

## O tratamento do hipotireoidismo subclínico pode impactar no risco cardiovascular? Uma revisão narrativa de literatura

### Can subclinical hypothyroidism treatment impact on cardiovascular risk? A narrative literature review

DOI:10.34119/bjhrv6n4-119

Recebimento dos originais: 26/06/2023

Aceitação para publicação: 24/07/2023

#### **Camila Brito de Oliveira Aguiar**

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário de Brasília (UNICEUB)

Endereço: Bloco 6, SEPN 707/909, Asa Norte, Brasília - DF, CEP: 70790-075

E-mail: millabrito@gmail.com

#### **Thiago de Lima Vaz Vieira**

Graduando em Medicina

Instituição: Centro Universitário de Brasília (UNICEUB)

Endereço: Bloco 6, SEPN 707/909, Asa Norte, Brasília - DF, CEP: 70790-075

E-mail: thiago4me@gmail.com

#### **Larissa Dumaresq Oliveira Montenegro Luz Moura**

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário de Brasília (UNICEUB)

Endereço: Bloco 6, SEPN 707/909, Asa Norte, Brasília - DF, CEP: 70790-075

E-mail: dumaresqlarissa@yahoo.com.br

#### **Pedro Rodrigo Magalhães Negreiros de Almeida**

Graduado em Medicina

Instituição: Centro Universitário de Brasília (UNICEUB)

Endereço: Bloco 6, SEPN 707/909, Asa Norte, Brasília - DF, CEP: 70790-075

E-mail: pedro.negreiros2@gmail.com

#### **RESUMO**

O hipotireoidismo está presente quando os níveis séricos de hormônio tireoidiano estão abaixo do intervalo de referência, indicando insuficiência tireoidiana. No hipotireoidismo manifesto devido à disfunção da tireoide (hipotireoidismo primário), os níveis de tireotropina (muitas vezes referido como hormônio estimulante da tireoide ou TSH) estão adequadamente elevados. Por outro lado, o hipotireoidismo subclínico existe quando os níveis séricos desse hormônio estão dentro do intervalo de referência, mas os níveis séricos de TSH estão elevados fora do intervalo de referência. Existe uma controvérsia se o tratamento do hipotireoidismo subclínico traz repercussões positivas na diminuição do risco cardiovascular. Atualmente, o tratamento é indicado na maioria das literaturas. Contudo, sua indicação é pautada em estudos com baixo nível de evidência, e foram desencorajadas com a publicação de ensaios clínicos randomizados a respeito do assunto.

**Palavras-chave:** hipotireoidismo subclínico, risco cardiovascular, tratamento, endocrinologia.

## ABSTRACT

Hypothyroidism is present when serum levels of thyroid hormones are below the reference range, indicating thyroid. In overt hypothyroidism due to thyroid dysfunction (primary hypothyroidism), levels of thyrotropin (often referred to as thyroid-stimulating hormones or TSH) are elevated. On the other hand, subclinical hypothyroidism exists when serum levels of these hormones are within the reference range, but serum TSH levels are elevated outside the reference range. There is controversy as to whether the treatment of subclinical hypothyroidism has positive repercussions in reducing cardiovascular risk. Currently, treatment is indicated in most literature. However, their indication is based on studies with a low level of evidence, and they were discouraged by the publication of randomized clinical trials on the subject.

**Keywords:** subclinical hypothyroidism, cardiovascular risk, treatment, endocrinology.

## 1 INTRODUÇÃO

O hipotireoidismo está presente quando os níveis séricos de hormônio tireoidiano estão abaixo do intervalo de referência, indicando insuficiência tireoidiana. No hipotireoidismo manifesto devido à disfunção da tireoide (hipotireoidismo primário), os níveis de tireotropina (muitas vezes referido como hormônio estimulante da tireoide ou TSH) estão adequadamente elevados. Por outro lado, o hipotireoidismo subclínico existe quando os níveis séricos desse hormônio estão dentro do intervalo de referência, mas os níveis séricos de TSH estão elevados fora do intervalo de referência.(COOPER; BIONDI, 2012)

O diagnóstico de hipotireoidismo subclínico (HSC) é bioquímico, baseado apenas em testes de função tireoidiana. Em populações com iodo suficiente, o hipotireoidismo subclínico afeta até 10% da população, com a maior prevalência entre mulheres e idosos. (CANARIS GJ, MANOWITZ NR, MAYOR G, 2000; HOLLOWELL et al., 2002) No entanto, o hipotireoidismo subclínico frequentemente reverte para eutireoidismo, (SOMWARU et al., 2015) e os níveis de TSH aumentam à medida que as pessoas sem doença da tireoide envelhecem,(BREMNER et al., 2015; SURKS; HOLLOWELL, 2015; WARING et al., 2012) tornando provável que a prevalência de hipotireoidismo subclínico tenha sido superestimada.

Dessa forma, o objetivo do presente trabalho é avaliar o efeito do tratamento com levotiroxina nos desfechos obstétricos, em pacientes com hipotireoidismo subclínico diagnosticado na gravidez.

## 2 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os indivíduos têm um intervalo de valores para TSH sérico e tiroxina livre (T4L) que são mantidos dentro de um intervalo mais estreito do que o intervalo de referência populacional mais amplo. (ANDERSEN et al., 2014) Devido à relação extremamente sensível entre a

secreção de tireotropina pituitária e os níveis séricos de T4L, o nível sérico de tirotropina de um indivíduo pode ser maior do que o limite superior do intervalo de referência baseado na população se o nível sérico de T4L desse indivíduo cair abaixo do intervalo de referência de T4L desse indivíduo, mesmo que seu/ seu nível de T4L ainda está dentro da faixa de referência baseada na população. Esse ponto de ajuste do eixo tireoidiano individual é amplamente determinado geneticamente. (HANSEN et al., 2015) O eixo hipotálamo-hipófise-tireoide é altamente sensível a diminuições mínimas nos níveis séricos de tiroxina (T4), de modo que diminuições nos níveis de T4L, mesmo dentro da ampla faixa de referência populacional, resultam em aumento da secreção de TSH. O hipotireoidismo subclínico pode ser categorizado como grau 1 quando os níveis de tireotropina estão entre o limite superior do intervalo de referência e 9,9 mU/L e como grau 2 se os níveis séricos de tireotropina são 10mU/L ou mais.(PEETERS, 2017) Aproximadamente 90% dos pacientes com hipotireoidismo subclínico apresentam níveis séricos de tireotropina inferiores a 10mU/L.(BLUM et al., 2015; RODONDI et al., 2010)

Mais comumente, o HSC é causado por tireoidite autoimune, mas também pode ser devido a outras causas. Os dados laboratoriais na fase de recuperação da tireoidite, durante a medicação e em idosos são semelhantes ao HSC (BIONDI; CAPPOLA; COOPER, 2019; PEETERS, 2017) e podem dificultar a decisão de tratamento com levotiroxina. Os sintomas do HSC podem incluir fadiga, intolerância ao frio, ganho de peso e constipação, bem como redução do humor, qualidade de vida, função cognitiva e memória (PEETERS, 2017). Os sintomas clínicos são geralmente mais leves em indivíduos com HSC do que naqueles com hipotireoidismo evidente. Eles podem estar ausentes em indivíduos com SCH grau 1 e espera-se que aumentem em frequência e gravidade com o aumento das concentrações séricas de TSH (BIONDI; CAPPOLA; COOPER, 2019; PEETERS, 2017). Embora possa variar por idade, sexo, raça/etnia e geografia, a prevalência relatada de HSC varia de 0,4 a 16,9% em uma revisão (HENNESSEY; ESPAILLAT, 2015) até 19,7% (KVETNY et al., 2004) e 20% (TAKASHIMA et al., 2007) em outras series. A prevalência de HSC aumenta com a idade e é maior entre mulheres, idosos e aqueles que vivem em regiões com deficiência de iodo (BIONDI; CAPPOLA; COOPER, 2019; CANARIS GJ, MANOWITZ NR, MAYOR G, 2000; FATOURECHI, 2009; PEETERS, 2017; WILSON et al., 2006).

O risco de progressão de HSC para hipotireoidismo evidente é de 3,3 a 11,4% ao ano (HUBER et al., 2014; VANDERPUMP et al., 1995). Taxas mais altas de progressão são observadas naqueles com SCH de grau 2 (em comparação com SCH de grau 1), títulos de anticorpos séricos de peroxidase da tireoide (TPO) positivos, sexo feminino, níveis séricos de

TSH basais altos e níveis basais de T4 livre (FT4) nos níveis mais baixos final do intervalo de referência (BIONDI; CAPPOLA; COOPER, 2019; HUBER et al., 2014; PEETERS, 2017; SOMWARU LL, RARIY CM, ARNOLD AM, 2012; VANDERPUMP et al., 1995; WALSH JP, BREMNER AP, FEDDEMA P, LEEDMAN PJ, BROWN SJ, 2010). Em uma população japonesa de idosos sobreviventes de bombas atômicas, aqueles com HSC tiveram risco mais de 4,5 vezes maior de progressão para hipotireoidismo evidente, em comparação com controles, com um TSH basal maior que 8 mIU/L preditivo de progressão; no entanto, os níveis de TSH também normalizaram em 53,5% dos pacientes ao longo do estudo período. (IMAIZUMI et al., 2011)

Existem correlações na literatura a respeito do aumento do risco cardiovascular em pacientes com hipotireoidismo subclínico sem tratamento, principalmente em pacientes de meia idade. A possível explicação para tal associação seria que os hormônios tireoidianos atuam no coração por meio de vários mecanismos. No nível celular, o hormônio tireoidiano regula a expressão gênica cardíaca por meio de suas ações nos cardiomiócitos e na atividade dos canais iônicos (sódio, cálcio, potássio) da membrana celular do cardiomiócito; os hormônios tireoidianos também influenciam o sistema cardiovascular por meio de seus efeitos na circulação periférica (JABBAR A, PINGITORE A, PEARCE SH, ZAMAN A, IERVASI G, 2017; RAZVI et al., 2018). Receptores de hormônios tireoidianos podem ser encontrados no miocárdio e no endotélio vascular, o que permite a regulação desses processos teciduais, incluindo a produção endotelial de óxido nítrico e o tônus vascular (RAZVI et al., 2018). O HSC tem sido associado a vários fatores de risco para DCV, como hipertensão e dislipidemia. O aumento da pressão arterial no HSC pode ser resultado da redução da vasodilatação dependente do endotélio mediada pelo hormônio tireoidiano (RAZVI et al., 2018). Específico para a dislipidemia, acredita-se que a atividade diminuída da atividade da lipase lipoproteica no tecido adiposo e da atividade da lipase hepática no fígado contribua para o aumento dos níveis séricos de triglicerídeos (SG, 2020). Um número reduzido de receptores de lipoproteína de baixa densidade (LDL) e diminuição do colesterol.

A quebra também pode explicar a dislipidemia observada no HSC (RAZVI et al., 2018). Além de aumentar os fatores de risco metabólicos, o HSC pode impactar a própria função cardíaca, com estudos demonstrando um possível papel da liotironina (T3) na função mitocondrial e reparo/dano (FORINI F, NICOLINI G, KUSMIC C, 2019) e na melhora do débito cardíaco e redução da resistência vascular periférica após a administração de T3. (HAMILTON et al., 1998) Outros estudos descobriram que o HSC também está associado à diminuição da fração de ejeção, diminuição da complacência arterial e aumento do risco de

insuficiência cardíaca, possivelmente pelo aumento da ativação do eixo renina-angiotensina-aldosterona, aumento da vasoconstrição, aumento da atividade simpática e redução do fluxo sanguíneo renal e das taxas de filtração glomerular. (JABBAR A, PINGITORE A, PEARCE SH, ZAMAN A, IERVASI G, 2017; SG, 2020)

É importante o conhecimento acerca do processo fisiopatológico do hipotireoidismo subclínico para elucidação de sua etiologia e complicações. A tireoide é uma glândula que é regulada pelo eixo hipotálamo-hipófise, em que o Hormônio Hipotalâmico estimulador da tireotrofina (TRH) em conjunto com o TSH, produzido na hipófise anterior, regulam por meio da retroalimentação negativa a tireoide (KNOBEL; MEDEIROS-NETO, 2004; VAISMAN; ROSENTHAL; CARVALHO, 2004). Para que seja possível a síntese hormonal tireoidiana, deve-se ter uma dieta balanceada em iodeto, pois ele é absorvido no trato gastrointestinal. Por isso, os níveis de TSH variam entre as regiões, pois há regiões endêmicas em que a população carece de iodo, causando uma insuficiência tireoidiana. Tal fato explica a ocorrência de bócio, o qual é uma forma da tireoide aumentar sua produção hormonal e conseguir suprir sua demanda metabólica (KNOBEL; MEDEIROS-NETO, 2004; VAISMAN; ROSENTHAL; CARVALHO, 2004). Todavia, o aumento da glândula pode ser patológica em até 50% dos casos e sempre deve ser investigado em regiões endêmicas (FEBRASGO, 2021).

No Brasil, desde 1953 há regulamentação para que o sal seja enriquecido com iodo, pois o País enfrentava um grave problema de saúde pública, vez que até a década de 80, cerca de 17 milhões de brasileiros apresentavam bócio endêmico. Contudo, somente após a década de 90, com o aumento da fiscalização por parte dos órgãos responsáveis, foi possível normatizar a iodação do sal (VAISMAN; ROSENTHAL; CARVALHO, 2004). Entretanto, os níveis de iodo têm sofrido um decréscimo na dieta da população com o aumento do consumo de sais naturais e não industrializados, que está relacionado ao aumento da incidência de hipotireoidismo (FEBRASGO, 2021).

A organificação do iodeto é considerada o processo mais importante para a produção hormonal tireoidiana. Ele decorre da união do iodeto à tireoglobulina (TG), uma glicoproteína produzida pela tireoide e responsável pelo fornecimento da tirosina. Essa última está presente em formas precursoras hormonais, como a moniodotirosina (MIT) e a diiodotirosina (DIT). A MIT e a DIT são acopladas e dão origem ao triiodotironina (T3) e a tetraiodotironina ou, como mais conhecido, o T4 (VAISMAN; ROSENTHAL; CARVALHO, 2004).

Para que o processo de biossíntese hormonal ocorra, o papel da enzima denominada peroxidase tireóidea (TPO) é considerado de extrema importância. Segundo a literatura, a TPO atua no processo de oxidação do iodeto, bem como incorpora-o à molécula de TG, por meio

dos radicais de tirosila. Ademais, para que ocorra essa reação, é necessário que o H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> faça parte do processo, oxidando a molécula de iodeto. Essa reação é catalisada pela TPO, o que ressalta a sua importância. Além disso, os níveis da molécula de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> são importantes para manter os hormônios tireoidianos em valores normais, pois quando a quantidade de iodeto intracelular é considerada adequada, o H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> tem sua produção limitada para regular os níveis hormonais (Vaisman et al., 2004).

### 3 CONCLUSÃO

Dessa maneira, o tratamento do hipotireoidismo subclínico parece não impactar no risco cardiovascular, principalmente de pacientes mais idosos. Contudo, são necessários mais estudos randomizados, de bom desenho, para reiterar essa hipótese.

## REFERÊNCIAS

- Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO). Doenças da tireoide na gestação. São Paulo: FEBRASGO; 2021. (Protocolo FEBRASGO-Obstetrícia, n. 39/ Comissão Nacional Especializada em Gestação de Alto Risco).
- ANDERSEN, S. et al. Narrow Individual Variations in Serum T<sub>4</sub> and T<sub>3</sub> in Normal Subjects : A Clue to the Understanding of Subclinical Thyroid Disease. *J Clin Endocrinol Metab*, v. 87, n. 7, p. 1068–1072, 2014.
- BIONDI, B.; CAPPOLA, A. R.; COOPER, D. S. Subclinical Hypothyroidism: A Review. *Journal of the American Medical Association*, v. 322, n. 2, p. 153–160, 2019.
- BLUM, M. R. et al. Subclinical Thyroid Dysfunction and Fracture Risk A Meta-analysis. *JAMA*, p. 2055–2065, 2015.
- BREMNER, A. P. et al. Age-Related Changes in Thyroid Function : A Longitudinal Study of a Community-Based Cohort. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 97, n. 5, p. 1554–1562, 2012.
- CANARIS GJ, MANOWITZ NR, MAYOR G, R. E. The Colorado Thyroid Disease Prevalence Study. *Arch Intern Med*, v. 160, n. 4, p. 526–534, 2000.
- COOPER, D. S.; BIONDI, B. Subclinical thyroid disease. *The Lancet*, v. 379, n. 9821, p. 1142–1154, 2012.
- FATOURECHI, V. Subclinical Hypothyroidism : An Update for Primary Care Physicians. *Mayo Clin Proc.*, v. 84, n. 1, p. 65–71, 2009.
- FORINI F, NICOLINI G, KUSMIC C, I. G. Protective Effects of Euthyroidism Restoration on Mitochondria Function and Quality Control in Cardiac Pathophysiology. *Int J Mol Sci*, v. 20, n. 14, p. 1–20, 2019.
- HAMILTON, M. A. et al. Safety and Hemodynamic Effects of Intravenous Triiodothyronine in Advanced Congestive Heart Failure. *CONGESTIVE HEART FAILURE*, v. 81, n. 4, p. 443–447, 1998.
- HANSEN, P. I. A. S. et al. Major Genetic Influence on the Regulation of the Pituitary-Thyroid Axis : A Study of Healthy Danish Twins. *J Clin Endocrinol Metab* v. 89, n., p. 1181–1187, 2015.
- HENNESSEY, J. V; ESPAILLAT, R. Subclinical hypothyroidism : a historical view and shifting prevalence. *Int J Clin Pract*, v. 69, n. 7, p. 771–782, 2015.
- HOLLOWELL, J. G. et al. Serum TSH , T<sub>4</sub> , and Thyroid Antibodies in the United States Population ( 1988 to 1994 ): National Health and Nutrition Examination Survey ( NHANES III ). *J Clin Endocrinol Metab*, v. 87, n. 2, p. 489–499, 2002.
- HUBER, G. et al. Prospective Study of the Spontaneous Course of Subclinical Hypothyroidism : Prognostic Value of Thyrotropin , Thyroid Reserve , and Thyroid Antibodies.

J Clin Endocrinol Metab, v. 87, n. 7, p. 3221–3226, 2002.

IMAIZUMI, M. et al. Risk for Progression to Overt Hypothyroidism in an Elderly Japanese Population with Subclinical Hypothyroidism. *Thyroid*, v. 21, n. 11, p. 1177–1182, 2011.

JABBAR A, PINGITORE A, PEARCE SH, ZAMAN A, IERVASI G, R. S. Thyroid hormones and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*, v. 14, n. 1, p. 39–55, 2017.

KNOBEL, M.; MEDEIROS-NETO, G. Moléstias associadas à carência crônica de iodo. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, v. 48, n. 1, p. 53–61, 2004.

KVETNY, J. et al. Subclinical hypothyroidism is associated with a low- grade inflammation , increased triglyceride levels and predicts cardiovascular disease in males below 50 years. *Clin endocrinol (Oxf)*, v. 61, n. 2, p. 232–238, 2004.

PEETERS, R. P. Subclinical Hypothyroidism. *New England Journal of Medicine*, v. 376, n. 26, p. 2556–2565, 2017.

RAZVI, S. et al. Thyroid Hormones and Cardiovascular Function and Diseases. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 71, n. 16, p. 1781–1796, 2018.

RODONDI, N. et al. Subclinical Hypothyroidism and the Risk of Coronary Heart Disease and Mortality. *JAMA*, v. 304, n. 12, p. 1365–1374, 2010.

SG, C. The current debate over treatment of subclinical hypothyroidism to prevent cardiovascular complications. *Int J Clin Pract*, v. 4, n. 7, p. e13499, 2020.

SOMWARU, L. L. et al. The Natural History of Subclinical Hypothyroidism in the Elderly : The Cardiovascular Health Study. *J Clin Endocrinol Metab*, v. 97, n. 6, p. 1962–1969, 2012.

SOMWARU LL, RARIY CM, ARNOLD AM, C. A. The natural history of subclinical hypothyroidism in the elderly: the cardiovascular health study. *J Clin Endocrinol Metab*, v. 97, n. 6, p. 1962–1969, 2012.

SURKS, M. I.; HOLLOWELL, J. G. Age-Specific Distribution of Serum Thyrotropin and Antithyroid Antibodies in the U . S . Population : Implications for the Prevalence of Subclinical Hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*, v. 92, n. 12, p. 4575–4582, 2007.

TAKASHIMA, N. et al. Characterization of Subclinical Thyroid Dysfunction From Cardiovascular and Metabolic Viewpoints The Suita Study. *Circulation journal*, v. 71, p. 191–195, 2007.

VAISMAN, M.; ROSENTHAL, D.; CARVALHO, D. P. Enzimas envolvidas na organificação tireoideana do iodo. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, v. 48, n. 1, p. 9–15, 2004.

VANDERPUMP, M. P. J. et al. The incidence of thyroid disorders in the community : a twenty-year follow-up of the Wickham Survey. *Clinical Endocrinology*, v. 43, p. 55–68, 1995.

WALSH JP, BREMNER AP, FEDDEMA P, LEEDMAN PJ, BROWN SJ, O. P. Thyrotropin

and thyroid antibodies as predictors of hypothyroidism: a 13- year, longitudinal study of a community-based cohort using current immunoassay techniques. *J Clin Endocrinol Metab*, v. 95, n. 3, p. 1095–1104, 2010.

WARING, A. C. et al. Longitudinal Changes in Thyroid Function in the Oldest Old and Survival : The Cardiovascular Health Study All-Stars Study. *J Clin Endocrinol Metab*, v. 97, n. 11, p. 3944–3950, 2012.

WILSON, S. et al. Prevalence of Subclinical Thyroid Dysfunction and Its Relation to Socioeconomic Deprivation in the Elderly : A Community-Based Cross-Sectional Survey. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 91, n. 12, p. 4809–4816, 2006.