

**ALEXANDRE GONÇALVES**

**“Efeito da L-tiroxina sódica na tolerância ao esforço e  
no perfil lipídico em mulheres com hipotireoidismo  
subclínico”**

*Dissertação apresentada ao Programa de Pós-  
Graduação em Ciências da Saúde da  
Faculdade de Medicina da Universidade  
Federal de Uberlândia, como parte das  
exigências para obtenção do título de Mestre*

Orientador: Prof. Dr. Elmiro Santos Resende

**FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA**

**2005**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**Orientador:**

**Dr. Elmiro Santos Resende**

**Coordenador do Programa:**

**Dr. Miguel Tannús Jorge**

**UBERLÂNDIA-MG**

**2005**

***“Quanto mais longe você imaginar a meta, mais distante estará dela. Na verdade ela tem o mesmo ritmo das batidas do seu coração, o mesmo fluxo do ar entrando e saindo dos seus pulmões, e a mesma luz que brilha em seu olhar.” Shinyashiki***

***“Somos o que fazemos, mas somos, principalmente, o que fazemos para mudar o que somos.” Eduardo Galeano***

## **AGRADECIMENTOS**

*Aos professores do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia pela valiosa contribuição dada a minha formação profissional;*

*Aos amigos e incentivadores **Dr. Gilmar da Cunha Sousa e Ms. Carivan Cordeiro**, pelo apoio à minha carreira acadêmica;*

*Ao **Prof. Ms. Guilherme Goulart D'Agostini**, coordenador do Laboratório de Fisiologia do Exercício da Faculdade de Educação Física da Universidade Federal de Uberlândia, pelo apoio na coleta de dados deste trabalho;*

*Aos amigos **Prof. Romeu e Prof. Ismair** pelo valioso auxílio na coleta de dados deste trabalho;*

*A toda equipe coordenadora **Aleixo Associados** pela confiança depositada em minha pessoa enquanto professor de seus cursos de pós-graduação;*

*Ao **Centro Universitário do Planalto de Araxá e Centro Universitário do Triângulo** pela valiosa contribuição dada a minha carreira acadêmica.*

## **AGRADECIMENTOS ESPECIAIS**

*Ao meu pai **Oswaldo**, à minha mãe **Eunice** e minha irmã **Alessandra** pelo incentivo e apoio incondicional ao longo de toda minha vida;*

*Ao meu orientador **Dr. Elmiro Santos Resende**, pela valiosa orientação neste trabalho e confiança no meu trabalho durante o desenvolvimento desta dissertação;*

*As médicas **Eliane Espíndola e Maria Luiza Mendonça** responsáveis direta pela triagem e avaliação clínica das pacientes, sem os quais este trabalho não teria sido possível ser concluído.*

*Às minhas amigas **Mel e Arícia** pelo apoio dado ao início de minha carreira como professor dos cursos de pós-graduação da Aleixo Associados;*

*À minha namorada **Janaína** pelo apoio e compreensão, os quais foram de extrema importância para conclusão deste trabalho;*

***Á Deus**, por ter me dado paciência, perseverança e serenidade, mostrando-me os caminhos para superar todos os problemas enfrentados ao longo deste trabalho.*

**DEDICATÓRIA**

*Dedico este trabalho a minha filha Giulia, e que tenha a certeza que mesmo a distância que foi imposta entre nós jamais será motivo capaz de abalar o grande amor que tenho por ela.*

**LISTA DE ABREVIATURAS**

TSH = Hormônio estimulante da tireóide

T4 = Tetraiodotironina (tiroxina)

T3 = Triiodotironina

FT4 = T4 livre

TAG = Triglicérides

HDL = Lipoproteína de alta densidade

VLDL = Lipoproteína de muito baixa densidade

LDL = Lipoproteína de baixa densidade

CT = Colesterol Total

FC = Frequência Cardíaca

LS = Lactato Sangüíneo

HS = Hipotireoidismo subclínico

FE = Fração de ejeção

Lp(a) = Lipoproteína a

Apo B = Apoproteína B

Apo B100 = Apoproteína B100

Apo A1 = Apoproteína A1

## SUMÁRIO

1.0 INTRODUÇÃO .....	11
1.1 Hipotireoidismo subclínico .....	12
1.2 Hipotireoidismo subclínico e função cardíaca e musculoesquelética: implicações na tolerância ao esforço. ....	13
1.3 Hipotireoidismo subclínico e fatores pró-aterogênicos: controvérsias quanto ao tratamento. ....	18
1.4 Justificativa.....	23
2.0 OBJETIVO GERAL.....	23
2.1 Objetivos Específicos.....	23
3.0 MATERIAL E MÉTODOS.....	24
3.1 Caracterização do Estudo.....	24
3.2 População e Amostra.....	24
3.3 Procedimentos Metodológicos.....	25
3.3.1 Mensuração dos lípedes sanguíneos.....	25
3.3.2 Avaliação da tolerância ao esforço.....	25
3.3.3 Reposição hormonal com L-tiroxina sódica.....	28
3.3.4 Procedimentos de Re-teste.....	28
4.0 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	29
5.0 RESULTADOS.....	29
6.0 DISCUSSÃO.....	34
7.0 CONCLUSÃO.....	38
8.0 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	39
ANEXOS.....	43



## RESUMO

Vários estudos associam o hipotireoidismo subclínico a fatores de risco para doença aterosclerótica, mas poucos correlacionam este distúrbio à diminuição da tolerância ao esforço físico. Neste contexto, a reposição hormonal com o emprego da L-tiroxina no tratamento destes pacientes permanece controversa. O presente estudo teve como objetivo analisar o efeito da L-tiroxina sódica na tolerância ao esforço físico e no perfil lipídico de pacientes com hipotireoidismo subclínico. Foram selecionados sete voluntárias, com idade entre 40 e 60 anos, TSH acima de 4,4mU/dl, T3 total e T4 livre no plasma, sem sinais clínicos de hipotireoidismo. Avaliou-se o perfil lipídico plasmático no pré e pós tratamento de todas as pacientes. Para avaliação da tolerância ao esforço, todas as pacientes foram submetidas a um teste de esforço progressivo. Como parâmetro de esforço foram analisados os níveis de lactato sanguíneo no pré e no pós tratamento. Houve melhora significativa na tolerância ao lactato e conseqüentemente, na tolerância ao esforço após tratamento com tiroxina. Os resultados demonstraram diminuição significativa do LDL-c e dos triglicérides após normalização dos níveis de TSH com a reposição hormonal. Não foi observada diferença significativa nos níveis de HDL, VLDL e colesterol total.

*PALAVRAS CHAVES: hipotireoidismo subclínico; esforço físico; lípidos*

**ABSTRACT**

Several studies have associated subclinical hypothyroidism with risk factors for atherosclerotic disease, but its correlation with a decreased tolerance to the physical effort has been little studied. In this context, the hormonal replacement with L-thyroxine for the treatment of these patients remains controversial. The present study aimed to analyze the effect of sodium L-thyroxine on the tolerance to the physical effort and the lipidic profile of patients with subclinical hypothyroidism. Seven female volunteers aged between 40 and 60 years, without clinical signs of hypothyroidism and with TSH > 4.4 mU/dL, total T3 and free T4 in the plasma were selected. The plasmatic lipidic profile was evaluated before and after treatment of all patients. For the evaluation of tolerance to the physical effort, all patients were submitted to a progressive effort test. Levels of blood lactate before and after treatment were analyzed as parameters of effort. There was a significant improvement in tolerance to the lactate and consequently, in tolerance to the effort after treatment with thyroxine. The results demonstrated a significant decrease of LDL-c and triglycerides after the normalization of TSH levels with the hormonal replacement. Significant differences were not observed in the levels of HDL, VLDL and total cholesterol.

*KEY WORDS: subclinical hypothyroidism; physical effort; lipids*

## 1.0 INTRODUÇÃO

Distúrbios da tireóide têm sido alvo de estudos das mais diversas áreas das ciências da saúde devido às suas conseqüências sobre os diversos sistemas do organismo humano.

Dentre os distúrbios desta glândula podemos destacar o hipotireoidismo e o hipertireoidismo. O hipotireoidismo é caracterizado por diminuição dos níveis circulantes e teciduais dos hormônios tireoidianos (tiroxina e triiodotironina); pode ser classificado em primário, secundário ou terciário, se a doença que o causa se localizar na tireóide, hipófise ou hipotálamo, respectivamente. (CASTRO et.al., 2001)

A apresentação clínica do hipotireoidismo é variável. Nas formas sintomáticas ocorre redução do metabolismo tecidual com bradicardia, intolerância ao frio e apatia. O hipotireoidismo é classicamente vinculado à hipertensão arterial e as disfunções ventriculares esquerdas, apresentando-se como causa de cardiopatia dilatada e derrame pericárdico. Nestas situações ocorre redução do volume sistólico e, às vezes, restrição ao enchimento ventricular. Em situações avançadas, e particularmente frente a processos infecciosos, podem surgir alterações hemodinâmicas graves com hipotensão severa e de difícil tratamento. (BELL et.al., 1985; FORFAR, et.al., 1985; BIONDI et.al., 2002; BRENTA et.al, 2003).

Em quadros mais avançados pode ocorrer o coma mixedematoso e, às vezes, morte do paciente.

Quando a falência hormonal é apenas parcial, os sintomas estão praticamente ausentes e o diagnóstico da disfunção é laboratorial (CASTRO

et.al., 2001). Esta última forma caracteriza os quadros subclínicos que serão objeto de uma abordagem mais ampla em nosso estudo.

### **1.1 Hipotireoidismo subclínico**

De acordo com Lerch, Meier, Staub (1999) de 7 a 8% das mulheres acima de 50 anos e 3% dos homens desenvolvem quadro de hipotireoidismo subclínico ao longo da vida.

Como se trata de uma forma clínica praticamente assintomática permanece controverso a necessidade de tratamento à base de reposição hormonal. É difícil também prever-se a evolução desta doença, pois podem existir formas transitórias em decorrência, por exemplo, de tireoidites nem sempre diagnosticadas.

Apesar destas dificuldades, outros aspectos importantes estão presentes e vinculados no paciente com hipotireoidismo subclínico. Vários estudos associaram esta condição a fatores de risco para desenvolvimento de doença aterosclerótica. (FORGA, et.al.,1998; VIERHAPPER et.al, 2000; KAHALY, 2000; CASTRO et.al., 2001; BIONDI et.al., 2002; SCHINDLER, 2003; CANTURK et.al, 2003; INECK, NG, 2003; KVETNY et.al, 2004). Foram descritas concentrações séricas elevadas de colesterol total, de LDL-colesterol e de triglicérides, com redução de HDL-colesterol. Além destes aspectos, a disfunção endotelial também foi relatada e sabe-se que ela pode estar envolvida na gênese da hipertensão arterial e da lesão aterosclerótica.

Se tais fatores estão presentes no hipotireoidismo subclínico, muito pouco se sabe quanto a eventuais benefícios que poderiam advir se a reposição hormonal fosse feita nestas condições.

## **1.2 Hipotireoidismo subclínico e função cardíaca e musculoesquelética: implicações na tolerância ao esforço.**

A diminuição da tolerância ao esforço físico devido ao acometimento dos sistemas cardiovascular e muscular que ocorrem no hipotireoidismo tem sido pouco analisada na literatura (EVERTS, 1996; KAHALLY et.al., 2000).

Esta redução da tolerância ao esforço se justifica, dentre outros fatores, pela redução do inotropismo devido as alterações estruturais que ocorrem na ATPase. Esta enzima modificada determina uma alteração miocárdica que reduz o volume sistólico e, em conseqüência, o débito cardíaco, fator relevante na determinação da tolerância física ao esforço. (KLEIN, OJAMAA, 1998)

Além disso, fatores periféricos podem interferir no desempenho cardíaco. Em casos de hipotireoidismo, em conseqüência à redução da atividade enzimática integrante do metabolismo aeróbio, ocorre diminuição da capacidade de trabalho do músculo esquelético e aumento da lactacidemia durante esforços. (KAMINSKY et.al. 1991; KAMINSKY et.al., 1992; ARGOV et.al.,2002)

Disfunções centrais do sistema cardiovascular foram descritas no hipotireoidismo subclínico. As disfunções periféricas, no entanto, são pouco estudadas.

Bell et.al. (1985) submeteram 18 pacientes a  $32 \pm 10$  semanas de terapia de reposição com tiroxina, em doses progressivamente aumentadas até ocorrer normalização do TSH. O tratamento produziu um pequeno, mas significativo aumento na fração de ejeção do ventrículo esquerdo durante exercício submáximo em bicicleta ergométrica. Entretanto, não foi observada,

nenhuma alteração na fração de ejeção do ventrículo esquerdo no exercício moderado ou em repouso.

Forfar et.al. (1985) estudaram a função ventricular esquerda de 10 pacientes com hipotireoidismo subclínico antes e após  $42 \pm 13$  semanas de terapia de reposição hormonal. A fração de ejeção (FE) do ventrículo esquerdo dos pacientes em hipotireoidismo e eutireoidismo era similar no repouso. Durante o exercício a FE era significativamente menor quando o hipotireoidismo subclínico estava presente. Também observaram respostas vasculares a vasodilatadores. A administração de nitroprussiato de sódio causou aumento no débito cardíaco de repouso em todas situações clínicas referidas. No estado de hipotireoidismo subclínico foi observado um grande aumento da frequência cardíaca e diminuição do volume de ejeção enquanto que no estado de eutireoidismo o aumento da frequência cardíaca foi menor não se verificando alterações no volume sistólico. Também notou-se maior aumento da frequência cardíaca durante o exercício no hipotireoidismo subclínico após a administração do nitroprussiato de sódio.

Kahaly (2000) utilizou a ecodopplercardiografia e a ergoespirometria para avaliar a função cardiovascular no hipotireoidismo subclínico. Foram estudados 20 pacientes em repouso, durante exercício praticado no limiar anaeróbio e no esforço máximo, antes e após reposição hormonal, comparando-se os resultados obtidos com os de um grupo controle composto por pacientes eutireoideos. Durante o repouso, a frequência cardíaca, o volume de ejeção e a taxa de enchimento ventricular dos pacientes com hipotireoidismo subclínico foram semelhantes aos dos eutireoideos. Contudo, durante o esforço, o volume de ejeção e o índice cardíaco foram significativamente menores nos pacientes

com hipotireoidismo subclínico. O período de pré-ejeção e a velocidade de fluxo aórtico máximo foram maiores nestes pacientes, mas se normalizaram após o estabelecimento do estado de eutireoidismo com a terapia de reposição de tiroxina. Quanto a influencia do hipotireoidismo subclínico sobre a tolerância ao esforço, este estudo demonstrou menor consumo de oxigênio no limiar anaeróbio e no exercício máximo, quando comparados ao grupo controle. A taxa de esforço alcançada no limiar anaeróbio foi também significativamente menor no hipotireoidismo subclínico.

Brenta et.al. (2003) investigaram as funções sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo, tanto no repouso quanto no exercício máximo, em 10 pacientes com hipotireoidismo subclínico, antes e após seis meses de reposição com L-tiroxina, comparando os resultados com os de um grupo controle constituído de 14 pacientes eutireóideos. Foram aferidos freqüência cardíaca, eletrocardiograma, pressão sistólica e diastólica, taxa de enchimento ventricular e fração de ejeção do ventrículo esquerdo no repouso e exercício. Os resultados não demonstraram alteração na freqüência cardíaca entre os grupos, tanto no controle quanto após o tratamento, em repouso ou durante o exercício. A pressão sistólica também não se alterou durante o exercício no grupo de pacientes com hipotireoidismo subclínico antes e após o tratamento e foi mais elevada no grupo controle. Quanto ao eletrocardiograma, não foram observadas diferenças significativas em ambos os grupos. A função sistólica foi avaliada em ambos os grupos pela análise de fração de ejeção do ventrículo esquerdo e não apresentou diferença. A função diastólica apresentou diferença significativa entre o pré e pós tratamento, assim como entre o pré e pós tratamento. Quando comparados estes parâmetros no exercício, observou-se

um maior aumento da fração de ejeção no grupo controle do que no grupo de hipotireoidismo subclínico no pré-tratamento. Quanto à taxa de enchimento ventricular houve significativa diferença entre os grupos no pré e pós tratamento.

Biondi et.al. (2002) demonstraram, em pacientes com hipotireoidismo subclínico, diminuição do relaxamento diastólico do ventrículo esquerdo e aumento do tônus vascular, o que acarreta prejuízo à vasodilatação periférica no exercício. Estas modificações hemodinâmicas podem contribuir para o aparecimento da disfunção sistólica do ventrículo esquerdo quando ocorrer maior demanda metabólica no esforço.

Somente um estudo realizado por Monzanni et.al. (1997) correlacionou a intolerância ao esforço em pacientes com hipotireoidismo subclínico e hipovasodilatação periférica. Neste estudo foi analisado o comportamento do lactato sanguíneo, durante esforço progressivo em exercício dinâmico para membros superiores, em 12 pacientes. Observou-se que o acúmulo desta substância foi significativamente maior nos pacientes quando comparados ao grupo controle. Tal estudo concluiu que a terapia com reposição de L-tiroxina precoce pode ser útil para melhorar estas alterações metabólicas e, assim, talvez, garantir maior tolerância ao esforço.

Apesar destes relatos, o uso da L-tiroxina em pacientes com hipotireoidismo subclínico ainda permanece controverso, particularmente em pacientes com TSH menor que 12mU/L (FORGA, 1998; LERCH, MEIER E STAUB, 1999; HUESTON, 2001). Deve-se lembrar também que a indicação da terapia hormonal depende, muitas vezes, da etiologia da disfunção tireoideana e das doenças concomitantes (doença coronariana, depressão, infertilidade).



Nestes pacientes, é preciso avaliar os eventuais benefícios da terapia de reposição hormonal em relação aos efeitos colaterais que podem ser desencadeados por ocasião do início e manutenção do tratamento.

Mesmo neste contexto, recentemente a Associação Americana de Endocrinologistas Clínicos, a Associação Americana da Tireóide e a Sociedade Americana de Endocrinologia, divulgaram um consenso para orientar o tratamento destes pacientes. Segundo este consenso, as evidências existentes a favor do tratamento de pacientes com TSH abaixo de 10mU/L são ainda esparsas, mas acredita-se que, mesmo assim, deve ser feita a reposição hormonal, sempre a critério médico (GHARIB et.al., 2005).

Portanto, como se pode observar pelos estudos supracitados, o tratamento do hipotireoidismo subclínico ainda é controverso. Por outro lado, nota-se que os ajustes provocados pela terapia de reposição hormonal sobre as concentrações séricas dos fatores pró-aterogênicos (colesterol total, LDL-c, HDL-c e triglicérides) e na tolerância aos esforços podem justificar o emprego da L-tiroxina.

Especialmente no que diz respeito ao efeito da L-tiroxina sobre a tolerância ao esforço em pacientes com quadro de hipotireoidismo subclínico, os estudos, têm focado os ajustes centrais do aparelho cardiovascular, como melhoria da fração de ejeção do coração, do enchimento ventricular e da função sistólica.

Por outro lado, estudos realizados por Monzanni et.al. (1997) e Kahaly (2000) destacaram ajustes periféricos do aparelho cardiovascular e sobre o limiar anaeróbio que ocorrem com a reposição hormonal os quais poderiam contribuir para uma melhor tolerância ao esforço. Sabe-se que o limiar de

lactacidemia é um dos principais parâmetros utilizados para aferir a tolerância do indivíduo aos esforços intensos, pois reflete o ponto de maior consumo de oxigênio atingido pelo organismo durante o trabalho muscular ( WEINECK, 1999; POWERS, HOWLEY, 2000; WILMORE, COSTILL, 2001; MCKARDLE, KATCH, KATCH, 2003)

### **1.3 Hipotireoidismo subclínico e fatores pró-aterogênicos: controvérsias quanto ao tratamento**

Vários estudos procuraram evidenciar a necessidade ou não de se tratar os pacientes com hipotireoidismo subclínico com reposição de tiroxina. Bell et.al. (1985) submeteram 18 pacientes a  $32 \pm 10$  semanas de terapia de reposição hormonal. Inicialmente foi utilizada a dosagem diária de 25mcg do hormônio durante as primeiras 8 semanas de tratamento e então acrescentou-se 25mcg a cada 8 semanas até os pacientes atingirem a normalização do TSH. Ao final do tratamento não foi observada diferença significativa nas concentrações de colesterol total, LDL-colesterol (LDL-c), VLDL-colesterol (VLDL-c), HDL-colesterol (HDL-c) e triglicérides.

Bogner et.al. (1993) compararam os perfis lipídicos de 40 pacientes com hipotireoidismo subclínico. Somente aqueles que tinham valores lipídicos elevados foram tratados com L-tiroxina e reavaliados após três meses e então comparados ao grupo com níveis normais. O tratamento com L-tiroxina promoveu a diminuição dos valores lipídicos, entretanto, a normalização dos valores somente pode ser obtida em metade dos pacientes. Um fato interessante é que a prevalência de hiperlipoproteinemia neste estudo (22,5%) foi semelhante àquela na população normal (21,5%).

Em contrapartida, Yildirimkaya et.al. (1996) submeteram um grupo de 20 pacientes com hipotireoidismo subclínico à terapia de reposição com tiroxina por 3 meses, avaliando a repercussão dele sobre as variáveis lipídicas. O colesterol total, o LDL-c e a apoproteína-B (apo-B) apresentaram-se significativamente mais elevadas nos pacientes pré-tratamento do que no grupo controle enquanto que nenhuma diferença significativa foi observada entre ambos os grupos no que diz respeito a Lipoproteína (a) ( Lp(a) ). Após tratamento, as concentrações séricas de colesterol total, LDL-c, apo B e Lp(a) diminuíram significativamente. Já as concentrações de triglicérides, HDL-c e Apoproteína A-I (Apo A-I) não se alteraram.

Forga et.al.(1998) realizaram um estudo com o objetivo de avaliar a necessidade do tratamento do hipotireoidismo subclínico. Para tanto, o estudo estruturou-se em duas fases. Na fase I determinaram-se os níveis plasmáticos de colesterol total, HDL-c, LDL-c, triglicérides, Apo A-I, Apo B-100 e Lp(a) em dois grupos de voluntários. Avaliaram-se 123 mulheres em eutireoidismo e 29 com hipotireoidismo subclínico. Os resultados encontrados constatarem níveis mais elevados de colesterol total e LDL no hipotireoidismo subclínico quando comparado ao grupo controle. Nenhuma modificação foi observada quanto às concentrações de HDL e triglicérides.

Em uma segunda fase da pesquisa supracitada, os pesquisadores realizaram um estudo comparativo de 42 mulheres com hipotireoidismo subclínico das quais 30 foram submetidas ao tratamento com L-tiroxina até a normalização do TSH e outras 12 não foram submetidas a qualquer tratamento. Em ambos os grupos foram analisados a Apo A-I, apo B-100 e Lp(a). No grupo submetido ao tratamento não houve alterações significativas no colesterol total,

LDL-c, HDL-c, triglicérides e Lp(a) após a normalização do TSH. Já a Apo A-I aumentou significativamente. Por outro lado, no grupo não tratado, nenhuma das variáveis se modificou significativamente. Quando comparados o grupo tratado e não tratado após 3 meses, a Apo A-I e Lp(a) aumentaram significativamente após a normalização do TSH.

Vierhapper et. al (2000) com o objetivo de avaliar a relação do TSH com colesterol total, LDL-c e triglicérides, compararam as concentrações destas variáveis entre 4886 voluntários eutireóides, 1055 com hipotireoidismo subclínico e 92 com hipotireoidismo clínico. Naqueles com hipotireoidismo subclínico, elas foram significativamente mais elevadas.

Em uma revisão da literatura sobre o tema “anormalidades lipídicas em pacientes com hipotireoidismo subclínico”, Kahaly (2000) ressalta que estas somente são observadas em quadros de hipotireoidismo subclínico mais severo no qual as concentrações de TSH se encontram acima de 10mU/L.

Meier et.al. (2001) realizaram um estudo duplo-cego em 66 mulheres com hipotireoidismo subclínico as quais foram divididas randomicamente em dois grupos. Um deles recebeu terapia de reposição com tiroxina e o outro placebo por 48 semanas. Ao final do estudo ocorreu diminuição significativa do colesterol total e LDL do grupo tratado enquanto que variáveis como HDL, triglicérides, Apo A-I e Lp(a) permaneceram inalterados.

Caraccio, Ferrannini, Monzani (2002) compararam, em um estudo duplo-cego, o perfil lipídico de 49 pacientes com hipotireoidismo subclínico com 33 eutireóides. Os pacientes com hipotireoidismo subclínico apresentaram níveis mais elevados de colesterol total, LDL-c, apo-B e Lp(a). Eles foram randomizados em um grupo que recebeu terapia com tiroxina e outro que

recebeu placebo por seis meses. O tratamento com L-tiroxina resultou em diminuição do colesterol total e LDL-c, e nenhuma alteração foi observada nas demais variáveis.

Canturk et.al. (2003) estudaram as alterações lipídicas em 35 mulheres com hipotireoidismo subclínico. As concentrações de colesterol total foram significativamente maiores nestas pacientes quando comparado as concentrações desta variável em 30 mulheres do grupo controle. Não se observou diferença significativa do LDL-c e Lp(a) entre ambos os grupos. Após 6 semanas de tratamento com reposição de tiroxina as concentrações de colesterol total e LDL-c das pacientes reduziram-se significativamente quando comparadas aos valores iniciais.

Ineck (2003), procurando observar se a literatura científica dava subsídios sobre o efeito do hipotireoidismo subclínico sobre os lípides séricos e qual o efeito da terapia de reposição de tiroxina, realizaram uma revisão sistemática referente ao tema. Seus resultados indicaram que a maioria dos estudos apontaram anormalidades lipídicas no hipotireoidismo subclínico. Contudo, quanto ao tratamento com terapia de reposição com tiroxina, os estudos se mostraram pequenos, não controlados e com grande variedade nos critérios de inclusão. Os poucos estudos randomizados e duplo-cegos avaliados demonstraram que a terapia de reposição com tiroxina é bastante eficiente para redução do colesterol total e LDL-c, principalmente quando as concentrações de TSH se encontram acima de 10mU/L. Contudo, não demonstraram nenhum efeito sobre as concentrações de triglicérides. Os autores também concluíram que os efeitos sobre HDL-c, Lp(a), apo A-1 e apo B requerem maiores estudos.

Mais recentemente a controvérsia sobre o efeito do tratamento com L-tiroxina sobre os fatores pró-aterogênicos se acentuou devido aos estudos de Kvetny et.al. (2004) e Pérez et.al.(2004).

Kvetny et.al.(2004) ao estudarem a relação entre o hipotireoidismo e doenças cardiovasculares analisaram uma população geral de 1212 sujeitos, abaixo de 50 anos, sendo observado uma incidência da doença em 19,7% deles. Os pacientes com hipotireoidismo subclínico apresentaram níveis elevados de triglicérides e proteína C-reativa. Tal fato levaram estes estudiosos a concluir que o hipotireoidismo é preditor de doença aterosclerótica sendo viável seu tratamento a fim de controlar fatores de risco emergentes.

Em contrapartida, Pérez et.al.(2004) estudaram o efeito da restauração da condição de eutireoidismo sobre os fatores de risco como, Apo B-1, Lp(a), proteína C-reativa e homocisteína total. Neste estudo, 42 pacientes caracterizados com hipotireoidismo subclínico foram submetidos ao tratamento com L-tiroxina por 3 a 6 meses, com doses necessárias para normalização do TSH. Os resultados demonstraram não existir nenhuma diferença nas concentrações basais das variáveis analisadas em relação aos seus níveis após tratamento com L-tiroxina.

Apesar das controvérsias existentes e do volume relativamente pequeno de estudos bem controlados, alguns autores afirmam que a elevação do risco cardiovascular causado por aumento nos níveis séricos de colesterol total e LDL-c pode ser controlado ou corrigido pela reposição de levotiroxina. Entretanto, tal tratamento a longo prazo foi associado à redução da densidade óssea no fêmur e vértebras em mulheres pós-menopausa (Shindler, 2003)

## **1.4 Justificativa**

Vários estudos associam o hipotireoidismo subclínico a fatores de risco para doença aterosclerótica, mas poucos correlacionam este distúrbio à diminuição da tolerância ao esforço físico. Neste contexto, a reposição hormonal com emprego de L-tiroxina no tratamento destes pacientes permanece controversa.

O presente estudo propõe um modelo experimental com o objetivo de analisar os efeitos da reposição hormonal com levotiroxina sódica sobre a tolerância ao esforço e os níveis plasmáticos lipídicos de pacientes com hipotireoidismo subclínico.

Acreditamos que este estudo poderá oferecer aos profissionais da área de saúde mais um subsídio para a tomada de decisão quanto a tratar ou não o paciente em hipotireoidismo subclínico.

## **2.0 OBJETIVO GERAL**

Analisar os efeitos da terapia de reposição hormonal com levotiroxina sódica na tolerância ao esforço e no perfil lipídico em pacientes com hipotireoidismo subclínico.

### **2.1 Objetivos Específicos**

- Verificar a tolerância ao esforço de pacientes com hipotireoidismo subclínico não tratado.
- Verificar as concentrações séricas de CT, LDL-c, HDL-c e triglicérides em pacientes com hipotireoidismo subclínico não tratado.
- Verificar a tolerância ao esforço de pacientes com hipotireoidismo subclínico após tratamento com levotiroxina sódica.

- Verificar o efeito da terapia de reposição hormonal sobre as concentrações séricas de colesterol total (CT), LDL-c, HDL-c e triglicérides em pacientes com hipotireoidismo subclínico.

### **3.0 MATERIAL E MÉTODOS**

#### **3.1 Caracterização do Estudo**

O presente estudo se caracteriza como pesquisa de caráter quase-experimental, uma vez que não houve randomização da amostra e formação de grupo controle. (GIL, 1994)

#### **3.2 População e Amostra**

A população deste estudo foi composta pelos pacientes atendidos nos postos de saúde da cidade de Uberlândia, que apresentaram quadro de hipotireoidismo subclínico identificado clinicamente pela ausência de sinais e sintomas de hipotireoidismo e, laboratorialmente, pelos níveis de TSH, determinados em duplicata, com valores acima de 4,4 Um/dl, e concentrações sanguíneas de T3 total e T4 normais. Foram selecionadas sete voluntárias, todas do sexo feminino.

Os critérios de inclusão foram: concentrações de TSH acima de 4,4Um/dl, idade entre 40 e 60 anos, IMC < 35 kg/m<sup>2</sup>.

Os critérios de exclusão foram: ausência de histórica clínica de doença ou disfunção cardiovascular, insuficiência pulmonar crônica, insuficiência renal, *diabetes melitus*, ou qualquer outro quadro clínico no qual seja contra indicada a prática de exercícios físicos intensos, segundo a Organização Mundial de Saúde (ACSM, 2002).



### **3.3 Procedimentos Metodológicos**

O estudo foi iniciado após a aprovação do projeto de pesquisa pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal de Uberlândia/CEPUFU, conforme resolução 196/96 do Conselho Nacional de Educação (Brasil, 1997).

Após os procedimentos iniciais para confirmação do quadro de hipotireoidismo subclínico, as voluntárias, foram convidadas a participar do estudo e assinaram um termo de consentimento livre esclarecido (Anexo 1). Após estes procedimentos, foram avaliadas clinicamente com o objetivo de se detectar alguma alteração que pudesse impedir a prática de esforço físico.

#### ***3.3.1 Mensuração dos lípedes sanguíneos***

As voluntárias foram encaminhadas para coleta de sangue no Laboratório de Análise Clínicas do Hospital de Clínicas de Uberlândia (HCU), após jejum de 12 horas. Nas amostras colhidas foram dosados o TSH, T3 total e T4 livre, glicemia, CT, LDL-c, HDL-c, triglicérides (TAG) e feito um hemograma completo. Para dosagem do TSH, T3 total e T4 livre foi utilizado o método de quimioluminescência e para dosagem de colesterol total foi utilizado o método enzimático, conforme procedimento padrão adotado pelo Laboratório de Análises Clínicas do HCU.

#### ***3.3.2 Avaliação da tolerância ao esforço***

Antes de iniciarem a reposição hormonal com L-tiroxina, as voluntárias foram submetidas a um teste ergométrico para verificação do nível de tolerância ao esforço.

Para a realização do teste as voluntárias foram aconselhadas a não ingerir qualquer substância que contivesse cafeína e/ou qualquer outra substância estimulante durante, no mínimo, doze horas que antecederesse a aplicação do teste. Também foram aconselhadas a não modificar seus hábitos diários costumeiros a fim de se evitar maiores interferências externas nos resultados do teste.

Os testes foram realizados no Laboratório de Pesquisa, Ensino e Extensão em Fisiologia do Exercício(LAPEEFE) da Faculdade de Educação Física da Universidade Federal de Uberlândia(FAEFIUFU).

Inicialmente foram mensurado a estatura e o peso das voluntárias através de balança antropométrica, com estandiômetro acoplado, estando as mesmas vestidas somente com roupas íntimas. Para tanto foi solicitado que uma educadora física, especialista em avaliação da *performance* humana, que realizasse tais medidas.

Após esta avaliação inicial, foi colocado, no tórax da paciente, uma fita de frequencímetro, da marca POLAR A5, de tal maneira que o sensor de batimentos cardíacos permanecesse na região anterior, próximo ao processo xifóide do esterno. Tal artefato transmitia para o painel da bicicleta ergométrica os valores dos batimentos cardíacos da voluntária durante o teste.

O banco da bicicleta foi ajustado para cada paciente sendo colocado na altura da fossa do acetábulo, estando a voluntária posicionada ao lado do mesmo. A seguir, cada voluntária foi colocada sentada na bicicleta ergométrica mecânica, da marca ERGO FIT 167 e, assim que a voluntária se encontrasse confortavelmente instalada, era aconselhada a permanecer calma, durante 5 minutos para que se pudesse aferir sua frequência cardíaca de repouso.

Durante este processo também foi colocado, no braço esquerdo da voluntária, um manguito de esfigmomanômetro previamente calibrado e aferida a pressão arterial de repouso utilizando-se a técnica auscultatória convencional. Também foi explicado à voluntária que ela deveria manter um ciclo de rotações do pedal da bicicleta em 60 rotações por minuto (RPM) ao longo de todo o teste.

O teste iniciava-se com uma carga da bicicleta em 15 W; esta carga era aumentada em 15 W, a cada 2 minutos, com um intervalo de 30 segundos entre um estágio e outro. Durante este intervalo era coletada, do lobo da orelha direita uma amostra sangüínea que era armazenada em tubo capilar heparinizado e, posteriormente, acondicionada em *ependorff*, sendo estocadas em *freezer* a  $- 60^{\circ}\text{C}$  para posterior dosagem do lactato sangüíneo.

Imediatamente ao término de cada estágio, eram aferidas a freqüência cardíaca e a pressão arterial das voluntárias. O protocolo era concluído após cada voluntária atingir a exaustão, não conseguindo manter o ritmo das pedaladas.

A partir deste momento, as voluntárias permaneciam sentadas no banco da bicicleta, em repouso, por 5 minutos. Após este tempo, foi coletada uma última amostra de sangue e aferida a freqüência cardíaca e pressão arterial.

Feito isto, eram submetidas a uma sessão de alongamentos passivos para membros inferiores e, logo após, liberadas com orientações sobre a reposição de L-tiroxina.

A verificação da tolerância ao esforço nas etapas pré e pós-tratamento com L-tiroxina, foi feita utilizando-se as amostras de sangue obtidas durante o teste ergométrico. As dosagens de lactato foram obtidas em aparelho analisador de lactato da marca 1500 YSI SPORT.

### 3.3.3 Reposição hormonal com L-tiroxina sódica

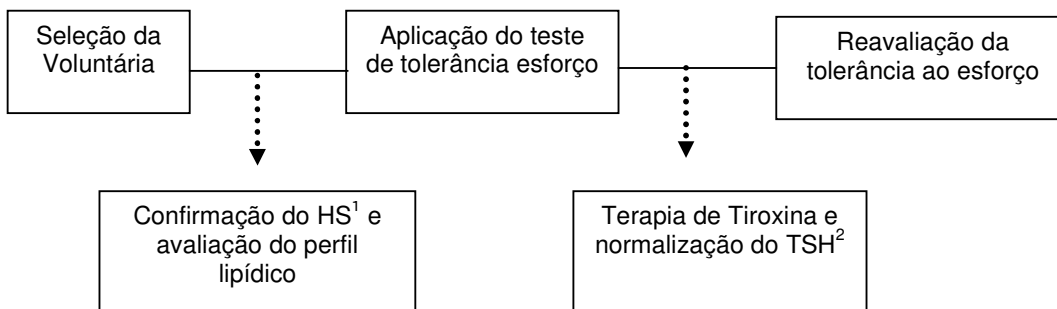
Conforme orientação da médica endocrinologista que participou do estudo, as pacientes iniciaram o tratamento recebendo um comprimido de 25mcg de L-tiroxina sódica, via oral, pela manhã e em jejum. A dose inicial era aumentada, de acordo com a necessidade, até que os níveis de TSH se normalizassem. A dosagem da tiroxina variou de 25 a 75mcg.

### 3.3.4 Procedimentos de Re-Teste

Após a normalização do TSH, que ocorreu em média após 8 semanas de tratamento, todas as voluntárias foram submetidas novamente a exames laboratoriais para mensuração dos lípedes sangüíneos e ao teste ergométrico para verificação da tolerância ao esforço. Os procedimentos para o segundo teste seguiram as mesmas orientações daqueles aplicados antes do tratamento.

Por fim, os resultados obtidos em relação aos níveis hormonais, perfil lipídico e lactacidemia pré e pós-tratamento foram tabulados e submetidos à análise estatística específica.

O protocolo de pesquisa pode ser visualizado no esquema abaixo:



1- Hipotireodismo subclínico

2- Hormônio tireoestimulante

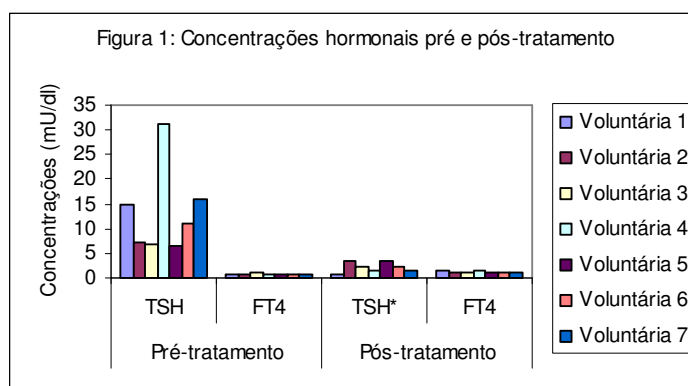
#### 4.0 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística foi feita utilizando-se o teste t de Student para variáveis com distribuição normal e o teste de Wilcoxon quando este comportamento da variável não foi observado, para  $p < 0,05$ . (GRANER, 1966; SIEGEL, 1975)

#### 5.0 RESULTADOS

A administração de tiroxina em pacientes com hipotireoidismo subclínico mostrou-se segura e nenhum efeito colateral foi relatado durante o período de acompanhamento das voluntárias. A obtenção do estado eutireoidiano, demonstrado laboratorialmente pela normalização dos níveis de TSH, foi conseguido com uma dose média de  $50 \pm 25$  mcg/dia de hormônio, ministrado durante no mínimo 42 dias e no máximo 56 dias.

O comportamento do perfil hormonal no pré e no pós-tratamento é demonstrado na figura 1.

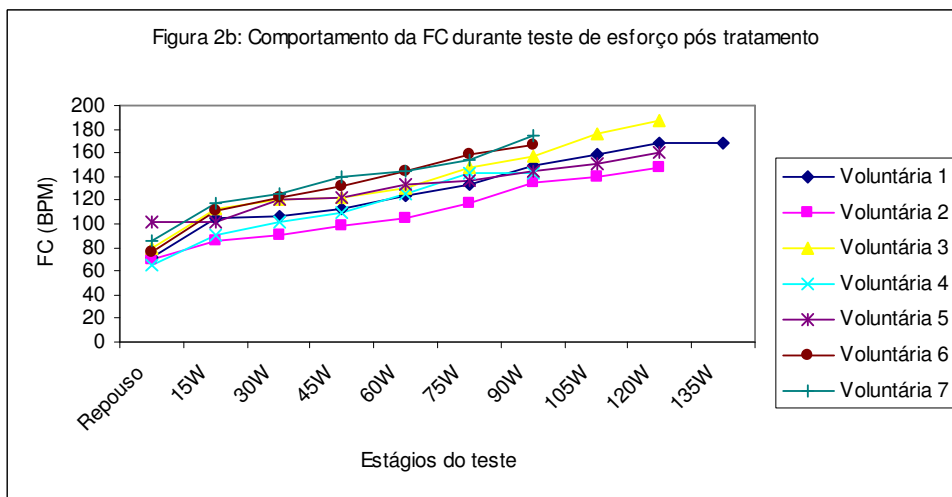
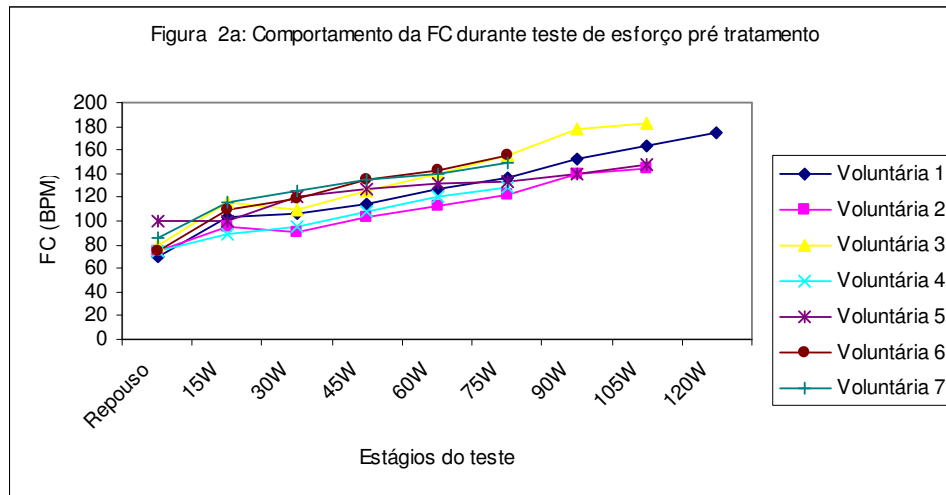


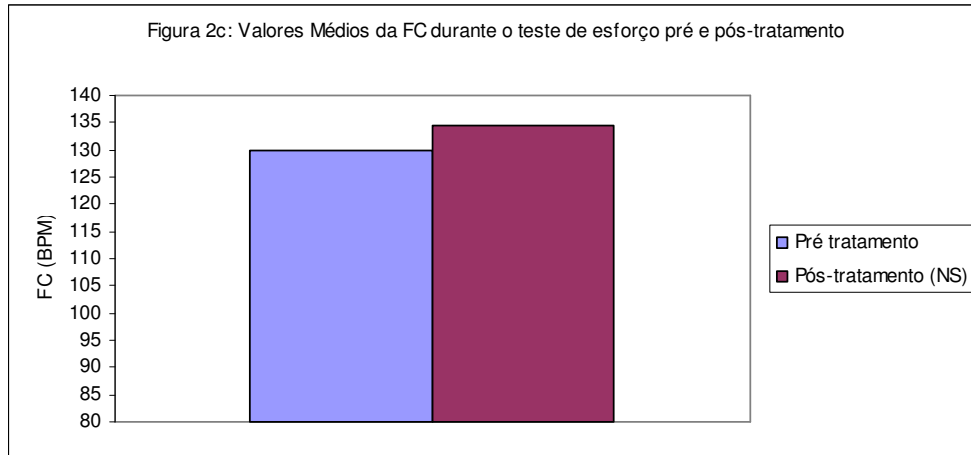
\*  $p < 0,05$  (teste Wilcoxon)

Observa-se na figura 1 que as concentrações de TSH foram diferentes significativamente ( $p < 0,05$ ), sendo menores no pós-tratamento. Os

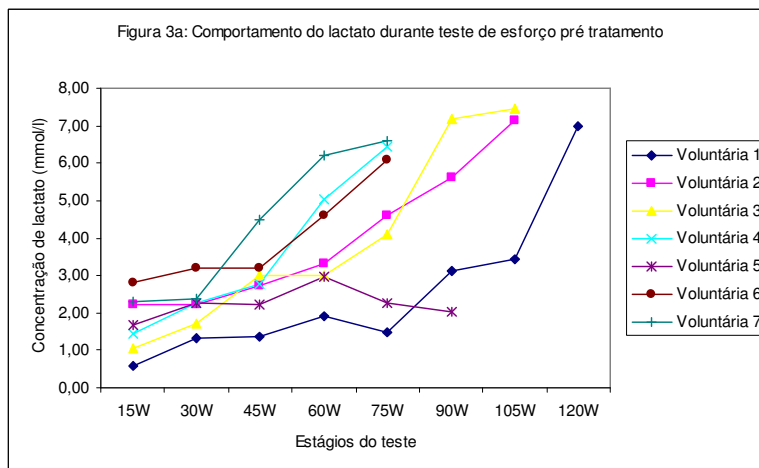
dados relacionados as concentrações hormonais de cada voluntária podem ser observados na tabela 3 (Anexo 3)

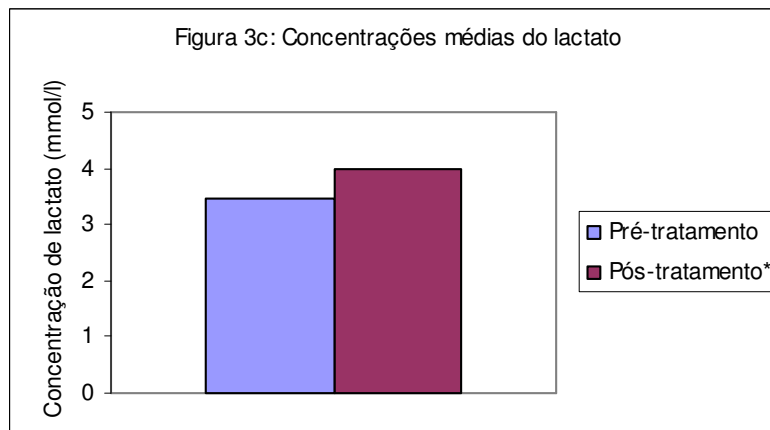
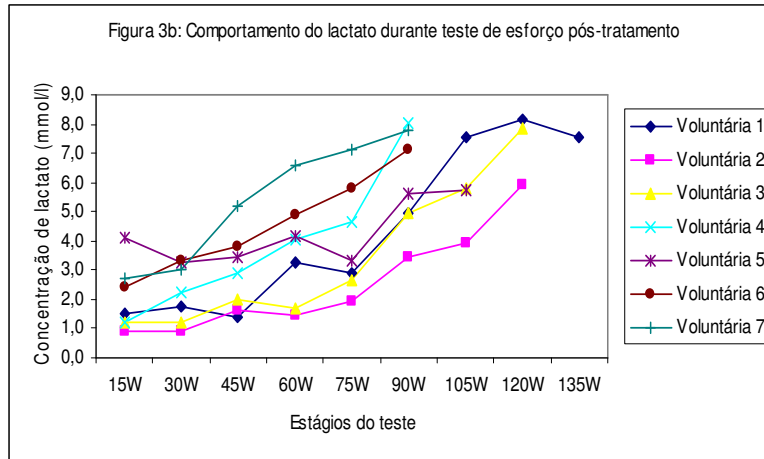
Dentre as variáveis observadas, a frequência cardíaca (FC) não sofreu alteração significativa com a reposição de tiroxina, tanto no repouso como nos diversos estágios do teste de esforço. O comportamento da FC durante o teste, antes e após o tratamento, está ilustrado na Figura 2a, 2b e 2c.





A FC aumentou concomitantemente ao aumento da carga de trabalho durante o teste, no pré e no pós-tratamento. Quando comparadas as médias da FC obtidas em ambos testes não se observou diferença significativa ( $p < 0,05$ ) entre o pré e o pós-tratamento. Os dados individuais referentes a FC no teste de esforço no pré e no pós-tratamento, assim como as médias obtidas, podem ser observados na tabela 1 (Anexo 2)

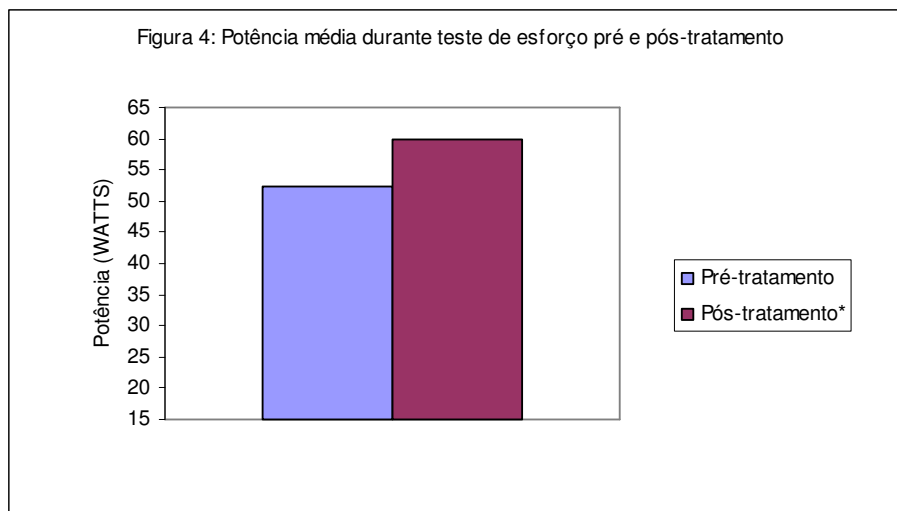




\*  $p < 0,05$  (teste Wilcoxon)

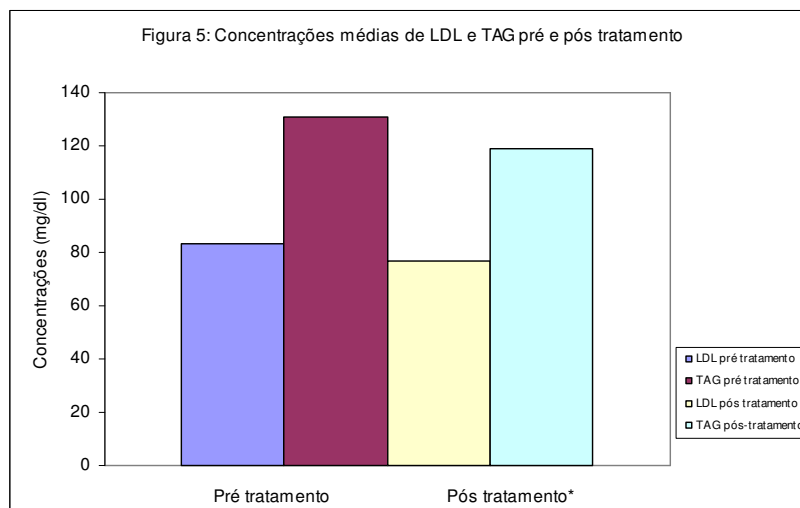
As figuras 3a e 3b demonstram o comportamento das concentrações de lactato sangüíneo durante o teste de esforço no pré e no pós-tratamento, nas sete voluntárias. Pode-se observar na figura 3c que houve diferença significativa ( $p < 0,05$ ) entre as médias de concentrações de lactato sangüíneo no teste de esforço no pré e no pós-tratamento. Os dados quanto a lactacidemia das voluntárias durante teste de esforço no pré e no pós-tratamento e suas médias podem ser observados na tabela 2 (Anexo 2).





\*  $p < 0,05$  (teste *t-Student*)

Na figura 4 observa-se que houve diferença significativa ( $p < 0,05$ ) na potência média alcançada durante o teste de esforço, sendo a potência maior sempre alcançada no teste pós-tratamento.



\*  $p < 0,05$  (teste *Wilcoxon*)

A figura 5 demonstra diferenças significativas ( $p < 0,05$ ) entre as concentrações de TAG e LDL, sendo que, no pós-tratamento, as concentrações foram menores. As demais variáveis não apresentaram diferenças significativas. Os dados relacionados ao perfil lipídico das voluntárias podem ser observados na tabela 4 (Anexo 3).

## 6.0 DISCUSSÃO

Apesar do número reduzido de pacientes, as respostas obtidas na curva de tolerância ao esforço foram muito consistentes quando se fez a reposição com tiroxina. O aumento detectado na capacidade de realizar trabalho muscular não pode ser atribuído a outras variáveis que não a tiroxina em um período tão curto de observação. Sabe-se que tal variável sofre influencia principalmente do treinamento físico que se impõe ao indivíduo, mas esta hipótese pode ser descartada, pois todas as voluntárias foram orientadas a não se submeterem a nenhum programa de exercício físico durante o curto período de tratamento.

A intolerância aos esforços físicos em pacientes com hipotireoidismo é bastante conhecida e a capacidade de suportar cargas de trabalho progressivas é reduzida no teste de esforço em pacientes com esta disfunção tireoideana. (KAHALY, KAMPMANN, MOHR-KAHALY, 2002) Tal fato é explicado pela diminuição da capacidade de trabalho do músculo esquelético provocada pela redução da atividade enzimática do sistema aeróbio, o que tem, como consequência direta, um aumento da lactacidemia durante esforços. (ARGOV et.al., 1988; KAMINSKY et.al., 1991; KAMINSKY et.al, 1992). Também um grau variado de hipoperfusão muscular pode se dever à disfunção endotelial que parece estar presente nesta patologia, fato que pode provocar privação de oxigenação muscular necessário para o trabalho.

Estas alterações parecem também estar presentes no hipotireoidismo subclínico. Nestes pacientes, Kahaly (2000) demonstrou que a capacidade de realizar esforço é significativamente menor quando comparada ao eutireoideo.

A intolerância ao esforço é melhorada após a normalização dos níveis de TSH com a reposição hormonal.

Este fato foi demonstrado em nosso estudo ao verificar-se uma potência no teste de esforço progressivo significativamente maior após tratamento com tiroxina. Esta potência de trabalho aumentada permitiu que todas as pacientes alcançassem um estágio de esforço a mais no período após tratamento.

Monzanni et.al.(1997) observaram que o acúmulo de lactato foi significativamente maior nos pacientes com hipotireoidismo subclínico quando comparados aos eutireoideanos. Assim, a terapia de reposição hormonal poderia estar justificada para reduzir o acúmulo de lactato e, como consequência, aumentar a capacidade de realizar atividades em intensidade mais elevadas.

A este respeito, nosso estudo demonstrou que, com a reposição hormonal, os níveis de lactato estão aumentados no pós-teste. Apesar deste fato, todas as voluntárias melhoraram sua tolerância ao esforço. Pode-se sugerir que, quando se analisa o lactato, a reposição hormonal atue periféricamente, promovendo uma maior tolerância ao esforço na presença de acidez metabólica.

Deve-se também considerar que o segundo teste foi realizado, em média, após apenas oito semanas de tratamento e é possível que melhor adaptação possa ocorrer em períodos mais longos quando, então, alterações diferentes do lactato poderiam estar presentes. Embora não tenha sido objeto de análise, é possível que alterações cardiovasculares com aumento no índice cardíaco e na perfusão muscular tenham contribuído para um melhor

desempenho físico das pacientes. Tais aspectos devem ser mais bem elucidados em estudos dirigidos para tal finalidade.

Um ajuste central do sistema cardiovascular das pacientes após normalização do TSH pode ter ocorrido em nosso estudo e ser identificada pelo comportamento da frequência cardíaca. No presente estudo não houve diferença entre a frequência cardíaca alcançada durante o teste de esforço progressivo antes e após o tratamento. A ausência desta modificação durante o teste de esforço após o tratamento provavelmente por ter ocorrido devido ao aumento do volume de ejeção, o que poderia garantir maior débito cardíaco no esforço, sem alterar a frequência cardíaca. Tal achado está de acordo com os resultados obtidos por Bell et.al.(1985), Forfar et.al.(1985) e Kahaly (2000).

Assim, acreditamos que a baixa tolerância aos esforços diários em pacientes com hipotireoidismo subclínico possa justificar a reposição hormonal, no sentido da prevenção de doenças cardiovasculares, na qual a atividade física regular representa um pilar fundamental.

O tratamento do hipotireoidismo subclínico também pode estar justificado pelas ações do hormônio sobre as lipoproteínas plasmáticas. As controvérsias existentes na literatura quanto a tratar ou não o hipotireoidismo subclínico, no que se refere a este aspecto, se respaldam nas divergências de resultados encontrados entre os vários estudos quanto às eventuais modificações produzidas pelo tratamento hormonal sobre estas variáveis.

Para minimizar a influência de fatores extras que pudessem afetar o comportamento das variáveis lipídicas analisadas (CT, LDL-c, HDL-c e triglicérides) as voluntárias foram orientadas a não mudar seu estilo de vida relativo à atividade física diária, dieta e uso de medicamentos durante o

período do estudo. Contudo, neste caso, ao contrário da tolerância ao esforço, cujo fator interveniente mais forte é o treinamento físico, o comportamento destas variáveis pode ser afetado por fatores endógenos.

Mesmo tendo em conta estas limitações, nosso estudo demonstrou diminuição significativa de LDL-c e triglicérides após normalização do TSH com reposição de tiroxina. Alguns estudos (MONZANI et.al., 1997; MEIER et.al., 2001; CARACCIO, FERRANNINI, MONZANI, 2002; CANTURK et.al., 2003) também encontraram estes resultados quanto ao LDL. Nossos achados confrontam-se com aqueles obtidos por estudos anteriores (BELL et.al., 1985; BOGNER, et.al., 1993; FORGA, et.al., 1998; VIERHAPPER, et.al., 2000), no que se refere aos triglicérides, os quais não demonstraram alteração com o tratamento hormonal.. (Ineck, Ng 2003)

Tal afirmação é respaldada por Ineck (2003) que, através de uma revisão sistematizada da literatura científica, constatou que os poucos estudos controlados, duplo-cegos que se prestaram a averiguar o efeito da terapia com tiroxina sobre o perfil lipídico de pacientes com hipotireoidismo subclínico, demonstraram que tal terapia é bastante eficiente para o controle do LDL-c e do CT e que não tem influência alguma sobre os triglicérides. Também foi ressaltado, nesta revisão, que se observam alterações lipídicas mais acentuadas em pacientes com níveis de TSH maior que 10mU/dl. Assim, a redução encontrada no presente estudo pode ter sofrido influência de outras variáveis não controladas.

Aparentemente, a controvérsia sobre tratar ou não tratar o hipotireoidismo subclínico para controle de lípidos está longe de ser resolvida. Talvez uma solução fosse a realização de pesquisa com critérios de inclusão

mais rígidos quanto ao perfil lipídico já que, na maioria dos estudos que observaram diferenças significativas nas concentrações de LDL-c e CT após normalização do TSH pela reposição de tiroxina, à semelhança do nosso, a amostra não era composta por pacientes com dislipidemia.

Assim, acreditamos que são necessários novos estudos controlados e com uma amostragem ampla para se chegar a dados conclusivos sobre o efeito da reposição de tiroxina nos níveis lipídicos.

## **7.0 CONCLUSÃO**

De acordo com os resultados obtidos e procedimentos adotados em nosso estudo pudemos concluir que:

- A terapia de reposição hormonal com L-tiroxina sódica em pacientes com hipotireoidismo subclínico poderia proporcionar maior tolerância ao esforço físico progressivo;
- Tal terapia é acompanhada de redução dos níveis plasmáticos de LDL-c e triglicérides, sem modificação nos padrões de CT, HDL-c e VLDL;
- A reposição hormonal no hipotireoidismo subclínico com tiroxina poderia ser considerada quando o objetivo é facilitar a atividade física dos pacientes visando a prevenção de doenças cardiovasculares.

## 8.0 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARGOV Z, RENSHAW PF, BODEN B, WINKOKUR A, BANK WJ. Effects of thyroid hormones on skeletal muscle bioenergetics. **J Clin Invest.**, 81:1695–1701, 1988.

BELL, G.M. et. al. End-organ responses to thyroxine therapy in subclinical hypothyroidism. **Clin. Endocrinol Oxf.**, England, v. 22, n. 1, p. 83-9, 1985.

BIONDI, B. et. al. Subclinical hypothyroidism and cardiac function. **Thyroid**, United States, v. 12, n. 6, p. 505-10, 2002.

BOGNER, U., et. al. Subclinical hypothyroidism e hyperlipoproteínaemia: indiscriminate L-thyroxine treatment not justified. **Acta Endocrinol**, United States, v. 128, n. 3, p. 202-6, 1993.

BRASIL. Ministério de Saúde. Conselho Nacional da Saúde. Diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisa envolvendo seres humanos. Brasília, 1997. 20p.

BRENTA, G. et. al. Assessment of left ventricular diastolic function by radionuclide ventriculography at rest and exercise in subclinical hypothyroidism, and its response to L-thyroxine. **Am. J. Cardiol.**, United States, v. 91, n. 11, p. 1327-30, 2003.

CANTURK, Z. et. al. Lipid profile and lipoprotein (a) as a risk factor for cardiovascular disease in women with subclinical hypothyroidism. **Endocr. Res.**, United States, v. 29, n. 3, p. 307-16, 2003.

CARACCIO, N., FERRANNINI, E., MONZANI F. Lipoprotein profile in subclinical hypothyroidism: response to levotiroxine replacement, a randomized placebo-controlled study. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, United States, v. 87, n. 4, p. 1533-8, 2002.

CASTRO, A.V.B. et.al. Avaliação clínica e laboratorial de portadores de hiperlipidemia e hipotireoidismo. **Arq. Bras. Cardiol.**, Brasil, v. 76, n. 2, p. 119-22, 2001.

EFSTATHIADOU, Z., et. al. Lipid profile in subclinical hypothyroidism: is L-thyroxine substitution beneficial? **Eur. J. Endocrinol.**, England, v. 145, n. 6, p. 705-10, 2001.

EVERTS, M.E. Effects of thyroid hormones on contractility and cation transport in skeletal muscle. **Acta Physiol. Scand.** 156: 325-333, 1996.

FORFAR, J.C. et. al. Left ventricular performance in subclinical hypothyroidism. **Q. J. Med.**, England, v. 57, n. 224, p. 857-65, 1985.

FORGA, L., et. al. Lipidic changes in subclinical hypothyroidism. Evolution according to whether or not corrections are made of TSH levels. **An. Sist. Sanit. Navar.**, Spain, v. 21, n. 3, p. 313-8, 1998.

GHARIB, H. et.al. Consensus statement: subclinical thyroid dysfunction: a joint statement on management from the American Association of Clinical Endocrinologists, The American Thyroid Association, and The Endocrine Society. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism** v.90, n.1:581–585, 2005

GIL, A.C. **Métodos e técnicas de pesquisa social**. 4ed. São Paulo: Atlas, 1994.

GRANER, E. A. **Estatística**. São Paulo: Melhoramentos, 1966.

HUESTON, W.J. Treatment of hypothyroidism. **Am. Fam. Physician.**, United States, v. 64, n. 10, p. 1717-24, 2001.

INECK, B.A., NG, T. M. Effects of subclinical hypothyroidism and its treatment on serum lipids. **Ann Pharmacother**, v. 37, n. 5, p. 725-30, 2003.



- KAHALY, GJ. The thyroid and the heart. **Thyroid Internacional**. 4: 1-21, 1998.
- KAHALY, G.J. Cardiovascular and atherogenic aspects of subclinical hypothyroidism. **Thyroid**, United States, v. 10, n. 8, p. 665-79, 2000.
- KAHALY, GJ, KAMPMANN, C, MOHR-KAHALY, S. Cardiovascular hemodynamics and exercise tolerance in thyroid disease. **Thyroid**. 12, 6: 473-81, 2002.
- KAMINSKY P, ROBIN-LHERBIER B, BRUNOTTE F, et.al. Energetic metabolism in hypothyroid skeletal muscle, as studied by phosphorus magnetic resonance spectroscopy. **J Clin Endocrinol Metab**. 74:124–129, 1992
- KAMINSKY P, KLEIN M, ROBIN-LHERBIER B, et. al. A <sup>31</sup>P NMR study of different hypothyroid states in rat leg muscle. **Am J Physiol**. 261:706–712, 1991.
- KLEIN, I, OJAMAA, K. Thyrotoxicosis and the heart. **Endocrinol Metab. Clin. North Am**. 27:51-62, 1998.
- KVETNY, J., HELDGAARD, P. E. , BLADBJERG, E. M., GRAM, J. Subclinical hypothyroidism is associated with a lowgrade inflammation, increased triglyceride levels and predicts cardiovascular disease in males below 50 years. **Clinical Endocrinology**. 61:232-238, 2004.
- LERCH, M., MEIER, C., STAUB, J.J. Is there a need for treatment in subclinical hypo and hyperthyroidism? **Ther Umsch**, Switzerland, v. 56, n. 7, p. 369-73, 1999.
- McARDLE, W.D., KATCH, F.I., KATCH, V.L. **Fisiologia do exercício: energia, nutrição e desempenho humano**. 5 ed. Rio de Janeiro:Guanabara Koogan, 2003.

MEIER, C. et. al. TSH-controlled L-thyroxine therapy reduces cholesterol levels and clinical symptoms in subclinical hypothyroidism: a double blind, placebo-controlled trial. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, United States, v. 86, n. 10, p. 4860-6, 2001.

MONZANI F, CARACCIO N, SICILIANO G, MANCA L, MURRI L, FERRANNINI E. Clinical and biochemical features of muscle dysfunction in subclinical hypothyroidism. **J Clin Endocrinol Metab.** 82:3315-8,1997

PÉREZ, A. et.al. Emerging cardiovascular risk factors in subclinical hypothyroidism: lack of change after restoration of euthyroidism. **Metabolism.** vol 53, n. 11, p. 1512-1515, 2004

POWERS, S. K., HOWLEY, E. T. **Fisiologia do exercício: teoria e aplicação ao condicionamento e ao desempenho.** 3 ed. São Paulo: Manole, 2000.

SCHINDLER, A.E. Thyroid function and postmenopause. **Gynecol Endocrinol.**, England, vol 17, n. 5, p. 79-85, 2003.

SIEGEL, S. **Estatística não-paramétrica para as ciências do comportamento.** São Paulo: McGraw-Hill do Brasil, 1975.

VIERHAPPER, H., et. al. Low-density lipoprotein cholesterol in subclinical hypothyroidism. **Thyroid**, United States, v. 10, n. 11, p. 981-4, 2000.

WEINECK, J. **Treinamento ideal.** 9 ed. São Paulo: Manole, 1999.

WILMORE, J. H., COSTILL, D. L. **Fisiologia do esporte e do exercício.** 2 ed. São Paulo: Manole, 2001.

YILDIRIMKAYA, M. et. al. Lipoprotein (a) concentration in subclinical hypothyroidism before and after levo-thyroxine therapy. **Endocr. J.**, Japan, v. 43, n. 6, p. 731-6, 1996.

## ANEXO 1

### TERMO DE CONSENTIMENTO ESCLARECIDO

Eu, \_\_\_\_\_, aceito participar do estudo “ Efeito da L-tiroxina sódica na tolerância ao esforço e no perfil lipídico de pacientes com hipotireoidismo subclínico”, com a finalidade de pesquisar os efeitos da terapia de reposição hormonal sobre as variáveis aterogênicas e tolerância ao esforço em pacientes com hipotireoidismo subclínico.

O estudo tem a orientação do Dr. Elmiro Santos Resende, professor do curso da Faculdade de Medicina e Mestrado em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Uberlândia, participação de Alexandre Gonçalves, Educador Físico e professor do Centro Universitário do Triângulo/UNITRI Uberlândia e Centro Universitário do Planalto de Araxá/UNIARAXA, Dra. Maria Luiza Mendonça Pereira, Médica Endocrinologista do HCUFU.

Ao Dr. Elmiro Santos Resende e Dra. Maria Luiza Mendonça Pereira (Médicos) cabe a responsabilidade de realizar os exames clínicos necessários para a pesquisa, supervisionar e interpretar os resultados dos mesmos, assim como, prescrever a dosagem hormonal a ser aplicada no experimento. Ao Prof. Alexandre Gonçalves (Educador Físico) cabe a responsabilidade de aplicação do teste de esforço físico.

Participarão do estudo pacientes do HCUFU portadores de hipotireoidismo subclínico, cujas identidades serão mantidas em absoluto sigilo para publicação dos resultados.

Sei que deverei realizar exames periódicos (glicemia em jejum e pós-prandial, colesterol total (CT), LDL-c, HDL-c, e frações CT/LDL, CT/HDL, LDL/HDL, apo A-I , apo B-100, Lp(a), triglicerídeos (TAG), hemograma completo, sódio, potássio, magnésio, cálcio, ureia e creatinina e teste de esforço) e participar de um teste de esforço físico e terapia de reposição hormonal sob a supervisão do Prof. Alexandre Gonçalves e equipe e que, se me negar a participar deste estudo não sofrerei nenhuma limitação nos meus direitos como paciente e que também poderei, caso aceite, desistir de contribuir a qualquer momento.

Além disso, qualquer dúvida sobre o estudo me será esclarecida pronta e pacientemente, tendo a minha disposição para contato os seguintes telefones: Prof. Alexandre Gonçalves (0xx34) 3214 2528 (Residência), (0xx34) 9976 9226 (Celular) e do CEP – Comitê de Ética em Pesquisa (0xx34) 3219 4131.

A assinatura deste documento ou a impressão datiloscópica no mesmo, deverá ser realizada pelo paciente, sendo que o consentimento deverá ser obtido pelo próprio pesquisador, Alexandre Gonçalves.

Uberlândia, \_\_\_\_\_, de \_\_\_\_\_, de 200\_\_

## ANEXO 2

Tabela 1: Comportamento da FC (bpm) durante teste de esforço pré e pós tratamento em pacientes com hipotireoidismo subclínico

Estágios	Pré tratamento							Pós tratamento(NS)						
	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7
15w	103	96	116	89	100	110	116	104	85	113	90	101	111	118
30w	106	90	109	95	121	119	125	107	90	120	101	120	123	126
45w	115	103	125	108	127	135	135	113	99	122	110	122	132	140
60w	127	113	140	120	132	143	140	124	105	130	126	133	145	145
75w	137	122	156	128	134	155	150	133	118	148	143	137	158	154
90w	153	140	178		140			149	135	157	143	144	167	174
105w	164	144	183		147			159	140	176		151		
120w	175							168	148	188		160		
135w								169						
X	135	115,4	143,9	108,0	128,7	132,4	133,2	136,2	115,0	144,3	118,8	133,5	142,8	142,8
DP	27,0	21,0	29,5	16,4	15,2	18,1	13,2	25,9	23,9	27,7	22,1	18,9	21,3	20,0

*X = média da FC; DP = desvio padrão*

*NS = Diferença não significativa  $p < 0,05$  (teste t-student)*

Tabela 2: Comportamento do Lactato (mmol/l) durante teste de esforço pré e pós tratamento em pacientes com hipotireoidismo subclínico

Estágios	Pré Tratamento							Pós tratamento *						
	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7
15w	1,32	2,21	1,07	1,44	1,68	2,8	2,3	1,53	0,91	1,22	1,23	4,11	2,4	2,7
30w	1,35	2,22	1,73	2,25	2,28	3,2	2,4	1,74	0,93	1,23	2,22	3,24	3,3	3
45w	1,92	2,75	3,00	2,76	2,22	3,2	4,5	1,38	1,62	2,01	2,91	3,45	3,8	5,2
60w	1,47	3,33	3,00	5,04	2,97	4,6	6,2	3,24	1,47	1,68	4,02	4,17	4,9	6,6
75w	1,47	4,59	4,08	6,45	2,28	6,1		2,88	1,95	2,64	4,68	3,33	5,8	7,1
90w	3,11	5,63	7,17		2,01			4,94	3,45	4,98	8,01	5,61	7,1	
105w	3,42	7,13	7,44					7,53	3,90	5,79		5,76		
120w	6,98							8,13	5,94	7,83				
135w								7,53						
X	2,63	3,98	3,93	3,59	2,24	3,98	3,85	4,32	2,52	3,42	3,85	4,24	4,55	4,92

*X = média da [lactato]*

*\*  $p < 0,05$  (teste Wilcoxon)*

## ANEXO 3

Tabela 3: Perfil hormonal pré e pós tratamento

Voluntários	Pré-tratamento		Pós-tratamento	
	TSH	FT4	TSH*	FT4
1	14,9	0,9	0,64	1,4
2	7,3	0,8	3,6	1
3	7	1,2	2,4	1,1
4	31,1	0,84	1,6	1,4
5	6,3	0,88	3,3	1,2
6	11,2	0,93	2,2	1,3
7	16,1	0,85	1,7	1,2

\*  $p < 0,05$  (teste de Wilcoxon)

Tabela 4: Perfil lipídico pré e pós tratamento de pacientes com hipotireoidismo subclínico

Voluntários	Pré tratamento					Pós tratamento				
	TAG	HDL	VLDL	LDL	CT	TAG*	HDL	VLDL	LDL*	CT
1	126,3	55,6	25,3	79,2	160,1	87,7	67,1	17,5	69,7	154,4
2	166,9	69,6	33,4	72,5	175,5	163,2	50,4	28,5	70	148,9
3	94,7	54	19	69,2	142,2	91	56	21	67	144
4	79,2	77	15,8	83	175,9	80	80,4	15,1	80	175,5
5	220,7	61,6	32	70,3	236	215	65	30,2	69	161,2
6	116,4	51,5	23,3	120,8	195,5	100	53	21,2	101,1	175,3
7	112,1	57,8	22,2	89	169	95	58	20	82	160

\*  $p < 0,05$  (teste de Wilcoxon)