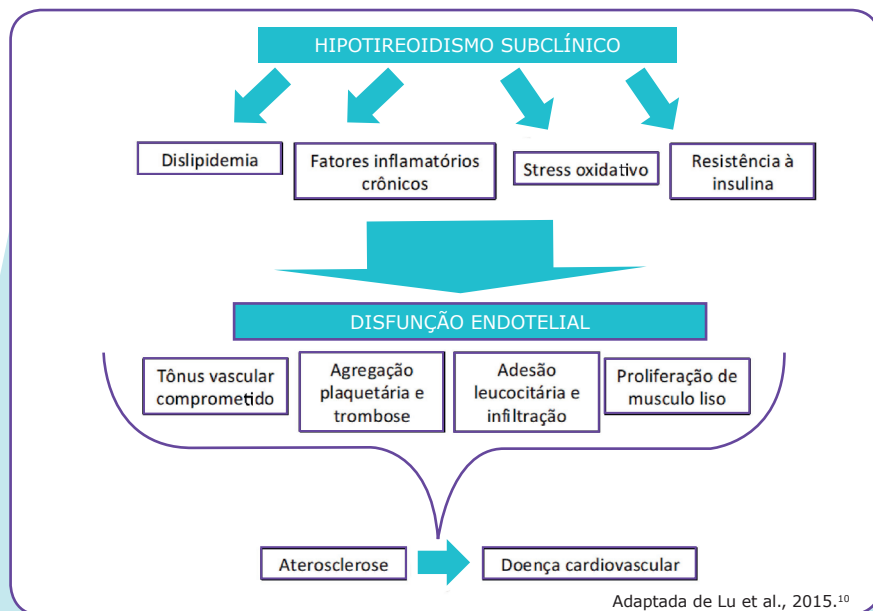


Figura 1. Mecanismos da disfunção endotelial e da doença cardiovascular no hipotireoidismo subclínico.

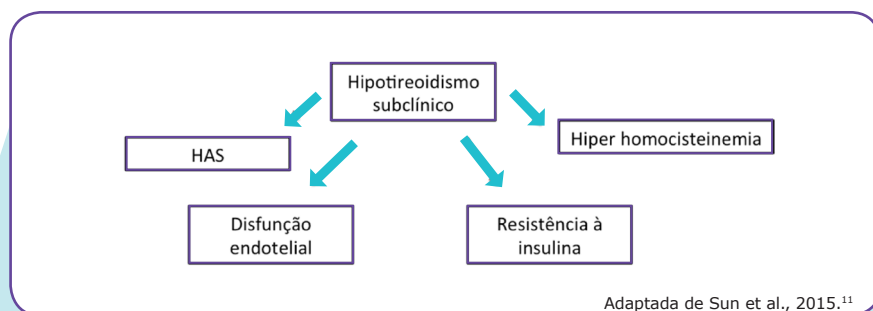


Figura 2. Fatores de risco cardiovascular no hipotireoidismo subclínico.

Proteína C reativa têm sido associados ao HSC.¹⁰ Esses mediadores contribuem para a disfunção endotelial e diminuem a ação do óxido nítrico, bem como promovem o estresse oxidativo.^{10,11} A Proteína C reativa tem sido considerada um marcador de doença cardiovascular em pacientes com HSC que apresentem dislipidemia e HAS.⁶ Outros fatores emergentes de risco cardiovascular e que têm sido associados ao HSC incluem a proteína ligadora de retinol 4 (RBP-4) e a redução de células progenitoras endoteliais na circulação.⁶ Além disso, o HSC tem sido associado a um estado de hipercoagulabilidade em alguns estudos.⁶

Dentre os fatores clássicos, destacam-se os elementos da síndrome metabólica, os quais comumente se associam à obesidade, tais como a HAS, a dislipidemia e as disglucemias, via resistência à ação da insulina.¹²

A obesidade, porém, pode ser a causa e não necessariamente a consequência de pequenas elevações nos níveis séricos de TSH. A alteração hormonal não necessariamente retrata uma hipofunção da glândula, mas pode ser uma consequência do aumento da massa corporal. Esse aumento de massa corporal, especialmente do tecido adiposo, leva a um aumento na produção de leptina, que, por sua vez, é um fator de estímulo hipofisário.¹³

Corroborando com essa última hipótese, a cirurgia bariátrica, com a consequente perda de peso, foi capaz de reduzir os níveis de TSH e a frequência de HSC de 16% para 1,7% em 75 pacientes com obesidade.¹⁴ Por esse motivo, a presença de fatores de risco cardiovascular em pacientes obesos e com HSC pode ser tão somente uma consequência do ganho de peso e não necessariamente do *status* tireoidiano, especialmente naqueles que não tenham evidência de autoimunidade tireoidiana.¹⁵

Em contrapartida, um estudo conduzido no Rio de Janeiro demonstrou que o HSC está associado com pior perfil lipídico, mesmo quando se avaliam pacientes sem obesidade.¹⁶ A reposição de levotiroxina foi capaz de melhorar o perfil lipídico desses pacientes

em ensaio clínico randomizado.¹⁶ Esse ensaio clínico foi incluído posteriormente em uma metanálise de 12 estudos que demonstrou queda de -11,21 mg/dL nos níveis de colesterol total e -8,5 mg/dL nos níveis de LDL-colesterol com o uso da levotiroxina.¹⁷

No que se refere à HAS, estudos populacionais associam positivamente níveis de TSH e pressão arterial,¹⁸⁻²⁰ porém não existem ensaios clínicos para avaliar o impacto do uso da levotiroxina na pressão arterial de pacientes com HSC.

Quanto aos demais elementos da síndrome metabólica, um estudo com mais de 1200 indivíduos demonstrou que a presença de ao menos três desses elementos foi mais frequente no HSC, mesmo após ajuste para IMC, fumo e idade. Essa associação permaneceu presente mesmo ao se considerar somente HSC com níveis de TSH menores que 10,0 mUI/L, no caso de indivíduos do sexo masculino.¹² Níveis de HOMA-IR também parecem ser mais altos em pacientes com HSC, o que estaria relacionado a uma resistência à ação insulínica.²¹ Homocisteína também parece ser um fator de risco cardiovascular associado ao HSC.²¹

Apesar do exposto, faltam ensaios clínicos específicos para demonstrar que o tratamento do HSC leva a uma redução do risco cardiovascular. Indiretamente, em uma metanálise recente, incluindo 12 ensaios clínicos, pôde-se demonstrar que o tratamento do HSC pode levar a uma redução da espessura média carotídea.²² Adicionalmente, também se deduz um possível benefício da reposição da levotiroxina quando se observam coortes em que o tratamento foi capaz de reduzir o risco cardiovascular e a mortalidade de pacientes com HSC,^{23,24} especialmente em pacientes com menos de 65 anos de idade.²⁴ Em resumo, o risco de doença cardiovascular tem sido reportado como aumentado no HSC, especialmente quando há uma combinação de fatores de risco cardiovascular em pacientes com menos de 65 anos de idade. Isso motiva a recomendação do seu tratamento mesmo quando os níveis de TSH estão discretamente elevados em valores >7,0 mUI/L.³

REFERÊNCIAS

1. Udovcic M, Pena RH, Patham B, Tabatabai L, Kansara A. Hypothyroidism and the Heart. *Methodist DeBakey Cardiovasc J*. 2017 Apr-Jun;13(2):55-9.
2. Teixeira P de F, Reuters VS, Ferreira MM, Almeida CP, Reis FA, Buescu A, et al. Lipid profile in different degrees of hypothyroidism and effects of levothyroxine replacement in mild thyroid failure. *Transl Res*. 2008 Apr;151(4):224-31.
3. Sgarbi JA, Teixeira PFS, Maciel LMZ, Mazeto GMFS, Vaisman M, et al. Consenso brasileiro para a abordagem clínica e tratamento do hipotireoidismo subclínico em adultos: recomendações do Departamento de Tireoide da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2013;57(3):166-83.
4. Moon S, Kim MJ, Yu JM, Yoo HJ, Park YJ. Subclinical Hypothyroidism and the Risk of Cardiovascular Disease and All-Cause Mortality: a Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Thyroid*. 2018 Sep;28(9):1101-10.
5. Rodondi N, den Elzen WP, Bauer DC, Cappola AR, Razvi S, Walsh JP, et al. Subclinical Hypothyroidism and the Risk of Coronary Heart Disease and Mortality. *JAMA*. 2010;304:1365-74.
6. Duntas LH, Biondi B. New Insights into Subclinical Hypothyroidism and Cardiovascular Risk. *Semin Thromb Hemost*. 2011 Feb;37(1):27-34.
7. Ning Y, Cheng YJ, Liu LJ, Sara JD, Cao ZY, Zheng WP, et al. What is the association of hypothyroidism with risks of cardiovascular events and mortality? A meta-analysis of 55 cohort studies involving 1,898,314 participants. *BMC Med*. 2017;15:21.
8. Silva N, Santos O, Morais F, Gottlieb I, Hadlich M, Rothstein T, et al. Subclinical hypothyroidism represents an additional risk factor for coronary artery calcification, especially in subjects with intermediate and high cardiovascular risk scores. *Eur J Endocrinol*. 2014;171:327-34.

9. Peixoto de Miranda EJF, Bittencourt MS, Staniak HL, Pereira AC, Foppa M, Santos IS, et al. Thyrotropin levels and coronary artery calcification: cross-sectional results of the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017 Nov;87(5):597-604.
10. Lu M, Yang CB, Gao L, Zhao JJ. Mechanism of subclinical hypothyroidism accelerating endothelial dysfunction (Review). *Exp Ther Med*. 2015;9(1):3-10.
11. Sun X, Sun Y, Li WC, Chen CY, Chiu YH, Chien HY, et al. Association of Thyroid-stimulating Hormone and Cardiovascular Risk Factors. *Intern Med*. 2015;54:2537-44.
12. Ashizawa K, Imaizumi M, Usa T, Tominaga T, Sera N, Hida A, et al. Metabolic cardiovascular disease risk factors and their clustering in subclinical hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010 May;72(5):689-95.
13. Sanyal D, Raychaudhuri M. Hypothyroidism and obesity: An intriguing link. *Indian J Endocrinol Metab*. 2016 Jul-Aug;20(4):554-7.
14. Ruiz-Tovar J, Boix E, Galindo I, Zubiaga L, Diez M, Arroyo A, et al. Evolution of subclinical hypothyroidism and its relation with glucose and triglycerides levels in morbidly obese patients after undergoing sleeve gastrectomy as bariatric procedure. *Obes Surg*. 2014;24(5):791-5.
15. Laurberg P, Knudsen N, Andersen S, Carlé A, Pedersen IB, Karmisholt J. Thyroid function and obesity. *Europ Thyroid J*. 2012;1:159-67.
16. Teixeira PF, Reuters VS, Ferreira MM, Almeida CP, Reis, FA, Melo BA, et al. Treatment of subclinical hypothyroidism reduces atherogenic lipid levels in a placebo-controlled double-blind clinical trial. *Horm Metab Res*. 2008;40:50-5.
17. Li X, Wang Y, Guan Q, Zhao J, Gao L. The lipid-lowering effect of levothyroxine in patients with subclinical hypothyroidism: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017 Jul;87(1):1-9.
18. Asvold BO, Bjørø T, Nilsen TI, Vatten LJ. Association between

blood pressure and serum thyroid-stimulating hormone concentration within the reference range: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(3):841-5.

19. Iqbal A, Figenschau Y, Jorde R. Blood pressure in relation to serum thyrotropin: The Tromsø study. *J Hum Hypertens.* 2006; 20(12):932-6.
20. Liu D, Jiang F, Shan Z, Wang B, Wang J, Lai Y, et al. A cross-sectional survey of relationship between serum TSH level and blood pressure. *J Hum Hypertens.* 2010;24(2):134-8.
21. Ebrahimpour A, Vaghari-Tabari M, Qujeq D, Moein S, Moazezi Z. Direct correlation between serum homocysteine level and insulin resistance index in patients with subclinical hypothyroidism: Does subclinical hypothyroidism increase the risk of diabetes and cardiovascular disease together? *Clin Res Rev* (2018), 2018 Nov;12(6):863-867.
22. Aziz M, Kandimalla Y, Machavarapu A, Saxena A, Das S, Younus A, et al. Effect of Thyroxin Treatment on Carotid Intima-Media Thickness (CIMT) Reduction in Patients with Subclinical Hypothyroidism (SCH): a Meta-Analysis of Clinical Trials. *J Atheroscler Thromb.* 2017;24(7):643-59.
23. Razvi S, Weaver JU, Vanderpump MP, Pearce SH. The incidence of ischemic heart disease and mortality in people with subclinical hypothyroidism: reanalysis of the Wickham Survey cohort. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:1734-40.
24. Andersen MN, Olsen AM, Madsen JC, Faber J, Torp-Pedersen C, Gislason GH, et al. Levothyroxine Substitution in Patients with Subclinical Hypothyroidism and the Risk of Myocardial Infarction and Mortality. *PLoS One.* 2015 Jun 12;10(6):e0129793.

