

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA**

**Faculdade de Medicina**

**Fabiana de Faria Ghetti**

**COMPORTAMENTO HEMODINÂMICO DURANTE ESTRESSE MENTAL EM  
MULHERES COM HIPOTIREOIDISMO SUBCLÍNICO**

**Juiz de Fora  
2014**

**FABIANA DE FARIA GHETTI**

**COMPORTAMENTO HEMODINÂMICO DURANTE ESTRESSE MENTAL EM  
MULHERES COM HIPOTIREOIDISMO SUBCLÍNICO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde, da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Saúde. Área de concentração: Saúde Brasileira.

Orientador: Prof. Dr. Mateus Camaroti Laterza.

**Juiz de Fora  
2014**

Ficha catalográfica elaborada através do Programa de geração automática da Biblioteca Universitária da UFJF, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Ghetti, Fabiana de Faria.

Comportamento hemodinâmico durante estresse mental em mulheres com hipotireoidismo subclínico / Fabiana de Faria Ghetti. -- 2014.

90 f.

Orientador: Mateus Camaroti Laterza

Dissertação (mestrado acadêmico) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Saúde Brasileira, 2014.

1. Hipotireoidismo. 2. Estresse. 3. Vasodilatação. I. Laterza, Mateus Camaroti , orient. II. Título.

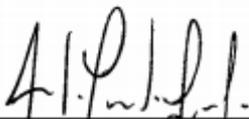
**Fabiana de Faria Ghetti**

**COMPORTAMENTO HEMODINÂMICO DURANTE ESTRESSE MENTAL EM  
MULHERES COM HIPOTIREOIDISMO SUBCLÍNICO**

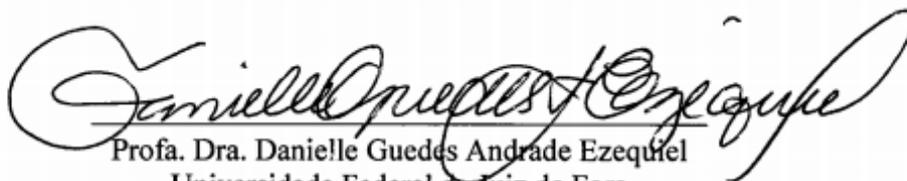
Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde, da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Saúde. Área de concentração: Saúde Brasileira.

Aprovada em 27 de fevereiro de 2014.

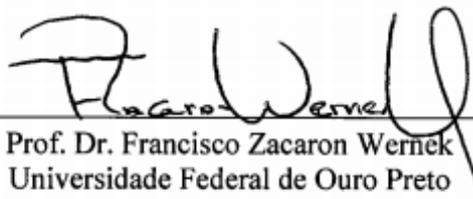
**BANCA EXAMINADORA**



Prof. Dr. Mateus Camaroti Laterza - Orientador  
Universidade Federal de Juiz de Fora



Prof. Dra. Danielle Guedes Andrade Ezequiel  
Universidade Federal de Juiz de Fora



Prof. Dr. Francisco Zacaron Wernek  
Universidade Federal de Ouro Preto

Dedico este trabalho a todos que me apoiaram e incentivaram, especialmente à minha família, tornando esse sonho possível.

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus pela vida e pelas inúmeras graças a mim concedida.

Aos meus pais e irmão por sempre me incentivarem, por todo amor, confiança e apoio, por me ensinarem a lutar por aquilo em que acredito.

Ao meu orientador Professor Dr. Mateus Camaroti Laterza por ter me proporcionado crescimento em pesquisa, por acreditar e confiar em mim e na minha capacidade, pela dedicação e competência.

Aos membros da banca examinadora, Professora Dra Danielle Guedes Andrade Ezequiel e Professor Dr. Francisco Zacaron Wernek pelo aceite e contribuição com este trabalho.

À Rafaela Pinheiro Lacerda pela amizade, parceria na pesquisa e por dividir o sonho, o trabalho, as dificuldades e as vitórias deste estudo.

Ao Emerson Filipino Coelho pela oportunidade do trabalho em grupo e colaboração na pesquisa.

À Maria Amélia Ribeiro Elias pela amizade e convivência, apoio e por tornar possível a conciliação do meu trabalho com a pesquisa.

Aos mestrandos, doutorandos e professores do Núcleo de Pesquisa em Investigação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício pelas contribuições dispensadas a este trabalho, pelas discussões científicas e atenção constante.

Ao Hospital Universitário da UFJF pelo reconhecimento e incentivo dos seus profissionais á pesquisa.

A todas as voluntárias, que cederam preciosos momentos, nunca fáceis, para que essa pesquisa pudesse ser realizada; pela atenção, carinho, paciência e disposição em contribuir para este trabalho.

“Valeu a pena”? Tudo vale a pena  
Se a alma não é pequena.  
Quem quer passar além do Bojador  
Tem que passar além da dor.”

Fernando Pessoa

## RESUMO

GHETTI, Fabiana de Faria. **Comportamento hemodinâmico durante estresse mental em mulheres com hipotireoidismo subclínico**. Juiz de Fora, 2014. Dissertação (Mestrado em Saúde) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Juiz de Fora, Minas Gerais, 2014.

Pacientes com hipotireoidismo subclínico (HSC) possuem maior risco para mortalidade cardiovascular. Uma das possíveis explicações para esse desfecho seria a piora da função vascular. Porém, não são conhecidos os efeitos do HSC no comportamento hemodinâmico durante manobra fisiológica de estresse mental. O objetivo desse estudo foi investigar o comportamento hemodinâmico de mulheres com hipotireoidismo subclínico durante estresse mental. Foram avaliadas 20 mulheres com HSC (Grupo HSC) e 21 eutireoidianas (Grupo Controle), pareadas por idade ( $37\pm 11$  vs.  $38\pm 10$  anos,  $p=0,699$ , respectivamente) e índice de massa corporal ( $26\pm 5$  vs.  $25\pm 5$  kg/m<sup>2</sup>,  $p=0,462$ , respectivamente). O fluxo sanguíneo muscular (FSM), avaliado pela pletismografia de oclusão venosa, a frequência cardíaca (FC) e a pressão arterial (PA), medidas pelo Dixtal2023, foram registrados simultaneamente durante 3 minutos de basal, seguidos de 3 minutos de estresse mental (*Stroop Color Word Test*). A condutância vascular do antebraço (CVA) foi calculada pela divisão do FSM pela pressão arterial média multiplicada por 100. Foram utilizados os testes t de *Student* e ANOVA, adotando significativo  $p<0,05$ . O grupo HSC apresentou níveis significativamente maiores do hormônio estimulador da tireoide ( $7,57\pm 3,17$  vs.  $2,10\pm 0,88$  mU/L,  $p<0,001$ ). No basal os grupos HSC e Controle foram semelhantes para FC ( $67\pm 8$  vs.  $67\pm 10$ ,  $p=0,126$ , respectivamente), pressão arterial sistólica ( $130\pm 11$  vs.  $128\pm 10$  mmHg,  $p=0,851$ , respectivamente), pressão arterial diastólica ( $70\pm 7$  vs.  $68\pm 6$ ,  $p=0,527$ , respectivamente), pressão arterial média ( $90\pm 8$  vs.  $88\pm 7$ ,  $p=0,664$ , respectivamente), FSM ( $2,50\pm 0,79$  vs.  $2,55\pm 0,71$  ml/min/100ml,  $p=0,905$ , respectivamente) e CVA ( $2,80\pm 0,90$  vs.  $2,92\pm 0,88$  unidades,  $p=0,952$ , respectivamente). Durante todo o teste de estresse mental os grupos HSC e Controle aumentaram significativamente a FC (efeito tempo,  $p<0,001$ ), a PA (efeito tempo,  $p<0,001$ ), o FSM (efeito tempo,  $p<0,001$ ) e CVA (efeito tempo,  $p<0,001$ ) em relação ao basal. Porém, o FSM e a CVA foram significativamente menores no grupo HSC durante o primeiro (FSM:  $3,66\pm 0,96$  vs.  $4,66\pm 1,61$  ml/min/100ml,  $p=0,018$ , tamanho do efeito=0,78; CVA:  $3,95\pm 1,08$  vs.  $5,19\pm 1,96$  unidades,  $p=0,010$ , tamanho do efeito=0,81;) e segundo (FSM:  $3,55\pm 1,01$  vs.  $4,62\pm 2,27$  ml/min/100ml,  $p=0,018$ , tamanho do efeito=0,65; CVA:

3,75±1,07 vs. 4,92±2,37 unidades,  $p=0,020$ , tamanho do efeito=0,68) minutos do teste de estresse mental. Desta forma concluímos que mulheres com HSC possuem, durante estresse mental, FC e PA preservadas, porém FSM e CVA prejudicados.

Palavras-chave: Hipotireoidismo. Estresse. Vasodilatação.

## ABSTRACT

GHETTI, Fabiana de Faria. **Comportamento hemodinâmico durante estresse mental em mulheres com hipotireoidismo subclínico**. Juiz de Fora, 2014. Dissertação (Mestrado em Saúde) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Juiz de Fora, Minas Gerais, 2014.

Patients with subclinical hypothyroidism (SCH) have a higher risk of cardiovascular mortality. One possible explanation for this outcome may be a worsening of vascular function. However, the effects of SCH in hemodynamic response during mental stress physiological maneuver are not known. We hypothesized that women with HSC have impaired peripheral blood flow and peripheral vascular conductance during mental stress. We evaluated 20 women with SCH (SCH Group) and 21 euthyroid (Control Group) women, matched for age ( $37\pm 11$  vs.  $38\pm 10$  years,  $p=0.699$ ) and body mass index ( $26\pm 5$  vs.  $25\pm 5$  kg/m<sup>2</sup>,  $p=0.462$ ). The muscle blood flow (MBF) (venous occlusion plethysmography), heart rate (HR) and blood pressure (BP) (Dixtal2023) were evaluated simultaneously during 3 min-baseline followed by 3-min of mental stress test (Stroop Color Word Test). Forearm vascular conductance (FVC) was calculated by dividing MBF by the blood pressure mean. Student t test and ANOVA were used, adopting significant  $p<0.05$ . The SCH group had greater TSH levels ( $7.57\pm 3.17$  vs.  $2.10\pm 0.88$  mU/L,  $p<0.001$ ). In baseline the groups HSC and Control were similar to HR ( $67\pm 8$  vs.  $67\pm 10$ ,  $p=0.126$ ), systolic blood pressure ( $130\pm 11$  vs.  $128\pm 10$  mmHg,  $p=0.851$ ), diastolic blood pressure ( $70\pm 7$  vs.  $68\pm 6$ ,  $p=0.527$ ), mean blood pressure ( $90\pm 8$  vs.  $88\pm 7$ ,  $p=0.664$ ), MBF ( $2.50\pm 0.79$  vs.  $2.55\pm 0.71$  ml/min/100ml,  $p=0.905$ ) and FVC ( $2.80\pm 0.90$  vs.  $2.92\pm 0.88$  units,  $p=0.952$ ). During all mental stress test the groups SCH and Control increased significantly HR (time effect,  $p<0.001$ ), BP (time effect,  $p<0.001$ ), MBF (time effect,  $p<0.001$ ) and FVC (time effect,  $p<0.001$ ) compared with baseline. However, MBF and FVC were significantly lower in SCH group during first (MBF:  $3.66\pm 0.96$  vs.  $4.66\pm 1.61$  ml/min/100ml,  $p=0.018$ , effect size=0.78; FVC:  $3.95\pm 1.08$  vs.  $5.19\pm 1.96$  unidades,  $p=0.010$ , effect size=0.81) and second (MBF:  $3.55\pm 1.01$  vs.  $4.62\pm 2.27$  ml/min/100ml,  $p=0.018$ , effect size=0.65; FVC:  $3.75\pm 1.07$  vs.  $4.92\pm 2.37$  unidades,  $p=0.020$ , effect size=0.68) minutes of mental stress test. In conclusion women with SCH compared to euthyroid women have preserved HR and BP, however impaired MBF and FVC during mental stress.

Keywords: Hypothyroidism. Stress. Vasodilatation.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Mecanismos envolvidos nos ajustes cardiovasculares induzidos pelo estresse mental.....	29
Figura 2 - Esquema temporal do protocolo experimental.....	38
Figura 3 - Avaliação antropométrica .....	40
Figura 4 - Coleta de sangue.....	41
Figura 5 - Registro da pressão arterial não invasiva.....	42
Figura 6 - Registro da frequência cardíaca.....	43
Figura 7 - Método de pletismografia de oclusão venosa.....	44
Figura 8 - Registro do fluxo sanguíneo do antebraço.....	44
Figura 9 - Protocolo de estresse mental .....	45
Figura 10 - Comportamento da frequência cardíaca durante o estresse mental em mulheres com hipotireoidismo subclínico (Grupo HSC) e eutireoidianas (Grupo Controle). 50	50
Figura 11 - Comportamento da pressão arterial diastólica durante o estresse mental em mulheres com hipotireoidismo subclínico (Grupo HSC) e eutireoidianas (Grupo Controle).....	51
Figura 12 - Comportamento da pressão arterial média durante o estresse mental em mulheres com hipotireoidismo subclínico (Grupo HSC) e eutireoidianas (Grupo Controle). 51	51
Figura 13 - Comportamento da pressão arterial sistólica durante o estresse mental em mulheres com hipotireoidismo subclínico (Grupo HSC) e eutireoidianas (Grupo Controle).....	52
Figura 14 - Comportamento do fluxo sanguíneo muscular do antebraço durante o estresse mental em mulheres com hipotireoidismo subclínico (Grupo HSC) e eutireoidianas (Grupo Controle). .....	53
Figura 15 - Comportamento da condutância vascular do antebraço durante o estresse mental em mulheres com hipotireoidismo subclínico (Grupo HSC) e eutireoidianas (Grupo Controle). .....	53
Figura 16 - Possíveis mecanismos responsáveis pela diminuição da condutância vascular do antebraço em mulheres com HSC durante estresse mental.....	60

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Principais estudos que avaliaram a resposta de vasodilatação no HSC. ....	24
Tabela 2 - Características clínicas e laboratoriais de mulheres com hipotireoidismo subclínico (Grupo HSC) e eutireoidianas (Grupo Controle).....	48
Tabela 3 - Distribuição de mulheres com hipotireoidismo subclínico (Grupo HSC) e eutireoidianas (Grupo Controle) por faixas de escore dos sintomas e sinais de hipotireoidismo. ....	48
Tabela 4 - Distribuição de mulheres com hipotireoidismo subclínico (Grupo HSC) e eutireoidianas (Grupo Controle) por faixas de escore de ansiedade e depressão. ....	49
Tabela 5 - Características hemodinâmicas no repouso de mulheres com hipotireoidismo subclínico (Grupo HSC) e eutireoidianas (Grupo Controle).....	49
Tabela 6 - Nível de estresse percebido ao final do estresse mental pelas mulheres com hipotireoidismo subclínico (Grupo HSC) e eutireoidianas (Grupo Controle).....	54

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

aTPO	Anticorpos antitireoperoxidase
CVA	Condutância vascular do antebraço
FSM	Fluxo sanguíneo muscular
HSC	Hipotireoidismo subclínico
HDL-c	Lipoproteína de alta densidade
HOMA	Modelo de avaliação da homeostase
IMC	Índice de massa corporal
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
L-NMMA	N <sup>G</sup> monometil-L-arginina
PAD	Pressão arterial diastólica
PAM	Pressão arterial média
PAS	Pressão arterial sistólica
T4L	Tiroxina livre
TG	Triglicérides
TSH	Hormônio estimulador da tireoide
VLDL	Lipoproteína de muito baixa densidade

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>15</b>
1.1 Hipotireoidismo subclínico .....	15
1.2 Hipotireoidismo subclínico e alterações metabólicas e cardiovasculares.....	19
1.3 Estresse mental (Reação de Luta ou Fuga) .....	27
<b>2 OBJETIVO.....</b>	<b>34</b>
<b>3 HIPÓTESE.....</b>	<b>35</b>
<b>4 MATERIAIS E MÉTODOS .....</b>	<b>36</b>
4.1 Amostra.....	36
4.2 Protocolo experimental .....	37
4.3 Medidas e procedimentos.....	38
4.3.1 Avaliação clínica.....	38
4.3.2 Avaliação antropométrica.....	39
4.3.3 Avaliação laboratorial .....	41
4.3.4 Pressão arterial .....	42
4.3.5 Frequência cardíaca.....	42
4.3.6 Fluxo sanguíneo muscular e condutância vascular do antebraço .....	43
4.3.7 Protocolo de estresse mental.....	45
4.3 Análise estatística .....	46
<b>5 RESULTADOS .....</b>	<b>47</b>
5.1 Características da amostra.....	47
5.2 Comportamento hemodinâmico no repouso .....	49
5.3 Comportamento hemodinâmico durante o teste de estresse mental .....	50
5.3.1 Frequência cardíaca, pressão arterial sistólica, diastólica e média .....	50
5.3.2 Fluxo sanguíneo muscular e condutância vascular do antebraço .....	52
<b>6 DISCUSSÃO .....</b>	<b>53</b>
6.1 Comportamento hemodinâmico no hipotireoidismo subclínico .....	53
6.2 Possíveis mecanismos envolvidos no prejuízo da função vascular .....	57
6.3 Implicações clínicas e perspectivas de investigação .....	61
6.4 Limitações do estudo .....	62

<b>7 CONCLUSÃO.....</b>	<b>63</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>64</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>78</b>

## 1 INTRODUÇÃO

### 1.1 Hipotireoidismo subclínico

O hipotireoidismo subclínico (HSC) é caracterizado por níveis séricos elevados do hormônio estimulador da tireoide (TSH) na presença de concentrações séricas normais de tiroxina livre (T4L) (WEISS et al., 2011). De acordo com sua gravidade, o HSC tem sido classificado em leve-moderado ( $TSH \geq 4,5$  a  $9,9$  mU/L) ou grave ( $TSH \geq 10$  mU/L) (SGARBI et al., 2013). Aproximadamente 75% dos pacientes com essa disfunção têm a forma leve-moderada (CANARIS et al., 2000).

A prevalência do HSC na população adulta tem sido reportada entre 4% (HOLLOWELL et al., 2002) a 20% (CANARIS et al., 2000). Essa diferença observada entre os estudos varia em função de diferentes valores de corte para TSH, gênero, idade, etnia, população estudada e diferentes níveis de ingestão de iodo (BIONDI; COOPER, 2008; DIAZ-OLMOS et al., 2010; BRENTA et al., 2013).

Nos Estados Unidos, três grandes estudos populacionais forneceram importantes dados epidemiológicos sobre o HSC: o estudo de Whickham (VANDERPUMP et al., 1995), o *Third National Health and Nutrition Examination Survey* ou NHANES III (HOLLOWELL et al., 2002) e o *Colorado Thyroid Prevalence Study* (CANARIS et al., 2000). O estudo de Whickham, do qual avaliou 2.779 pessoas com idade superior a 18 anos, identificou que 7,5% das mulheres e 2,8% dos homens tinham HSC, definido por níveis de TSH acima de 6 mU/L. Após estratificação da amostra por faixas etárias, a prevalência entre mulheres de 18 a 44 anos foi de 4% a 5%, as de 45 a 74 anos de 8% a 10% e nas acima de 75 anos de 17,4%. Entre os homens, a prevalência foi de 1% a 3% naqueles entre 18 e 65 anos e de 6,2% entre os maiores de 65 anos (VANDERPUMP et al., 1995). No NHANES III, pesquisa que avaliou 16.353 pessoas com idade superior a 12 anos, a prevalência de HSC foi de 4,3%, considerando o diagnóstico de HSC valores de TSH acima de 4,6 mU/L. Ao estratificar a amostra por etnias, observou-se que o HSC estava presente em 5,8% das mulheres brancas, em 1,2% das negras e em 5,3% das de origem hispânica. Entre os homens, a prevalência encontrada foi de 3,4% nos brancos, 1,8% nos negros e 2,4% entre aqueles de origem hispânica (HOLLOWELL et al., 2002). No estudo Colorado, das quase vinte e seis mil pessoas avaliadas com idade superior a 18 anos, a prevalência do HSC,

considerando TSH acima de 5,1 mU/L, foi de 9,0%, chegando a aproximadamente 20% em mulheres idosas com mais de 74 anos (CANARIS et al., 2000).

No Brasil, a prevalência de HSC, considerando TSH acima de 4,5 mU/L, em amostra de 1.110 indivíduos da população nipo-brasileira com idade igual ou superior a 30 anos, foi de 8,9%, sendo 11,1% nas mulheres e 8,7% nos homens (SGARBI et al., 2010). Na população idosa da região metropolitana de São Paulo, a prevalência de HSC, com diagnóstico valores de TSH acima de 5,0 mU/L, foi de 6,5%, acometendo 6,7% das mulheres e 6,1% dos homens (BENSEÑOR et al., 2011).

Quanto ao impacto da ingestão de iodo na prevalência do HSC, estudo realizado na Dinamarca comparou duas regiões, Islândia e Jutlândia, com diferentes níveis médios de ingestão de iodo pela população (LAUBERG et al., 1998). Essas áreas são similares em relação ao nível socioeconômico, cuidados médicos e origem genética. Na Islândia, onde o nível médio de ingestão de iodo é muito elevado, a prevalência de HSC, para valores de TSH acima de 4 mU/L, foi de 18%, enquanto na Jutlândia, região com baixo consumo de iodo, a prevalência foi de 3,8% ( $p < 0,01$ ) (LAUBERG et al., 1998). Em síntese, o HSC representa uma desordem comum, com maior prevalência no sexo feminino (VANDERPUMP et al., 1995; CAPPOLA et al., 2006), em idosos (CANARIS et al., 2000), em caucasianos (HOLLOWELL et al., 2002; SOMWARU et al., 2012) e em regiões com excessiva ingestão de iodo (LAUBERG et al., 1998).

A principal causa do HSC é a tireoidite autoimune crônica, denominada tireoidite de Hashimoto (BIONDI, 2012). A tireoidite de Hashimoto é caracterizada pela produção de autoanticorpos tireoidianos dirigidos a antígenos específicos, como a tireoglobulina, a tireoperoxidase e o receptor do TSH (SGARBI; MACIEL, 2009). A determinação de anticorpos antitireoperoxidase (aTPO) é a mais realizada para diagnóstico da autoimunidade tireoidiana (VIEIRA et al., 2003).

Os pacientes com HSC podem ser assintomáticos ou exibir sinais ou sintomas do hipotireoidismo manifesto (REUTERS et al., 2006). Para avaliar a gravidade da disfunção tireoidiana, Zulewski et al. (1997) desenvolveram escore clínico constituído por sinais e sintomas clássicos de hipotireoidismo manifesto. Por meio desse escore, quanto maior o número de sinais e de sintomas, maior o grau de disfunção tireoidiana nos pacientes. De acordo com os autores, houve correlação negativa entre esse escore e T4L ( $r = -0,41$ ;  $p < 0,0001$ ) e correlação positiva entre o escore e TSH ( $r = 0,35$ ;  $p < 0,005$ ) (ZULEWSKI et al., 1997).

Sintomas de ansiedade e de depressão também podem ser identificados em pacientes com HSC, porém os achados são controversos. Em estudo transversal realizado por Teixeira et al. (2006) foi constatado maior frequência de sintomas de depressão (44,2% vs. 20,5%;  $p=0,011$ ) e ansiedade (86% vs. 63,4%;  $p=0,004$ ) nas pessoas com HSC quando comparadas às pessoas eutireoidianas. Além disso, nos pacientes com HSC houve associação positiva de sintomas de depressão e ansiedade com pontuação no escore clínico de Zulewski e com níveis de TSH. Por outro lado, estudo transversal envolvendo 5.865 pessoas idosas (168 com HSC) não houve diferença significativa nos sintomas de depressão e ansiedade entre pessoas com HSC e eutireoidianos (ROBERTS et al., 2006).

Geralmente, a investigação da presença de HSC é iniciada a partir de exames de rotina ou durante investigação de queixas inespecíficas ou de dislipidemia (REUTERS et al., 2006). Considerando que sinais e sintomas não costumam ser evidentes na disfunção tireoidiana subclínica, recomenda-se que a investigação laboratorial seja realizada nas seguintes situações: em mulheres acima de 35 anos, pacientes com história prévia ou familiar de doença tireoidiana, submetidos à cirurgia de tireoide, terapia prévia com iodo radioativo ou radiação externa no pescoço, diabetes tipo 1, história pessoal ou familiar de doença autoimune, síndrome de *Down*, tratamento com lítio ou amiodarona, depressão, dislipidemia e hiperprolactinemia (SGARBI et al., 2013).

Para o correto diagnóstico, o HSC deve ser diferenciado de outras causas de elevação de TSH em vigência de concentrações séricas normais do T4L, tais como elevação fisiológica do TSH com o avançar da idade, uso de TSH recombinante em pacientes operados para câncer da tireoide, insuficiência adrenal primária não tratada, presença de mutações no receptor do TSH (SGARBI et al., 2013), obesidade, insuficiência renal crônica, fase de recuperação de uma doença não tireoidiana, ajustes recentes na dosagem de levotiroxina, paciente subtratado com levotiroxina e problema analítico laboratorial (COOPER; BIONDI, 2012).

A repetição do nível sérico de TSH, associado ao do T4L, é importante para descartar aumentos transitórios de TSH, variabilidade intraindividual ou erros bioquímicos (ALMEIDA, 2007). Dessa forma, tem sido proposto que, 3 a 6 meses após a determinação inicial do TSH e T4L, uma segunda dosagem deve ser realizada para confirmar a disfunção tireoidiana (COOPER; BIONDI, 2012; SGARBI et al., 2013). Se for confirmado o HSC os anticorpos antitireoperoxidase devem ser mensurados para certificar que a autoimunidade é a causa do HSC (REUTERS et al., 2006; BRENTA et al., 2013).

O HSC pode se manter estável, regredir para normalização da função tireoidiana ou progredir para o hipotireoidismo manifesto (REUTERS et al., 2006; BIONDI, 2012). O risco de progressão para o hipotireoidismo manifesto aumenta na presença dos seguintes fatores: sexo feminino (VANDERPUMP et al., 1995); níveis séricos de TSH elevado, principalmente acima de 10 mU/L (DIÉZ; IGLESIAS, 2004; SOMWARU et al., 2012); autoimunidade tireoidiana (LI et al., 2008) e consumo excessivo de iodo (TENG et al., 2006). Além desses fatores de risco, há evidência de que aspectos ultrassonográficos sugestivos de tireoidite autoimune também contribuam para a progressão ao hipotireoidismo manifesto (ROSÁRIO et al., 2009).

Dados do *Cardiovascular Health Study* (SOMWARU et al., 2012) mostraram que a progressão para o hipotireoidismo manifesto em 2 anos ocorreu em 10% dos indivíduos com TSH acima de 10 mU/L e em 1% nas pessoas com TSH abaixo de 10 mU/L. No estudo Whickham, mulheres com níveis de TSH acima de 6 mU/L e anticorpos antitireoidianos positivos apresentaram taxa de progressão anual para hipotireoidismo manifesto de 4,3%, enquanto aquelas com níveis de TSH elevados e anticorpos tireoidianos negativos apresentaram apenas 2,6% (VANDERPUMP et al., 1995). No estudo de Li et al. (2008), pessoas com autoimunidade tireoidiana apresentaram, após 5 anos de seguimento, maior incidência de níveis de TSH elevado em comparação com aquelas sem anticorpos antitireoidianos (14,4% vs. 3,3%, respectivamente;  $p < 0,001$ ). E ainda, os indivíduos que consumiam iodo em excesso foram os que apresentaram maior incidência de TSH elevado em relação aos que possuíam consumo deficientes de iodo (15,3% vs. 1,3% respectivamente;  $p < 0,05$ ) (LI et al., 2008). Em estudo de Rosário et al. (2009) pacientes com HSC, com TSH entre 5 a 10 mU/L e aTPO negativo, a presença de imagens ultrassonográficas sugestivas de tireoidite crônica aumentou a frequência de progressão para o hipotireoidismo manifesto comparados com pacientes sem alteração ultrassonográficas.

O tratamento dos pacientes com HSC é realizado por meio de reposição hormonal com levotiroxina, porém a terapia medicamentosa é consensualmente recomendada apenas para pacientes com HSC persistente e concentrações séricas do TSH maior que 10 mU/L (GARBER et al., 2012; SGARBI et al., 2013). Nestes casos, há maior probabilidade de progressão ao hipotireoidismo manifesto e maior risco cardiovascular (SGARBI et al., 2013). Para pacientes com HSC persistente e níveis séricos do TSH menores que 10 mU/L, o tratamento deve ser considerado em situações específicas, mediante julgamento clínico individual (SGARI et al., 2013).

Todos esses dados indicam que o início do hipotireoidismo manifesto está, pelo menos em parte, justificado pelo HSC. Assim, é possível que a disfunção tireoidiana subclínica possa estar associada a alterações metabólicas e cardiovasculares, como ocorre na disfunção tireoidiana manifesta.

## **1.2 Hipotireoidismo subclínico e alterações metabólicas e cardiovasculares**

Apesar de, na maioria dos casos, não provocar sintomas, o HSC está associado com dislipidemia (TUZCU et al., 2005; CABRAL et al., 2009a), com diminuição na função cardíaca (BRENTA et al., 2003), disfunção vascular (TADDEI et al., 2006; TÜREMEN et al., 2011), doença arterial coronariana (HAK et al., 2000; WALSH et al., 2005a; RODONDI et al., 2008; RODONDI et al., 2010) e aumento da mortalidade de origem cardiovascular (HAK et al., 2000; RAVZI et al., 2008; RODONDI et al., 2010; TSENG et al., 2012).

Os hormônios tireoidianos exercem efeitos significativos na síntese, mobilização e metabolismo dos lipídeos (WALSH et al., 2005b; RIZOS et al., 2011). Por essa razão, é possível que o HSC possa estar associado à dislipidemia. Em estudos transversais com amostras pequenas, o HSC foi associado com aumento nos níveis séricos de colesterol total, lipoproteína de baixa densidade (LDL) (TUZCU et al., 2005; SANTI et al., 2012), triglicérides (CANARIS et al., 2000) e apoproteína B (CABRAL et al., 2009a). Porém, a relação entre dislipidemia e HSC tem apresentado resultados discordantes entre estudos de característica populacional (HAK et al., 2000; VIERHAPPER et al., 2000; CANARIS et al., 2000; HUESTON; PEARSON, 2004; WALSH et al., 2005b; IQBAL et al., 2006).

No estudo de Vierhapper et al. (2000), com 1.055 indivíduos, e no estudo NHANES III (HUESTON; PEARSON, 2004), com mais de dezesseis mil participantes, nenhuma associação foi encontrada entre HSC e anormalidades no perfil lipídico. De forma semelhante, no estudo de Rotterdam (HAK et al., 2000), com 1.149 mulheres, nenhuma diferença significativa foi observada nos níveis de colesterol total e de colesterol não-HDL entre os grupos HSC e eutireoidiano. Por outro lado, no estudo de Busselton, com 2.108 participantes (WALSH et al., 2005b), maiores valores de colesterol total e de LDL foram observados no grupo HSC, quando comparado ao grupo eutireoidiano. Além disso, nesse mesmo estudo (WALSH et al., 2005b) níveis séricos de LDL estavam associados de forma significativa e positiva com níveis de TSH. Similarmente, no estudo Tromsø (IQBAL et al.,

2006), com 5.143 pessoas, houve correlação positiva e significativa do TSH com triglicérides e LDL. No estudo Colorado (CANARIS et al., 2000), com 25.862 pessoas, o HSC foi associado significativamente e positivamente com colesterol total. Fatores que parecem contribuir para a associação do HSC com dislipidemia incluem níveis de TSH acima de 10 mU/L (SANTI et al., 2012), tabagismo (MÜLLER et al., 1995) e resistência à insulina (BAKKER et al., 2001).

Estudo realizado por Santi et al. (2012) observou que mulheres com HSC de meia idade e média de TSH maior que 10 mU/L tinham 177 mg/dl de LDL e 248 mg/dl de colesterol total. No estudo de Nahas et al. (2005), mulheres com HSC na mesma faixa etária do estudo anterior, porém, média de TSH inferior a 10 mU/L, tinham menores valores de LDL (139 mg/dl) e de colesterol total (223 mg/dl). Algumas evidências sugerem que níveis mais elevados de TSH reduzem o *clearance* de LDL, aumentam a síntese hepática da lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL), reduzem a lipólise dos triglicérides e diminuem a remoção dos remanescentes de VLDL (TUZCU et al., 2005; SANTI et al., 2012).

Em relação ao impacto do tabagismo nos efeitos metabólicos do HSC, Müller et al. (1995) constataram que mulheres com HSC e tabagistas, quando comparadas às mulheres com HSC e não tabagistas, possuíam maiores concentrações séricas de colesterol total ( $274 \pm 73$  vs.  $236 \pm 43$  mg/dl,  $p=0,013$ ) e de LDL ( $197 \pm 71$  vs.  $154 \pm 39$ ,  $p=0,003$ ). Parece que o tabaco afeta a função tireoidiana e a ação hormonal, uma vez que as mulheres tabagistas possuíam maiores níveis de TSH ( $21,3 \pm 16,6$  vs.  $12,7 \pm 7,2$  mU/L,  $p=0,004$ ) e menores níveis de T4L ( $0,9 \pm 0,2$  vs.  $1,0 \pm 0,2$  ng/dL,  $p=0,042$ ) (MÜLLER et al., 1995).

Por sua vez, Bakker et al. (2001) verificaram que a relação entre TSH e LDL é modificada pela resistência à insulina. Nesse estudo, a associação do TSH com LDL foi ausente em indivíduos não resistentes à insulina, porém fortemente positiva e significativa em indivíduos com resistência à insulina (BAKKER et al., 2001). Provavelmente, no HSC, o estado de resistência à insulina aumenta a síntese hepática de colesterol e estimula a superprodução de VLDL, que é a partícula precursora de LDL (CHUBB et al., 2005).

Além dos efeitos sobre o metabolismo lipídico, o HSC está associado com alterações na fisiologia do sistema cardiovascular. O coração é um dos principais alvos de ação dos hormônios tireoidianos. Sabe-se que os hormônios tireoidianos aumentam o consumo de oxigênio tecidual, o volume de sangue, a contratilidade cardíaca e a frequência cardíaca (KLEIN; OJAMAA, 2001). Pacientes com hipotireoidismo manifesto apresentam redução no consumo de oxigênio pelo miocárdio, bradicardia, diminuição do enchimento

ventricular e diminuição da contratilidade cardíaca, a qual leva à diminuição do débito cardíaco (PEARCE et al., 2010). Especula-se que o HSC possa estar associado com alterações da estrutura e função cardíaca, assim como ocorre no hipotireoidismo manifesto, porém com efeitos mais brandos (KAHALY; DILLMANN, 2005).

O prejuízo da função diastólica, que é caracterizado pelo relaxamento retardado do miocárdio e enchimento ventricular prejudicado, é a anormalidade cardíaca mais consistente em indivíduos com HSC (BIONDI, 2007), e que pode ser observado tanto no repouso (YAZICI et al., 2004), quanto durante o exercício físico (BRENTA et al., 2003). Entretanto, esses resultados foram reportados em estudos com amostras pequenas e com importantes limitações metodológicas (SGARBI et al., 2013). No estudo populacional de *Framingham Heart*, por exemplo, nenhuma alteração na função cardíaca diastólica foi associada ao HSC (PEARCE et al., 2010).

Por outro lado, existem evidências consistentes de que o HSC está associado com insuficiência cardíaca congestiva, particularmente em idosos com níveis séricos de TSH acima de 7 mU/L (RODONDI et al., 2005; RODONDI et al., 2008). No estudo *Health Aging and Body Composition* o risco de insuficiência cardíaca congestiva em pacientes de 70 a 79 anos foi significativamente mais elevado nos que possuíam TSH entre 7,0 a 9,9 mU/L, do que nos pacientes que possuíam TSH entre 4,5 a 6,9 mU/L (RODONDI et al., 2005). No estudo *Cardiovascular Health*, cuja média de idade dos indivíduos com HSC foi de 73 anos, elevada incidência de insuficiência cardíaca congestiva (41,7 vs. 22,9/1.000 pessoas/ano;  $p=0,01$ ) foi reportada naqueles com níveis de TSH acima de 10 mU/L, quando comparados aos pares eutireoidianos (RODONDI et al., 2008).

Embora não seja conclusiva a associação do HSC com efeitos cardíacos adversos, sugere-se que os mecanismos que possivelmente explicariam o impacto do HSC na insuficiência cardíaca congestiva possam estar relacionados à ação dos hormônios tireoidianos sobre o coração, principalmente pela regulação gênica de proteínas cardíacas (KELIN; OJAMAA, 2001). Adicionalmente, o declínio na função diastólica ventricular esquerda e o aumento na prevalência de hipertensão sistêmica relacionadas à idade poderiam predispor pessoas de meia idade e idosos com HSC à insuficiência cardíaca diastólica (BIONDI, 2007).

Além da ação sobre o coração, os hormônios tireoidianos exercem efeitos sobre o endotélio e as células do músculo liso vascular que, por sua vez, desempenham papel primordial na modulação do tônus vascular (KAHALY; DILLMANN, 2005). Por essa razão, o HSC pode estar associado a anormalidades vasculares, que incluem o prejuízo da

função endotelial e do relaxamento das células do músculo liso vascular (BIONDI, 2007; COOPER; BIONDI, 2012). O endotélio libera numerosos mediadores bioativos que regulam o tônus da musculatura lisa vascular e previnem o desenvolvimento da aterosclerose. O óxido nítrico é o principal mediador da função endotelial. A redução da biodisponibilidade de óxido nítrico, que ocorre na disfunção endotelial, está associada com prejuízo da vasodilatação, aumento do espessamento arterial, hipertensão e doenças cardiovasculares (OWEN et al., 2007). Os reais mecanismos envolvidos nas alterações vasculares ainda não são conhecidos no HSC. Sugere-se que as anormalidades vasculares possam estar relacionadas com o efeito direto do TSH sobre os vasos, com a dislipidemia ou com a inflamação crônica subclínica em pacientes com autoimunidade tireoidiana (OWEN et al., 2007).

Estudos demonstraram que o TSH pode atuar diretamente nas células endoteliais (DONNINI et al., 2003) e nas células do músculo liso vascular (SELLITTI et al., 2000). Foi observado nas células endoteliais da aorta humana que o TSH diminui a síntese de endotelina, reduz a secreção do ativador de plasminogênio tecidual e promove ativação do AMP cíclico, que conseqüentemente, aumenta a síntese de óxido nítrico (DONNINI et al., 2003). Nas células do músculo liso vascular foi observado que o TSH ativa a adenilato ciclase e aumenta a produção do AMP cíclico (SELLITTI et al., 2000). Esses achados sugerem que o TSH pode atuar como vasodilatador em células diferenciadas do endotélio e do músculo liso vascular (SELLITTI et al., 2000; DONNINI et al., 2003). Por outro lado, nos pacientes com HSC, a alteração na função endotelial (TADDEI et al., 2003) e o prejuízo no relaxamento das células do músculo liso vascular (OWEN et al., 2007) podem estar relacionados com outros efeitos do TSH sobre os vasos periféricos.

Em experimento clínico, o aumento agudo do TSH circulante, após infusão de TSH recombinante, prejudicou a vasodilatação dependente do endotélio, reduziu a atividade antioxidante do plasma e aumentou a produção de citocinas inflamatórias, mesmo na presença de níveis normais dos hormônios tireoidianos (DARDANO et al., 2006). Juntos, esses achados sugerem que o TSH parece exercer efeito sistêmico complexo, incluindo a produção de citocinas, que alteram a disponibilidade do óxido nítrico, e levam à disfunção endotelial pelo aumento do estresse oxidativo (CABRAL et al., 2009b)

Lekakis et al. (1997) foram os primeiros pesquisadores a descrever relação negativa entre HSC e vasodilatação dependente do endotélio. Posteriormente, a disfunção endotelial no HSC foi confirmada por outros estudos clínicos (TADDEI et al., 2003; CIKIM et al., 2004; TÜRUMEN et al., 2011; ONER et al., 2011; KILIC et al., 2013). Por exemplo,

Taddei et al. (2003) compararam pacientes com HSC e dislipidêmicos a dois grupos de indivíduos com função tireoidiana normal, com e sem dislipidemia. Observaram que o efeito vasodilatador à acetilcolina intrabraquial, pelo método de pletismografia de oclusão venosa, estava significativamente reduzido no grupo de pacientes com HSC, em comparação com indivíduos normocolesterolêmicos e também com hipercolesterolêmicos. Isso indica que, a dislipidemia por si só não explica a disfunção vascular nessa população (TADDEI et al., 2003).

Mas, em 2006, Taddei et al. demonstraram que a disfunção endotelial no HSC era explicada, pelo menos em parte, pela inflamação sistêmica subclínica nos pacientes com tireoidite de Hashimoto. Nesse estudo, o grupo HSC apresentou valores séricos de proteína C reativa significativamente maiores em relação ao grupo eutireoidiano. E ainda, foi demonstrado que a inflamação crônica subclínica nessa população causou disfunção endotelial e prejuízo na disponibilidade de óxido nítrico por meio do aumento do estresse oxidativo.

Nessa mesma linha de pesquisa, Türümen et al. (2011) também observaram que a vasodilatação dependente do endotélio, provocada por hiperemia reativa, estava significativamente reduzida em pacientes com HSC, quando comparados aos eutireoidianos. E ainda, a resposta de vasodilatação correlacionou-se negativamente com proteína C reativa e com outros marcadores inflamatórios, como interleucina-6 e fator de necrose tumoral- $\alpha$ .

Apesar das evidências indicarem que indivíduos com HSC apresentam função endotelial prejudicada, estudo realizado por Cabral et al. (2009a) não encontrou diferença significativa na dilatação fluxo-mediada entre 21 mulheres com HSC, quando comparadas a 21 eutireoidianas. Segundo os autores, o rigor nos critérios de inclusão para tornar a população mais homogênea foi uma das possíveis explicações para não se detectar diferenças nos parâmetros vasculares entre HSC e controles (CABRAL et al., 2009a).

Quanto ao prejuízo da função do músculo liso vascular no HSC, esta foi avaliada por Türümen et al. (2011) pela resposta da artéria braquial ao estímulo independente do endotélio, provocado pela nitroglicerina sublingual. Nesse estudo, a resposta de vasodilatação à nitroglicerina foi significativamente menor nos indivíduos com HSC, quando comparados aos eutireoidianos (TÜRÜMEN et al., 2011). Porém, outras pesquisas não comprovaram a hipótese de que a vasodilatação independente do endotélio está prejudicada no HSC (TADDEI et al., 2006; ONER et al., 2011; KILIC et al., 2013). Na tabela 1 estão descritos os principais estudos com HSC que avaliaram a resposta de vasodilatação dependente e/ou independente do endotélio.

Tabela 1. Principais estudos que avaliaram a resposta de vasodilatação no HSC.

<b>Estudo (ano)</b>	<b>Amostra</b>	<b>Método</b>	<b>Desfechos</b>
Taddei et al. (2003)	n = 14 com HSC e 28 controles	Pletismografia	Vasodilatação à Ach inferior no grupo HSC. Reversão da disfunção endotelial com Lt4.
Cikim et al. (2004)	n = 25 com HSC e 23 controles	DFM	DFM menor no HSC.
Taddei et al. (2006)	n = 53 com HSC e 45 controles	Pletismografia	Vasodilatação à Ach inferior no grupo HSC. Vasodilatação ao nitroprussiato de sódio semelhante entre os grupos.
Razvi et al. (2007)	n = 100 com HSC	DFM	Aumento da DMF com Lt4. Sem alteração na resposta vascular à NTG com Lt4.
Cabral et al. (2009a)	n = 21 com HSC e 21 controles	DFM	DMF similar entre os grupos
Cabral et al. (2011)	n = 32 com HSC	DFM	Redução da DMF no grupo não tratado com Lt4. Sem alteração na DMF no grupo tratado com Lt4.
Türemen et al. (2011)	n = 29 com HSC e 23 controles	DFM e vasodilatação induzida por NTG	DFM e resposta vascular à NTG menor no HSC.
Oner et al. (2011)	n = 27 com HSC e 22 controles	DFM e vasodilatação induzida por NTG	DMF menor no HSC e resposta vascular à NTG similar entre os grupos
Kilic et al. (2013)	n = 32 com HSC e 29 controles	DFM e vasodilatação induzida por NTG	DMF menor no HSC e resposta vascular à NTG similar entre os grupos

TSH = hormônio tireoestimulante; DFM = dilatação fluxo-mediada; HSC = hipotireoidismo subclínico; Ach = acetilcolina; Lt4 = levotiroxina; NTG = nitroglicerina.

Fonte: A autora, 2014.

Nota-se que, entre os nove principais estudos que avaliaram, no HSC, a resposta de vasodilatação a manobras fisiológicas, oito confirmaram a disfunção vascular nessa população. Embora, o método de avaliação mais utilizado foi a medida da dilatação fluxo mediada, a pletismografia de oclusão venosa é considerada “padrão-ouro” para estudo da função vascular (WILKINSON; WEBB, 2001).

Além da possível piora na vasodilatação, o prejuízo do relaxamento das células do músculo liso vascular pode resultar em aumento da resistência vascular sistêmica (OWEN et al., 2007) e maiores níveis da pressão arterial diastólica (YICONG et al., 2013). Apesar de controverso, ainda há evidências de que os valores de pressão arterial sistólica (RAZVI, 2010; YICONG et al., 2013) e a prevalência de hipertensão sistêmica (LUBOSHITZKY et al., 2002) também são maiores no HSC.

O espessamento arterial é outra alteração vascular que provavelmente acomete pessoas com HSC (OWEN et al., 2007). Maiores valores do espessamento da íntima-média carotídea já foram observados em pacientes com essa disfunção e se correlacionaram significativamente e positivamente com TSH ( $r=0,51$ ;  $p<0,001$ ) (MONZANI et al., 2004). Porém, estudos posteriores não encontraram diferença no valor médio do espessamento da íntima-média carotídea entre os grupos HSC e eutireoidiano (ALMEIDA et al.; 2007; CABRAL et al.; 2009a; KILIC et al.; 2013). Essa divergência nos resultados parece ser justificada pela dislipidemia nos pacientes do estudo em que foi encontrada associação entre hipofunção tireoidiana e aumento do espessamento da íntima-média carotídea (MONZANI et al., 2004). É provável que níveis significativamente mais elevados de LDL nessa população sejam parcialmente responsáveis pela presença de lesões vasculares consequentes à aterosclerose (MONZANI et al., 2004).

Considerando a associação do HSC com alterações metabólicas e cardiovasculares, é possível que pessoas com essa disfunção tireoidiana apresentem maior risco de eventos coronarianos e mortalidade de origem cardiovascular. As primeiras evidências da associação entre o HSC e risco cardiovascular surgiram com um estudo realizado em Rotterdam (HAK et al., 2000) com 1.149 mulheres, onde as chances de ocorrência de aterosclerose e de de infarto agudo do miocárdio foram, respectivamente, 70% e 130% maiores em mulheres com a disfunção tireoidiana subclínica em relação a eutireoidianas. Posteriormente, outros estudos de característica populacional (IMAIZUMI et al., 2004; CAPPOLA et al., 2006; RAZVI et al., 2010; SGARBI et al., 2010) também investigaram a associação do HSC com desfechos cardiovasculares, mas os resultados são conflitantes entre eles, provavelmente devido a diversos fatores, como as diferenças nas definições utilizadas para HSC e doença arterial coronariana, a inclusão de populações com diferentes etnias, gênero e faixas de idade, os diferentes critérios de inclusão e exclusão e as diferenças na duração do seguimento (BIONDI, 2007; TSENG et al., 2012; SGARBI et al., 2013)

No estudo *Cardiovascular Health* não foi observada associação do HSC com eventos cardiovasculares (CAPPOLA et al., 2006). Cabe ressaltar que a idade dos participantes desse estudo era igual ou superior a 65 anos, sugerindo que o HSC não exerce o mesmo efeito sobre o risco cardiovascular em idosos comparando-se a população mais jovem. No Brasil, em único estudo populacional prospectivo (SGARBI et al., 2010), o HSC foi associado significativamente com maior risco de morte por todas as causas, em 7,5 anos de seguimento, mas não com a mortalidade de origem cardiovascular.

Por outro lado, na reanálise do estudo Whickham (RAZVI et al., 2010) foi observada associação entre HSC, incidência de doença cardíaca isquêmica e mortalidade cardiovascular em uma coorte de 2.376 participantes, por um período de seguimento de 20 anos. Nesse estudo, o risco relativo de doença cardíaca isquêmica e de mortalidade cardiovascular foram, respectivamente, 76% e 79% maiores no HSC. Em outro estudo com aproximadamente 116 mil participantes, Tseng et al. (2012) observaram que as pessoas com HSC, comparadas a eutireoidianas, apresentaram risco 68% maior para mortalidade cardiovascular em 10 anos de seguimento.

Quatro metanálises (RAZVI et al., 2008; OCHS et al., 2008; RODONDI et al., 2010; GENCER et al., 2012) também avaliaram o risco cardiovascular e a mortalidade em pacientes com HSC. No estudo de Razvi et al. (2008) a mortalidade cardiovascular foi maior em pacientes com HSC com até 65 anos de idade, mas não em idosos. Resultados semelhantes foram obtidos por Ochs et al. (2008) em relação à doença arterial coronariana. Nessa metanálise (OCHS et al., 2008) os indivíduos com HSC e idade inferior a 65 anos apresentaram risco de doença arterial coronariana de 51%, enquanto nos mais velhos o risco foi de apenas 5% ( $p < 0,05$ ).

Em 2010, Rodondi et al. realizaram criteriosa metanálise baseada em dados individuais de 11 estudos prospectivos, que incluiu 55.287 participantes com critérios homogêneos de inclusão e exclusão e definição única para HSC e doença arterial coronariana. Neste estudo, pacientes com HSC foram associados com maior risco de doença arterial coronariana e mortalidade cardiovascular. Os riscos para ambos os desfechos foram maiores para concentrações do TSH acima de 10 mU/L (risco relativo de 89% para doença arterial coronariana e de 58% para morte), mas a mortalidade por doença arterial coronariana foi significativa a partir de TSH maior que 7 mU/L, em que o risco relativo foi de 42% (RODONDI et al., 2010). Mais recentemente, outra metanálise baseada em dados individuais de seis coortes prospectivas nos Estados Unidos e Europa confirmou maior risco cardiovascular no HSC. O risco relativo de eventos cardiovasculares foi de 65% para

indivíduos com TSH entre 7,0 a 9,9 mU/L e de 86% para TSH igual ou superior a 10 mU/L (GENCER et al., 2012).

Diante dos resultados não conclusivos sobre o tema, o entendimento das alterações na função cardiovascular é de grande relevância para a compreensão da fisiopatologia do HSC e dos possíveis desfechos cardiovasculares que resultam da manutenção ou progressão dessa disfunção tireoidiana. Nesse sentido, a avaliação do comportamento hemodinâmico durante manobras fisiológicas, como o estresse mental agudo, tem sido utilizada em diferentes populações (TROMBETTA et al., 2002; MEDEIROS et al., 2011; MIRA, 2012) com o objetivo de incitar respostas cardiovasculares a desafios emocionais ou comportamentais, no intuito de estabelecer relação de causalidade entre situações agudas de estresse e o desenvolvimento de eventos cardiovasculares (LOURES et al., 2002).

### **1.3 Estresse mental (Reação de Luta ou Fuga)**

O estresse era considerado pelo fisiologista Walter Cannon (1914) como a resposta de “luta ou fuga”, caracterizada por intensa descarga adrenérgica na presença de uma ameaça. (JOHNSON et al., 1992). Posteriormente, o termo “*stress*” foi chamado por Selye (1936) como uma “síndrome de adaptação geral” a situações críticas e que representava o esforço do organismo para adaptar-se à nova condição (HABIB et al., 2001).

O estresse pode ser definido como um estado antecipado ou real de ameaça ao equilíbrio do organismo e, conseqüentemente, a reação do mesmo, que visa restabelecer o equilíbrio pelo complexo conjunto de respostas fisiológicas e comportamentais (ULRICH-LAI; HERMAN, 2009). O estresse mental é um elemento natural da vida e nossa capacidade de reagir a esse estímulo caracteriza importante mecanismo homeostático e de sobrevivência (XIONG; ZHANG, 2013; POITRAS; PYKE, 2013).

Agudamente a resposta ao estresse é adaptativa e prepara o organismo para enfrentar o desafio. O objetivo da resposta aguda ao estresse é essencialmente o de induzir rápida mobilização de energia nos locais apropriados (TSIGOS; CHROUSOS, 2002). Nesse sentido, o aumento da frequência cardíaca, da pressão arterial, da frequência respiratória e a mobilização de glicose, contribuem para a disponibilização de energia. Por outro lado, a inibição da digestão, do crescimento e da reprodução, leva a uma economia de energia.

Outras respostas, como analgesia e melhora na memória e percepções, facilitam as respostas de luta e fuga (MOTZER; HERTIG, 2004).

As respostas adaptativas ao estresse mental são mediadas pelo sistema nervoso autônomo e pelo eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (ULRICH-LAI; HERMAN, 2009; POITRAS; PYKE, 2013). O sistema nervoso autônomo é o responsável pela resposta mais imediata à exposição ao estressor, provocando alterações rápidas nos estados fisiológicos pela inervação dos órgãos alvos (XIONG; ZHANG, 2013). A inervação simpática libera noradrenalina nas terminações dos nervos simpáticos, e a ativação de neurônios pré-ganglionares liberam acetilcolina na medula adrenal para estimular a síntese e secreção de adrenalina. (TSIGOS; CHROUSOS, 2002; ULRICH-LAI; HERMAN, 2009). Essa excitação do sistema nervoso autônomo diminui rapidamente em razão do reflexo parassimpático, resultando em respostas de curta duração (ULRICH-LAI; HERMAN, 2009)

No eixo hipotálamo-hipófise-adrenal ocorre ativação dos neurônios do núcleo paraventricular do hipotálamo, que secretam hormônios liberadores, como o hormônio liberador de corticotrofina, secretado nos terminais de neurônios hipotalâmicos próximos da circulação porta da eminência média da hipófise. Esse hormônio vai agir sobre a hipófise anterior para promover a secreção do hormônio adrenocorticotrófico, que por sua vez vai atuar no córtex da glândula adrenal iniciando a síntese e liberação de glicocorticoides, como, por exemplo, do cortisol em humanos (AGUILERA, 2011; ULRICH-LAI; HERMAN, 2009). O mecanismo do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal é lento em relação à latência dos mecanismos de transmissão sináptica que ocorrem no sistema nervoso autônomo. Os glicocorticoides são secretados de uma forma pulsátil, seguindo um ritmo circadiano, sobre o qual se sobrepõe uma explosão secretória por ocasião do estresse (ULRICH-LAI; HERMAN, 2009). Os glicocorticoides circulantes promovem a mobilização da energia armazenada e potencializam numerosos efeitos mediados pelo sistema nervoso simpático, como a vasoconstrição periférica. Desempenham, também, papel chave no controle da atividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e na finalização da resposta ao estresse, pela realimentação inibitória em áreas cerebrais extra-hipotalâmicas, hipotálamo e hipófise (TSIGOS; CHROUSOS, 2002).

O sistema cardiovascular participa ativamente das adaptações ao estresse mental, estando sujeito às influências neuro-humorais (Figura 1). Embora os corticosteroides circulantes participem desse mecanismo, o sistema nervoso autônomo assume papel principal (LOURES et al., 2002).

As respostas cardiovasculares resultam principalmente da atividade simpática sobre o coração e os vasos sanguíneos. A liberação aguda de adrenalina e noradrenalina no tecido cardíaco, durante o estresse, estimula os receptores  $\beta$ -adrenérgicos, aumentando o influxo de cálcio nas células do miocárdio, e resultando no aumento da força de contração, da frequência cardíaca, do débito cardíaco e da pressão arterial (ADAMEOVA et al., 2009). Nos vasos, a ação simpática produz redistribuição no fluxo sanguíneo. A estimulação  $\alpha$ -adrenérgica pelas fibras simpáticas, predominante no sistema digestivo e pele, produzirá vasoconstrição nessas regiões. Por outro lado, a estimulação  $\beta$ -adrenérgica, predominante nos músculos, produzirá aumento na vasodilatação. Dessa forma, o fluxo de sangue será direcionado para os músculos esqueléticos (HAYASHI et al., 2005).

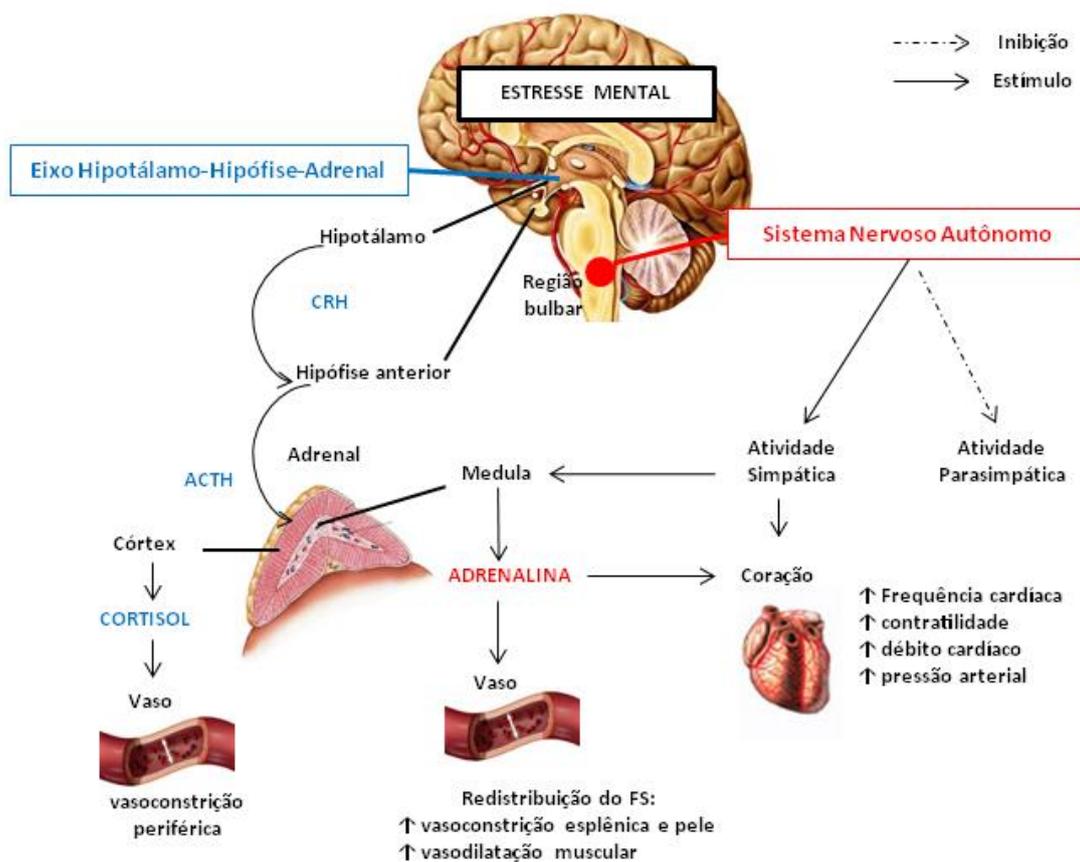


Figura 1. Mecanismos envolvidos nos ajustes cardiovasculares induzidos pelo estresse mental. CRH = hormônio liberador de corticotrofina; ACTH = do hormônio adrenocorticotrófico. Fonte: A autora, 2014.

A avaliação dos ajustes hemodinâmicos que ocorrem durante uma situação aguda de estresse pode ser realizada por meio de métodos laboratoriais, como testes de estresse mental. No que se refere à pesquisa cardiovascular, o teste de conflito de cores, conhecido como *Stroop Color Word Test*, é um dos mais utilizados (LOURES et al., 2002). Esse teste consiste em uma sequência de nomes de cores, os quais estão impressos em cores diferentes do que está escrito, sendo que o sujeito deve pronunciar apenas as cores impressas ao invés de ler a palavra escrita (STROOP, 1992).

Estudos demonstraram que durante teste de estresse mental ocorre aumento significativo no fluxo sanguíneo do antebraço (DIETZ et al., 1994; JOYNER; DIETZ et al., 1997; PIKE et al., 2009). Há evidências de que a produção de óxido nítrico pelo endotélio é o principal mecanismo envolvido no aumento do fluxo sanguíneo do antebraço durante o estresse mental (DIETZ et al., 1994; JOYNER; DIETZ et al., 1997). No entanto, devido às dificuldades metodológicas para medir diretamente o óxido nítrico no sangue e na urina, e devido à sua natureza altamente transiente *in vivo* (WADLEY et al., 2013), o efeito do óxido nítrico na vasodilatação induzida por estresse foi investigado por meio da administração de inibidores da óxido nítrico sintase endotelial, (DIETZ et al., 1994; CARDILLO et al., 1997), enzima que produz óxido nítrico a partir do substrato L-arginina (CABRAL et al., 2009b). Cardillo et al. (1997) mostraram que a infusão intrabraquial de L-NMMA prejudicou a resposta de fluxo sanguíneo do antebraço ao estresse mental, mas não reduziu a resposta vasodilatadora ao nitroprussiato de sódio, agente vasodilatador independente do endotélio. Assim, esses achados indicam que a resposta ao estresse mental com L-NMMA foi especificamente relacionada à inibição da produção endógena de óxido nítrico. Adicionalmente, em indivíduos saudáveis, o L-NMMA foi capaz de reduzir a condutância vascular do antebraço em aproximadamente 70% a 80% durante o estresse mental (DIETZ et al., 1994).

Durante o estresse mental as fibras colinérgicas, a ativação de receptores  $\beta_2$ -adrenérgicos e o aumento do *shear stress* estimulam a liberação de óxido nítrico pelo endotélio, levando à vasodilatação muscular (POITRAS; PYKE, 2013). Relata-se que após simpatectomia a vasodilatação muscular do antebraço estava ausente, e com a infusão intrabraquial de atropina, bloqueador colinérgico, a vasodilatação muscular foi bloqueada em 50% aproximadamente (JOYNER; DIETZ, 2003). Essas observações sugerem que, provavelmente, possa existir inervação simpática colinérgica na musculatura esquelética em humanos. Dessa forma, os nervos simpáticos colinérgicos ao serem ativados pelo estresse mental liberam acetilcolina, que estimula os receptores muscarínicos no endotélio vascular e

evoca a liberação de óxido nítrico (DIETZ et al., 1997). Entretanto, não há evidências histológicas da existência de nervos simpáticos colinérgicos em músculos esqueléticos humanos, embora, exista evidência farmacológica que suporta a dilatação simpática colinérgica (DIETZ et al., 1997; JOYNER; DIETZ, 2003).

A vasodilatação dependente do endotélio também pode ser mediada pelos receptores  $\beta_2$ -adrenérgicos como resultado da ação da adrenalina circulante (NETO et al., 2006), a qual é responsável por até 30% da resposta do fluxo sanguíneo do antebraço (PIKE et al., 2009). Durante o estresse mental, a concentração plasmática de adrenalina pode aumentar em mais de duas vezes em adultos saudáveis normotensos (PIKE et al., 2009). Sob a ação da adrenalina, os receptores  $\beta_2$ -adrenérgicos presentes no endotélio vascular promovem ativação da óxido nítrico sintase e, conseqüentemente, aumentam a produção de óxido nítrico (NETO et al., 2006). Além disso, quando propranolol é infundido no leito arterial do antebraço, a vasodilatação dependente do endotélio fica prejudicada durante o estresse mental (HALLIWILL et al., 1997).

O mais importante fator liberador do óxido nítrico decorre do cisalhamento, *shear stress*, causada pelo aumento da velocidade do fluxo sanguíneo (CABRAL et al., 2009b). O aumento do débito cardíaco, provocado pelo aumento da atividade nervosa simpática sobre o coração, aumenta a pressão de perfusão e o fluxo pulsátil para o braço, os quais elevam o *shear stress* (PIKE et al., 2009; CARDILLO et al., 1997). O estímulo mecânico causado pelo aumento do *shear stress* ativa canais de potássio nas células endoteliais vasculares e, assim, evoca a liberação de óxido nítrico (JOYNER; DIETZ, 2003). Pike et al. (2009) foram os primeiros pesquisadores a demonstrar que durante o estresse mental o aumento na condutância vascular do antebraço está fortemente correlacionada com a resposta da frequência cardíaca ( $r=0,66$ ;  $p<0,001$ ), que é, em grande parte, fator determinante do débito cardíaco e que, provavelmente, está relacionada com a estimulação mecânica sobre a vasculatura do antebraço.

Além dos mecanismos associados à vasodilatação dependente do endotélio, o aumento do fluxo sanguíneo do antebraço durante o estresse mental pode resultar da diminuição da resistência vascular do antebraço (HALLIWIL et al., 1997; PAINE et al., 2013; PIKE et al., 2009). De fato, Halliwil et al. (1997) demonstraram em indivíduos saudáveis que durante o teste de conflito de cores (*Stroop Color*) a resistência vascular do antebraço diminuiu em média de 96 para 33 mmHg min ml<sup>-1</sup>dL<sup>-1</sup> ( $p<0,05$ ). De forma semelhante a esse estudo, Pike et al. (2009) observaram durante o estresse mental redução significativa da resistência vascular do antebraço de 42 para 23 mmHg.min.ml<sup>-1</sup>dL<sup>-1</sup>

( $p < 0,05$ ), em adultos saudáveis. Parece que a resposta de redução da resistência vascular do antebraço frente ao estresse mental é mediada pela ativação dos receptores  $\beta_2$ -adrenérgicos nas células do músculo liso vascular (PAINÉ et al., 2013), que causam o relaxamento da musculatura vascular (NETO et al., 2006).

Pike et al. (2009) ainda sugerem que a diminuição da atividade nervosa simpática muscular possa contribuir para a vasodilatação do antebraço durante o estresse mental. Foi demonstrado, em indivíduos saudáveis, que durante o estresse mental a atividade nervosa simpática muscular diminuiu significativamente de 26 para 8 disparos.min<sup>-1</sup> (HALLIWIL et al., 1997). Além disso, houve alta correlação ( $r=0,77$ ;  $p < 0,05$ ) entre a variação percentual na atividade nervosa simpática muscular e a variação percentual na resistência vascular do antebraço. Isso significa que os indivíduos que apresentaram a maior retirada simpática foram os que apresentaram maiores valores de vasodilatação. Adicionalmente, a vasodilatação continuou a ocorrer após o bloqueio seletivo da neurotransmissão  $\alpha$ -adrenérgica, e também após anestesia local do gânglio estrelado, indicando, portanto, que a atividade nervosa simpática para o antebraço está inibida durante o estresse mental (HALLIWIL et al., 1997). Porém a associação entre a atividade nervosa simpática muscular e a resposta de fluxo sanguíneo ao estresse mental não tem sido consistentemente demonstrada (CARTER; RAY, 2009; SCHARWRTZ et al. 2011).

O fluxo sanguíneo muscular do antebraço, avaliado por pletismografia de oclusão venosa (DIETZ et al., 1994; SCHWARTZ et al., 2011; MEDEIROS et al., 2011), pode aumentar em até 10 vezes em resposta ao estresse mental, como demonstrado em populações saudáveis (DIETZ et al., 1994). Entretanto, a resposta do fluxo sanguíneo muscular ao estresse mental não aumenta em certas populações, como em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva (SANTOS et al., 2005). E ainda, essa resposta está prejudicada em indivíduos com pré-hipertensão (SCHWARTZ et al., 2011; MEDEIROS et al., 2011), quando comparados aos controles saudáveis. Provavelmente, a resposta anormal de vasodilatação ao estresse mental está associada à disfunção endotelial (MEDEIROS et al., 2011) e/ou à hiperatividade vasoconstritora simpática muscular (SANTOS et al., 2005).

Na literatura há dados consistentes de que o prejuízo na resposta de vasodilatação muscular durante a situação de estresse mental pode resultar em níveis elevados de pressão arterial (TONACIO et al., 2006; SCHWARTZ et al., 2011; MEDEIROS et al., 2011). Por exemplo, na obesidade, doença caracterizada por disfunção vascular, foi demonstrado que crianças obesas não apresentaram a resposta natural de vasodilatação muscular durante o teste de estresse mental (FERNANDES et al., 2011). Segundo esses

autores, o comportamento vasodilatador anormal justificou, pelo menos em parte, a hiperreatividade pressórica na obesidade infantil durante essa manobra fisiológica (FERNANDES et al., 2011).

Estudos sugerem que o comportamento da pressão arterial, quando ajustado de maneira inadequada, pode prever desfechos cardiovasculares indesejáveis como o desenvolvimento da hipertensão arterial (LIGHT et al., 1999; ARMARIO et al., 2003; MATTHEWS et al., 2004). Realmente o estudo CARDIA (MATTHEWS et al., 2004), que avaliou a resposta de mais de 4 mil indivíduos jovens a testes de estresse mental, concluiu que aqueles que apresentaram maior resposta pressórica aos testes realizados foram mais suscetíveis ao desenvolvimento de hipertensão arterial após o período de 13 anos de acompanhamento. Em outro estudo (LIGHT et al., 1999), que acompanhou 103 homens por período de 10 anos, sugeriu-se que a resposta pressórica exacerbada aos testes de estresse mental tem valor preditivo para desenvolvimento de hipertensão futura quando associada à presença de história familiar de hipertensão arterial sistêmica, enquanto no estudo prospectivo de Armario et al. (2003), a resposta pressórica exacerbada ao teste de estresse mental foi capaz de prever a progressão do quadro de hipertensão em hipertensos grau I, quando acompanhados por período de 5 anos.

Cabe ressaltar que a hipertensão arterial pode favorecer a hipertrofia do ventrículo esquerdo, além de facilitar a ocorrência de fissuras nas paredes internas das artérias, especialmente em suas bifurcações, contribuindo para a ocorrência de outros processos patológicos (ZUARDI, 2011). Há claras evidências de que elevações agudas na pressão arterial promovem importantes lesões vasculares como a ruptura da placa aterosclerótica, fato que resulta no evento isquêmico agudo do miocárdio e pior prognóstico (GABBAY et al., 1996; KRANTZ et al., 2000; MÖLLER et al., 2005).

Considerando que, no HSC, foi demonstrado que a vasodilatação em resposta à infusão intrabraquial de acetilcolina está prejudicada (TADDEI et al., 2003; TADDEI et al., 2006), e que o estresse mental é uma manobra fisiológica que também solicita maior ativação vascular (DIETZ et al., 1994), nós questionamos se, no HSC, a resposta de vasodilatação ao estresse mental encontra-se prejudicada. Até o presente, nenhum estudo avaliou essa relação, sendo necessário conhecê-la.

## **2 OBJETIVO**

Investigar o comportamento do fluxo sanguíneo muscular e da condutância vascular do antebraço, de mulheres com hipotireoidismo subclínico, durante manobra fisiológica de estresse mental.

### **3 HIPÓTESE**

A hipótese do estudo é que mulheres com hipotireoidismo subclínico possuem, durante o estresse mental, prejuízo do fluxo sanguíneo muscular e da condutância vascular do antebraço, quando comparadas às mulheres eutireoidianas.

## 4 MATERIAIS E MÉTODOS

### 4.1 Amostra

Pelo cálculo amostral baseado em artigo publicado anteriormente (TADDEI et al., 2003), utilizando poder de 90% e nível de significância de 5%, foi constatado que deveriam ser recrutadas no mínimo 13 voluntárias em cada grupo (Programa G-POWER 3.1.5). Desta forma, foram selecionadas 20 mulheres com HSC (Grupo HSC), e adicionalmente 21 mulheres eutireoidianas, pareadas por idade e índice de massa corporal (Grupo Controle). As voluntárias foram recrutadas do Ambulatório de Endocrinologia do Hospital e Maternidade Terezinha de Jesus (HMTJ) e do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora (HU-UFJF).

#### Critérios de inclusão

##### *Para as mulheres com hipotireoidismo subclínico*

- Faixa etária: 18 a 59 anos de idade;
- Diagnóstico prévio de HSC, considerando o limite superior da normalidade de TSH em 4,94 mU/L, e duas medidas de TSH alterado no intervalo mínimo de 4 semanas.
- Nível de T4L dentro da faixa da normalidade (0,70 a 1,48 ng/dL)

##### *Para as mulheres eutireoidianas*

- Faixa etária: 18 a 59 anos de idade;
- Sem histórico de doença tireoidiana;
- aTPO negativo;
- Níveis de T4L e TSH dentro da faixa da normalidade

#### Critérios de não inclusão:

##### *Para ambos os grupos*

- Uso de drogas ou substâncias que interferem com a função tireoidiana, como lítio, amiodarona e glicocorticoides.
- Uso de levotiroxina;
- Hipertensão sistêmica; diabete melito; obesidade;
- Gestantes;

- Exercício físico regular nos últimos 6 meses;
- Tabagismo;
- Alterações cognitivas e/ou visuais que impedissem a execução do protocolo de estresse mental.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora (HU/UFJF) sob o parecer número 374/2011 (ANEXO A). Todas as voluntárias, somente após esclarecimento prévio e concordância, assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (ANEXO B).

## **4.2 Protocolo experimental**

A pesquisa foi realizada ao longo de três dias não consecutivos, separados por no mínimo 48 horas. No primeiro dia, após contato telefônico prévio, a voluntária compareceu ao Serviço de Endocrinologia do HMTJ, foi esclarecida sobre a pesquisa, e após concordância, assinou o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Em seguida, foram realizadas a anamnese, o exame físico e o questionário de sintomas e sinais de hipotireoidismo. No segundo dia, a voluntária compareceu à Agência de Cooperação Intermunicipal em Saúde Pé da Serra, após jejum de 12 horas, e foi submetida à coleta de sangue para posterior análise laboratorial de TSH, T4L, aTPO, colesterol total, LDL, HDL, triglicérides e glicose, no Laboratório do HMTJ.

No terceiro dia, a voluntária compareceu à Unidade de Investigação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício do Hospital Universitário da UFJF, respondeu aos questionários de Beck e foi submetida à avaliação do comportamento hemodinâmico durante o protocolo de estresse mental. Para a realização desse protocolo, a voluntária foi orientada, previamente, a ingerir refeição leve até uma hora antes do início da avaliação do fluxo sanguíneo, a não ingerir bebidas que contenham cafeína ou bebidas alcoólicas e a não praticar atividade física vigorosa nas 24hs que antecederem os experimentos.

A voluntária foi então posicionada em decúbito dorsal. Em seguida, foram colocados os eletrodos para registro da frequência cardíaca, o manguito para registro da pressão arterial e os manguitos e silástico para a medida do fluxo sanguíneo do antebraço.

O registro das variáveis hemodinâmicas de repouso foi realizado durante três minutos, após 10 minutos de descanso na posição supina. Posteriormente, a outros 10

minutos de intervalo, foi então conduzido o protocolo de estresse mental (Figura 2). Todos os procedimentos foram realizados no período da manhã.

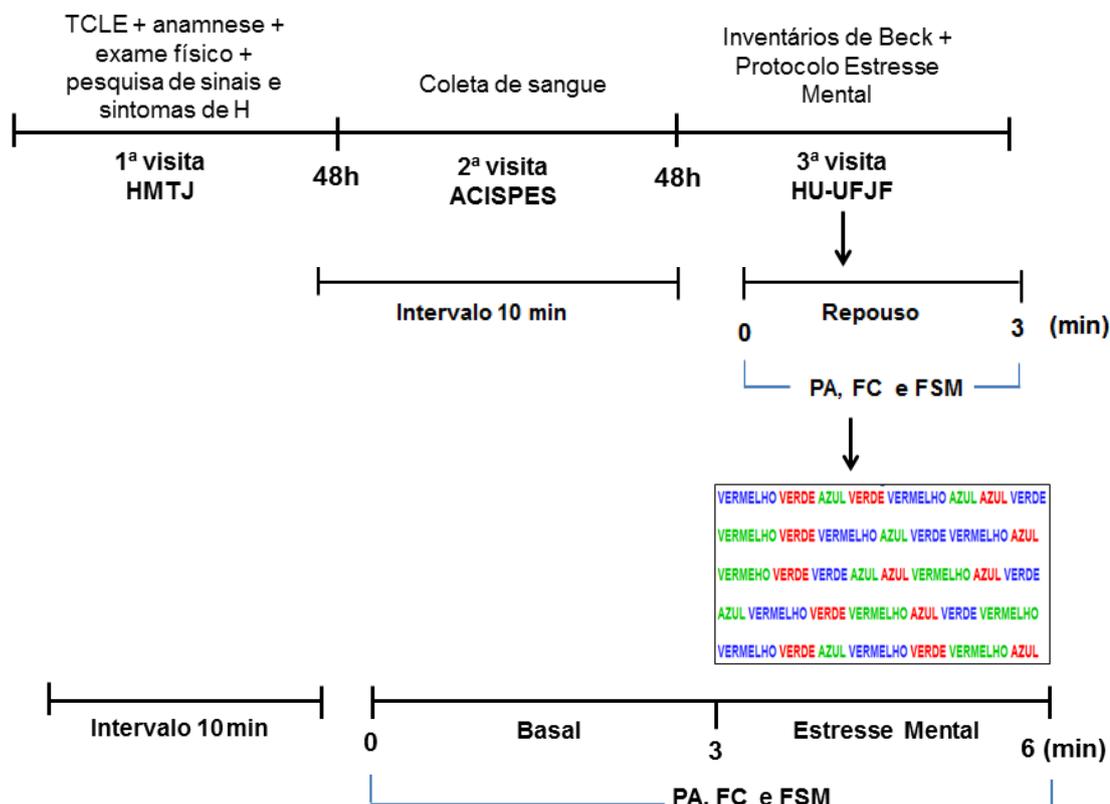


Figura 2. Esquema temporal do protocolo experimental.

ACISPES = Agência de Cooperação Intermunicipal em Saúde Pé da Serra; FC = frequência cardíaca; FSM = fluxo sanguíneo muscular; PA = pressão arterial; H = hipotireoidismo manifesto; HMTJ = Hospital e Maternidade Terezinha de Jesus; HU-UFJF = Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora; TCLE = Termo de Consentimento Livre e Esclarecido;

Fonte: A autora, 2014.

## 4.3 Medidas e procedimentos

### 4.3.1 Avaliação clínica

As participantes foram submetidas à anamnese, exame físico (ANEXO C), e pesquisa de sinais e sintomas de hipotireoidismo manifesto pelo escore clínico de Zulewski (ZULEWSKI et al., 1997) (ANEXO D). O escore clínico foi constituído por 5 sinais (alentejamento do reflexo aquileu, movimentos lentos, edema periorbitário ou *puffness*, pele rugosa e pele fria) e 7 sintomas (constipação intestinal, diminuição da audição e da sudorese,

ganho de peso, parestesia, pele seca e rouquidão). Para cada sintoma ou sinal presente foi dado um ponto totalizando-se máximo de 12 pontos (ZULEWSKI et al., 1997). Escores entre zero e dois são considerados normais (eutireoidiano), de três a cinco são compatíveis com HSC e acima de cinco pontos demonstram forte correlação com hipotireoidismo manifesto (ZULEWSKI et al., 1997). Em conformidade com o trabalho original de Zulewski, foi adicionado um ponto para as mulheres com idade inferior a 55 anos, com o objetivo de equilibrar estatisticamente os grupos, uma vez que a frequência desses sintomas e sinais foi significativamente maior nas mulheres com 55 anos ou mais.

As voluntárias também responderam os questionários de Beck sobre sintomas de ansiedade (ANEXO E) e de depressão (ANEXO F) (CUNHA, 2001). Estes questionários foram utilizados com a finalidade de identificarmos a presença desses sintomas, que poderiam interferir na resposta hemodinâmica durante o estresse mental.

O inventário de Beck para depressão é um questionário de auto relato estruturado com 21 categorias que descrevem atitudes comportamentais cognitivas, afetivas e somáticas de depressão. Cada categoria contém quatro a cinco alternativas que expressam níveis de gravidade dos sintomas depressivos. A pontuação para cada categoria varia de zero a três, sendo zero a ausência de sintomas depressivos e três a presença dos sintomas mais intensos. Na dependência da pontuação total, os escores de até 9 pontos significam ausência de depressão ou sintomas depressivos mínimos; de 10 a 18 pontos, depressão leve a moderada; de 19 a 29 pontos, depressão moderada a severa; e, de 30 a 63 pontos, depressão severa (CUNHA, 2001).

O inventário de Beck para ansiedade é um questionário de auto relato estruturado com 21 itens de sintomas comuns em quadro de ansiedade. Avalia o quanto a voluntária foi incomodada por cada sintoma, durante a semana que passou, dentro de uma escala de 4 pontos, variando de 0 (absolutamente não) a 3 (gravemente). Os itens somados resultam em um escore total que pode variar de 0 a 63. Escores de até 7 pontos significam grau mínimo de ansiedade; de 8 a 15, ansiedade leve; de 16 a 25, ansiedade moderada; e, de 26 a 63, ansiedade severa (CUNHA, 2001).

#### 4.3.2 Avaliação antropométrica

O peso corporal foi avaliado por meio da balança da marca Filizola, com precisão de 0,1 kg, com a voluntária vestindo roupas leves, descalça, com pequeno

afastamento lateral das pernas, posicionando-se no centro da plataforma da balança, com os braços estendidos em posição ereta e com o olhar fixo no horizonte. A estatura foi obtida por meio do estadiômetro acoplado à balança Filizola, com precisão de 0,5 cm, estando a voluntária em posição ereta, braços estendidos ao longo do corpo, pés unidos e descalços (JELLIFE, 1996) (Figura 3A). O IMC foi calculado a partir da relação do peso pela estatura ao quadrado (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2000).

Para as medidas de circunferência foi utilizada fita métrica da marca Hokanson®, com precisão de 0,1 cm, e a voluntária permaneceu em posição ortostática, com o olhar fixo no horizonte, abdômen relaxado, braços ao lado do corpo e os pés juntos, com a fita mantida em plano horizontal sem pressionar os tecidos moles. A circunferência da cintura foi medida no ponto médio entre a última costela e a crista íliaca (CALLAWAY et al., 1988) (Figura 3B) e a circunferência do pescoço no ponto médio da altura do pescoço (BEN-NOUN; LAOR, 2006) (Figura 3C).

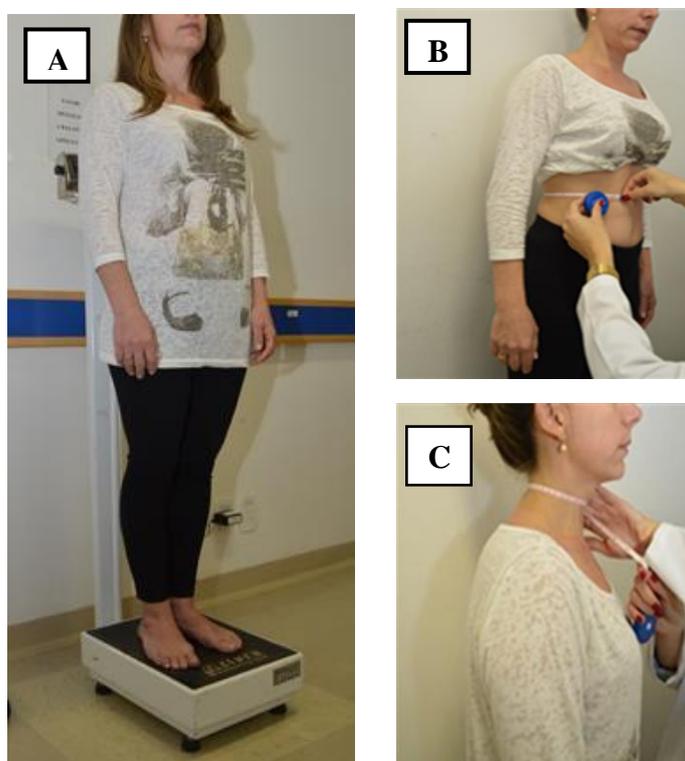


Figura 3 – Avaliação antropométrica.  
Peso e estatura (A); Circunferência da cintura (B); Circunferência do pescoço (C).

Fonte: A autora, 2014.

### 4.3.3 Avaliação laboratorial

Após jejum de 12 horas as voluntárias foram submetidas à coleta de sangue (Figura 4), na Agência de Cooperação Intermunicipal em Saúde Pé da Serra, para posterior análise laboratorial de TSH, T4L, aTPO, colesterol total, LDL, lipoproteína de alta densidade (HDL), triglicérides e glicose, no Laboratório do HMTJ.



Figura 4 – Coleta de sangue.  
Fonte: A autora, 2014.

As análises laboratoriais do TSH, T4L e aTPO foram realizadas por meio de ensaio imunométrico por quimioluminescência de terceira geração, utilizando o aparelho automático Access2® e kit Beckman Coulter®. Segundo o referido conjunto diagnóstico, os valores de referência para TSH são de 0,35 a 4,94 mU/L, para T4L de 0,70 a 1,48 ng/dL e para aTPO inferior a 35 UI/mL.

As análises laboratoriais do colesterol total, HDL e triglicérides foram realizadas por meio de ensaio enzimático colorimétrico, enquanto os níveis de LDL foram calculados por meio da fórmula de Friedwald (1972), da seguinte forma:  $LDL = \text{colesterol total} - (\text{HDL} + \text{triglicérides}/5)$ . O valor de referência desejável para colesterol total foi inferior a 200 mg/dL; HDL, superior a 50 mg/dL; LDL inferior a 130 mg/dL e triglicérides, inferior a 150 mg/dL (NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, 2001). A análise laboratorial da glicose foi realizada por meio de ensaio enzimático colorimétrico, sendo os valores de referência entre 60 a 99 mg/dL (SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENDOCRINOLOGIA E METABOLOGIA, 2004).

#### 4.3.4 Pressão Arterial

A pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica e pressão arterial média foram aferidas automaticamente de forma não invasiva, minuto a minuto no membro inferior direito, durante o repouso e o protocolo de estresse mental, por meio do monitor multiparamétrico DIXTAL, modelo 2023® (Figura 5) (MIRA, 2012).



Figura 5 – Registro da pressão arterial não invasiva.  
Manguito posicionado na perna direita (1); Monitor DIXTAL, modelo 2023® (2).  
Fonte: A autora, 2014.

#### 4.3.5 Frequência cardíaca

A frequência cardíaca foi registrada continuamente, durante o repouso e durante o protocolo de estresse mental, por meio do monitor multiparamétrico DIXTAL, modelo 2023®, utilizando-se cinco eletrodos cutâneos, posicionados de acordo com a derivação padrão fornecida pelo monitor (Figura 6).

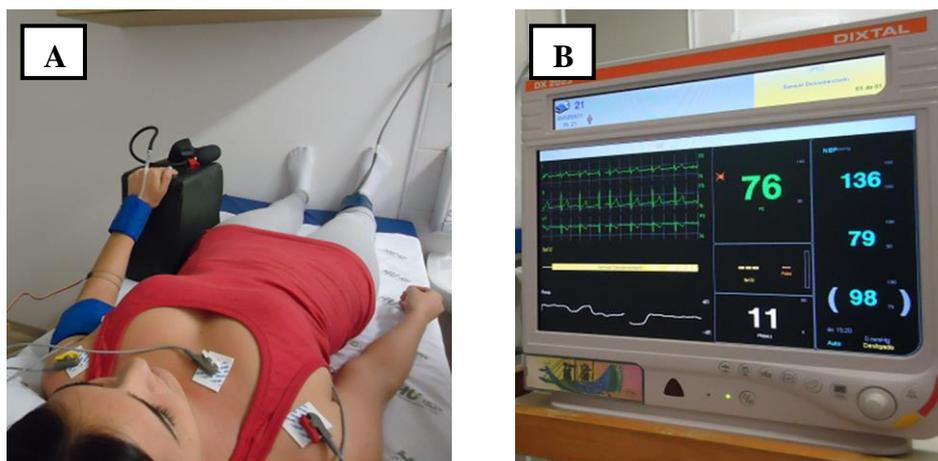


Figura 6 – Registro da frequência cardíaca.  
 Eletrodos cutâneos (A); Monitor DIXTAL, modelo 2023® (B).  
 Fonte: A autora, 2014.

#### 4.3.6 Fluxo sanguíneo muscular e condutância vascular do antebraço

O fluxo sanguíneo muscular foi avaliado por meio do método não invasivo da pletismografia de oclusão venosa da marca Hokanson® (Figura 7). A voluntária foi posicionada em posição dorsal com o braço não dominante elevado a nível acima do coração, para adequada drenagem venosa. Um tubo silástico preenchido com mercúrio, conectado a um transdutor de baixa pressão, foi colocado ao redor do antebraço a cinco centímetros de distância da articulação úmero-radial. Um manguito foi colocado no punho e insuflado a nível supra sistólico (200 mmHg), um minuto antes de iniciar as medidas, e assim permaneceu durante todo o protocolo experimental, com objetivo de bloquear o fluxo sanguíneo para a mão. Outro manguito foi colocado no braço e insuflado, em intervalos de 15 segundos, a pressão supra venosa (60 mmHg), durante 7 a 8 segundos, e em seguida desinflado rapidamente e mantido pelo mesmo tempo. Esse procedimento totalizou 4 ciclos por minuto. O aumento da tensão no tubo silástico refletiu o aumento do volume do antebraço e, conseqüentemente, o fluxo sanguíneo nesse seguimento, determinado em ml/min/100 ml de tecido (MIRA, 2012). A aquisição do sinal da onda do fluxo muscular foi obtida em tempo real em computador por meio do programa *Non Invasive Vascular Program 3* (Figura 8). A avaliação da condutância vascular do antebraço foi realizada pela divisão do fluxo sanguíneo muscular pela pressão arterial média (mmHg), multiplicada por 100 e expressa em “unidades” (MIRA, 2012).

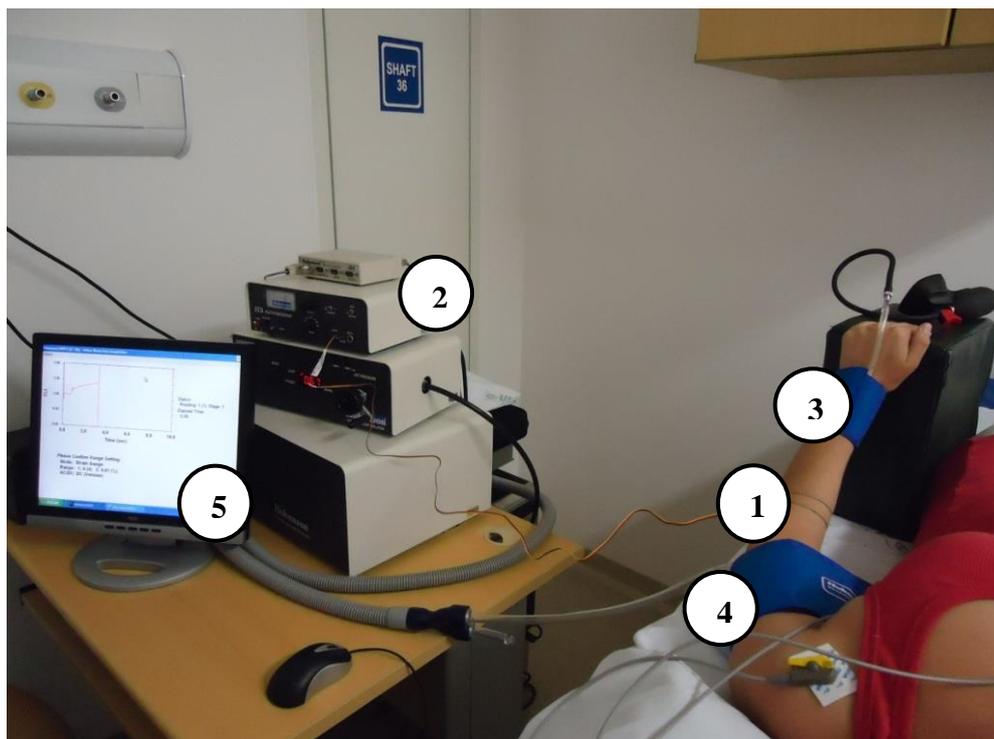


Figura 7 – Método de pletismografia de oclusão venosa.  
 Tubo silástico preenchido por mercúrio (1); Pletismógrafo (2); Manguito do punho (3);  
 Manguito do braço (4); Monitor com o sinal da onda de fluxo sanguíneo muscular (5).  
 Fonte: A autora, 2014.

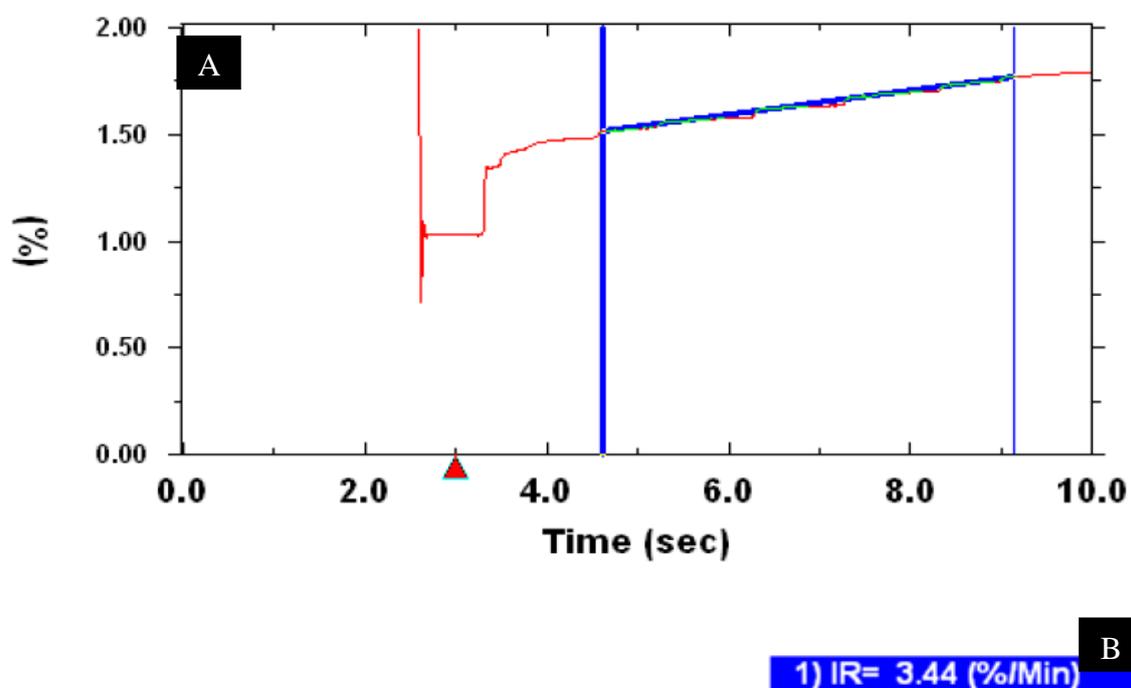


Figura 8 – Registro do fluxo sanguíneo do antebraço.  
 Reta traçada sobre os picos do sinal de onda de fluxo sanguíneo muscular (A); Valor da inclinação  
 da reta, que representa o valor do fluxo sanguíneo (B). IR=inclinação da reta.  
 Fonte: A autora, 2014.

#### 4.3.7 Protocolo de estresse mental

O protocolo foi conduzido pelo mesmo avaliador por meio do Teste de Conflito de Cores - *Stroop Color Word Conflict Test* (ANEXO G). Este teste consiste em uma série de palavras de cores pintadas em cores incongruentes. A voluntária deveria pronunciar a cor da tinta com que a palavra foi pintada e não ler a palavra (STROOP, 1992) (Figura 9). A frequência cardíaca, pressão arterial e fluxo sanguíneo muscular do antebraço foram registrados simultaneamente durante 3 minutos basais seguidos de 3 minutos de estresse mental. A voluntária foi orientada a realizar o teste o mais rápido possível sendo advertida na ocorrência de erro. Ao final do teste foi questionado à voluntária como foi a experiência do teste, categorizando a intensidade do estresse percebido pela seguinte escala: 0=não estressante; 1=pouco estressante; 2=estressante; 3=muito estressante; 4=extremamente estressante.



Figura 9 – Protocolo de estresse mental.  
Fonte: A autora, 2014.

### 4.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados são descritos como média  $\pm$  desvio padrão. O teste de Shapiro-Wilk foi utilizado para testar o pressuposto de normalidade das variáveis. Apenas as variáveis TSH e aTPO não apresentaram distribuição normal. As características clínicas, bioquímicas e hemodinâmicas no repouso, dos grupos HSC e Controle, foram comparadas usando o teste t de *Student* para amostras independentes ou o teste U de Mann-Whitney, respectivamente, para as variáveis contínuas de distribuição normal e não normal. Para testar possíveis diferenças, entre os grupos, em relação à área sob a curva do fluxo sanguíneo muscular e da condutância vascular do antebraço, calculada pela fórmula: (valor absoluto 1° minuto + valor absoluto basal/2) + (valor absoluto 2° minuto + valor absoluto 1 minuto/2) + (valor absoluto 3° minuto + valor absoluto 2 minuto/2), foi utilizado o teste t de *Student* para amostras independentes.

O teste Qui-quadrado foi utilizado para testar possíveis diferenças entre os grupos quanto ao estado de menopausa, intensidade do estresse percebido e escore clínico de sinais e sintomas de hipotireoidismo. Para a análise dos dados, os níveis de intensidade de estresse foram agrupados em 2 categorias: de não estressante a pouco estressante, e de estressante a extremamente estressante. As faixas de escore clínico foram agrupadas em duas categorias: 0 a 2 pontos e > 2 pontos.

O teste Exato de Fisher foi utilizado para testar possíveis diferenças entre os grupos nos níveis de ansiedade e depressão. Para a análise desses dados, as faixas de escore foram agrupadas em duas categorias, considerando para os sintomas de ansiedade: 0 a 15 pontos e 16 a 63 pontos, e para os sintomas de depressão: 0 a 18 pontos e 19 a 63 pontos.

A análise de variância 2x4 com medida repetida no segundo fator, seguida do *post hoc* LSD de Fisher, foi utilizada para testar as possíveis diferenças no comportamento hemodinâmico entre os grupos no repouso e ao longo do teste de estresse mental.

O tamanho do efeito das diferenças entre os grupos foi calculado pelo *d* de Cohen. Adotou-se a seguinte classificação para o tamanho do efeito:  $0,20 \leq d < 0,50$ =pequeno;  $0,50 \leq d < 0,80$ =moderado;  $d \geq 0,80$ =elevado (COHEN, 1988).

Para todos os testes estatísticos foi considerada diferença significativa quando  $p < 0,05$ . Todas as análises foram realizadas no software STATISTICA versão 5.0 (StatSoft, USA).

## 5 RESULTADOS

### 5.1 Características da amostra

Os grupos HSC e Controle foram semelhantes em relação à idade, IMC, circunferência da cintura, circunferência do pescoço, estado de menopausa, perfil lipídico e T4L (Tabela 2). Como esperado, o grupo HSC apresentou níveis significativamente maiores de TSH. Das pacientes com HSC, 38% apresentaram aTPO positivo. A glicemia de jejum foi significativamente maior no grupo HSC (Tabela 2).

Não houve diferença significativa entre os grupos nas faixas de escore da pesquisa de sinais e sintomas de hipotireoidismo (Tabela 3). A mediana da pontuação no escore clínico foi de 3 vs. 3, para os grupos HSC e Controle, respectivamente. Cabe ressaltar que o número de participantes submetidas à avaliação médica para a pesquisa de sinais e sintomas de disfunção tireoidiana foi inferior ao número de participantes submetidas ao protocolo experimental. Esse fato ocorreu devido ao não comparecimento à consulta de cinco voluntárias do grupo HSC e de seis voluntárias do grupo Controle.

Não houve diferença significativa entre os grupos nas faixas de escore para sintomas de ansiedade e depressão (Tabela 4). A mediana da pontuação para os grupos HSC e Controle foi, respectivamente, de 7 vs. 5 para os sintomas de ansiedade e de 3 vs. 5 para os sintomas de depressão.

Tabela 2 – Características clínicas e laboratoriais de mulheres com hipotireoidismo subclínico (Grupo HSC) e eutireoidianas (Grupo Controle).

Variáveis	Grupo HSC (n=20)	Grupo Controle (n=21)	p-valor
Idade (anos)	37 ± 11	38 ± 10	0,699
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	26 ± 5	25 ± 5	0,462
Cintura (cm)	81 ± 11	78 ± 10	0,424
Pescoço (cm)	34 ± 2	33 ± 2	0,475
Menopausa (n;%)	3;15	4;20	0,731
TSH (mU/L)*	7,57 ± 3,17	2,10 ± 0,88	< 0,001
T4L (ng/dL)	0,99 ± 0,15	1,04 ± 0,11	0,236
CT (mg/dL)	210 ± 44	203 ± 39	0,565
LDL (mg/dL)	134 ± 35	127 ± 35	0,536
HDL (mg/dL)	51 ± 11	53 ± 13	0,504
Triglicérides (mg/dL)	131 ± 77	112 ± 62	0,384
Glicose (mg/dL)**	90 ± 9	82 ± 8	0,010

IMC=índice de massa corporal; TSH=hormônio estimulante da tireoide; T4L=tiroxina livre; CT=colesterol total; LDL=lipoproteína de baixa densidade; HDL=lipoproteína de alta densidade; \*=teste U de Mann-Whitney; \*\*= teste “t”.

Fonte: A autora, 2014.

Tabela 3 – Distribuição de mulheres com hipotireoidismo subclínico (Grupo HSC) e eutireoidianas (Grupo Controle) por faixas de escore dos sintomas e sinais de hipotireoidismo.

	Grupo HSC (n=15)	Grupo Controle (n=15)
<b>Faixas de escore</b>		
0 a 2	6 (40%)	6 (40%)
> 2	9 (60%)	9 (60%)

p=0,309; teste Qui-quadrado.

Fonte: A autora, 2014.

Tabela 4 – Distribuição de mulheres com hipotireoidismo subclínico (Grupo HSC) e eutireoidianas (Grupo Controle) por faixas de escore de ansiedade e depressão.

	<b>Grupo HSC (n=20)</b>	<b>Grupo Controle (n=21)</b>
<b>Ansiedade* - Faixas de escore</b>		
0 a 15 pontos	13 (65%)	17 (81%)
16 a 63 pontos	7 (35%)	4 (19%)
<b>Depressão** - Faixas de escore</b>		
0 a 18 pontos	18 (90%)	18 (86%)
19 a 63 pontos	2 (10%)	3 (14%)

\*p=0,552; \*\* p=0,178; teste Exato de Fisher.

Fonte: A autora, 2014.

## 5.2 Comportamento hemodinâmico no repouso

Em relação às variáveis hemodinâmicas verificou-se que, no repouso, os grupos foram similares em relação à pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica, pressão arterial média, frequência cardíaca, fluxo sanguíneo muscular e condutância vascular do antebraço (Tabela 5).

Tabela 5 – Características hemodinâmicas no repouso de mulheres com hipotireoidismo subclínico (Grupo HSC) e eutireoidianas (Grupo Controle).

<b>Variáveis</b>	<b>Grupo HSC (n=20)</b>	<b>Grupo Controle (n=21)</b>	<b>p-valor</b>
PAS (mmHg)	125 ± 8	123 ± 13	0,625
PAD (mmHg)	66 ± 6	66 ± 8	0,853
PAM (mmHg)	86 ± 6	85 ± 9	0,778
FC (bpm)	70 ± 9	69 ± 11	0,861
FSM (ml/min/100ml)	2,28 ± 0,67	2,50 ± 0,98	0,441
CVA (unidades)	2,63 ± 0,80	2,90 ± 1,07	0,396

PAS= pressão arterial sistólica; PAD=pressão arterial diastólica; PAM=pressão arterial média; FC=frequência cardíaca; FSM=fluxo sanguíneo muscular; CVA=condutância vascular do antebraço.

Fonte: A autora, 2014.

### 5.3 Comportamento hemodinâmico durante o teste de estresse mental

#### 5.3.1 Frequência cardíaca, pressão arterial sistólica, diastólica e média

Durante o teste de estresse mental, os valores de frequência cardíaca (Figura 10), pressão arterial diastólica (Figura 11) e pressão arterial média (Figura 12) aumentaram similarmente (efeito interação;  $p=0,231$ ,  $p=0,304$  e  $p=0,713$ , respectivamente) e significativamente no primeiro (efeito tempo;  $p<0,001$ ,  $p<0,001$  e  $p=0,02$ , respectivamente), no segundo (efeito tempo;  $p<0,001$ ,  $p<0,001$  e  $p<0,001$ , respectivamente) e no terceiro (efeito tempo;  $p<0,001$ ,  $p<0,001$  e  $p<0,001$ , respectivamente) minutos, em relação ao basal, nos grupos HSC e Controle. E, para todas essas variáveis, não foram identificadas diferenças significativas entre os grupos (efeito grupo;  $p=0,126$ ,  $p=0,664$  e  $p=0,527$ , respectivamente). Em relação ao basal, os valores de pressão arterial sistólica (Figura 13) aumentaram significativamente durante o segundo (efeito tempo;  $p<0,001$ ) e terceiro (efeito tempo;  $p<0,001$ ) minutos do estresse mental, nos grupos HSC e Controle. Durante todo o teste de estresse mental, o comportamento da pressão arterial sistólica foi similar entre os grupos (efeito interação;  $p=0,261$ ) e não foi verificada diferença significativa nos níveis pressóricos (efeito grupo;  $p=0,851$ ).

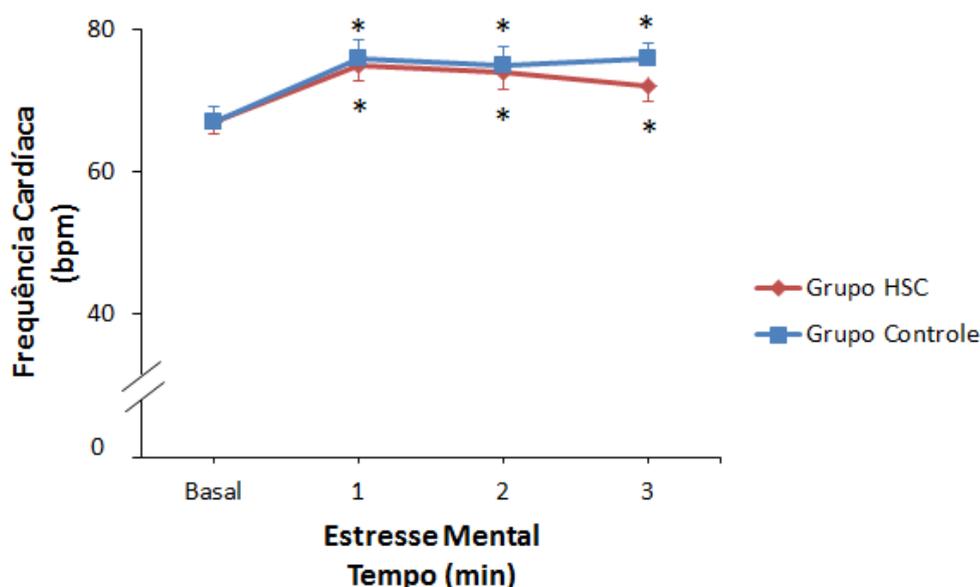


Figura 10 – Comportamento da frequência cardíaca durante o estresse mental em mulheres com hipotireoidismo subclínico (Grupo HSC) e eutireoidianas (Grupo Controle).

\* = diferença significativa em relação ao basal.

Fonte: A autora, 2014.

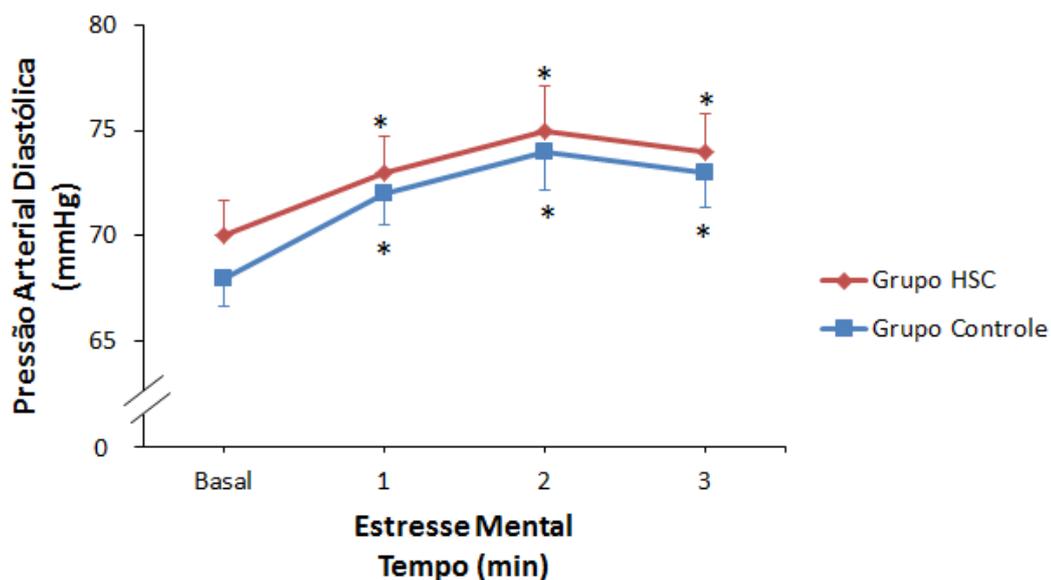


Figura 11 – Comportamento da pressão arterial diastólica durante o estresse mental em mulheres com hipotireoidismo subclínico (Grupo HSC) e eutireoidianas (Grupo Controle).

\* = diferença significativa em relação ao basal.

Fonte: A autora, 2014.

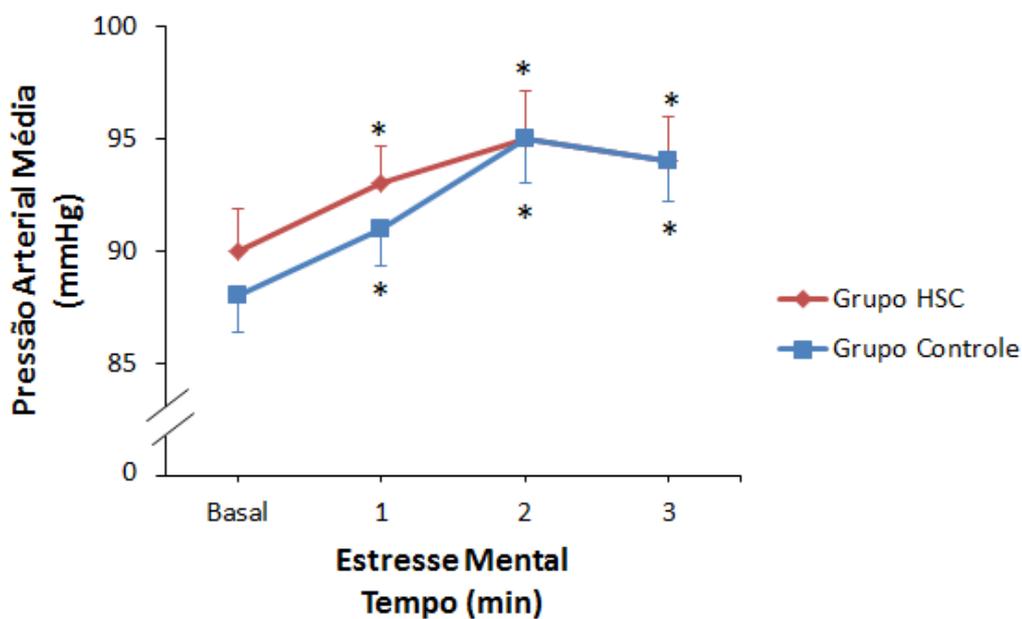


Figura 12 – Comportamento da pressão arterial média durante o estresse mental em mulheres com hipotireoidismo subclínico (Grupo HSC) e eutireoidianas (Grupo Controle).

\* = diferença significativa em relação ao basal.

Fonte: A autora, 2014.

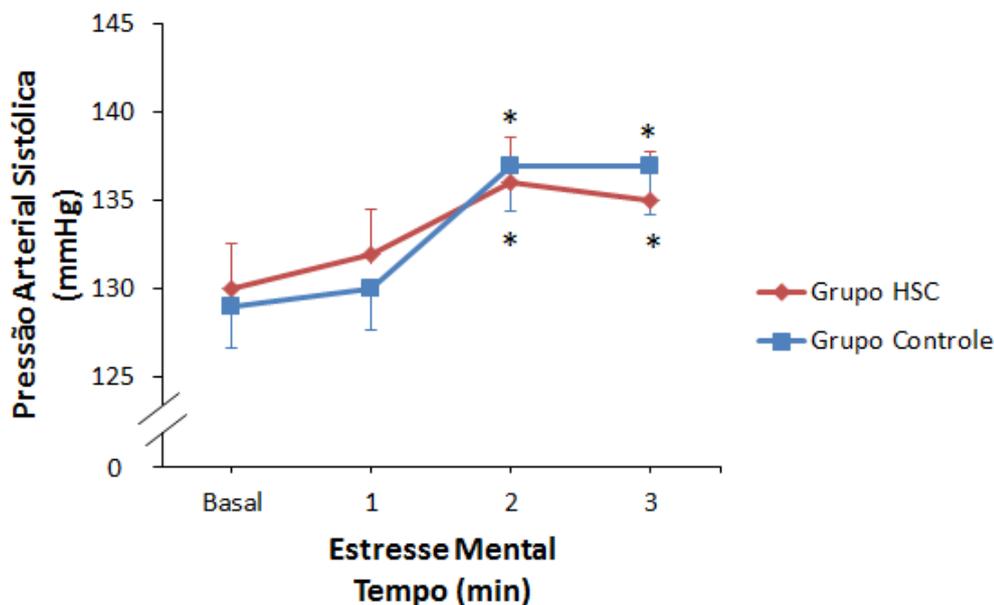


Figura 13 – Comportamento da pressão arterial sistólica durante o estresse mental em mulheres com hipotireoidismo subclínico (Grupo HSC) e eutireoidianas (Grupo Controle).

\* = diferença significativa em relação ao basal.

Fonte: A autora, 2014.

### 5.3.2 Fluxo sanguíneo muscular e condutância vascular do antebraço

Apesar de serem semelhantes no basal ( $p=0,905$  e  $p=0,952$ , respectivamente), durante o estresse mental, o comportamento do fluxo sanguíneo muscular (Figura 14) e da condutância vascular do antebraço (Figura 15) foram significativamente diferentes entre os grupos HSC e Controle (efeito interação;  $p<0,010$  e  $p<0,001$ , respectivamente). Tanto o grupo HSC quanto o grupo Controle aumentaram significativamente o fluxo sanguíneo muscular (efeito tempo,  $p<0,001$ ) e condutância vascular do antebraço (efeito tempo,  $p<0,001$ ) em relação ao basal. Porém, essas variáveis foram significativamente menores no grupo HSC durante o primeiro (fluxo sanguíneo muscular:  $p=0,018$ ; condutância vascular do antebraço:  $p=0,010$ ; tamanho do efeito=0,78 e 0,81, respectivamente) e segundo (fluxo sanguíneo muscular:  $p=0,018$ ; condutância vascular do antebraço:  $p=0,020$ ; tamanho do efeito=0,65 e 0,68, respectivamente) minutos do teste de estresse mental. Isso significa que as diferenças observadas no fluxo sanguíneo são de efeito moderado, e as diferenças na condutância são de efeito elevado no primeiro minuto e de efeito moderado no segundo minuto do estresse.

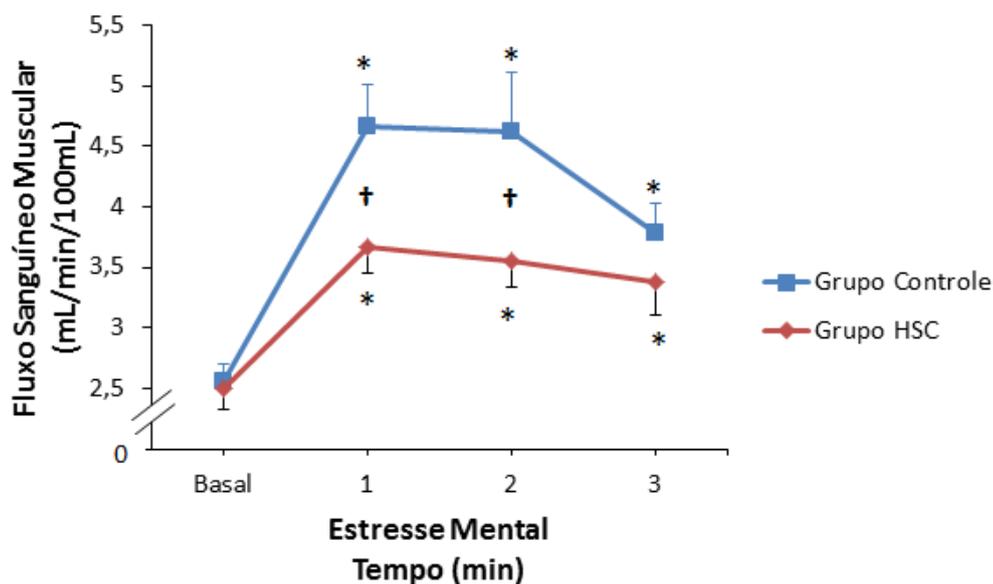


Figura 14 – Comportamento do fluxo sanguíneo muscular do antebraço durante estresse mental em mulheres com hipotireoidismo subclínico (Grupo HSC) e eutireoidianas (Grupo Controle).

\* = diferença significativa em relação ao basal;

† = diferença significativa em relação ao grupo Controle.

Fonte: A autora, 2014.

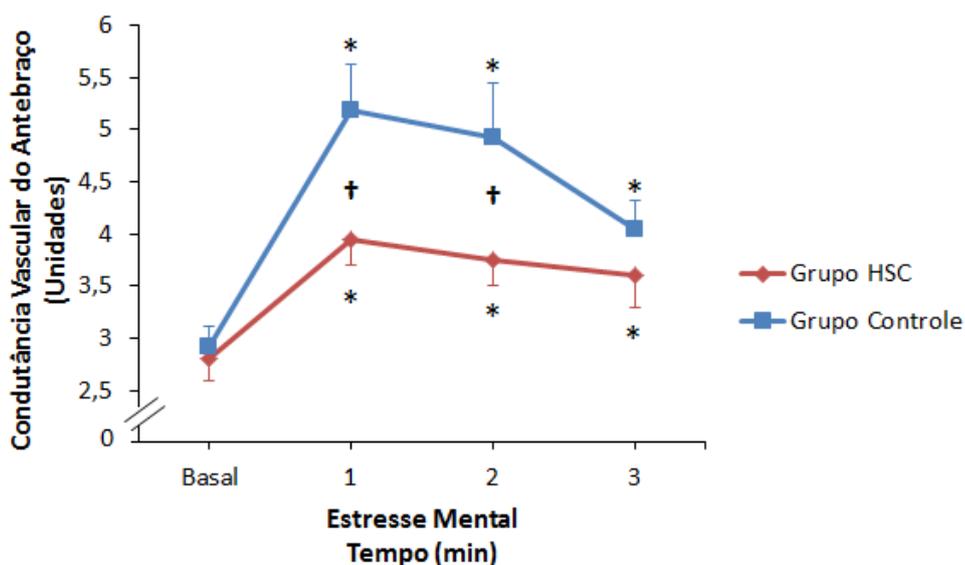


Figura 15 – Comportamento da condutância vascular do antebraço durante o estresse mental em mulheres com hipotireoidismo subclínico (Grupo HSC) e eutireoidianas (Grupo Controle).

\* = diferença significativa em relação ao basal.

† = diferença significativa em relação ao grupo Controle.

Fonte: A autora, 2014.

Além disso, o grupo HSC, quando comparado ao grupo Controle, apresentou valores significativamente menores para área sob a curva do fluxo sanguíneo muscular ( $10,1 \pm 2,7$  vs.  $12,5 \pm 4,3$  unidades,  $p=0,045$ , respectivamente; tamanho do efeito=1,50) e para área sob a curva da condutância vascular do antebraço ( $10,9 \pm 3,0$  vs.  $13,6 \pm 4,9$  unidades;  $p=0,039$ , respectivamente; tamanho do efeito=1,42). Esses resultados indicam que as diferenças observadas no fluxo sanguíneo e condutância são de efeito elevado.

Após conclusão do teste de conflito de cores, não houve diferença significativa ( $p=0,393$ ) em relação ao nível de estresse percebido entre os grupos (Tabela 6). A mediana na pontuação do nível de estresse percebido foi de 1 vs. 1 para os grupos HSC e Controle, respectivamente.

Tabela 6– Nível de estresse percebido ao final do estresse mental pelas em mulheres com hipotireoidismo subclínico (Grupo HSC) e eutireoidianas (Grupo Controle).

<b>Nível de estresse percebido</b>	<b>Grupo HSC (n=20)</b>	<b>Grupo Controle (n=21)</b>
Não estressante a estressante	14	12
Estressante a extremamente estressante	6	9

$p=0,393$ ; teste Qui-quadrado

Fonte: A autora, 2014.

## 6 DISCUSSÃO

O principal achado desse estudo foi que mulheres com hipotireoidismo subclínico, de meia-idade e sem história de condições que pudessem interferir no risco cardiovascular, apresentaram prejuízo do fluxo sanguíneo muscular e da condutância vascular do antebraço durante o teste de estresse mental, quando comparadas a eutireoidianas. O tamanho do efeito das diferenças, entre os grupos, no fluxo sanguíneo muscular e na condutância vascular do antebraço indica que estes resultados são bastante relevantes em termos de significância prática e parece estar associado à disfunção tireoidiana subclínica, considerando que os grupos HSC e Controle foram semelhantes em relação a variáveis que poderiam interferir nesse efeito, como idade, IMC, circunferência da cintura, circunferência do pescoço, perfil lipídico, nível de intensidade de estresse percebido e níveis de ansiedade e depressão.

### 6.1 Comportamento hemodinâmico no hipotireoidismo subclínico

Poucos estudos avaliaram a reatividade vascular no HSC. Nós avaliamos o comportamento do fluxo sanguíneo muscular do antebraço por meio do método não invasivo de pletismografia de oclusão venosa, considerada “padrão-ouro” para o estudo da fisiologia vascular humana in vivo (WILKINSON; WEBB, 2001). Taddei et al. (2003) foram pioneiros em utilizar esse método para avaliar o fluxo sanguíneo do antebraço de indivíduos com HSC, com infusão de acetilcolina na artéria braquial. Mas, a primeira evidência científica a descrever a relação negativa entre o HSC e a vasodilatação dependente do endotélio foi publicada por Lekakis et al. (1997), utilizando o método da medida da dilatação fluxo-mediada da artéria braquial.

Os resultados encontrados por nosso estudo e por Taddei et al. (2003) sustentam a evidência inicial (LEKAKIS et al., 1997), de que a função vascular no HSC, durante manobras fisiológicas, encontra-se prejudicada. De fato, Taddei et al. (2003) demonstraram que a resposta de fluxo sanguíneo do antebraço à acetilcolina intrabraquial, vasodilatador dependente do endotélio, estava significativamente diminuída em catorze pacientes (11 mulheres) hipercolesterolêmicos com HSC em relação a catorze controles normocolesterolêmicos e a catorze controles também dislipidêmicos. Além do desfecho,

algumas características dos pacientes com a disfunção tireoidiana foram bem semelhantes entre nossos estudos, como a média de idade de 39 anos, de IMC de 27 Kg/m<sup>2</sup>, de níveis séricos de TSH de 7,68 mU/L e de colesterol total de 218 mg/dL (TADDEI et al., 2003).

Posteriormente, os mesmos autores identificaram que 53 pacientes (44 mulheres) com tireoidite de Hashimoto, com média de TSH de 6,67 mU/L e sem dislipidemia, também apresentaram resposta de fluxo sanguíneo do antebraço reduzida à infusão de acetilcolina, quando comparados aos eutireoidianos sem alterações no perfil lipídico (TADDEI et al., 2006). Outro achado nesse estudo foi que pacientes com HSC tinham níveis séricos de proteína C reativa significativamente maiores em comparação aos eutireoidianos, indicando a presença de inflamação crônica subclínica. E ainda, a inflamação estava associada ao aumento do estresse oxidativo e à disfunção endotelial (TADDEI et al., 2006).

O prejuízo da função endotelial no HSC também foi demonstrado por Kilic et al. (2013). Nesse estudo, após manobra fisiológica de hiperemia reativa, a dilatação fluxo-mediada foi significativamente menor nos pacientes com HSC, enquanto a vasodilatação independente do endotélio, provocada por nitroglicerina sublingual, foi similar ao grupo controle (KILIC et al., 2013). Entretanto, Türemen et al. (2011) observaram que tanto a resposta de dilatação fluxo-mediada, quanto a vasodilatação independente do endotélio, estavam prejudicadas nos indivíduos com HSC. Isso significa que em nosso estudo, as respostas prejudicadas de fluxo sanguíneo muscular e de condutância vascular do antebraço podem estar relacionadas a fatores dependentes e/ou independentes do endotélio.

Ao contrário das evidências suportadas anteriormente, Cabral et al. (2009a) não encontraram associação significativa entre função tireoidiana e parâmetros vasculares. Nessa investigação com 21 mulheres no grupo HSC e 21 mulheres no grupo controle, a dilatação fluxo-mediada foi semelhante entre eles. A média do TSH no grupo HSC foi de 8,3 mU/L, valor maior que o observado por nosso estudo. E mesmo com a subdivisão do grupo HSC pelos níveis de TSH, em baixo ( $\geq 4$  e  $> 8$  mU/L) ou alto ( $\geq 8$  e  $< 12$  mU/L), nenhuma diferença foi observada na dilatação fluxo-mediada (CABRAL et al., 2009a). Cabe ressaltar que o valor do limite superior normal do TSH de 4,0 mU/L considerado por Cabral et al. (2009a) foi menor em relação ao nosso estudo e ao valor de corte superior recomendado por atual consenso (SGARBI et al., 2013). Na literatura foi descrito que níveis séricos de TSH estão inversamente correlacionados com dilatação fluxo-mediada (CIKIM et al., 2004). Desta forma, é possível sugerirmos que o comprometimento da função tireoidiana dos pacientes avaliados por Cabral et al. (2009a) seja, em sua maioria, de grau leve, o que não refletiu em alterações significativas na função vascular.

Ainda, para minimizar possível limitação na interpretação dos nossos resultados, corrigimos o fluxo sanguíneo muscular pela pressão de perfusão, obtendo a condutância vascular no antebraço. E mesmo assim, a piora na função vascular se manteve no grupo HSC. Portanto, esse é o primeiro estudo a mostrar que mulheres com HSC apresentam comportamento da condutância vascular do antebraço prejudicado durante situação de estresse agudo.

Em relação às medidas de frequência cardíaca e de pressão arterial, não encontramos diferenças entre os grupos HSC e Controle no repouso e durante o teste de estresse mental. Além disso, ambos os grupos, apresentaram a resposta natural de aumento dessas variáveis hemodinâmicas ao longo do teste. Pelo nosso conhecimento, este estudo também é inédito em avaliar o comportamento da frequência cardíaca e da pressão arterial em indivíduos com HSC durante manobra de estresse mental. Importante destacar que os pacientes incluídos no presente estudo eram indivíduos normotensos.

No repouso, há evidências de que a frequência cardíaca (MAINENTI et al., 2007) e a medida clínica da pressão arterial (TADDEI et al., 2003; KILIC et al., 2013) são semelhantes entre pessoas com HSC e eutireoidianas. No entanto, por meio da monitorização ambulatorial da pressão arterial, Ferreira et al. (2010) encontraram correlação positiva entre os níveis de pressão arterial diastólica e valores séricos de TSH em pacientes com HSC ( $r=0,477$ ;  $p=0,004$ ). Por essa razão, esses autores sugerem que a progressão de HSC para níveis mais elevados de TSH pode aumentar o risco cardiovascular pelo aumento da pressão arterial diastólica (FERREIRA et al., 2010).

## **6.2 Possíveis mecanismos envolvidos no prejuízo da função vascular**

Uma das possíveis explicações para o prejuízo da resposta vascular em mulheres com HSC, durante o estresse mental, seria a redução na disponibilidade de óxido nítrico. Taddei et al. (2003), ao medirem nos indivíduos com HSC o fluxo sanguíneo no antebraço durante infusão de acetilcolina, demonstraram que a resposta de vasodilatação dependente do endotélio é resistente ao L-NMMA, inibidor do óxido nítrico. Esse resultado foi atribuído à disfunção endotelial, pois a resposta de vasodilatação independente do endotélio provocada por nitroprussiato de sódio foi semelhante entre os grupos HSC e eutireoidiano (TADDEI et al., 2003).

Em mulheres com HSC, a medida direta da concentração plasmática dos metabólitos de óxido nítrico, nitrato e nitrito, revelou que os valores dessas substâncias eram significativamente menores, quando comparadas a eutireoidianas (OZCAN et al., 2005). E ainda, foi observado que os níveis plasmáticos de dimetilarginina assimétrica, inibidor endógeno da síntese de óxido nítrico, foram significativamente maiores no grupo HSC e se correlacionaram negativamente com nitrito e nitrato (OZCAN et al., 2005).

Vários fatores podem contribuir para a disfunção endotelial no HSC, sendo a dislipidemia o mais conhecido (TADDEI et al., 2006). A hipercolesterolemia diminui a expressão da óxido nítrico sintase endotelial e aumenta os níveis de dimetilarginina assimétrica (ITO et al., 1999). A dislipidemia é um achado comum nessa população (EFSTATHIADOU et al. 2001; TADDEI et al., 2003; IQBAL et al., 2006). Porém, no presente estudo não encontramos diferença no colesterol total, LDL, triglicérides e HDL entre o grupo HSC e Controle (Tabela 2).

A inflamação crônica subclínica é outro fator que pode causar alteração na função vascular de pessoas com HSC. Níveis elevados de proteína C reativa têm sido observados nessa disfunção (OZCAN et al., 2005; TUZCU et al., 2005; TADDEI et al., 2006), e inversamente correlacionados com a vasodilatação dependente do endotélio (TÜREMEN et al., 2011). Outros marcadores inflamatórios, como interleucina-6 e fator- $\alpha$  de necrose tumoral, também se correlacionaram negativamente com a vasodilatação dependente do endotélio, e seus valores séricos foram significativamente maiores no grupo de pacientes com tireoidite de Hashimoto, quando comparados a eutireoidianos (TÜREMEN et al., 2011).

Taddei et al. (2006) demonstraram que a inflamação crônica subclínica provoca disfunção endotelial por meio do aumento do estresse oxidativo. Foi observado que a vasodilatação em resposta à infusão de acetilcolina foi significativamente menor nos pacientes com HSC, quando comparada a indivíduos eutireoidianos. Porém, durante a infusão de vitamina C, um antioxidante, a vasodilatação induzida pela acetilcolina foi normalizada nos pacientes com HSC. E, quando a acetilcolina foi repetida após a administração oral de indometacina, anti-inflamatório e bloqueador seletivo da ciclooxigenase, a vasodilatação aumentou de forma semelhante à dilatação promovida inicialmente pela vitamina C. Nos controles saudáveis a infusão de vitamina C não modificou a vasodilatação em resposta à acetilcolina. Esses resultados indicam que em pacientes com HSC, a inflamação crônica subclínica provocou redução na disponibilidade

de óxido nítrico pela via dependente da cicloxigenase, aumentando o estresse oxidativo (TADDEI et al., 2006).

Apesar de escassos estudos na área, alterações em marcadores do estresse oxidativo também foram identificadas no HSC. Níveis circulantes de malondialdeído (TORUM et al., 2009) e de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (SANTI et al., 2012) foram significativamente maiores nos pacientes com HSC, quando comparados aos eutireoidianos. Esses estudos sugerem que nessa disfunção tireoidiana subclínica há aumento do estresse oxidativo.

A resistência à insulina pode ser outro mecanismo capaz de explicar o aumento do estresse oxidativo e a alteração da função endotelial nos pacientes com HSC. Embora, nessa disfunção, não há evidências do efeito da resistência à insulina na vasodilatação dependente do endotélio, Rajapakse et al. (2013) verificaram que no diabetes tipo 2, caracterizado por resistência à insulina, a vasodilatação dependente do endotélio estava prejudicada em relação aos controles saudáveis. Esse resultado foi explicado pela anormalidade no transporte de L-arginina, substrato para síntese do óxido nítrico. Maratou et al. (2009) foram os primeiros pesquisadores a reportar presença de resistência à insulina no HSC. Em nosso estudo, não avaliamos a resistência à insulina, porém identificamos que a glicemia de jejum foi significativamente mais elevada nas mulheres com HSC que nas eutireoidianas, embora os valores de glicemia de ambos os grupos estivessem dentro dos valores de normalidade.

A hiperglicemia, em estados de resistência á insulina, tem papel importante na disfunção endotelial. Provavelmente, níveis elevados de glicemia aumentam o estresse oxidativo (DU et al., 2001), as citocinas inflamatórias (SHANMUGAM et al., 2003) e reduzem a síntese de óxido nítrico em associação com elevados níveis de dimetilarginina assimétrica (LIN et al., 2002). Além disso, foi observado que pacientes com glicemia alterada apresentam resposta vasodilatadora à infusão de acetilcolina significativamente menor, quando comparada a indivíduos normoglicêmicos (SCIACQUA et al., 2012).

Além desses possíveis mecanismos, o TSH poderia explicar a diminuição do fluxo sanguíneo muscular e da condutância vascular do antebraço das mulheres com HSC. Receptores de TSH foram identificados nas células endoteliais (DONNINI et al., 2003) e nas células do músculo liso vascular (SELLITTI et al., 2000). Valores de TSH aumentado foram associados com inflamação crônica subclínica e estresse oxidativo (WANG et al., 2003; DARDANO et al., 2006). Dardano et al. (2006) demonstraram que um aumento agudo dos níveis séricos de TSH, por meio da administração de THS recombinante humano em

pacientes com carcinoma de tireoide, prejudicou a vasodilatação dependente do endotélio e aumentou os níveis circulantes de interleucina-6, fator- $\alpha$  de necrose tumoral e lipoperoxidase. Juntos, esses achados sugerem que o TSH parece exercer efeito sistêmico complexo, incluindo a produção de citocinas, que alteram a disponibilidade do óxido nítrico, levando à disfunção endotelial pelo aumento do estresse oxidativo (CABRAL et al., 2009b).

Os possíveis mecanismos envolvidos no prejuízo do fluxo sanguíneo muscular e da condutância vascular do antebraço em mulheres com HSC, durante o estresse mental estão esquematizados na figura 16.

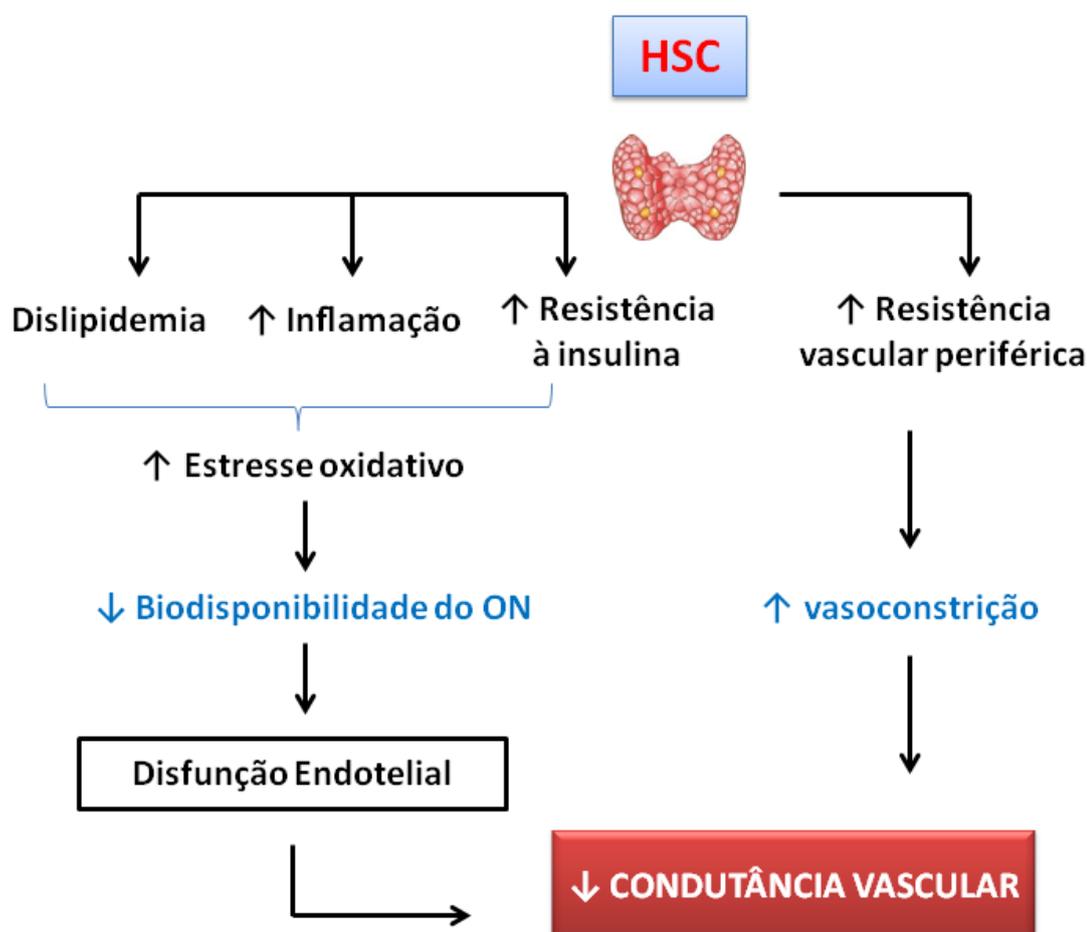


Figura 16 - Possíveis mecanismos responsáveis pela diminuição da condutância vascular do antebraço em mulheres com HSC durante estresse mental.

HSC = hipotireoidismo subclínico; ON = óxido nítrico.

Fonte: A autora, 2014.

### 6.3 Implicações clínicas e perspectivas de investigação

A piora na função vascular é uma das possíveis explicações para o risco aumentado de morbimortalidade de origem cardiovascular (BACON et al., 2011). Avaliando o fluxo sanguíneo do antebraço pela mesma metodologia aplicada no presente estudo, Munhoz et al., (2009) demonstram que o baixo fluxo sanguíneo muscular no repouso foi determinante na maior probabilidade de morte de origem cardiovascular em pacientes com insuficiência cardíaca, após um ano de seguimento.

Embora, no presente estudo, as pacientes com HSC apresentassem no basal fluxo sanguíneo muscular e condutância vascular do antebraço semelhante às eutireoidianas, o sistema cardiovascular não apresentou a esperada resposta vasodilatadora durante uma situação de estresse mental. Foi mostrado que os ajustes hemodinâmicos ocorridos durante o estresse mental induzido em laboratório são semelhantes às situações estressantes do cotidiano (KAMARCK et al., 2003). Portanto, podemos sugerir que, em situações agudas de estresse, o prejuízo no fluxo sanguíneo muscular e na condutância vascular do antebraço poderá ser parcialmente responsável pela maior probabilidade de eventos cardiovasculares em mulheres com HSC. De fato, em criteriosa metanálise (RODONDI et al., 2010), baseada em dados individuais de 11 estudos prospectivos, o HSC está associado significativamente com maior risco de doença arterial coronariana e mortalidade de origem cardiovascular. Foi observado que pacientes com essa disfunção, possuindo concentração sérica de TSH entre 7,0 a 9,9 mU/L, apresentaram risco relativo para eventos coronarianos de 17% e risco relativo para mortalidade por doenças cardiovasculares de 42% (RODONDI et al., 2010). E mais recentemente, foi verificado que indivíduos com HSC e níveis de TSH entre 7,0 a 9,9 mU/L possuíam risco relativo 65% maior para eventos cardiovasculares, quando comparados a indivíduos eutireoidianos (GENCER et al., 2012).

Desta forma, os resultados do nosso estudo nos permite questionar se em outras manobras fisiológicas, como o exercício físico, a resposta vasodilatadora também se encontra prejudicada, e se o tratamento dos pacientes com HSC leve-moderado, principalmente para aqueles com níveis de TSH entre 7,0 a 9,9 mU/L, restauraria o fluxo sanguíneo muscular e a condutância vascular do antebraço, e reduziria o risco cardiovascular durante a situação aguda de estresse mental. Outras pesquisas são necessárias a fim de elucidar tais questionamentos.

#### **6.4 Limitações do estudo**

O presente estudo é limitado por não termos avaliado os níveis de cortisol, reconhecido como o principal hormônio do estresse mental. Esse dado nos permitiria quantificar o nível de estresse induzido às voluntárias. Entretanto, ao final do teste, a intensidade do estresse percebido foi semelhante entre os grupos HSC e Controle. E, por não haver diferença, confiamos que o estímulo estressor foi semelhante entre os grupos estudados. Adicionalmente, os grupos foram semelhantes em relação aos sintomas de ansiedade e depressão, que são variáveis clínicas que poderiam alterar a resposta ao estresse mental, considerando que indivíduos ansiosos e deprimidos possuem aumento dos níveis de cortisol.

## **7 CONCLUSÃO**

Os resultados obtidos nos permitem concluir que mulheres com hipotireoidismo subclínico apresentam, durante manobra fisiológica de estresse mental, prejuízo do fluxo sanguíneo muscular e condutância vascular do antebraço, quando comparadas a eutireoidianas.

## REFERÊNCIAS

ABBAS, J. M. et al. Hypothyroidism results in small dense LDL independent of IRS traits and hypertriglyceridemia. **Endocr. J.**, v. 55, n. 2, p. 381-389, Apr 2008.

ADAMEOVA, A.; ABDELLAFIT, Y.; DHALLA, N. S. Role of the excessive amounts of circulating catecholamines and glucocorticoids in stress-induced heart disease. **Can. J. Physiol. Pharmacol.**, v. 87, p. 493-497, Jul 2009.

AGUILERA, G. HPA axis responsiveness to stress: Implications for healthy aging. **Experim. Gerontol.**, v. 46, p. 90-95, Jan 2011.

ALMEIDA, C. A. et al. Espessura íntima-média carotídea como marcador de risco cardiovascular em pacientes com hipotireoidismo subclínico. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, v. 51, n. 3, p. 472-477, Maio 2007.

ARMARIO, P. et al. Blood pressure reactivity to mental stress task as a determinant of sustained hypertension after 5 years of follow-up. **J. Hum. Hypert.**, v. 17, p. 181-186, Feb 2003.

BAKKER, S. J. L. et al. The relationship between thyrotropin and low density lipoprotein cholesterol is modified by insulin sensitivity in healthy euthyroid subjects. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 86, n. 3, p. 1206-1211, Feb 2001.

BEN-NOUN, L.; LAOR, A. Relationship between changes in neck circumference and cardiovascular risk factors. **Exp. Clin. Cardiol.**, v. 11, n. 1, p. 14-20, May 2006.

BENSEÑOR, I. M. et al. Prevalence of thyroid disorders among older people: results from the São Paulo Ageing & Health Study. **Cad. Saúde Pública**, v. 27, n. 1, p. 155-161, Jan 2011.

BIONDI, B. Cardiovascular effects of mild hypothyroidism. **Thyroid**, v. 17, n. 7, p. 625-630, Oct 2007.

BIONDI, B. Natural history, diagnosis and management of subclinical thyroid dysfunction. **Best Pract. Research. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 26, p. 431-446, Jul 2012.

BRENTA, G. et al. Diretrizes clínicas práticas para o manejo do hipotireoidismo. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, v. 57, n. 4, p. 265-299, Jun 2013.

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 therapy. **Am. J. Cardiol.**, v. 91, p. 1327-1330, Jun 2003.

CABRAL, M. D. et al. Effects of thyroxine replacement on endothelial function and carotid artery intima-media thickness in female patients with mild subclinical hypothyroidism. **Clinics**, v. 66, n. 8, p. 1321-1327, Apr 2011.

CABRAL, M. D. et al. Normal flow-mediated vasodilatation of the brachial arteria and carotida arteria intimae-media thickness in subclinical hypothyroidism. **Braz. J. Med. Biol. Res.**, v. 42, n. 5, p. 426-433, Mar 2009a.

CABRAL, M. D. et al. Marcadores de função endotelial no hipotireoidismo. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, v. 53, n. 3, p. 303-309, Jun 2009b.

CALLAWAY, C. W. et al. **Anthropometric standardization reference manual**. Champaign: Human Kinetics Books, 1988.

CAPPOLA, A. R. et al. Thyroid status, cardiovascular risk, and mortality in older adults: The Cardiovascular Health Study. **JAMA**, v. 295, n. 9, p. 1033-1041, Mar 2006.

CANARIS, G. J. et al. The Colorado thyroid disease prevalence study. **Arch. Intern. Med.**, v. 160, p. 526-534, Sep 2000.

CARDILLO, C. et al. Role of nitric oxide in the vasodilator response to mental stress in normal subjects. **Am. J. Cardiol.**, v. 80, p. 1070-1074, Oct 1997.

CARTER, J. R.; RAY, C. A. Sympathetic neural responses to mental stress: responders, nonresponders and sex differences. **Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.**, v. 296, p. 847-853, Jan 2009.

CHACRA, A. P. M.; DIAMENT, J.; FORTI, N. A. Classificação das dislipidemias. **Rev Soc. Cardiol. Estado de São Paulo**, v. 15, n. 6, p. 465-472, Nov-Dez 2005.

CHI, J. S.; KLONER, R. A. Stress and myocardial infarction. **Heart**, v. 89, p. 475-476, Apr 2003.

CHIDA, Y.; STEPTOE, A. Greater cardiovascular responses to laboratory mental stress are associated with poor subsequent cardiovascular risk status: a meta-analysis of prospective evidence. **Hypertension**, v. 55, n. 4, p. 1026-32, Apr 2010.

CHRIST-CRAIN, M. et al. Elevated C-reactive protein and homocysteine values: cardiovascular risk factors in hypothyroidism? A cross-sectional and a double-blind, placebo-controlled trial. **Atherosclerosis**, v. 166, p. 379-386, 2003.

CIKIM, A. S. et al. Evaluation of endothelial function in subclinical hypothyroidism and subclinical hyperthyroidism. **Thyroid**, v. 14, n. 8, p. 605-609, 2004.

COHEN, J. Statistical power analysis for the behavioral science. Second edition. Lawrence Erlbaum Associates, Publishers. Chapter 8, p. 273-406, 1988.

COLLIP, D. et al. Daily cortisol, stress reactivity and psychotic experiences in individuals at above average genetic risk for psychosis. **Psychol. Med.**, v. 41, n. 11, p. 2305 - 2315, Nov 2011.

COOPER, D. S.; BIONDI, B. Subclinical thyroid disease. **Lancet**, v. 379, p. 1142-1154, Mar 2012.

CUNHA, J. A. **Manual da versão em português das Escalas de Beck**. São Paulo: Casa do psicólogo, 2001.

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

DARDANO, A. et al. Recombinant human thyrotropin reduces endothelium dependent vasodilation in patients monitored for differentiated thyroid carcinoma. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 91, n. 10, p. 4175-4178, Jul 2006.

DIAZ-OLMOS, R. et al. Frequency of subclinical thyroid dysfunction and risk factors for cardiovascular disease among women at a workplace. **Sao Paulo Med. J.**, v. 128, n. 1, p. 18-23, May 2010.

DIETZ, N. M. et al. Nitric oxide contributes to the rise in forearm blood flow during mental stress in humans. **J. Physiol.**, v. 480, n. 2, p. 361-368, Oct 1994.

DIETZ, N. M. et al. Evidence for nitric oxide-mediated sympathetic forearm vasodilatation in humans. **J. Physiol.**, v. 498, n. 2, p. 531-540, 1997.

DÍEZ, J. J.; IGLESIAS, P.; BURMAN, K. D. Spontaneous normalization of thyrotropin concentrations in patients with subclinical hypothyroidism. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 90, n. 7, p. 4124-4127, Jul 2005.

DÍEZ, J. J.; IGLESIAS, P. Spontaneous subclinical hypothyroidism in patients older than 55 years: an analysis of natural course and risk factors for the development of overt thyroid failure. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 89, n. 10, p. 4890-4897, Oct 2004.

DONNINI, D.; AMBESI-IMPIOMBATO, F. S.; CURCIO, F. Thyrotropin stimulates production of procoagulant and vasodilative factors in human aortic endothelial cells. **Thyroid**, v. 13, n. 6, p. 517-521, 2003.

DU, X. L. et al. Hyperglycemia inhibits endothelial nitric oxide synthase activity by posttranslational modification at the Akt site. **J. Clin. Invest.**, v. 111, n. 9, p. 1341-1348 Nov 2001.

EFSTATHIADOU, Z. et al. Lipid profile in subclinical hypothyroidism: is L-thyroxine substitution beneficial? **Eur. J. Endocrinol.**, v. 145, p. 705-710, Nov 2001.

FERNANDES, P. R. O. F. et al. Vitamin C restores blood pressure and vasodilator response during mental stress in obese children. **Arq. Bras. Cardiol.**, v.96, n.6, p. 490-497, Jun 2011.

FERREIRA, M. M. et al. Monitorização ambulatorial da pressão arterial em pacientes normotensos com hipotireoidismo subclínico. **Arq. Bras. Cardiol.**, v.94, n.6, p. 806-812, Apr 2010.

FRIEDWALD, W. T.; LEVY, R. I.; FREDERICKSON, D. S. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma without use of the preparative ultracentrifuge. **Clin. Chem.**, v. 18, p. 499-502, 1972.

GABBAY, F. H. et al. Triggers of myocardial ischemia during daily life in patients with coronary artery disease: Physical and mental activities, anger and smoking. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v. 27, n. 3, p. 585-592, Oct 1996.

GARBER, J. R. et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Thyroid Association Taskforce on Hypothyroidism in Adults. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical

Endocrinologists and the American Thyroid Association. **Thyroid**, v. 22, n. 12, p. 1200-1235, Oct 2012.

GENCER, B. et al. Subclinical thyroid dysfunction and the risk of heart failure events. An individual participant data analysis from 6 prospective cohorts. **Circulation**, v. 126, p. 1040-1049, Aug 2012.

HABIB, K. E.; GOLD, P. W.; CHROUSOS, G. P. Neuroendocrinology of stress. **Endocrinol. Metabolism. Clin. North Am.**, v. 30, n. 3, p. 695-728, Sep 2001.

HAK, A. E. et al. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the rotterdam study. **Ann. Intern. Med.**, v. 132, n. 4, p. 270-278, Feb 2000.

HALLIWILL, J. R. et al. Forearm sympathetic withdrawal and vasodilatation during mental stress in humans. **J. Physiol.**, v. 504, n. 1, p. 211-220, Sep 1997.

HAYASHI, N. et al. Vasoconstriction and blood flow responses in visceral arteries to mental task in humans. **Exp. Physiol.**, v. 91, n. 1, p. 215-220, Oct 2005.

HOLLOWELL, J. G. et al. Serum TSH, T4, 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, p. 489-499, Jan 2002.

HUESTON, W. J.; KING, D. E.; GEESEY, M. E. Serum biomarkers for cardiovascular inflammation in subclinical hypothyroidism. **Clin. Endocrinol. (Oxf)**, v. 63, p. 582-587, Aug 2005.

HUESTON, W. J.; PEARSON, W. S. Subclinical hypothyroidism and the risk of hypercholesterolemia. **Ann. Fam. Med.**, v. 2, n. 4, p. 351-355, Jul-Aug 2004.

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.

IMAIZUMI, M. et al. Risk for Ischemic Heart Disease and All-Cause Mortality in Subclinical Hypothyroidism. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 89, n. 7, p. 3365-3370, Jul 2004.

IQBAL, A.; JORDE, R.; FIGENSCHAU, Y. Serum lipid levels in relation to serum thyroid-stimulating hormone and the effect of thyroxine treatment on serum lipid levels in subjects with subclinical hypothyroidism: the Tromsø Study. **J. Internal Med.**, v. 260, p. 53-61, Jun 2006.

ITO, A. et al. Novel mechanism for endothelial dysfunction dysregulation of dimethylarginine dimethylaminohydrolase. **Circulation**, v. 99, p. 3092-3095, Jun 1999.

JELLIFE, D. B. **The assessment of nutritional status of the community**. Geneva: World Health Organization, 1966 (WHO Monograph Series, n.53).

JENNINGS, J. R. et al. Exaggerated blood pressure responses during mental stress are prospectively related to enhanced carotid atherosclerosis in middle-aged Finnish men. **Circulation**, v. 110, n. 15, p. 2198-203, Oct 12 2004.

JOHNSON, E. O. et al. Mechanisms of stress: a dynamic overview of hormonal and behavioral homeostasis. **Neurosc. Biobehav.Rev.**, v. 16, n. 2, p. 115-130, 1992.

JOYNER, M. J.; DIETZ, N. M. Nitric oxide and vasodilation in human limbs. **J. Appl. Physiol.**, v. 83, n. 6, p. 1785-1796, Nov 1997.

JOYNER, M. J.; DIETZ, N. M. Sympathetic vasodilation in human muscle. **Acta Physiol. Scand.**, v. 177, p. 329-336, Feb 2003.

KAHALY, J. G.; DILLMANN, W. H. Thyroid hormone action in the heart. **Endocr. Rev.**, v. 26, n. 5, p. 704-728, Aug 2005.

KILIC, I. D. et al. Noninvasive indicators of atherosclerosis in subclinical hypothyroidism. **Indian J Endocrinol. Metabol.**, v. 17, n. 2, p. 271-275, Mar-Apr 2013.

KRANTZ, D. S. et al. Effects of mental stress in patients with coronary artery disease. **JAMA**, v. 283, n. 14, p. 1800-1802, Apr 2000.

LAUBERG, P. et al. Iodine intake and the pattern of thyroid disorders: a comparative epidemiological study of thyroid abnormalities in the elderly in Iceland and in Jutland, Denmark. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 83, n. 3, p. 765-769, 1998.

LEKAKIS, J. et al. Flow-mediated, endothelium-dependent vasodilation is impaired in subjects with hypothyroidism, borderline hypothyroidism, and high-normal serum thyrotropin (TSH) values. **Thyroid**, v. 7, p. 411-414, 1997.

LI, Y. et al. Antithyroperoxidase and antithyroglobulin antibodies in a five-year follow-up survey of populations with different iodine intakes. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 93, n. 5, p. 1751-1757, Apr 2008.

LIGHT, K. C. et al. High stress responsivity predicts later blood pressure only in combination with positive family history and high life stress. **Hypertension**, v. 33, n. 6, p. 1458-1464, Jun 1999.

LIN, K. Y. et al. Impaired nitric oxide synthase pathway in diabetes mellitus role of asymmetric dimethylarginine and dimethylarginine dimethylaminohydrolase. **Circulation**, v. 106, p. 987-992, Aug 2002.

LOURES, D. L. et al. Estresse mental e sistema cardiovascular. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 78, n. 5, p. 525-530, Maio 2002.

LUBOSHITZKY, R. et al. Risk factors for cardiovascular disease in women with subclinical hypothyroidism. **Thyroid**, v. 12, n. 5, p. 421-425, 2002.

MAINENTI, M. R. M. et al. Impacto do hipotireoidismo subclínico na resposta cardíopulmonar em esforço e na recuperação. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, v. 51, n. 9, p. 1485-1492, Dez 2007.

MARATOU, E. et al. Studies of insulin resistance in patients with clinical and subclinical hypothyroidism. **Eur. J. Endocrinol.**, v. 160, p. 785-790, Apr 2009.

MATTHEWS, K. A. et al. Blood pressure reactivity to psychological stress predicts hypertension in the CARDIA study. **Circulation**, v. 110, n. 1, p. 74-78, Jul 2004.

MEDEIROS, R. F. et al. Impaired hemodynamic response to mental stress in subjects with prehypertension is improved after a single bout of maximal dynamic exercise. **Clinics**, v. 66, n. 9, p. 1523-1529, May 2011.

MIRA, P. A. C. Disfunção vasodilatadora durante o estresse mental em pacientes com doença renal crônica. Dissertação (Mestrado em Educação Física)-Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, 2012.

MÖLLER, J. et al. Work related stressful life events and the risk of myocardial infarction. Case-control and case-crossover analyses within the Stockholm heart epidemiology programme (SHEEP). **J. Epidemiol. Community Health**, v. 59, p. 23-30, 2005.

MONZANI, F. et al. Effect of levothyroxine replacement on lipid profile and intima-media thickness in subclinical hypothyroidism: a double-blind, placebo-controlled study. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 89, n. 5, p. 2099-2106, May 2004.

MOTZER, S. A.; HERTIG, V. Stress, stress response, and health. **Nurs. Clin. N. Am.**, v. 39, p. 1-17, Mar 2004.

MÜLLER, B. et al. Impaired action of thyroid hormone associated with smoking in women with hypothyroidism. **N. Engl. J. Med.**, v. 333, n. 15, p. 964-969, Oct 1995.

MUNHOZ, R. T. et al. Microneurografia e pletismografia de oclusão venosa na insuficiência cardíaca: correlação com prognóstico. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 92, n. 1, p. 46-53, Jan 2009.

NAHAS, E. A. P. et al. Prevalência do hipotireoidismo subclínico e repercussões sobre o perfil lipídico e massa óssea em mulheres na pós-menopausa. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, v. 27, n. 8, p. 467-472, Nov 2005.

NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. Expert Panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III). **JAMA**, v. 285, n. 19, p. 2486-2497, Sep 2002.

NAYAK, S. U. et al. Evaluation of cortisol levels in gingival crevicular fluid and saliva in anxious and non-anxious patients with chronic periodontitis. **Dent. Res. J.**, v. 10, n. 4, p. 474-481, Jul-Aug 2013.

NETO, M. A.; RASCADO, R. R.; BENDHACK, L. M. Receptores  $\alpha$ -adrenérgicos no sistema cardiovascular. **Medicina (Ribeirão Preto)**, v. 39, n. 1, p. 3-12, Jan-Mar 2006.  
NEVES, C. et al. Doenças da tireoide, dislipidemia e patologia cardiovascular. **Rev. Port. Cardiol.**, v. 27, n. 10, p. 1211-1236, Oct 2008.

OCHS, N. et al. Meta-analysis: subclinical thyroid dysfunction and the risk for coronary heart disease and mortality. **An. of Inter. Med.**, v. 148, n. 11, p. 832-845, Jun 2008.

ONER, F. A. et al. Evaluation of the effect of L-thyroxin therapy on endothelial functions in patients with subclinical hypothyroidism. **Endocrine**, v. 40, p. 280-284, Sep 2011.

OWEN, P. J. D.; SABIT, R.; LAZARUS, J. H. Thyroid Disease and Vascular Function. **Thyroid**, v. 17, n. 6, p. 519-524, Jun 2007.

OZCAN, O. et al. The effects of thyroxine replacement on the levels of serum asymmetric dimethylarginine (ADMA) and other biochemical cardiovascular risk markers in patients with subclinical hypothyroidism. **Clin. Endocrinol.**, v. 63, p. 203-206, Mar 2005.

PAINE, N. J. et al. The effect of acute mental stress on limb vasodilation is unrelated to total peripheral resistance. **Psychophysiol.**, v. 50, p. 680-690, Jun 2013.

PEARCE, E. N. et al. Thyroid function and left ventricular structure and function in the Framingham Heart Study. **Thyroid**, v. 20, n. 4, p. 369-373, Oct 2010.

PIKE, T. L. et al. Forearm vascular conductance during mental stress is related to the heart rate response. **Clin. Auton. Res.**, v. 19, n. 3, p. 183–187, Mar 2009.

POITRAS, V. J.; PYKE, K. E. The impact of acute mental stress on vascular endothelial function: evidence, mechanisms and importance. **Intern. J. Psychophysiol.**, 2013.  
Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2013.03.019>>. Acesso em 13 de março de 2013.

RAJAPAKSE, N. W. et al. Insulin-mediated activation of the L-arginine nitric oxide pathway in man, and its impairment in diabetes. **PLoS ONE**, v. 8, n. 5, e61840, May 2013.

RAZVI, S. et al. The beneficial effect of L-thyroxine on cardiovascular risk factors, endothelial function, and quality of life in subclinical hypothyroidism: randomized, crossover trial. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 92, n. 5, p. 1715-1723, Feb 2007.

RAZVI, S. et al. The incidence of ischemic heart disease and mortality in people with subclinical hypothyroidism: reanalysis of the Whickham Survey Cohort. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 95, n. 4, p. 1734-1740, Apr 2010.

RAZVI, S. et al. The influence of age on the relationship between subclinical hypothyroidism and ischemic heart disease: a meta-analysis. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 93, n. 8, p. 2998–3007, May 2008.

REUTERS, V. S. et al. Avaliação Clínica e da Função Muscular em Pacientes Com Hipotireoidismo Subclínico. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, v. 50, n. 3, p. 523-531, Jul 2006.

RIZOS, C. V.; ELISAF, M. S.; LIBEROPOULOS, E. N. Effects of thyroid dysfunction on lipid profile. **The Open Cardiov. Med. J.**, v. 5, p. 76-84, Feb 2011.

ROBERTS, A. C. et al. Is subclinical thyroid dysfunction in the elderly associated with depression or cognitive dysfunction? **Ann. Intern. Med.**, v. 145, n. 8, p. 573-581, Oct 2006.

RODONDI, N. et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of heart failure, other cardiovascular events, and death. **Arch. Intern. Med.**, v. 165, p. 2460-2466, Nov 2005.

RODONDI, N. et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. **JAMA**, v. 304, n. 12, p. 1365-1374, Sep 2010.

RODONDI, N. et al. Subclinical thyroid dysfunction, cardiac function and the risk of heart failure: The Cardiovascular Health Study. **J. Am. College. Cardiol.**, v. 52, n. 14, p. 1152-1159, Sep 2008.

ROSÁRIO, P. W. S. et al. Natural history of mild subclinical hypothyroidism: prognostic value of ultrasound. **Thyroid**, v. 19, n. 1, p. 9-12, Jan 2009.

ROSS, R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. **N. Engl. J. Med.**, v. 340, n. 2, p. 115-126, Jan 1999.

SANTI, A. et al. Association of lipids with oxidative stress biomarkers in subclinical hypothyroidism. **Inter. J. Endocrinol.**, p. 1-7, Oct 2012.

SANTOS, A. C. et al. Sympathetic activation restrains endothelium-mediated muscle vasodilatation in heart failure patients. **Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.**, v. 289, n. 2, p. 593-599, Aug 2005.

SCHWARTZ, C. E.; DUROCHER, J. J.; CARTER, J. R. Neurovascular responses to mental stress in prehypertensive humans. **J. Appl. Physiol.**, v. 110, p. 76-82, Jan 2011.

SCIACQUA, A. et al. Asymmetric dimethylarginine plasma levels and endothelial function in newly diagnosed type 2 diabetic patients. **Int. J. Mol. Sci.**, v. 13, p. 13804-13815, Oct 2012.

SELLITTI, D. F. et al. Thyrotropin regulation of cyclic adenosine monophosphate production in human coronary artery smooth muscle cells. **Thyroid**, v. 10, n. 3, p. 219-225, Oct 2000.

SEYLE, H. A syndrome produced by diverse noxious agents. **J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.**, v. 10, n. 2, p. 230-231, 1998.

SGARBI, J. A. 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.**, v. 57, n. 3, p. 166-183, Jul 2013.

SGARBI, J. A. et al. Subclinical thyroid dysfunctions are independent risk factors for mortality in a 7.5-year follow-up: the Japanese–Brazilian thyroid study. **Eur. J. Endocrinol.**, v. 162, p. 569-577, Feb 2010.

SGARBI, J. A.; MACIEL, R. M. B. Patogênese das doenças tiroidianas autoimunes. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, v. 53, n. 1, p. 5-14, Mar 2009.

SHANMUGAM, N. et al. High glucose–induced expression of proinflammatory cytokine and chemokine genes in monocytic cells. **Diabetes**, v. 52, p. 1256-1264, May 2003.

SHINOZAKI, K. et al. Stress and vascular responses: oxidative stress and endothelial dysfunction in the insulin-resistant state. **J. Pharmacol. Sci.**, v. 91, p. 187-191, Mar 2003.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENDOCRINOLOGIA E METABOLOGIA. Diabetes mellitus: classificação e diagnóstico. Projeto Diretrizes, p. 1-7, Ago 2004.

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, Jun 2012.

STRIKE, P. C.; STEPTOE, A. Behavioral and emotional triggers of acute coronary syndromes: a systematic review and critique. **Psychosom. Med.**, v. 67, n. 2, p. 179-86, Mar-Apr 2005.

STROOP, J. R. Studies of interference in serial verbal reactions. **J. Exp. Psychol. Gen.**, v. 121, n. 1, p. 15-23, 1992.

TADDEI, S. et al. Impaired endothelium-dependent vasodilatation in subclinical hypothyroidism: beneficial effect of levothyroxine therapy. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 88, n. 8, p. 3731-3737, Aug 2003.

TADDEI, S. et al. Low-grade systemic inflammation causes endothelial dysfunction in patients with Hashimoto's thyroiditis. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 91, n. 12, p. 5076–5082, Nov 2006.

TEIXEIRA, P. F. S. et al. Avaliação clínica e de sintomas psiquiátricos no hipotireoidismo subclínico. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, v. 52, n. 4, p. 222-228, Fev 2006.

TENG, W. et al. Effect of iodine intake on thyroid diseases in china. **N. Engl. J. Med.**, v. 354, p. 2783-2793, Jun 2006.

TODA, N.; NAKANISHI-TODA, M. How mental stress affects endothelial function. **Pflugers Arch.**, v. 462, n. 6, p. 779-94, Dec 2011.

TONACIO, A. C. et al. Effects of diet and exercise training on neurovascular control during mental stress in obese women. **Braz. J. Med. Biol. Res.**, v. 39, n. 1, p. 53-62, Jan 2006.

TORUM, A. N. et al. Serum total antioxidant status and lipid peroxidation marker malondialdehyde levels in overt and subclinical hypothyroidism. **Clin. Endocrinol.**, v. 70, p. 469-474, Feb 2009.

TROMBETTA, I. C. et al. Gly16\_Glu27\_2-adrenoreceptor polymorphism cause increased forearm blood flow responses to mental stress and handgrip in humans. **J. Appl. Physiol.**, v. 98, p. 787-794, Jun 2005.

TSENG, F. Y. et al. Subclinical hypothyroidism is associated with increased risk for all-cause and cardiovascular mortality in adults. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v. 60, n. 8, p. 730-737, Aug 2012.

TSIGOS, C.; CHROUSO, G. P. Hypothalamic–pituitary–adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. **J. Psychosomatic Research**, v. 53, p. 865- 871, Oct 2002.

TÜREMEN, E.E. et al. Endothelial dysfunction and low grade chronic inflammation in subclinical hypothyroidism due to autoimmune thyroiditis. **Endocr. J.**, v.58, n.5, p. 349-354, May 2011.

TUZCU, A. et al. Subclinical hypothyroidism may be associated with elevated high-sensitive C-reactive protein (low-grade inflammation) and fasting hyperinsulinemia.. **Endocr. J.**, v.52, n.1, p.89-94, Feb 2005.

ULRICH-LAI, Y. M.; HERMAN, J. P. Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses. **Nat. Rev. Neurosci.**, v. 10, n. 6, p. 397-409, Jun 2009.

VANDERPUMP, M. P. J. et al. (1995). The incidence of thyroid disorders in the community - a twenty-year follow-up of the Wickham survey. **Clin. Endocrinol.**, 43:55-69. Disponível em: <http://www3.interscience.wiley.com/journal/119246864/abstract>. Acesso em 13 de março de 2013.

VEISSIER, I.; BOISSY, A. Stress and welfare: Two complementary concepts that are intrinsically related to the animal's point of view. **Physiol. Behavior**, v. 92, p. 429-433, Oct 2007.

VIEIRA, J. G. H. et al. Anticorpos anti-tiróide: aspectos metodológicos e importância diagnóstica. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, v. 47, n. 5, p. 612-621, Out 2003.

WADLEY, A. J.; ZANTEN, J. J. C. S. V.; ALDRED, S. The interactions of oxidative stress and inflammation with vascular dysfunction in ageing: the vascular health triad. **AGE**, v. 35, p. 705-718, Apr 2013.

WALSH, J. P. et al. Subclinical thyroid dysfunction as a risk factor for cardiovascular disease. **Arch. Intern. Med.**, v. 165, p. 2467-2472, Nov 2005a.

WALSH, J. P. et al. Thyroid dysfunction and serum lipids: a community-based study. **Clin. Endocrinol. (Oxf)**, v. 63, p. 670-675, Oct 2005b.

WANG, H. C. et al. An intrinsic thyrotropin-mediated pathway of TNF- $\alpha$  production by bone marrow cells. **Blood**, v. 101, p. 119-123, Jun 2003.

WEISS, I. A.; BLOOMGARDEN, N.; FRISHMAN, W. H. Subclinical hypothyroidism and cardiovascular risk: recommendations for treatment. **Cardiol. Rev.**, v. 19, n. 6, p. 291-299, Nov-Dec 2011.

WILKINSON, I. B.; WEBB, D. J. Venous occlusion plethysmography in cardiovascular research: methodology and clinical applications. **J. Clin. Pharmacol.**, v. 52, p. 631-646, Nov 2001.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Technical report series 894: "Obesity: preventing and managing the global epidemic"**. Geneva: [World Health Organization](http://www.who.int), 2000.

XIONG, F.; ZHANG, L. Role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in developmental programming of health and disease. **Front. Neuroendocrinol.**, v. 34, p. 27-46, Feb 2013.

YADAV, R. K. et al. A prevalence of thyroid disorder in western part of Nepal. **J. Clin. Diagn. Res.**, v. 7, n. 2, p. 193-196, Feb 2013.

YAZICI, M. et al. Effects of thyroxin therapy on cardiac function in patients with subclinical hypothyroidism: index of myocardial performance in the evaluation of left ventricular function. **Inter. J. Cardiol.**, v. 95, p. 135-143, Jun 2004.

YICONG, Y. et al. Association between subclinical hypothyroidism and blood pressure: a meta-analysis of observational studies. **Endocr. Pract.**, p. 1-24, Sep 2013.

ZUARDI, A.W. **Fisiologia do estresse e sua influência na saúde**, 2011. Disponível em: [rnp.fmrp.usp.br/~psicmed/doc/Fisiologia%20do%20estresse.pdf](http://rnp.fmrp.usp.br/~psicmed/doc/Fisiologia%20do%20estresse.pdf). Acesso em: 23 de março de 2013.

ZULEWSKI, H. et al. Estimation of tissue hypothyroidism by a new clinical score: evaluation of patients with various grades of hypothyroidism and controls. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 82, n. 3, p. 771-776, 1997.

## ANEXO A – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa – HU/UFJF

Página 1 de 4



COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP-HU CAS/UFJF



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO  
Parecer nº 374/2011

**Protocolo CEP-UFJF:** 159-420-2011 **FR:** 477546 **CAAE:** 0121.0.420.000-11

**Projeto de Pesquisa:** Comportamento hemodinâmico de mulheres com hipotireoidismo subclínico ao frente ao exercício físico e estresse mental

**Versão do Protocolo e Data:** 07 de novembro de 2011

**Grupo:** III

**Pesquisador Responsável:** Mateus Camaroti Laterza

**Pesquisadores Participantes:** Fabiana de Faria Ghetti; Rafaela Pinheiro Lacerda; Jorge Roberto Perrout de Lima; Emerson Filipino Coelho; Francisco Zacaron Werneck

**Instituição:** Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora

**Matéria para análise:** Folha de Rosto; Projeto de pesquisa; Termo de Consentimento Livre e Esclarecido; Orçamento Financeiro; Comprovante de atualização de currículo dos pesquisadores envolvidos

**Sumário/comentários do protocolo:**

**Justificativa:** Há claras evidências de que elevações agudas na pressão arterial promovem importantes lesões vasculares como, por exemplo, a ruptura da placa aterosclerótica, fato que resulta no evento isquêmico agudo do miocárdio e pior prognóstica<sup>(19-21)</sup>. Porém, em pacientes com hipotireoidismo subclínico, não é conhecida a resposta vasodilatadora e pressórica frente ao exercício físico e estresse mental.

**Objetivo:** Testar a hipótese de que mulheres com hipotireoidismo subclínico possuem, durante o exercício físico e o teste de estresse mental, comportamento vasodilatador muscular diminuído e níveis pressóricos aumentados quando comparadas às eutireoidianas.

**Metodologia:** Os dados laboratoriais de glicemia, colesterol total e frações, triglicérides, TSH, T4L e Anti-TPO serão obtidos dos prontuários das voluntárias, no HMTJ. Para ambos os grupos, serão excluídas do estudo voluntárias em uso de qualquer medicamento, com doença que interfira nos níveis circulantes dos hormônios tireoidianos e/ou na resposta de vasodilatação muscular, obesidade, hipertensão, diabetes, dislipidemias, gestantes, pós-menopausa, alcoolismo e tabagismo. Todas as voluntárias, somente após esclarecimento prévio e concordância, assinarão o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE - ANEXO A).

A Anamnese será composta por informações sobre histórico médico e dados clínicos (ANEXO B).

O nível de ansiedade e o estado de depressão serão avaliados inventários de Beck<sup>(17)</sup>, respectivamente ANEXO C e ANEXO D.

Será aferido o peso corporal por meio da balança da marca Filizola, com precisão de 0,1kg, com a voluntária vestindo roupas leves, descalça, com pequeno afastamento lateral das pernas, posicionando-se no centro da plataforma da balança, com os braços estendidos em posição ereta e com o olhar fixo no horizonte. A estatura será obtida por meio do estadiômetro acoplado à balança Filizola, com precisão de 0,5cm, estando a voluntária em posição ereta, braços estendidos ao longo do corpo, pés unidos e descalços<sup>(22)</sup>. O índice de massa corporal será calculado a partir da relação do peso pela estatura ao quadrado ( $\text{kg/m}^2$ )<sup>(23)</sup>.

Para todas as medidas de circunferência será utilizada fita métrica da marca Cardiomed, com precisão de 0,1cm, e a voluntária estará em posição ortostática, com o olhar fixo no horizonte, abdômen relaxado, braços ao lado do corpo e os pés juntos, com a fita mantida em plano horizontal sem pressionar os tecidos moles. A circunferência da cintura será

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP-HU CAS/UFJF  
RUA CATULO BREVIGLIEI S/Nº - B. SANTA CATARINA  
36036-110- JUIZ DE FORA - MG - BRASIL - Fone: 40095205

Prof.ª Dr.ª Angela Maria Gollner  
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa  
HU/CAS da UFJF

medida no ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca<sup>(24)</sup>, a circunferência do quadril no ponto de maior circunferência sobre a região glútea<sup>(25)</sup>, circunferência do pescoço no ponto médio da altura do pescoço<sup>(26)</sup>.

#### Método auscultatório

A medida clínica da pressão arterial será realizada com a voluntária em posição supina, em ambiente calmo após 10 minutos de repouso, utilizando o esfigmomanômetro com coluna de mercúrio, modelo Takaoka®. As fases I e V de KorotKoff serão adotadas para identificação das pressões arteriais sistólica e diastólica, respectivamente<sup>(27)</sup>.

#### Método oscilométrico

Durante o protocolo de exercício físico isométrico e de estresse mental, a pressão arterial será aferida de forma automática, minuto a minuto, pelo aparelho DIXTAL 2023®, em que o manguito será posicionado na perna esquerda da voluntária<sup>(28)</sup>.

A frequência cardíaca e a modulação autonômica serão avaliadas por meio de cardiófrequencímetro (POLAR S810i), com a voluntária na posição supina, em repouso e durante todo o protocolo experimental. A avaliação da modulação autonômica sobre o nóculo sinusal será realizada pelo método indireto da variabilidade da frequência cardíaca. As séries temporais de iRR serão transferidas para o software Kubios HRV Analysis, versão 2.0. Neste aplicativo, serão calculados os índices de VFC no domínio do tempo (SDNN, rMSSD, pNN50) e estimada a função densidade espectral de potência (banda LF, HF e razão LF/HF), pelo método não paramétrico da transformada rápida de Fourier<sup>(28)</sup>.

Será avaliado por meio do método não invasivo de oclusão venosa pela pletismografia de oclusão venosa da marca Hokanson® (ANEXO E). O braço não dominante será elevado a nível acima do coração para adequada drenagem venosa. Um tubo silástico preenchido com mercúrio, conectado a um transdutor de baixa pressão e ao pletismógrafo, será colocado ao redor do antebraço a cinco centímetros de distância da articulação úmero-radial. Um manguito será colocado no punho e será insuflado a nível supra-sistólico, um minuto antes de iniciar as medidas, e assim permanecerá durante todo o protocolo experimental, com objetivo de bloquear o fluxo sanguíneo para a mão. Outro manguito será colocado no braço e será insuflado, em intervalos de 15 segundos, a pressão supra venosa, durante 7 a 8 segundos, e em seguida será desinsuflado rapidamente e mantido pelo mesmo tempo. O aumento da tensão no tubo silástico reflete o aumento do volume do antebraço e, conseqüentemente, o fluxo sanguíneo nesse seguimento, determinado por ml.100ml de tecido<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>. Esse procedimento totalizará 4 ciclos por minuto<sup>(27)</sup>. A aquisição do sinal da onda do fluxo muscular será feita em tempo real em um computador por meio do programa NIVI3. A avaliação da condutância vascular periférica será feita pela divisão do fluxo sanguíneo vascular periférico pela pressão arterial média (mmHg), multiplicada por 100 e expressa em “unidades”<sup>(28)</sup>.

A frequência cardíaca (POLAR S810i), pressão arterial minuto a minuto (Dixtal®) e fluxo sanguíneo muscular (Pletismografia de oclusão venosa) serão registrados simultaneamente durante 3 minutos de repouso, 3 minutos de exercício físico passivo e 3 minutos de recuperação (ANEXO F).

Será realizado no dinamômetro de prensão de mão, modelo JAMAR. Inicialmente, identificaremos a força de contração voluntária máxima, após a mediada aritmética de 3 tentativas de contração voluntária máxima no braço dominante. Calculado 10 e 30% da CVM (ANEXO F), iniciaremos simultaneamente o registro contínuo da frequência cardíaca (eletrocardiograma), PA minuto a minuto (Dixtal®) e fluxo sanguíneo muscular (pletismografia de oclusão venosa) durante: 3 minutos de repouso, seguidos de 3 minutos de exercício isométrico, a 10% da CVM, com 3 minutos de recuperação. Após 10 minutos de intervalo será feito o mesmo protocolo, com 30% da CVM. A partir dos 15 segundos antes do final desse exercício físico, com auxílio de um manguito, será feita a oclusão circulatória no braço exercitado durante dois minutos, seguido de 3 minutos de recuperação.

Será realizado por meio do Teste de Confusão de Cores - Stroop Color Word Test<sup>(28)</sup> (ANEXO G). Este teste consiste em uma série de nomes de cores, escritos em folha tamanho A4, com tinta de cor diferente daquela do significado da palavra. A voluntária deverá proferir a cor da tinta da palavra e não ler a palavra que está escrita. A voluntária será orientada a dizer a cor em voz alta o mais rápido possível sendo gentilmente advertidos quando houver erro. O teste será composto pelos registros simultâneos da frequência cardíaca (Dixtal®), pressão arterial minuto a minuto (Dixtal®) e fluxo sanguíneo muscular (pletismografia de oclusão venosa) durante: 3 minutos no repouso, seguidos de 3 minutos de teste de confusão de cores, com 3 minutos de recuperação. Ao final do teste será perguntado à voluntária o grau de dificuldade a partir de uma tabela de graus de dificuldades: 0 = não estressante; 1 = pouco estressante; 2 = estressante; 3 = muito estressante; 4 = extremamente estressante.

A pesquisa será realizada com duas visitas não consecutivas. Na primeira visita, após contato telefônico prévio, a voluntária comparecerá ao Laboratório de Avaliação Física do Hospital Universitário da UFJF, será esclarecida sobre a pesquisa, e após concordância, assinará o TCLE. Em seguida, serão realizadas a anamnese, aplicação de inventários e antropometria, e ao final da avaliação, será agendado com a mesma o dia e horário para realização dos protocolos de exercício físico e estresse mental, sendo todos realizados pela manhã.

Na segunda visita, a voluntária comparecerá novamente ao Laboratório de Avaliação Física do Hospital Universitário da UFJF para avaliação da variabilidade da frequência cardíaca, pressão arterial, frequência cardíaca e do fluxo sanguíneo muscular durante o protocolo de exercício físico e estresse mental. Dessa forma, a mesma será orientada a ingerir refeição leve até uma hora antes do início da avaliação do fluxo sanguíneo periférico, a não ingerir bebidas que contenham cafeína ou bebidas alcoólicas e a não praticar atividade física vigorosa nas 24hs que antecederem os experimentos. Além disso, será questionado se a mesma teve sono reparador na noite anterior e, quando a resposta for negativa o experimento será agendado para outro dia. Logo após, a voluntária permanecerá em posição supina e será executado todo o protocolo experimental.

Os dados serão descritos com média  $\pm$  erro padrão da média. As possíveis diferenças nas características antropométricas e laboratoriais entre os grupos 1 e 2 serão avaliadas pelo Teste t de *Student* para amostras independentes. A análise de variância de dois fatores para amostras independentes, Two-way ANOVA, será utilizada para testar as possíveis diferenças nos níveis pressóricos, frequência cardíaca e vasodilatação muscular entre os grupos 1 e 2, no repouso e ao longo do teste de estresse mental e exercício físico. Em caso de diferença significativa, será realizada a comparação *Pos Hoc de Scheffé*. Para todas essas análises será aceito como diferença significativa o  $p < 0,05$ . Todas as análises estatísticas serão realizadas no software SPSS 16.0 for Windows.

**Características da população a estudar:** A amostra foi calculada por meio da estimativa da média e desvio padrão da média populacional da pressão arterial sistólica ( $120,6 \pm 13,5$  mmHg), de mulheres com hipotireoidismo subclínico, adotando o nível de confiança de 95% e margem de erro de 5%<sup>(5)</sup>. Desta forma, serão selecionadas para o estudo vinte e oito mulheres com hipotireoidismo subclínico e, adicionalmente, como controle, vinte e oito mulheres com função tireoidiana normal. Os grupos serão pareados por idade e índice de massa corporal e todas as voluntárias deverão ter idade entre 20 e 59 anos. Para caracterização dos grupos, seguiremos os seguintes critérios:

**Grupo 1:** Mulheres atendidas no Serviço de Endocrinologia do Hospital Maternidade Terezinha de Jesus (HMTJ) com diagnóstico de hipotireoidismo subclínico, apresentando TSH acima de 5,6 mU/L e T4L dentro da faixa de normalidade para o conjunto diagnóstico utilizado.

**Grupo 2:** Mulheres sem passado de doença tireoidiana e níveis de TSH e T4L dentro da faixa de normalidade.

**Tamanho da amostra:** Serão selecionadas para o estudo vinte e oito mulheres com hipotireoidismo subclínico e, adicionalmente, como controle, vinte e oito mulheres com função tireoidiana normal.

**Relação risco x benefícios:** A senhora terá como benefícios na participação desta pesquisa, avaliação da pressão arterial e dos batimentos cardíacos em repouso e durante situações que representam o dia-a-dia, a medida do peso, altura e algumas circunferências corporais.

Para participar deste estudo a senhora não terá nenhum custo, nem receberá qualquer vantagem financeira.

**Previsão de ressarcimento:** Os pesquisadores se responsabilizam em ressarcir os sujeitos da pesquisa em qualquer dano decorrente do estudo.

**Orçamento:** Adequado ao estudo.

**Fonte de financiamento:** Todos os equipamentos permanentes já foram adquiridos via financiamento de outro projeto de pesquisa. E, com isso, não teremos gastos com compras de equipamentos permanentes. Além disso, todo material de consumo será custeado pelo pesquisador responsável.

**Cronograma:** Novembro de 2011 à Novembro de 2013.

**Revisão e referências:** Adequado ao estudo.

**Termo de Consentimento Livre e Esclarecido:** O TCLE está em linguagem adequada, clara para compreensão dos participantes do estudo, com descrição suficiente dos procedimentos, explicitação de riscos e forma de contato com o pesquisador e demais membros da equipe.

**Pesquisador:** titulação e apresenta experiência e qualificação para a coordenação do estudo. Demais membros da equipe também apresentam qualificação para atividade que desempenharão durante o estudo.

**O CEP solicita ao pesquisador que atenda a Carta Circular nº 003/2011 CONEP/CNS datada de 21 de março de 2011, que torna obrigatória a rubrica em todas as páginas do TCLE pelo sujeito de pesquisa ou seu responsável e pelo pesquisador em todos os TCLEs com data posterior a 01 de abril de 2011.**

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa – CEP-HU/CAS da UFJF, de acordo com as atribuições definidas na Res. CNS 196/96 e suas complementares manifesta-se pela aprovação do protocolo de pesquisa proposto.

Salientamos que o pesquisador deverá encaminhar a este comitê o relatório final.

**Situação:** Projeto Aprovado

Juiz de Fora, 28 de novembro de 2011.

Prof.ª Dr.ª *Angela Maria Gollner*  
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa  
HU/CAS da UFJF

<b>RECEBI</b>
DATA: ____/____/2011
ASS: _____

## ANEXO B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido



UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP HU/UFJF  
JUIZ DE FORA - MG - BRASIL

FACULDADE DE EDUCAÇÃO FÍSICA E DESPORTOS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA

**PESQUISADORES RESPONSÁVEIS:**

Mateus Camaroti Laterza (coordenador)

ENDEREÇO: FACULDADE DE EDUCAÇÃO FÍSICA E DESPORTOS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA

BAIRRO MARTELOS, CAMPUS UNIVERSITÁRIO

CEP: 36030 - 900 – JUIZ DE FORA – MG

FONE: (32) 2102-3291 / (32) 2102-3287

E-MAIL: [mateuslaterza@hotmail.com](mailto:mateuslaterza@hotmail.com)

Fabiana de Faria Ghetti

ENDEREÇO: Avenida Doutor Moacyr Siqueira, nº 555

Bairro: Bosque dos Pinheiros

CEP: 36062-010 – JUIZ DE FORA – MG

FONE: (32) 88376365

E-MAIL: [bia.ghetti@hotmail.com](mailto:bia.ghetti@hotmail.com)

Rafaela Pinheiro Lacerda

ENDEREÇO: Avenida Olegário Maciel, nº 1299. Complemento 201

Bairro Paineiras

CEP: 36016-010 – JUIZ DE FORA – MG

FONE: (32) 88128309

E-MAIL: [rafaela\\_cerda@hotmail.com](mailto:rafaela_cerda@hotmail.com)

Jorge Roberto Perroux de Lima

ENDEREÇO: FACULDADE DE EDUCAÇÃO FÍSICA E DESPORTOS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA

BAIRRO MARTELOS, CAMPUS UNIVERSITÁRIO

CEP: 36030 - 900 – JUIZ DE FORA – MG

FONE: (32) 2102-2271

E-MAIL: [jorge.perroux@ufjf.edu.br](mailto:jorge.perroux@ufjf.edu.br)

Francisco Zacaron Werneck

ENDEREÇO: Avenida Francisco Xavier - Prefeitura Municipal de Comendador Levy Gasparian, Secretaria Municipal de Educação.

CEP: 25870-000 – Comendador Levy Gasparian, RJ

FONE: (24) 22541101

E-MAIL: [fzacaron@oi.com.br](mailto:fzacaron@oi.com.br)

Emerson Filipino Coelho

ENDEREÇO: Avenida Cristiano Ferreira Varella, 655 – Faculdade de Minas

Bairro Paineiras

CEP: 36880-000 – MURIAÉ – MG

FONE: (32) 37297500

E-MAIL: [emersoncoelho@hotmail.com](mailto:emersoncoelho@hotmail.com)

### **TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

A senhora está sendo convidada como voluntária a participar da pesquisa “Comportamento hemodinâmico de mulheres com hipotireoidismo subclínico frente ao exercício físico e estresse mental”. Essa pesquisa tem como motivo conhecer o comportamento da pressão arterial de pessoas com hipotireoidismo subclínico durante situações do dia a dia. Para isso, pretendemos medir a sua pressão arterial durante o exercício físico e um jogo de cores.

Na primeira visita, a senhora responderá algumas questões sobre histórico médico e dois questionários para avaliar o nível de ansiedade e depressão. Além disso, mediremos na senhora o peso com uma balança e a altura com uma fita métrica. Na segunda visita, mediremos a pressão arterial semelhante ao aparelho do médico, os batimentos cardíacos com o eletrocardiograma (aparelho semelhante ao do posto de saúde) e por um relógio semelhante ao utilizados por atletas. A quantidade de sangue que passa pelo braço será medido por um aparelho simples que não tem

agulhas. Durante a medida da quantidade de sangue que passa pelo braço a senhora poderá sentir no máximo um leve formigamento na mão, que passa rapidamente.

Para representar às situações do dia a dia a senhora realizará os seguintes testes: 1. Exercício físico sem esforço: Durante esse teste a senhora não precisará fazer nada, nós mexeremos na sua mão por dois minutos como se fosse uma massagem. 2. Exercício físico com esforço: Durante esse teste a senhora irá segurar um aparelho (semelhante ao freio de bicicleta) por três minutos. No final desse tempo, colocaremos um aparelho de pressão no seu braço que ficará apertado por mais dois minutos. Esse teste será feito duas vezes. Nesse teste, a senhora poderá sentir um cansaço na mão, por causa do exercício físico, e um formigamento no braço, por causa do aparelho de pressão apertado, mas isso passará rapidamente quando terminado o teste. 3. Jogo de cores: Durante esse teste a senhora verá uma folha com palavras escritas com nomes de cores. E, irá nos dizer por 3 minutos a cor com que a palavra está pintada. Todos esses testes e medidas apresentam risco mínimo para a sua saúde. Apesar disso, você tem assegurado o direito a ressarcimento ou indenização no caso de quaisquer danos eventualmente produzidos pela pesquisa.

Todas essas medidas serão realizadas no mesmo dia, no Laboratório de Avaliação Física do Hospital Universitário da UFJF – HU/CAS.

A senhora terá como benefícios na participação desta pesquisa, avaliação da pressão arterial e dos batimentos cardíacos em repouso e durante situações que representam o dia-a-dia, a medida do peso, altura e algumas circunferências corporais.

Para participar deste estudo a senhora não terá nenhum custo, nem receberá qualquer vantagem financeira. A senhora será esclarecida sobre o estudo em qualquer aspecto que desejar e estará livre para participar ou se recusar a participar dos testes. Poderá retirar seu consentimento ou interromper a participação a qualquer momento do estudo. A sua participação é voluntária e a recusa em participar não acarretará qualquer penalidade ou modificação na forma em que é atendido pelo pesquisador e os centros de tratamento.

O pesquisador irá tratar a sua identidade com padrões profissionais de sigilo.

Os resultados da pesquisa estarão à sua disposição quando finalizada. Seu nome ou o material que indique sua participação não será liberado sem a sua permissão.

A senhora não será identificada em nenhuma publicação que possa resultar deste estudo.

Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias, sendo que uma cópia será arquivada pelo pesquisador responsável, na Faculdade de Educação Física e Desportos da UFJF e a outra será fornecida à senhora.

Eu, \_\_\_\_\_, portadora do documento de Identidade \_\_\_\_\_ fui informada dos objetivos do estudo “Comportamento hemodinâmico de mulheres com hipotireoidismo subclínico frente ao exercício físico e estresse mental”, de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão de participar se assim o desejar.

Declaro que concordo em participar desse estudo. Recebi uma cópia deste termo de consentimento livre e esclarecido e me foi dada a oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

Juiz de Fora, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 201\_\_.

---

Nome	Assinatura participante	Data
------	-------------------------	------

---

Nome	Assinatura pesquisador	Data
------	------------------------	------

---

Nome	Assinatura testemunha	Data
------	-----------------------	------

Em caso de dúvidas com respeito aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar o:

CEP HU - COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA HU/UFJF  
 HOSPITAL UNIVERSITÁRIO UNIDADE SANTA CATARINA  
 PRÉDIO DA ADMINISTRAÇÃO SALA 27  
 CEP 36036-110. E-mail: [cep.hu@ufjf.edu.br](mailto:cep.hu@ufjf.edu.br)

## ANEXO C - Anamnese e Exame Físico

### Dados gerais

Nome: \_\_\_\_\_ DataNasc. \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Prontuário: \_\_\_\_\_

Endereço: \_\_\_\_\_

Bairro: \_\_\_\_\_ CEP: \_\_\_\_\_ Telefone: \_\_\_\_\_

Profissão: \_\_\_\_\_ Horário de

Trabalho: \_\_\_\_\_ Local: \_\_\_\_\_

### Anamnese

Possui Doença Tireoidiana? ( ) Sim ( ) Não Qual?

\_\_\_\_\_

Data do diagnóstico: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Possível Causa: \_\_\_\_\_

Faz uso de Hormônio Tireoidiano? ( ) Sim ( ) Não Há quanto tempo?

\_\_\_\_\_

Dosagem? \_\_\_\_\_

Faz Acompanhamento? ( ) Sim ( ) Não Periodicidade? \_\_\_\_\_

Nível Hormonal Controlado? ( ) Sim ( ) Não

Faz uso de outros medicamentos ou

substâncias: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_Pratica atividade física regularmente? ( ) Sim ( ) Não. Fumou no último mês? ( ) Sim ( ) Não.

Passado de tabagismo? ( ) Sim ( ) Não Quanto tempo? \_\_\_\_\_

Usa suplementos vitamínicos e minerais? ( ) Sim ( )

Não Tipo: \_\_\_\_\_

Está grávida? ( ) Sim ( ) Não Está amamentando? ( ) Sim ( ) Não

Consome bebida alcoólica? ( ) Sim ( ) Não

Tipos de

bebidas: \_\_\_\_\_ Frequência: \_\_\_\_\_

Apresenta ciclo menstrual regular? ( ) Sim ( ) Não. Usa anticoncepcional? ( ) Sim ( ) Não

Está na menopausa? ( ) Sim ( ) Não. Faz reposição hormonal? ( ) Sim ( ) Não

Qual foi a causa da menopausa? ( ) espontânea ( ) cirúrgica

Observações: \_\_\_\_\_

Já fez algum tipo de cirurgia? ( ) Sim ( ) Não Qual? \_\_\_\_\_

Faz algum tipo de dieta para emagrecimento? \_\_\_\_\_

Possui alguma das doenças abaixo?

( ) Hipertensão ( ) Diabetes ( ) Doença Renal ( ) Dislipidemia ( ) Arritmias ( ) Doença Pulmonar ( ) Depressão ( ) Outras

---

Possui história familiar para as doenças abaixo?

<b>Doença</b>	<b>Sim</b>	<b>Quem?</b>	<b>Não</b>	<b>Não sabe</b>
Doença tireoidiana				
Dislipidemia				
Hipertensão Arterial				
Diabetes				
Morte súbita e/ou IAM				

Resultados de Exames Laboratoriais: Data do último exame: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

TSH \_\_\_\_\_ T4L \_\_\_\_\_ aTPO \_\_\_\_\_ Glicose \_\_\_\_\_

Colesterol total \_\_\_\_\_ HDL \_\_\_\_\_ LDL \_\_\_\_\_ Triglicérides \_\_\_\_\_

### **Avaliação antropométrica**

Peso: \_\_\_\_\_ Altura: \_\_\_\_\_ IMC: \_\_\_\_\_

Circunferência da Cintura: \_\_\_\_\_ Circunferência do Pescoço: \_\_\_\_\_

**ANEXO D – Questionário de Sinais e Sintomas de Hipotireoidismo  
(Zulewski et al., 1997)**

Você tem apresentado os sinais e sintomas abaixo nos últimos 3 meses?

<b>Sinais/Sintomas</b>	<b>Sim</b>	<b>Não</b>
Constipação intestinal		
Diminuição da audição		
Diminuição da sudorese		
Ganho de peso		
Parestesia		
Pele rugosa		
Rouquidão		
Alentecimento do reflexo aquileu		
Edema periorbitário		
Movimentos lentos		
Pele fria		
Pele seca		

### ANEXO E - Inventário de Ansiedade de Beck

Abaixo está uma lista de sintomas de ansiedade. Por favor, leia cuidadosamente cada item da lista. Identifique o quanto voce tem sido incomodada por cada sintoma durante a **última semana, incluindo hoje**, colocando um “x” no espaço correspondente, na mesma linha de cada sintoma.

	<b>Absolutamente não</b>	<b>Levemente</b> Não me incomodou muito	<b>Moderadamente</b> Foi muito desagradável, mas pude suportar	<b>Gravemente</b> Difícilmente pude suportar
1- Dormência ou formigamento				
2- Sensação de calor				
3- Tremores nas pernas				
4- Incapaz de relaxar				
5- Medo que aconteça o pior				
6- Atordoado ou tonto				
7- Palpitação ou aceleração do coração				
8- Sem equilíbrio				
9- Aterrorizado				
10- Nervoso				
11- Sensação de sufocação				
12- Tremores nas mãos				
13- Trêmulo				
14- Medo de perder o controle				
15- Dificuldade de respirar				
16- Medo de morrer				
17- Assustado				
18- Indigestão ou desconforto no abdômen				
19- Sensação de desmaio				
20- Rosto afogueado				
21- Suor (não devido ao calor)				

## ANEXO F - Inventário de Depressão de Beck

Este questionário consiste em 21 grupos de afirmações. Depois de ler cuidadosamente cada grupo, faça um círculo em torno do número (0,1,2 ou 3) próximo a afirmação, em cada grupo, que descreve **melhor** a maneira que você tem se sentido na **última semana, incluindo hoje**. Se várias afirmações num grupo parecerem se aplicar igualmente bem, faça um círculo em cada uma. **Tome o cuidado de ler todas as afirmações, em cada grupo, antes de fazer sua escolha.**

<p><b>1</b></p> <p>0 Não me sinto triste. 1 Eu me sinto triste. 2 Estou sempre triste e não consigo sair disso. 3 Estou tão triste ou infeliz que não consigo suportar.</p> <p><b>2</b></p> <p>0 Não estou especialmente desanimado quanto ao futuro. 1 Eu me sinto desanimado quanto ao futuro. 2 Acho que nada tenho a esperar. 3 Acho o futuro sem esperança e tenho a impressão de que as coisas não podem melhorar.</p> <p><b>3</b></p> <p>0 Não me sinto um fracasso. 1 Acho que fracassei mais do que uma pessoa comum. 2 Quando olho para trás, na minha vida tudo o que posso ver é um monte de fracassos. 3 Acho que, como pessoa, sou um completo fracasso.</p> <p><b>4</b></p> <p>0 Tenho tanto prazer em tudo como antes. 1 Não sinto mais prazer nas coisas como antes. 2 Não encontro um prazer real em mais nada. 3 Estou insatisfeito ou aborrecido com tudo.</p> <p><b>5</b></p> <p>0 Não me sinto especialmente culpado. 1 Eu me sinto culpado grande parte do tempo. 2 Eu me sinto culpado na maior parte do tempo. 3 Eu me sinto sempre culpado.</p> <p><b>6</b></p> <p>0 Não acho que esteja sendo punido. 1 Acho que posso ser punido. 2 Creio que vou ser punido. 3 Acho que estou sendo punido.</p>	<p><b>7</b></p> <p>0 Não me sinto decepcionado comigo mesmo. 1 Estou decepcionado comigo mesmo. 2 Estou enjoado de mim. 3 Eu me odeio.</p> <p><b>8</b></p> <p>0 Não me sinto que seja pior que qualquer outra pessoa. 1 Critico-me pelas minhas fraquezas ou erros. 2 Culpo-me constantemente pelas minhas faltas. 3 Culpo-me de todas as coisas más que acontecem.</p> <p><b>9</b></p> <p>0 Não tenho qualquer ideia de me matar. 1 Tenho ideias de me matar, mas não sou capaz de as concretizar. 2 Gostaria de me matar. 3 Matar-me-ia se tivesse uma oportunidade.</p> <p><b>10</b></p> <p>0 Não costumo chorar mais do que o habitual. 1 Choro mais agora do que costumava fazer. 2 Atualmente, choro o tempo todo. 3 Eu costumava conseguir chorar, mas agora não consigo, ainda que queira.</p> <p><b>11</b></p> <p>0 Não me irrita mais do que costumava. 1 Fico aborrecida ou irritada mais facilmente do que costumava. 2 Atualmente, sinto-me permanentemente irritada. 3 Já não consigo ficar irritada com as coisas que antes me irritavam.</p>
--	--

<p><b>12</b></p> <p>0 Não perdi o interesse nas outras pessoas.</p> <p>1 Interesse-me menos do que costumava pelas outras pessoas.</p> <p>2 Perdi a maior parte do meu interesse nas outras pessoas.</p> <p>3 Perdi todo o meu interesse nas outras pessoas.</p> <p><b>13</b></p> <p>0 Tomo decisões como antes.</p> <p>1 Adio as minhas decisões mais do que costumava.</p> <p>2 Tenho maior dificuldade em tomar decisões do que antes.</p> <p>3 Já não consigo tomar qualquer decisão.</p> <p><b>14</b></p> <p>0 Não sinto que a minha aparência seja pior do que costumava ser.</p> <p>1 Preocupo-me porque estou a parecer velha ou nada atraente.</p> <p>2 Sinto que há mudanças permanentes na minha aparência que me tornam nada atraente.</p> <p>3 Considero-me feia.</p> <p><b>15</b></p> <p>0 Não sou capaz de trabalhar tão bem como antes.</p> <p>1 Preciso de um esforço extra para começar qualquer coisa.</p> <p>2 Tenho que me forçar muito para fazer qualquer coisa.</p> <p>3 Não consigo fazer nenhum trabalho.</p> <p><b>16</b></p> <p>0 Durmo tão bem como habitualmente.</p> <p>1 Não durmo tão bem como costumava.</p> <p>2 Acordo 1 ou 2 horas antes que o habitual e tenho dificuldade em voltar a adormecer.</p> <p>3 Acordo várias vezes mais cedo do que costumava e não consigo voltar a dormir.</p>	<p><b>17</b></p> <p>0 Não fico mais cansada do que o habitual.</p> <p>1 Fico cansada com mais dificuldade do que antes.</p> <p>2 Fico cansada ao fazer quase tudo.</p> <p>3 Estou demasiado cansada para fazer qualquer coisa.</p> <p><b>18</b></p> <p>0 O meu apetite é o mesmo de sempre.</p> <p>1 Não tenho tanto apetite como costumava ter.</p> <p>2 O meu apetite, agora, está muito pior.</p> <p>3 Perdi completamente o apetite.</p> <p><b>19</b></p> <p>0 Não perdi muito peso, se é que perdi algum ultimamente.</p> <p>1 Perdi mais de 2,5 kg.</p> <p>2 Perdi mais de 5 kg.</p> <p>3 Perdi mais de 7,5 kg.</p> <p>Estou tentando perder peso por conta própria, comendo menos. Sim ____ Não ____</p> <p><b>20</b></p> <p>0 A minha saúde não me preocupa mais do que o habitual.</p> <p>1 Preocupo-me com problemas físicos, como dores e aflições, má disposição do estômago, ou prisão de ventre.</p> <p>2 Estou muito preocupada com problemas físicos e torna-se difícil pensar em outra coisa.</p> <p>3 Estou tão preocupada com os meus problemas físicos que não consigo pensar em qualquer outra coisa.</p> <p><b>21</b></p> <p>0 Não tenho observado qualquer alteração recente no meu interesse sexual.</p> <p>1 Estou menos interessada na vida sexual do que costumava.</p> <p>2 Sinto-me, atualmente, muito menos interessada pela vida sexual.</p> <p>3 Perdi completamente o interesse na vida sexual.</p>
--	--

**ANEXO G – Teste Conflito de Cores - *Stroop Color Word Test***

VERMELHO VERDE AZUL VERDE VERMELHO AZUL AZUL VERDE  
VERMELHO VERDE VERMELHO AZUL VERDE VERMELHO AZUL  
VERMEHO VERDE VERDE AZUL AZUL VERMELHO AZUL VERDE  
AZUL VERMELHO VERDE VERMELHO AZUL VERDE VERMELHO  
VERMELHO VERDE AZUL VERMELHO VERDE VERMELHO AZUL