

Universidade Federal de Juiz de Fora
Programa de Pós-Graduação em Educação Física
Mestrado em Educação Física - Área de Concentração Movimento Humano

Rafaela Pinheiro Lacerda

**REFLEXO PRESSOR DO EXERCÍCIO FÍSICO EM MULHERES COM
HIPOTIREOIDISMO SUBCLÍNICO**

Juiz de Fora

2014

Rafaela Pinheiro Lacerda

**REFLEXO PRESSOR DO EXERCÍCIO FÍSICO EM MULHERES COM
HIPOTIREOIDISMO SUBCLÍNICO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Educação Física, área de concentração: Movimento Humano, da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Mateus Camaroti Laterza

Juiz de Fora

2014

Rafaela Pinheiro Lacerda

**REFLEXO PRESSOR DO EXERCÍCIO FÍSICO EM MULHERES COM
HIPOTIREOIDISMO SUBCLÍNICO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Educação Física, área de concentração: Movimento Humano, da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Emerson Filipino Coelho
Universidade Federal de Ouro Preto

Prof. Dr. Jorge Roberto Perrout de Lima
Universidade Federal de Juiz de Fora

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

“O futuro tem muitos nomes.
Para os fracos, é o inalcançável.
Para os temerosos, o desconhecido.
Para os valentes, é a oportunidade.”

Victor Hugo

AGRADECIMENTOS

À Deus, por estar sempre a meu lado, me dando a força e paciência para superar com sabedoria os obstáculos de cada dia.

Aos meus pais, Maria Regina Resende Pinheiro e Tarcísio de Azevedo Lacerda, pelos quais tenho um amor incondicional.

Aos meus irmãos Gabriel Pinheiro Lacerda e Ricardo Pinheiro Lacerda por sempre torcerem por mim.

À minha querida Rose, pelos cuidados diários, pela atenção e carinho.

Ao meu orientador Mateus Camaroti Laterza, um grande exemplo a ser seguido, meu muito obrigada pela dedicação, ensinamentos e novos caminhos mostrados ao longo desses anos de convivência.

À minha parceira Fabiana Ghetti, pela qual tenho muita admiração e prazer em ter trabalhado. Juntas, a caminhada para a concretização desse trabalho foi mais tranquila.

Aos professores Francisco Zacaron e Emerson Filipino, pela oportunidade de realizarmos uma parceria.

Ao Prof. Daniel Martinez, pela ajuda na discussão final do trabalho.

À todos os professores vinculados ao Mestrado que de alguma forma contribuíram para a concretização desse trabalho.

Aos amigos do grupo de pesquisa Unidade de Investigação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício, que sempre se mostraram dispostos a ajudar em coletas e discutir o trabalho, sempre com alegria e prazer.

À todas as voluntárias, que se propuseram a participar da pesquisa. Em especial a Tatiane Rivera que se tornou uma grande amiga. Sem vocês esse trabalho não seria possível.

À todos os professores, amigos e colegas da Faculdade de Educação Física e Desportos que estiveram sempre ajudando direta ou indiretamente.

Aos queridos amigos, que sempre me escutaram e deram conselhos tanto nos momentos de alegria, como nos momentos de caos.

Muito obrigada!

RESUMO

INTRODUÇÃO: Pacientes com hipotireoidismo subclínico (HSC) podem apresentar alterações no sistema cardiovascular. Dessa forma, o objetivo desse estudo foi avaliar a integridade do reflexo pressor do exercício físico em mulheres com HSC.

MÉTODOS: Foram avaliadas dezoito mulheres com HSC (Grupo HSC) e vinte mulheres eutiroidianas (Grupo Controle), pareadas por idade (37 ± 11 vs. 38 ± 11 anos, $p=0,907$, respectivamente), índice de massa corporal (26 ± 5 vs. 24 ± 4 kg/m², $p=0,221$, respectivamente) e nível de atividade física ($6,93 \pm 0,81$ vs. $7,66 \pm 1,14$, $p=0,063$, respectivamente). A pressão arterial foi medida minuto a minuto pelo método oscilométrico (DIXTAL2023[®]), a frequência cardíaca medida continuamente pelo eletrocardiograma (DIXTAL2023[®]) e o fluxo sanguíneo do antebraço pela técnica de pletismografia de oclusão venosa (Hokanson[®]). A condutância vascular do antebraço foi calculada pela divisão do fluxo sanguíneo do antebraço pela pressão arterial média, multiplicada por 100. Registrando essas variáveis por 3 minutos de basal seguidos de 3 minutos de exercício físico, foram realizados os protocolos de exercício físico passivo, exercício físico isométrico a 10% da contração voluntária máxima do antebraço, exercício físico a 30% da contração voluntária máxima do antebraço e por 2 minutos oclusão circulatória pós-exercício físico isométrico a 30%. ANOVA de dois fatores foi utilizada para testar as diferenças, adotando significativo $p<0,05$.

RESULTADOS: Durante o exercício físico passivo, a pressão arterial sistólica, diastólica e média sofreram diminuição significativa, porém semelhante entre os grupos HSC e Controle. A frequência cardíaca, o fluxo sanguíneo do antebraço e a condutância vascular do antebraço não apresentaram modificações ao longo do protocolo de exercício físico passivo. Durante o exercício

físico de leve intensidade a pressão arterial sistólica não sofreu nenhuma alteração, a pressão arterial diastólica foi significativamente diferente entre os grupos HSC e Controle. Os valores da pressão arterial média, frequência cardíaca, fluxo sanguíneo do antebraço e condutância vascular do antebraço apresentaram aumento significativo e se comportaram similarmente. Durante o exercício físico de moderada intensidade os valores de pressão arterial sistólica, diastólica, média, fluxo sanguíneo do antebraço e condutância vascular do antebraço aumentaram significativamente e similarmente entre os grupos HSC e Controle. Entretanto a frequência cardíaca apresentou comportamento significativamente diferente entre os grupos HSC e Controle, porém, ambos os grupos apresentaram aumento significativo da frequência cardíaca em relação aos valores basais. Para a oclusão circulatória, os grupos sofreram aumento da pressão arterial sistólica, diastólica e média, porém com comportamento similar. CONCLUSÃO: Mulheres com HSC apresentam reflexo pressor do exercício físico íntegro.

Descritores: Hipotireoidismo subclínico; Vasodilatação; Exercício.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Patients with subclinical hypothyroidism (SCH) may show changes in the cardiovascular system. Thus, the aim of this study was to evaluate the integrity of the pressor reflex exercise in women with SCH. **METHODS:** Were evaluated eighteen women with SCH (Group SCH) and twenty euthyroid women (Group Control), matched for age (37 ± 11 vs. 38 ± 11 years; $p=0.907$, respectively), body mass index (26 ± 5 vs. 24 ± 4 kg/m²; $p=0.221$, respectively) and level of physical activity ($6,93 \pm 0,81$ vs. $7,66 \pm 1,14$, $p=0,063$, respectively). Blood pressure was measured every minute by oscillometry (DIXTAL2023[®]), heart rate measured continuously by electrocardiogram (DIXTAL2023[®]) and forearm blood flow by the technique of venous occlusion plethysmography (Hokanson[®]). In forearm vascular conductance was calculated by dividing the forearm blood flow by the mean arterial pressure multiplied by 100. Registering these variables from baseline for 3 minutes followed by 3 minutes of exercise, the protocols of passive exercise, isometric exercise at 10% of maximal voluntary contraction of forearm exercise at 30% maximal voluntary contraction of the forearm were performed and circulatory occlusion for 2 minutes post-isometric physical exercise to 30%. Two-factor ANOVA was used to test differences, significant considering $p < 0.05$. **RESULTS:** During the passive exercise, systolic blood pressure, diastolic and mean suffered significant decline, but similar between SCH and Control groups. The heart rate, forearm blood flow and vascular conductance of the forearm showed no change during the protocol of passive exercise. During mild exercise systolic blood pressure did not undergo any changes, diastolic blood

pressure was significantly different between the SCH and Control groups. The values of mean arterial pressure, heart rate, forearm blood flow and vascular conductance of the forearm showed a significant increase and behaved similarly. During exercise of moderate intensity values of systolic, diastolic, mean, forearm blood flow and vascular conductance of the forearm increased significantly and similarly between SCH and Control groups. However, the heart rate behavior was significantly different between the SCH and Control groups, however, both groups showed a significant increase in heart rate from baseline. To circulatory occlusion groups had an increase in systolic blood pressure, diastolic and mean, but with similar behavior. **CONCLUSION:** Women with SCH have pressor reflex upright exercise.

Descriptors: Subclinical hypothyroidism; Vasodilatation; Exercise.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

| | |
|---|----|
| Figura 1 - Mecanismos regulatórios da tireoide por feedback..... | 19 |
| Figura 2 - Mecanismos responsáveis pelos ajustes cardiovasculares induzidos pelo exercício físico..... | 34 |
| Figura 3 - Avaliação antropométrica..... | 42 |
| Figura 4 - Coleta sanguínea..... | 43 |
| Figura 5 - Registro da pressão arterial não invasiva..... | 46 |
| Figura 6 - Registro da frequência cardíaca..... | 47 |
| Figura 7 - Método de pletismografia de oclusão venosa..... | 48 |
| Figura 8 - Registro do fluxo sanguíneo do antebraço..... | 49 |
| Figura 9 - Exercício físico isométrico de preensão de mão..... | 51 |
| Figura 10 - Esquema temporal do protocolo experimental..... | 54 |
| Figura 11 - Pressão arterial sistólica clínica entre os grupos HSC e Controle..... | 59 |
| Figura 12 - Pressão arterial diastólica clínica entre os grupos HSC e Controle..... | 59 |
| Figura 13 - Pressão arterial média clínica entre os grupos HSC e Controle..... | 60 |
| Figura 14 - Frequência cardíaca de repouso entre os grupos HSC e Controle..... | 60 |
| Figura 15 - Fluxo sanguíneo do antebraço de repouso entre os grupos HSC e Controle..... | 61 |

| | |
|---|----|
| Figura 16 - Condutância vascular do antebraço de repouso entre os grupos HSC e Controle..... | 61 |
| Figura 17 - Fluxo sanguíneo do antebraço durante o exercício físico passivo..... | 64 |
| Figura 18 - Condutância vascular do antebraço durante o exercício físico passivo..... | 64 |
| Figura 19 - Fluxo sanguíneo do antebraço durante o exercício físico de leve intensidade..... | 67 |
| Figura 20 - Condutância vascular do antebraço durante o exercício físico de leve intensidade..... | 67 |
| Figura 21 - Fluxo sanguíneo do antebraço durante o exercício físico de moderada intensidade..... | 70 |
| Figura 22 - Condutância vascular do antebraço durante o exercício físico de moderada intensidade..... | 70 |

LISTA DE TABELAS

| | |
|--|----|
| Tabela 1 - Características físicas e metabólicas entre os grupos HSC e Controle..... | 57 |
| Tabela 2 - Distribuição por faixa de escore de ansiedade e depressão nos grupos HSC e Controle..... | 58 |
| Tabela 3 - Pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica, pressão arterial média e frequência cardíaca durante o exercício físico passivo..... | 63 |
| Tabela 4 - Pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica, pressão arterial média e frequência cardíaca durante o exercício físico de leve intensidade..... | 66 |
| Tabela 5 - Pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica, pressão arterial média e frequência cardíaca durante o exercício físico de moderada intensidade..... | 69 |
| Tabela 6 - Pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica e pressão arterial média durante oclusão circulatória pós-exercício físico de moderada intensidade..... | 71 |

LISTA DE QUADOS

| | |
|--|----|
| Quadro 1 - Causas do hipotireoidismo subclínico..... | 23 |
|--|----|

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|---------|--|
| ACISPES | Agência de Cooperação Intermunicipal em Saúde Pé da Serra |
| aTPO | Anticorpos antitireoperoxidase |
| HDL | Lipoproteína de alta densidade |
| HMTJ | Hospital Maternidade Terezinha de Jesus |
| HSC | Hipotireoidismo subclínico |
| HU-UFJF | Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora |
| IMC | Índice de massa corporal |
| LDL | Lipoproteína de baixa densidade |
| PAD | Pressão arterial diastólica |
| PAM | Pressão arterial média |
| PAS | Pressão arterial sistólica |
| T3 | Triiodotironina |
| T4L | Tiroxina livre |
| TCLE | Termo de consentimento livre e esclarecido |
| TSH | Hormônio estimulador da tireoide |
| VLDL | Lipoproteína de muito baixa densidade |
| vs. | <i>Versus</i> |

LISTA DE SÍMBOLOS

| | |
|-------------------|--|
| % | Por cento |
| bpm | Batimentos por minuto |
| cm | Centímetros |
| dl | Decilitros |
| Kg | Kilogramas |
| Kg/m ² | Quilogramas por metro ao quadrado |
| mg/dl | Miligramas por decilitro |
| min | Minuto |
| ml/min/100ml | Mililitros de sangue por minuto por 100 ml de tecido |
| mm | Milímetros |
| mmHg | Milímetros de mercúrio |
| mU/L | Miliunidades por litro |
| n | Número amostral |
| ng/dL | Nanogramas por decilitro |
| sec | Segundos |
| UI/ml | Unidades internacionais por mililitro |

SUMÁRIO

| | |
|--|-----------|
| 1 INTRODUÇÃO..... | 18 |
| 1.1 Hormônios metabólicos da glândula tireoide..... | 18 |
| 1.2 Hipotireoidismo subclínico..... | 21 |
| 1.3 Sistema cardiovascular e hipotireoidismo subclínico..... | 27 |
| 1.4 Reflexo pressor do exercício físico..... | 32 |
| 2 OBJETIVO..... | 38 |
| 3 MATERIAIS E MÉTODOS..... | 39 |
| 3.1 Amostra..... | 39 |
| 3.2 Medidas e procedimentos..... | 41 |
| 3.2.1 Anamnese..... | 41 |
| 3.2.2 Antropometria..... | 41 |
| 3.2.3 Avaliação laboratorial..... | 42 |
| 3.2.4 Nível de atividade física habitual..... | 44 |
| 3.2.5 Inventário Beck de ansiedade..... | 44 |
| 3.2.6 Inventário Beck de depressão..... | 45 |
| 3.2.7 Pressão arterial..... | 46 |
| 3.2.7.1 Método auscultatório..... | 46 |
| 3.2.7.2 Método oscilométrico..... | 46 |
| 3.2.8 Frequência cardíaca..... | 47 |
| 3.2.9 Fluxo sanguíneo do antebraço..... | 47 |
| 3.2.10 Protocolo de exercício físico passivo..... | 50 |
| 3.2.11 Protocolo de exercício isométrico de preensão de mão..... | 51 |
| 3.2.11.1 Exercício físico isométrico de leve intensidade..... | 51 |

| | |
|--|-----------|
| 3.2.11.2 Exercício físico isométrico de moderada intensidade..... | 52 |
| 3.2.12 Oclusão circulatória pós-exercício físico de moderada intensidade..... | 52 |
| 3.2.13 Protocolo experimental..... | 53 |
| 3.3 Análise estatística..... | 55 |
| 4 RESULTADOS..... | 56 |
| 4.1 Características basais..... | 56 |
| 4.2 Exercício físico passivo..... | 62 |
| 4.3 Exercício físico isométrico de leve intensidade..... | 65 |
| 4.4 Exercício físico isométrico de moderada intensidade..... | 68 |
| 4.5 Oclusão circulatória pós-exercício físico isométrico de moderada intensidade..... | 71 |
| 5 DISCUSSÃO..... | 72 |
| 5.1 Comportamento hemodinâmico durante o repouso..... | 72 |
| 5.2 Comportamento hemodinâmico durante o exercício físico..... | 75 |
| 5.3 Implicações clínicas e perspectivas de investigação..... | 79 |
| 5.4 Limitações do estudo..... | 80 |
| 6 CONCLUSÃO..... | 81 |
| 7 REFERÊNCIAS..... | 82 |
| ANEXO..... | 90 |

1 INTRODUÇÃO

1.1 Hormônios metabólicos da glândula tireoide

A glândula tireoide, uma das maiores glândulas endócrinas, está localizada imediatamente abaixo da laringe e anteriormente à traqueia, sendo influenciada pelo eixo hipotálamo-hipófise, garante a produção final dos hormônios 3,5,3',5'-tetraiodo-L-tironina (tiroxina ou T4), 3,5,3'-triiodotironina (triiodotironina ou T3) e calcitocina (GUYTON e HALL, 2006).

No hipotálamo, ocorre secreção da tireotropina (TRH), que é liberada em capilares do sistema porta-hipofisário, pelos quais chega à adeno-hipófise. E, ligando-se ao receptor de membrana, estimula a secreção de um hormônio glicoproteico, denominado hormônio tireoestimulante (TSH), o principal regulador dos hormônios da tireoide. Estando o TSH na corrente sanguínea, chegará à glândula tireoide e, ligando-se a receptores de membrana, estimulará a secreção do T3 e T4. Assim, os hormônios da glândula tireoide, vão até as células alvo onde se ligarão a receptores no núcleo da célula estimulando o metabolismo celular (YEN, 2001; GUYTON e HALL, 2006).

Para manter normal os níveis de atividade metabólica no organismo, os hormônios da tireoide devem ser secretados constantemente em quantidade adequada e, para isso, existem mecanismos de *feedback* do eixo hipotálamo-hipófise-tireoide (Figura 1). Já está claro na literatura, que o estímulo a síntese do TSH pela hipófise ocorre pelo TRH, por meio de *feedback* positivo (YEN, 2001; GUYTON e HALL, 2006; MOURA e MOURA, 2004). E que, por meio do *feedback* negativo, a diminuição da concentração dos hormônios da tireoide aumenta a secreção do TSH e TRH (YEN, 2001; GUYTON e HALL, 2006; MOURA e MOURA,

2004). Dessa forma, existe relação direta entre as concentrações séricas do T4 e as concentrações séricas de TSH, fazendo com que o TSH seja bom índice do estado tireoidiano em seres humanos (MOURA e MOURA, 2004).

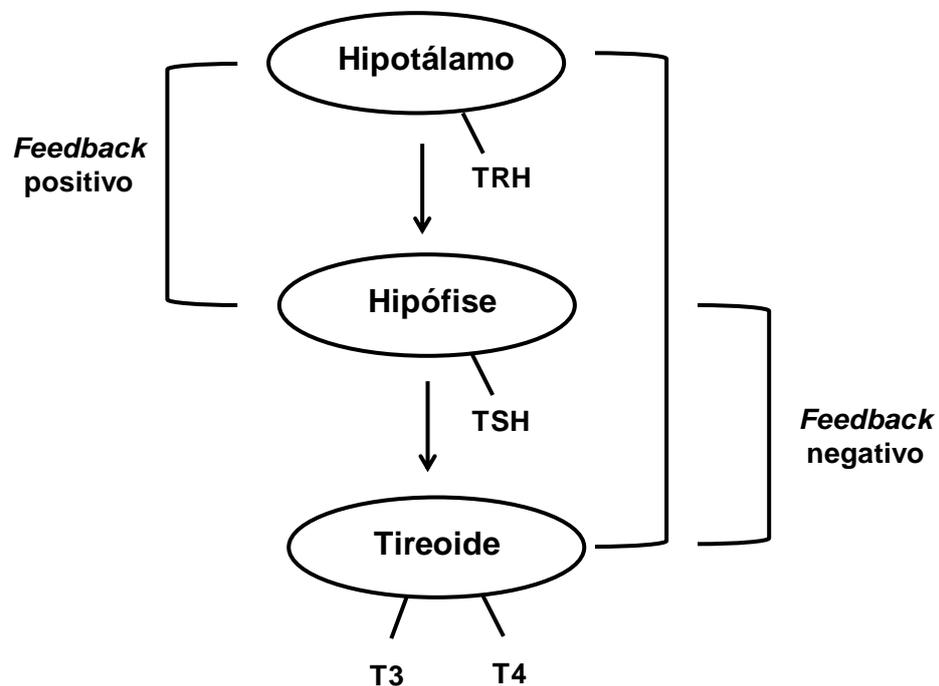


Figura 1. Mecanismos regulatórios da tireoide por *feedback*.

TRH = Tireotropina; TSH = Hormônio tireoestimulante; T3 = Triiodotironina; T4 = Tiroxina.

Fonte: A autora (2014).

A formação dos hormônios da tireoide é dependente da combinação de um aminoácido produzido na tireoide, a tirosina, com forma oxidada do iodo. Para isso, a tirosina é inicialmente iodetada a monoiodotirosina e posteriormente em diiodotirosina. O acoplamento de duas moléculas de monoiodotirosina resulta no hormônio tiroxina, sendo o acoplamento de monoiodotirosina e diiodotirosina responsável pela formação do hormônio triiodotironina (GUYTON e HALL, 2006).

A principal forma de hormônio secretado pela glândula tireoide no plasma é o T4 e em menor quantidade o T3, sendo o T3 a forma ativa do hormônio. Sabe-se

ainda que a quantidade de T4 é cerca de 45 vezes maior que a de T3 (90nM vs. 2nM) e a maior forma de produção de T3 é pela conversão de T4 em T3 por meio da 5' desiodação de T4 nos tecidos periféricos, promovida pelas desiodases (YEN, 2001). A função desses hormônios é qualitativamente idêntica, entretanto, a segregação de T4 da tireoide é maior do que T3, porém o T3 é aproximadamente duas a três vezes mais eficaz (SILVEIRA, BUFON, BRUNO, 2013).

Após serem secretados, os hormônios da tireoide circulam acoplados as proteínas plasmáticas globulina e albumina, e apenas uma pequena quantidade de T4 e T3 está livre (0,03% e 0,3%, respectivamente) (RIBEIRO *et al.*, 1998; HENNEMANN *et al.*, 2001).

Assim, hormônios da glândula tireoide, como a maioria dos hormônios, desempenha seu efeito sobre um órgão-alvo, por meio de receptores específicos, e no caso dos hormônios da tireoide eles agem basicamente em todas as funções do organismo, tais como: na cognição, no desenvolvimento ósseo e neurológico, na função sexual, no metabolismo energético, metabolismo hepático e no sistema cardiovascular (BEYDOUN *et al.*, 2013; BASSETT *et al.*, 2008; PATEL *et al.*, 2011; CORONA *et al.*, 2012; JOHANNSEN *et al.*, 2011; CORDEIRO *et al.*, 2013; KLEIN e OJAMAA *et al.*, 2011).

Com todo esse contexto, alterações persistentes no eixo hipotálamo-hipófise-tireoide podem acarretar no desenvolvimento de disfunções da tireoide, tais como hipertireoidismo clínico, hipertireoidismo subclínico, hipotireoidismo clínico e o hipotireoidismo subclínico (HSC), que será o foco do presente estudo.

1.2 Hipotireoidismo subclínico

O HSC é uma disfunção mínima da tireoide, caracterizada por valor sérico do TSH acima do limite superior normal, geralmente igual ou maior que 4,5 mU/L, em face de concentrações normais de tiroxina livre (T4L) (BIONDI e COOPER, 2008; SURKS *et al.*, 2004). Estudos tem proposto classificar o HSC de acordo com os níveis de TSH, sendo eles leve (4,5 a 9,9 mU/L) e grave (acima de 10 mU/L) (SURKS *et al.*, 2004 e COOPER e BIONDI, 2012). Sendo que, aproximadamente 75% de todos os pacientes, possuem HSC leve (CANARIS *et al.*, 2000; BIONDI, 2012).

A prevalência do HSC na população geral varia entre 4-20% (COOPER e BIONDI, 2012), essa variação é dependente dos valores de corte para TSH, do gênero, da idade, da etnia, da população estudada, diferenças nos níveis médios de ingestão de iodo e da inclusão ou exclusão de indivíduos com história prévia de doenças tireoidianas (BIONDI e COOPER, 2008; DIAZ-OLMOS *et al.*, 2010; BRENTA *et al.*, 2013). Estudos apontam que a prevalência do HSC é maior no gênero feminino (VANDERPUMP *et al.*, 1995; CAPPOLA *et al.*, 2006), em idosos (CANARIS *et al.*, 2000), em caucasianos (HOLLOWELL *et al.*, 2002) e em regiões com ingestão de iodo deficiente (YADAV *et al.*, 2013) ou excessiva (TENG *et al.*, 2006; LI *et al.*, 2008).

Estudo epidemiológico clássico, envolvendo 25.862 indivíduos com idade superior a 18 anos e TSH acima de 5,1 mU/L, realizado nos Estados Unidos da América, demonstrou que o HSC pode atingir 9,5% de toda a população, chegando à prevalência de 20% nas mulheres com idade acima de 74 anos (CANARIS *et al.*, 2000). Outro estudo populacional também nos Estados Unidos da América, com

aproximadamente 2.700 pessoas, com idade superior a 18 anos e TSH acima de 6 mU/L, demonstrou que 7,5% das mulheres e 2,8% dos homens tinham HSC. E, após estratificação da amostra pela idade, a prevalência passou a ser de 4% a 5% entre mulheres de 18 a 44 anos, de 8% a 10% entre aquelas com 45 a 74 anos e de 17,4% entre aquelas acima de 75 anos. Nos homens, a prevalência foi de 1% a 3% entre aqueles com 18 a 65 anos e de 6,2% entre os maiores de 65 anos (VANDERPUMP *et al.*, 1995).

No Brasil, estudos realizados na cidade de São Paulo revelaram que 6,5% a 7,3% da população é acometida por essa disfunção (BENSENOR *et al.*, 2011 e DIAS-OLMOZ *et al.*, 2010). Ainda no Brasil, recente estudo com 411 idosos, demonstrou prevalência de 15,1%, sendo que desse total de indivíduos com HSC, 81,4% eram do gênero feminino (SILVANA *et al.*, 2013). Outro estudo, avaliando 17.353 indivíduos com mais de 12 anos de idade, demonstrou presença de níveis significativamente maiores de TSH, acima de 4,6 mU/L, e anticorpos antitireoperoxidase (aTPO), acima de 0,5 IU/ml, na população branca, quando comparada a população negra (HOLLOWELL *et al.*, 2002).

As causas do HSC não se diferem do hipotireoidismo clínico, sendo as doenças autoimunes, em especial a tireoidite de Hashimoto a mais recorrente (BRENTA *et al.*, 2013; SGARBI *et al.*, 2013). Clinicamente, a tireoidite autoimune é diagnosticada pela presença de anticorpos antitireoide, ou seja, quando os níveis de aTPO encontram-se elevados (WEETMAN *et al.*, 2004). O quadro 1 apresenta as principais causas do HSC:

Quadro 1. Causas do hipotireoidismo subclínico

- Tireoidite de Hashimoto.
- Ação reduzida dos hormônios tireoidianos nas células alvo.
- Tratamento do Hipertireoidismo com cirurgia, radiação, ou drogas atitireoidianas.
- Tireoidites: pós-parto, subaguda e silenciosa.
- Doenças inflamatórias ou congênitas.
- Radioterapia externa.
- Deficiências de iodo.
- Drogas que bloqueiam a secreção hormonal na tireoide (lítio, químicos bóciogênicos naturais e sintéticos, inibidores da tirosina-quinase e a interleucina-2.

Fonte: Adaptado de BRENTA *et al.*, 2013, SGARBI *et al.*, 2013.

Os sintomas de ansiedade e depressão podem estar presentes nas pacientes com HSC, entretanto essa informação ainda é controversa. Um estudo transversal demonstrou maior frequência de sintomas de depressão (44% vs. 21%; $p=0,011$) e de ansiedade (86% vs. 63,4%; $p=0,004$) em pessoas com HSC quando comparadas aos seus pares eutireoidianas. Nos pacientes com HSC foi observada associação positiva de sintomas de depressão e ansiedade com a pontuação no escore clínico e os níveis de TSH (TEIXEIRA *et al.*, 2006). Por outro lado, outro estudo transversal com 5.865 indivíduos idosos, desses 168 com HSC, não observou associação do HSC com depressão e ansiedade (ROBERTS *et al.*, 2006). Nesse estudo, os autores atribuíram o resultado, a baixa prevalência do HSC, de maneira que os achados não sejam de total representatividade para a população idosa.

O HSC frequentemente é diagnosticado a partir de exames de rotina ou durante investigação de queixas inespecíficas ou quando na presença de dislipidemia (REUTERS *et al.*, 2006). Levando em conta, que sinais e sintomas não

costumam ser evidentes na disfunção tireoidiana subclínica, sugere-se que a investigação laboratorial seja realizada nas seguintes situações: em mulheres acima de 35 anos, em pessoas com história prévia ou familiar de doença tireoidiana, indivíduos submetidos à cirurgia de tireoide, terapia prévia com iodo radioativo ou radiação externa no pescoço, na presença de diabetes tipo 1, história pessoal ou familiar de doença autoimune, síndrome de *Down* e Turner, tratamento com lítio ou amiodarona, depressão, dislipidemia e hiperprolactinemia (GARBER *et al.*, 2012; SGARBI *et al.*, 2013).

Assim, o indivíduo é diagnosticado com HSC quando o TSH estiver maior ou igual a 4,5 mU/L e T4L entre 0,70 e 1,48 ng/L (BIONDI e COOPER, 2008; SURKS *et al.*, 2004), excluindo outras causas, como: a elevação transitória de TSH a partir de ajustes recentes na dosagem de levotiroxina, hipotireoidismo clínico subtratado com levotiroxina, recuperação de tireoide subaguda, após administração de radioiodo para doença de Graves e outras causas como a elevação do TSH com o passar da idade, uso de TSH recombinante em pacientes operados para câncer da tireoide, insuficiência adrenal primária não tratada e mutações no receptor de TSH (SGARBI *et al.*, 2013).

Para evitar a variabilidade intraindividual, erros laboratoriais e descartar possíveis aumentos transitórios do TSH, sugere-se que seja feita a repetição do nível sérico de TSH e do T4L (ALMEIDA *et al.*, 2007). Tem sido proposto que, de 3 a 6 meses após a determinação inicial do TSH, segunda dosagem seja realizada para confirmar a disfunção tireoidiana (COOPER e BIONDI, 2012). Complementarmente, se confirmado o HSC, os anticorpos antitireoidianos devem ser solicitados (REUTERS *et al.*, 2006). Seguindo essa proposta, as possibilidades de se encontrar elevações transitórias do TSH são minimizadas (BRENTA *et al.*, 2013).

A progressão do HSC, ou seja, evolução para o quadro de hipotireoidismo clínico tem sido relatada como dependente dos níveis de TSH e/ou aTPO (IMAIZUMI *et al.*, 2011; ROSÁRIO *et al.*, 2009; WALSH *et al.*, 2010; TUNBRIDGE *et al.*, 1981). Estudo com a população japonesa demonstrou que a progressão para hipotireoidismo clínico, em seguimento de quatro anos, foi de 7% nos pacientes com HSC e 1,6% no grupo controle (IMAIZUMI *et al.*, 2011). No Brasil, Rosário *et al.* (2009) mostraram que, em pacientes com HSC, considerando 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 clínico (30,5% vs. 9,5%) comparados ao grupo sem alterações ultrassonográficas.

Outro estudo demonstrou que valores de TSH maiores que 8 mU/L na presença de aTPO, a insuficiência tiroideana clínica poderá ocorrer na proporção de 7% ao ano. Já no caso de valores de TSH maiores que 14 mU/L, essa evolução passou para 20% ao ano, e chegou a 80% quando associaram indivíduos com mais de 65 anos de idade e TSH acima de 20 mU/L (TUNBRIDGE *et al.*, 1981). Tal achado foi comprovado em estudo recente, onde também foi feita a relação de elevados níveis de TSH na presença de aTPO, como facilitadores para o desenvolvimento do hipotireoidismo clínico (WALSH *et al.*, 2010).

A conduta medicamentosa para o HSC, segundo recente consenso nacional, propõe que sejam considerados idade, comorbidades associadas, risco de evolução para o hipotireoidismo clínico, risco cardiovascular e sintomas de hipotireoidismo clínico (SGARBI *et al.*, 2013). Nesse sentido, estudos surgiram demonstrando a importância clínica dessa disfunção, e buscaram identificar se o tratamento com levotiroxina seria benéfico para tais pacientes. Alguns desses estudos mostraram que o tratamento com levotiroxina pode ser benéfico para o paciente (SIGAL *et al.*,

2011; ILIC *et al.*, 2013, MUTLU *et al.*, 2013), por outro lado, estudos não encontraram benefícios do tratamento com levotiroxina em pacientes com HSC (AKSOY *et al.*, 2013; PARLE *et al.*, 2010; PRATS *et al.*, 2009). Sendo assim, os resultados para essa população ainda são conflitantes, precisando de cautela para definir se o tratamento medicamentoso é benéfico para todos os indivíduos.

Por muito tempo o HSC foi considerado apenas como uma alteração laboratorial, pois ainda não haviam sido demonstradas manifestações clínicas, como no hipotireoidismo clínico. Entretanto, estudos recentes tem buscado investigar alterações psiquiátricas, cognitivas, metabólicas e cardiovasculares nesses pacientes (TEIXEIRA *et al.*, 2006; ROBERTS *et al.*, 2006; CABRAL *et al.*, 2009a; TADDEI *et al.*, 2006). Apesar de, na maioria dos casos, não provocar sintomas, alterações mínimas na função da tireoide podem influenciar diretamente a fisiologia do sistema cardiovascular (WALSH *et al.*, 2005; RONDONDI *et al.*, 2005). De fato, em recente meta-análise foi observado que pacientes com HSC, possuindo concentração sérica de TSH entre 7,0 a 9,9 mU/L, apresentaram risco para eventos coronarianos de 17% e para morte por doenças cardiovasculares de 42% (RONDONDI *et al.*, 2010), porém não há evidência contundente sobre esses resultados, sendo necessárias novas investigações na área.

1.3 Sistema cardiovascular no hipotireoidismo subclínico

O entendimento da função cardiovascular e de suas possíveis alterações no HSC é de grande relevância para a compreensão da fisiopatologia e quando o tratamento para o HSC deve ser indicado, já que dados de vários estudos sobre a doença cardíaca coronária em indivíduos com HSC são conflitantes e atualmente ainda não se pode afirmar relação de causa e efeito entre HSC e mortalidade (MONZANI *et al.*, 2006 e VOLZKE *et al.*, 2007).

Ainda é controverso se o HSC afeta a pressão arterial clínica, estudos nesse sentido tem buscado fazer relação entre os níveis de TSH e pressão arterial. Ferreira *et al.* (2010), estudando indivíduos normotensos com HSC não encontrou diferença nas pressões sistólica e diastólica ambulatoriais quando comparado ao grupo eutiroidiano (113 ± 16 vs. 116 ± 13 mmHg; $p > 0,05$ e 70 ± 10 vs. 74 ± 8 mmHg; $p > 0,05$). E, após período de 24 horas de monitorização dessas variáveis, também não foram encontradas diferenças. Porém, quando feita correlação apenas no grupo HSC, foi observado que os níveis séricos de TSH estavam positivamente correlacionados com os valores médios da pressão arterial diastólica durante o dia ($r: 0,498$; $p=0,002$) e à noite ($r: 0,322$; $p=0,032$). Houve correlação positiva entre os dados médios de 24h da pressão arterial diastólica e os níveis séricos de TSH nos pacientes com HSC ($r: 0,477$; $p=0,004$). Portanto, os autores sugerem que a progressão de HSC para níveis mais elevados de TSH pode aumentar o risco cardiovascular por meio do aumento da pressão arterial diastólica (FERREIRA *et al.*, 2010).

Já Luboshitzky *et al.* (2002) encontraram maiores níveis de pressão arterial diastólica em população de 57 mulheres com HSC, quando comparadas a 34

controles (82 ± 12 vs. 75 ± 10 mmHg; $p=0,01$), não sendo observada diferenças significativas nos valores da pressão arterial sistólica. Nesse estudo, a análise individual revelou que o HSC em mulheres de meia idade está associado com hipertensão e hipertrigliceridemia. Isto pode aumentar o risco de aterosclerose acelerada e doença das artérias coronárias em alguns pacientes (LUBOSHITZKY *et al.*, 2002).

Em um estudo transversal chinês com 6.583 indivíduos, a pressão arterial sistólica e a pressão arterial diastólica não foram significativamente diferentes entre os grupos de pacientes com HSC e controle, mesmo após ajuste para idade, sexo, IMC e tabagismo. No entanto, foi demonstrado no grupo HSC que nível de TSH entre 4,51 e 10,00 mIU/l é fator de risco independente para aumento da pressão arterial sistólica ($p=0,028$) (DUAN *et al.*, 2009).

Outro estudo, com total de 60 indivíduos, também verificou que os níveis de pressão arterial sistólica (130 ± 15 vs. 125 ± 7 mmHg; $p=0,097$) e diastólica (81 ± 9 vs. 81 ± 4 mmHg; $p=0,908$) foram semelhantes no HSC e no controle (Sunita *et al.*, 2013), porém não foi realizada nenhuma relação com o nível de TSH. Oner *et al.* (2011) observaram que a pressão arterial sistólica foi significativamente maior no grupo HSC quando comparado ao controle (116 ± 7 vs. 113 ± 8 mmHg, $p=0,013$). E, recente metanálise conclui que o HSC está associado com pequeno aumento da pressão arterial sistólica, e que a diferença de idade entre os grupos HSC e eutiroidianas pode ser um grande contribuidor para a diferença na pressão arterial (YE *et al.*, 2013).

A frequência cardíaca no HSC não está alterada na maior parte dos estudos. Sunita *et al.* (2013) avaliando a frequência cardíaca no repouso não encontrou diferenças entre os grupos HSC e eutiroidiano (83 ± 8 vs. 84 ± 6 bpm; $p=0,565$).

Maor *et al.* (2013) também não encontraram diferenças entre os grupos HSC e controle (75 ± 13 vs. 77 ± 15 bpm; $p=0,09$). E, Biondi *et al.* (2009) apresentou dados de frequência cardíaca similares entre as mulheres com HSC e controles (77 ± 10 vs. 79 ± 6 bpm; $p=0,63$). No entanto, apenas um estudo apresentou diminuição da frequência cardíaca nos indivíduos com HSC quando comparado ao grupo controle (71 ± 6 vs. 74 ± 9 bpm; $p=0,04$) (BAYCAN *et al.*, 2007).

Estando esses achados indicando que a frequência cardíaca de repouso em indivíduos com HSC está normalizada, podemos inferir que as funções dos hormônios tireoidianos, especialmente o T3, que atua diretamente no coração, e afeta o consumo de oxigênio tecidual, o volume de sangue, a contratilidade cardíaca e a frequência cardíaca (COELHO *et al.*, 2011), estão preservadas nos indivíduos com HSC.

Considerando diversas populações, uma das possíveis explicações para o risco aumentado de morbimortalidade de origem cardiovascular é a piora na função vascular (BACON *et al.*, 2011; RAZVI *et al.*, 2007) e consequente aumento na resistência vascular. Realmente, em pacientes com insuficiência cardíaca, estágio final das doenças cardiovasculares, foi demonstrada associação inversa entre fluxo sanguíneo muscular, medido pela técnica de pletismografia de oclusão venosa, e mortalidade cardiovascular (MUNHOZ *et al.*, 2009). No entanto, diferentes autores propõem que este risco aumentado não se aplica em todos os pacientes com HSC, principalmente quando o TSH é levemente elevado (4,5 a 9,9 mU/L) e não estão associados outros riscos cardiovasculares (RONDONDI *et al.*, 2010; CABRAL *et al.*, 2009a).

Parece ser consenso, que a população com HSC não apresenta prejuízo na função vascular no repouso (KILIC *et al.*, 2013; TÜREMEN *et al.*, 2011; XIANG *et al.*,

2009; ALMEIDA *et al.*, 2007; TADDEI *et al.*, 2006; CABRAL *et al.*, 2009a). Taddei *et al.* (2006) ao compararem 24 indivíduos com HSC ($36,4 \pm 11,7$ anos de idade) e 24 indivíduos saudáveis ($37,3 \pm 13,4$ anos de idade) observaram por meio da técnica de pletismografia de oclusão venosa, que o fluxo sanguíneo no repouso foi semelhante entre os grupos ($3,4 \pm 0,4$ ml/min vs. $3,4 \pm 0,4$ ml/min, respectivamente; $p > 0,05$). E, utilizando a técnica de ultrassonografia Xiang *et al.* (2009), também não observaram prejuízo no fluxo sanguíneo do antebraço no repouso, nas mulheres com HSC.

Embora no HSC pareça que a vasodilatação muscular está preservada no repouso, não existe consenso sobre a função vascular diante de alguns estímulos fisiológicos. Nesse sentido, a técnica de dilatação fluxo-mediada da artéria braquial tem sido bastante explorada, porém os resultados não são conclusivos, da mesma forma quando frente à infusão de alguns vasodilatadores (TADDEI *et al.*, 2006; KILIC *et al.*, 2013; CABRAL *et al.*, 2009a).

Lekakis *et al.* (1997) foram os primeiros a descrever relação negativa entre HSC e a vasodilatação dependente do endotélio, por meio da dilatação fluxo-mediada da artéria braquial. Posteriormente, a disfunção endotelial no HSC foi confirmada por outros estudos (TADDEI *et al.*, 2006; TÜREMEN *et al.*, 2011; ONER *et al.*, 2011; KILIC *et al.*, 2013). Taddei *et al.* (2006) quando compararam à resposta a infusão de acetilcolina intrabraquial, nos indivíduos com HSC em relação ao dia controle (solução salina), não observaram a esperada resposta vasodilatadora nos indivíduos com HSC quando avaliados pela técnica de pletismografia de oclusão venosa. Da mesma forma, Kilic *et al.* (2013) demonstraram que a dilatação fluxo-mediada da artéria braquial foi significativamente menor nos indivíduos com HSC quando comparados ao grupo controle ($11,5 \pm 4,9$ vs. $14,9 \pm 4,2$ %, respectivamente; $p = 0,006$). Um dos possíveis mecanismos que justificam esse

fenômeno é a menor biodisponibilidade do óxido nítrico pelas células endoteliais, principalmente frente a situações que dependam da maior produção desse agente vasodilatador (CABRAL *et al.*, 2009b).

Por outro lado, Cabral *et al.* (2009a) avaliando 21 mulheres com HSC e 21 mulheres controles, não observaram diferença na dilatação fluxo-mediada da artéria braquial avaliada por ultrassonografia (11,2 vs. 8,8%, respectivamente; $p>0,05$). Segundo os autores, o pequeno tamanho da amostra e o rigor nos critérios de inclusão para tornar a população mais homogênea foram algumas das possíveis justificativas para não se detectar diferenças nos parâmetros vasculares entre HSC e controles (Cabral *et al.*, 2009a). Türemen *et al.* (2011) observaram que a resposta da vasodilatação independente do endotélio, por meio da nitroglicerina sublingual, estava prejudicada nos indivíduos com HSC em relação aos controles ($15,70 \pm 4,80\%$ vs. $18,48 \pm 6,38\%$; $p<0,03$). Nesse estudo, os autores atribuem esses achados a presença de tireoidite autoimune, ao perfil lipídico e a hiperhomocisteinemia.

Entretanto, outros estudos não observaram prejuízo na vasodilatação independente do endotélio (TADDEI *et al.*, 2006; KILIC *et al.*, 2013). No estudo de Kilic *et al.* (2013) quando administrada nitroglicerina sublingual, a resposta vasodilatadora foi semelhante em ambos grupos ($0,43 \pm 0,05$ vs. $0,42 \pm 0,05$ cm; $p>0,05$). Ainda nesse estudo, os autores não encontraram alterações significativas quando avaliaram a espessura íntima-média da artéria carótida nos indivíduos com HSC, mesmo quando considerados apenas aqueles com mais de 35 anos de idade (KILIC *et al.*, 2013).

Diante dos dados apresentados sobre a pressão arterial, frequência cardíaca e função vascular no HSC, seria importante avaliar essas variáveis durante o

exercício físico, sabendo que durante essa manobra fisiológica uma nova demanda metabólica é exigida no organismo e alguns ajustes cardiovasculares são necessários.

1.4 Reflexo pressor do exercício físico

Durante o exercício físico, os ajustes cardiovasculares e hemodinâmicos são necessários para atender às demandas metabólicas do músculo esquelético ativo, por meio do aumento da frequência cardíaca, volume sistólico e pressão arterial a fim de aumentar o débito cardíaco e a pressão de perfusão, favorecendo maior redirecionamento do fluxo sanguíneo para a musculatura exercitada (KRIEGER *et al.*, 1998; IELLAMO *et al.*, 1999; DUNCKER e BACHE, 2008; MURPHY *et al.*, 2011; FU e LEVINE, 2013). Esses ajustes fisiológicos acontecem em parte pela resposta a diminuição da atividade nervosa parassimpática e aumento da atividade nervosa simpática, pelas eferências centrais e aferências periféricas, (IELLAMO *et al.*, 1999).

Já está bem estabelecido que a resposta antecipatória ao exercício físico é importante para preparar o organismo para uma nova ação. Para que isso ocorra, o comando central envia a região bulbar sinais com a finalidade de reduzir o tônus parassimpático e aumentar o tônus simpático (TSUCHIMOCHI *et al.*, 2009; WILLIAMSON, 2010). Essa resposta antecipatória é dependente da magnitude da futura ação, ou seja, o organismo se ajusta diferente para uma tarefa curta e uma tarefa longa, para evitar desperdício de energia (MCARDLE *et al.*, 2008; WILLIAMSON, 2010).

Com o início do exercício físico, o comando central segue estimulando a região bulbar, acarretando aumento da atividade nervosa simpática e diminuição da atividade nervosa parassimpática. Adicionalmente, com o estímulo mecânico da contração muscular, os receptores das fibras do grupo III, localizadas no interstício da musculatura esquelética e tendões são ativados. Assim, essas fibras enviam aferências até a região bulbar, passando a informar ao sistema nervoso central que está havendo deformações mecânicas no músculo esquelético. Dessa forma, a resposta da região bulbar é aumentar ainda mais a atividade nervosa simpática e diminuir a atividade nervosa parassimpática, sendo esse arco denominado de mecanorreflexo (IELLAMO, 2001; MURPHY *et al.*, 2011; BELLI *et al.*, 2011).

Com a continuação do exercício físico metabólitos como ácido láctico, adenosina, fosfato e cátions são produzidos na musculatura exercitada, e ativam as fibras aferentes do grupo IV, sensíveis a metabólitos. Tais fibras, localizadas próximas aos vasos sanguíneos e linfáticos, informam a região bulbar sobre a atividade metabólica muscular. Conseqüentemente, a região bulbar promoverá aumento do tônus simpático e diminuição do tônus parassimpático, sendo esse arco denominado de metaborreflexo (IELLAMO *et al.*, 1999; IELLAMO, 2001; MURPHY *et al.*, 2011; BELLI *et al.*, 2011).

O exercício físico promove redistribuição do aporte sanguíneo, principalmente para atender a musculatura exercitada, nesse sentido, o aporte sanguíneo para as regiões inativas é reduzido, devido à vasoconstrição causada pelo aumento da atividade simpática (STEWART *et al.*, 2007; BELLI *et al.*, 2011). Em contrapartida, na musculatura, a vasoconstrição esperada pelo aumento do tônus simpático é superada pelo acúmulo de metabólitos locais, que causam vasodilatação, facilitando

aumento do aporte sanguíneo para a musculatura ativa (STEWART *et al.*, 2007; MURPHY *et al.*, 2011; BELLI *et al.*, 2011).

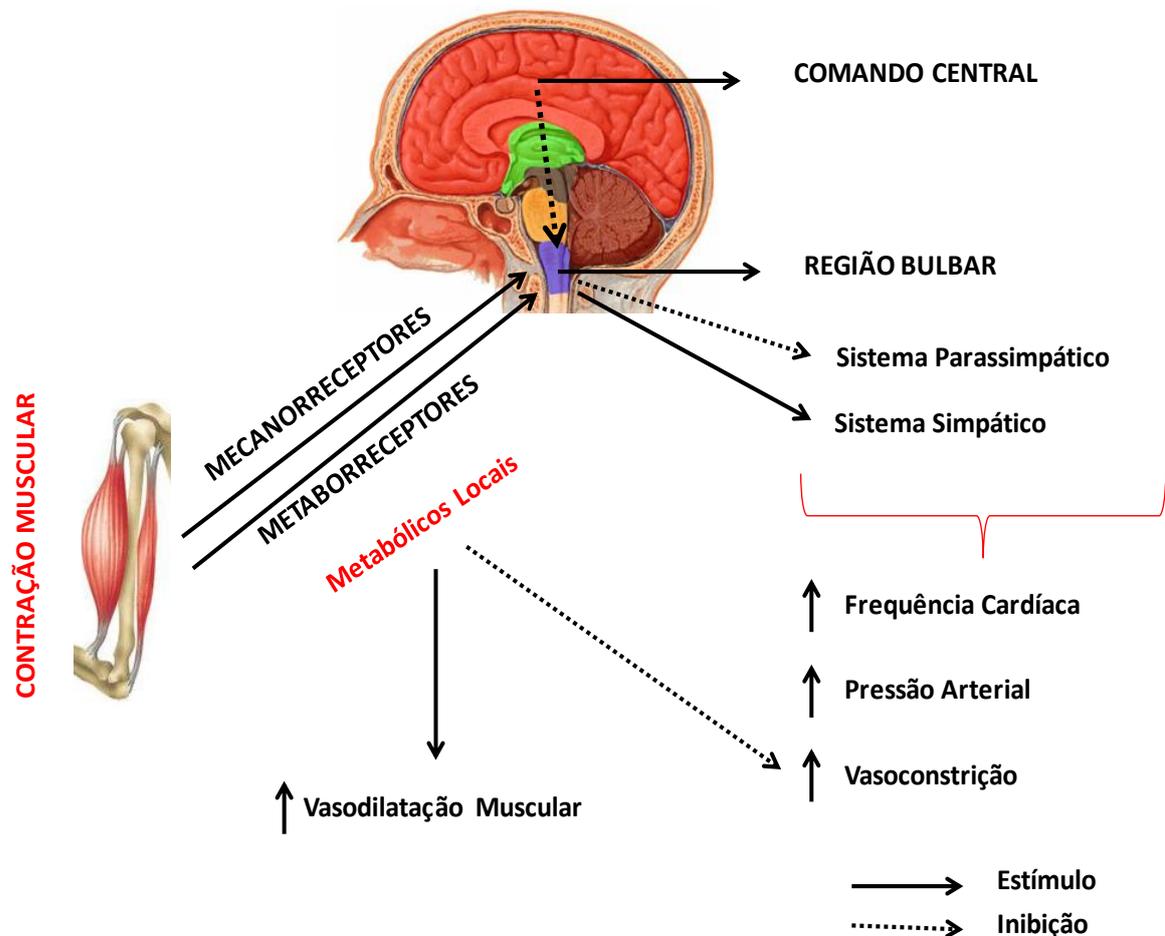


Figura 2. Mecanismos responsáveis pelos ajustes cardiovasculares induzidos pelo exercício físico. Durante o exercício físico, o comando central, os mecanorreceptores e metaborreceptores estimulam a região bulbar. Essa região promove modulações do sistema nervoso autônomo sobre o sistema cardiovascular, resultando em aumento da frequência cardíaca, pressão arterial e vasoconstrição. O aumento da produção de metabólitos locais gerados pelo exercício físico resulta em vasodilatação muscular.

Fonte: A autora (2014).

As doenças cardiovasculares, como insuficiência cardíaca e hipertensão arterial, são caracterizadas pela exacerbação da frequência cardíaca, pressão arterial e resistência vascular durante o exercício físico agudo (MURPHY *et al.*, 2011). Assim, o risco de ocorrência de isquemia miocárdica, infarto do miocárdio,

parada cardíaca e/ou acidente vascular cerebral durante ou imediatamente após o exercício físico está aumentado (MURPHY *et al.*, 2011).

Na população com HSC, estudos que demonstram as respostas cardiovasculares ao exercício físico, ainda não são conclusivos. Carracio *et al.* (2005), realizando exercício incremental em cicloergômetro, verificou nos pacientes com HSC aumento significativo da frequência cardíaca quando comparado ao grupo controle. Concluindo que, a função cardiovascular anormal contribuiu para a capacidade de trabalho reduzida nos pacientes HSC.

Outro estudo, utilizando-se de ergoespirometria em esteira, observou diminuição na amplitude de variação da pressão arterial sistólica entre o pico do exercício e o pré-teste nos pacientes com HSC, quando comparado ao grupo controle (34 e 52 mmHg, respectivamente; $p=0,05$). Demonstrando que, a diminuição da contratilidade do miocárdio, pode estar presente durante o exercício físico em pacientes com HSC (MAINENTI *et al.*, 2007). Entretanto, não foram observadas diferenças entre os grupos, em relação à frequência cardíaca e pressão arterial diastólica entre o pico do exercício e o pré-teste (MAINENTI *et al.*, 2007).

Akcakoyun *et al.* (2009), demonstraram que o exercício físico incremental em cicloergômetro aumentou, em ambos os grupos, a frequência cardíaca, pressão arterial sistólica e pressão arterial diastólica, quando comparado ao repouso. Entretanto, não foram observadas diferenças significativas nessas variáveis durante o exercício físico entre os grupos. Resultado semelhante em estudo do mesmo grupo, não observou diferenças significativas na frequência cardíaca, pressão arterial sistólica e pressão arterial diastólica no repouso e durante o exercício físico incremental em esteira entre os grupos HSC e controle (AKCAKOYUN *et al.*, 2010). Porém, a avaliação ecocardiográfica durante o exercício físico, apresentou disfunção

miocárdica nos pacientes com HSC (AKCAKOYUN *et al.*, 2009; AKCAKOYUN *et al.*, 2010).

Recente estudo, comparando o grupo HSC (TSH = $5,4 \pm 1,3$ mU/L, n=273 indivíduos) e o grupo controle (TSH = $1,8 \pm 0,8$ mU/L, n=3.456 indivíduos), não encontrou diferenças significativas no ponto máximo do exercício físico incremental, em relação à frequência cardíaca (158 ± 18 vs. 159 ± 17 bpm; $p=0,357$), pressão arterial sistólica (166 ± 24 vs. 165 ± 24 mmHg; $p=0,707$) e pressão arterial diastólica (77 ± 10 vs. 77 ± 10 mmHg; $p=0,831$) (MAOR *et al.*, 2013). Com esses achados, os autores sugeriram que o HSC não foi capaz de afetar a capacidade do exercício físico.

Outro estudo, também com exercício físico incremental, demonstrou que a frequência cardíaca aumentou significativamente no grupo HSC e controle durante o exercício físico em relação aos valores basais, porém a comparação entre os dois grupos mostrou que a frequência cardíaca de pacientes com HSC foi maior do que os controles no primeiro minuto do exercício. A pressão arterial sistólica aumentou significativamente no exercício físico em comparação aos valores basais, em ambos os grupos. Já a comparação entre os grupos demonstrou pressão arterial sistólica significativamente mais elevada no grupo controle, quando comparado ao grupo HSC (190 ± 17 vs. 170 ± 17 mmHg; $p=0,000$). Em relação à pressão arterial diastólica, durante o exercício, foi observado aumento significativo em relação aos valores basais. Mas não houve diferenças significativas entre os grupos (Sunita *et al.*, 2013). Nesse estudo, os autores concluem que existe uma variação da frequência cardíaca e pressão arterial sistólica nos pacientes com HSC, e que, portanto, esses parâmetros estudados são úteis para o diagnóstico precoce de doença arterial coronariana (SUNITA *et al.*, 2013).

Há claras evidências de que respostas exacerbadas da pressão arterial promovem importantes lesões vasculares como a ruptura da placa aterosclerótica, fato que resulta no evento isquêmico agudo do miocárdio e pior prognóstico (KRANTZ *et al.*, 2000; CHI, KLONER, 2003; MÖLLER *et al.*, 2005, MURPHY *et al.*, 2011). Entretanto, em pacientes com HSC, ainda não é totalmente conhecido o comportamento do reflexo pressor do exercício físico.

2 OBJETIVOS

Avaliar a integridade do reflexo pressor do exercício físico de mulheres com HSC.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 AMOSTRA

Pelo cálculo amostral baseado em artigo publicado anteriormente (TADDEI *et al.*, 2003), utilizando poder de 90% e erro α de 5%, foi constatado que deveriam ser recrutadas no mínimo 13 voluntárias em cada grupo para detectar diferença entre as médias de fluxo sanguíneo do antebraço de 0,5 ml/min/100ml e desvio padrão de 0,37 ml/min/100ml (Programa G-POWER 3.1.5). Dessa forma, foram selecionadas 18 mulheres com HSC (Grupo HSC), e adicionalmente 20 mulheres eutireoidianas (Grupo Controle), pareadas por idade e índice de massa corporal (IMC). As voluntárias foram recrutadas do Ambulatório de Endocrinologia do Hospital Maternidade Terezinha de Jesus (HMTJ) e do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora (HU-UFJF).

Para caracterização dos grupos, seguimos os seguintes critérios:

Critérios de inclusão

Para as mulheres com HSC

- Gênero Feminino;
- Faixa etária: 18 a 59 anos de idade;
- Duas dosagens (com intervalo mínimo de quatro semanas) de TSH acima do limite superior da normalidade para o conjunto diagnóstico utilizado;

- Ao menos uma das dosagens de TSH realizada no laboratório do HMTJ, considerando o limite superior da normalidade em 4,94 mU/L;
- Nível de T4L dentro da faixa da normalidade (0,70 a 1,48 ng/dL) e dosado no laboratório do HMTJ.

Para as mulheres eutiroidianas

- Gênero Feminino;
- 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, ambos dosados no laboratório do HMTJ.

Critérios de não inclusão

Para ambos os grupos

- Uso de drogas ou substâncias que interferem com a função tireoidiana (lítio, amiodarona, glicocorticoides, entre outras);
- Uso de levotiroxina;
- Hipertensão arterial;
- Diabetes melito;
- Obesidade;
- Gestantes;
- Exercício físico regular nos últimos 6 meses;
- Tabagismo.

Todas as voluntárias, após esclarecimento prévio e concordância, assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE – Anexo 1). O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora sob o parecer número 374/2011 (ANEXO A).

3.2 Medidas e procedimentos

3.2.1 Anamnese

Composta por informações sobre histórico médico e dados clínicos (Anexo 3).

3.2.2 Antropometria

Foi aferida a massa 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, obtida por meio do estadiômetro acoplado à balança Filizola, com precisão de 0,5 cm, estando à voluntária em posição ereta, braços estendidos ao longo do corpo, pés unidos e descalços (GABBAY *et al.*, 1996) (Figura 3 A). O IMC foi calculado a partir da relação da massa corporal pela estatura ao quadrado (kg/m^2) (JELLIFE, 1966).

Para as medidas da circunferência da cintura e do pescoço utilizamos fita métrica da marca Cardiomed[®], com precisão de 0,1cm, com a voluntária na 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 (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2000) (Figura 3 B) e a circunferência do pescoço no ponto médio da altura do pescoço (BEN-NOUN e LAOR, 2006) (Figura 3 C).

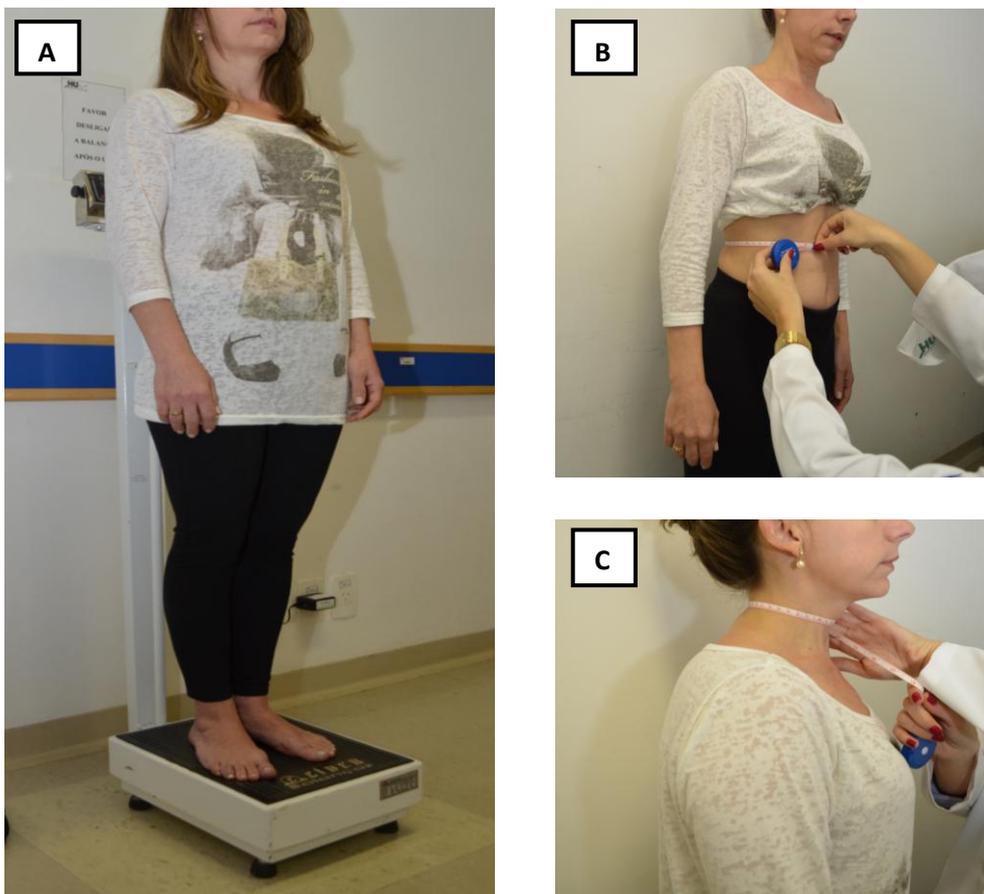


Figura 3. Avaliação antropométrica. Peso e estatura (A); Circunferência da cintura (B); Circunferência do pescoço(C).
Fonte: A autora (2014).

3.2.3 Avaliação laboratorial

Após jejum de 12 horas às voluntárias foram submetidas à coleta sanguínea para obtenção dos dados de glicemia, colesterol total, lipoproteína de baixa

densidade (LDL colesterol), lipoproteína de alta densidade (HDL colesterol), triglicérides, TSH, T4L e aTPO.

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 5,6 UI/mL.

As análises laboratoriais do colesterol total, HDL colesterol e triglicérides foram realizadas por meio de ensaio enzimático colorimétrico, utilizando o aparelho automático Labmax 240[®] e kit Labtest Diagnostic[®]. Os níveis de LDL foram calculados pela fórmula de Friedwald (1972), da seguinte forma: $LDL = CT - (HDL + TG/5)$. A análise laboratorial da glicose foi realizada por meio de ensaio enzimático colorimétrico, sendo os valores de referência entre 60 a 99 mg/dL.



Figura 4. Coleta sanguínea
Fonte: A autora (2014).

3.2.4 Nível de atividade física habitual

Foi avaliado pelo questionário de atividade física habitual de Baecke, validado para a população brasileira (FLORINDO *et al.*, 2003) (Anexo 4). Tal questionário é um recordatório dos últimos 12 meses, com 16 questões que abordam três magnitudes como, atividades físicas ocupacionais (questões 1 a 8), exercícios físicos praticados no tempo de lazer (questões 9 a 12) e atividades físicas durante o tempo de lazer e atividades de locomoção, excluindo exercícios físicos (questões 13 a 16). O escore total do nível de atividade física é composto pelo somatório das três magnitudes. A pontuação no teste varia de 3 a 14,75 pontos.

3.2.5 Inventário Beck de ansiedade

Instrumento para avaliar os níveis de ansiedade, foi desenvolvido por Beck *et al.* (1988) e teve sua versão em português validada por Cunha *et al.* (2001). A escala consiste de 21 itens auto-avaliativos que descrevem os sintomas comuns nos quadros de ansiedade, como dormência ou formigamento; sensação de calor; tremores nas pernas; incapaz de relaxar; medo que aconteça o pior; atordoado ou tonto; palpitação ou aceleração do coração; sem equilíbrio; aterrorizado; nervoso; sensação de sufocação; tremores nas mãos; trêmulo; medo de perder o controle; dificuldade de respirar; medo de morrer; assustado; indigestão ou desconforto no abdômen; sensação de desmaio; rosto afogueado; suor (não devido ao calor). O voluntário deve responder as questões tomando como base a última semana que passou, dentro de uma escala que varia de 0 (não a todas) e 3 (severamente). A soma dos itens resultam em um escore que pode variar entre 0 e 63 pontos, sendo os escores indicativos para ansiedade divididos em: grau mínimo de ansiedade (0-

7), ansiedade leve (8-15), ansiedade moderada (16-25), ansiedade severa (26-63) (CUNHA *et al.*, 2001) (ANEXO 5).

3.2.6 Inventário Beck de depressão

Instrumento para avaliar o estado de depressão, foi desenvolvido por Beck *et al.* (1961) e teve sua versão em português validada por Cunha *et al.* (2001). A escala tem caráter de auto-avaliação e a escala original é composta por 21 itens, que avaliam sintomas e atitudes que variam entre 0-3 pontos, sendo 0 a ausência de sintomas depressivos e 3 a presença dos sintomas mais intensos. Os itens do inventário têm, por finalidade, avaliar tais sintomas e atitudes: tristeza, pessimismo, sensação de fracasso, falta de satisfação, sentimento de culpa, sentimento de punição, autodepreciação, auto-acusações, ideias suicidas, crises de choro/pranto, irritabilidade, retração social, indecisão, distorção da imagem corporal, inibição para o trabalho, distúrbio do sono, fadigabilidade, perda de apetite, perda de peso, preocupação somática e diminuição da libido. A classificação dos escores indicativos para a depressão são: normal (0-9), leve (10-15), leve a moderada (16-19), moderada a severa (20-29), severa (30-63) (CUNHA *et al.*, 2001) (Anexo 6).

3.2.7 Pressão arterial

3.2.7.1 Método auscultatório

A medida clínica da pressão arterial foi 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 foram adotadas para identificação das pressões arteriais sistólica e diastólica (SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO, 2010).

3.2.7.2 Método oscilométrico

A pressão arterial não invasiva foi aferida, durante o protocolo de exercício físico, de forma automática, minuto a minuto, por meio do monitor multiparamétrico DIXTAL, modelo 2023[®], em que o manguito foi posicionado na perna direita da voluntária (TROMBETTA, *et al.*, 2005; RONDON *et al.*, 2006; FREITAS *et al.*, 2012) (Figura 5).



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

3.2.8 Frequência cardíaca

A frequência cardíaca foi registrada continuamente, durante o protocolo de exercício físico, por meio do monitor multiparamétrico DIXITAL, modelo 2023[®], utilizando-se cinco eletrodos cutâneos, posicionados de acordo com a derivação padrão fornecida pelo cabo de cinco vias do monitor (Figura 6).

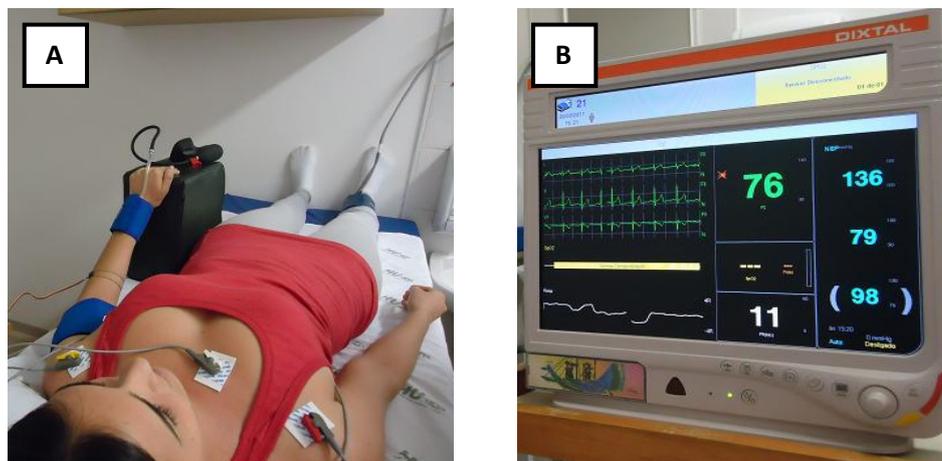


Figura 6. Registro da frequência cardíaca. Eletrodos cutâneos (A); Monitor DIXITAL, modelo 2023[®] (B).
Fonte: A autora (2014).

3.2.9 Fluxo sanguíneo do antebraço

O fluxo sanguíneo do antebraço foi avaliado pela técnica de pletismografia de oclusão venosa (Hokanson[®]) (Figura 7). O voluntário foi posicionado em decúbito dorsal com o braço não dominante elevado acima do nível do coração, garantindo adequada drenagem venosa. Um tubo silástico preenchido por mercúrio, conectado ao transdutor de baixa pressão e ao pletismógrafo, foi colocado ao redor do antebraço, a 5 cm de distância da articulação úmero-radial. Um manguito foi posicionado ao redor do punho e outro na parte superior do braço da voluntária.

O manguito posicionado no punho foi inflado até um nível de pressão supra sistólica (200 mmHg) antes de iniciarem as medidas e mantido insuflado durante todo o procedimento. Em períodos de 15 segundos, o manguito posicionado no braço foi inflado em nível de pressão supra venosa (60 mmHg) pelo período de 7 a 8 segundos e, em seguida, foi desinsuflado rapidamente e mantido pelo mesmo tempo. Esse procedimento totalizou 4 ciclos por minuto. O aumento da tensão no tubo silástico refletiu o aumento de volume do antebraço e, conseqüentemente, o aumento no fluxo sanguíneo do antebraço, avaliado em ml/min/100ml.

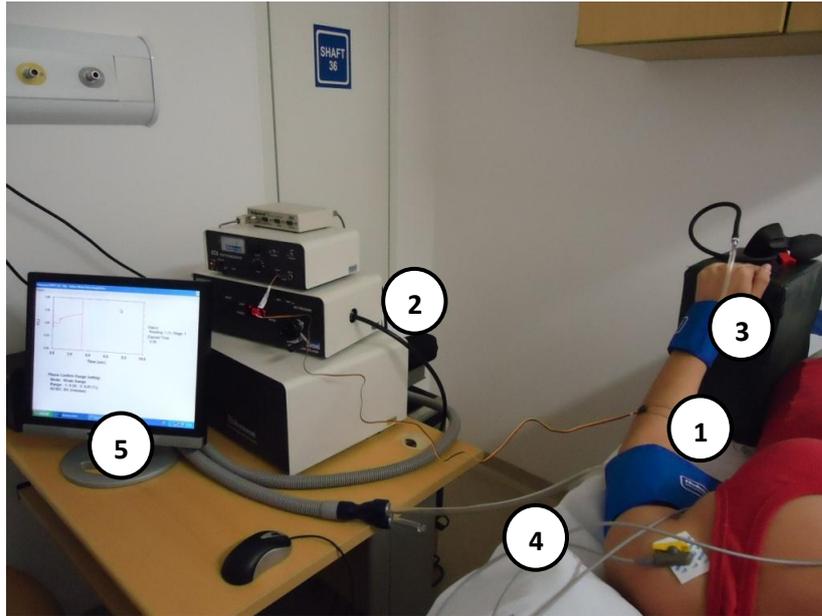


Figura 7. Método de pletismografia de oclusão venosa.

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 do antebraço (5).

Fonte: A autora (2014).

O sinal da onda de fluxo sanguíneo do antebraço foi adquirido em tempo real em um computador pelo programa *Invasive Vascular Program 3* (Figura 8). Para minimizar possível limitação na interpretação dos resultados, corrigimos o fluxo sanguíneo do antebraço pela pressão de perfusão, obtendo a condutância vascular. A condutância vascular do antebraço foi calculada como fluxo sanguíneo do antebraço dividido pela pressão arterial média multiplicado por 100 e reportada em unidades (TROMBETTA *et al.*, 2005; RONDON *et al.*, 2006; FREITAS *et al.*, 2012).

A

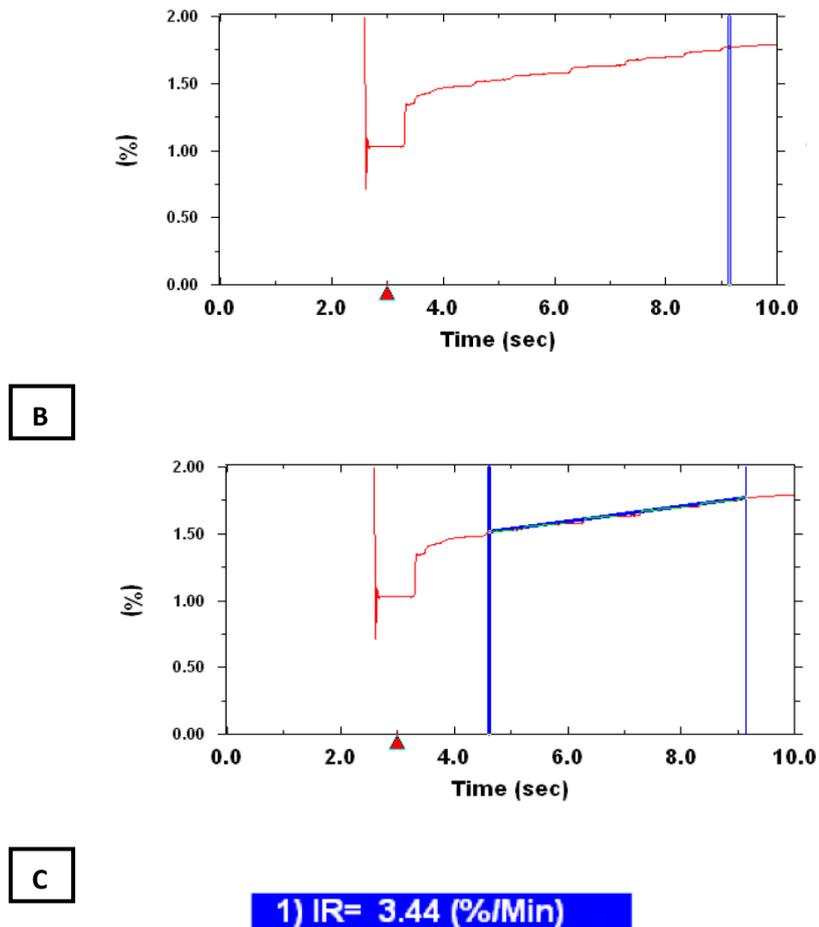


Figura 8. Registro do fluxo sanguíneo do antebraço.

Sinal da onda de fluxo sanguíneo do antebraço (A); Reta traçada sobre os picos de onda de fluxo (B); Valor da inclinação da reta, que representa o valor do fluxo sanguíneo, expresso em %/min (C). IR=inclinação da reta.

Fonte: A autora (2014).

3.2.10 Protocolo de exercício físico passivo

Essa manobra teve como objetivo determinar as respostas hemodinâmicas durante a ativação isolada dos mecanorreceptores musculares. A frequência cardíaca, pressão arterial minuto a minuto e o fluxo sanguíneo do antebraço foram

registrados simultaneamente durante 3 minutos de repouso seguidos de 3 minutos de exercício físico passivo. O exercício físico passivo foi realizado no braço dominante da voluntária, sendo o punho flexionado e estendido passivamente em frequência de 1 flexão a cada 2 segundos (PARK, CAMPESE, MIDDLEKAUFF, 2008; FREITAS *et al.*, 2012).

3.2.11 Protocolo de exercício isométrico de preensão de mão

Foi realizado com dinamômetro de preensão de mão, modelo JAMAR[®] (Figura 9). Inicialmente, foram realizadas três tentativas de contração voluntária

máxima do braço dominante. A força de contração voluntária máxima foi determinada pela média aritmética das três tentativas.

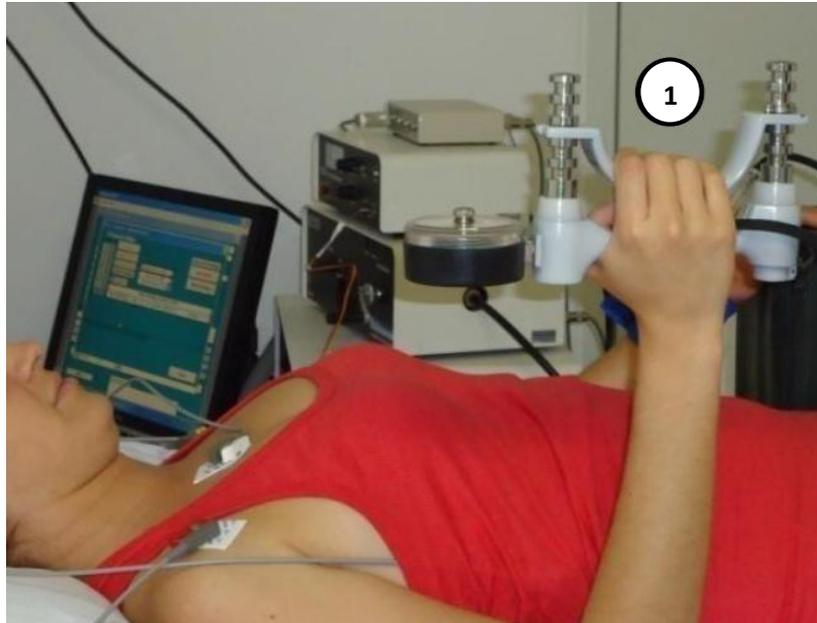


Figura 9. Exercício físico isométrico de apreensão de mão. Dinamômetro (1).
Fonte: A autora (2014).

3.2.11.1 Exercício físico isométrico de leve intensidade

Essa manobra teve como objetivo determinar as respostas hemodinâmicas durante a ativação do comando central e dos mecanorreceptores musculares. A frequência cardíaca, a pressão arterial minuto a minuto e o fluxo sanguíneo do antebraço foram registrados simultaneamente durante 3 minutos de repouso seguidos de 3 minutos de exercício físico isométrico, realizado com intensidade de 10% calculada a partir da força de contração voluntária máxima (RONDON *et al.*, 2006; FREITAS *et al.*, 2012).

3.2.11.2 Exercício físico isométrico de moderada intensidade

Essa manobra teve como objetivo determinar a magnitude das respostas hemodinâmicas durante a ativação do comando central, mecanorreceptores e metaborreceptores musculares. A frequência cardíaca, a pressão arterial minuto a minuto e o fluxo sanguíneo do antebraço foram registrados simultaneamente durante 3 minutos de repouso seguidos de 3 minutos de exercício físico isométrico, realizado com intensidade de 30% calculada a partir da força de contração voluntária máxima (PARK, CAMPESE, MIDDLEKAUFF, 2008; FREITAS *et al.*, 2012).

3.2.12 Oclusão circulatória pós-exercício físico de moderada intensidade

Essa manobra teve como objetivo manter no antebraço, os metabólitos gerados pelo exercício físico e assim, determinar as respostas hemodinâmicas durante a ativação dos metaborreceptores musculares. Para isso, dez segundos antes do término do exercício físico isométrico a 30% da força de contração voluntária máxima, foi realizada a oclusão circulatória do antebraço por um manguito posicionado no braço e inflado à pressão supra sistólica (200 mmHg) e mantido insuflado durante 2 minutos (PARK, CAMPESE, MIDDLEKAUFF, 2008; FREITAS *et al.*, 2012).

3.2.13 Protocolo experimental

A pesquisa foi realizada ao longo de três dias não consecutivos (Figura 10), separados por no mínimo 48 horas. Na primeira visita, após contato telefônico

prévio, a voluntária compareceu ao HMTJ, e foi esclarecida sobre a pesquisa, após concordância, assinou o TCLE. Realizamos a anamnese e a antropometria e ao final, agendamos com a mesma o dia e horário para realização da coleta sanguínea.

No segundo dia, no laboratório do HMTJ, após jejum de 12 horas, foi realizada a coleta sanguínea e aplicação do questionário de nível de atividade física habitual.

No terceiro dia, a voluntária compareceu ao Laboratório de Avaliação Física do HU-UFJF, durante o período da manhã, e respondeu ao Inventário de ansiedade e depressão. Após 10 minutos de repouso na posição supina, foram aferidas as variáveis hemodinâmicas no repouso. O protocolo de exercício físico passivo foi realizado. Em seguida, a força de contração voluntária máxima foi determinada. Após 10 minutos de intervalo, o exercício físico isométrico de preensão de mão de leve e moderada intensidade foram então aplicados com intervalos de 10 minutos entre eles, sendo registrada simultaneamente a pressão arterial minuto a minuto, a frequência cardíaca e o fluxo sanguíneo do antebraço. Para a realização de todo o 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 24 horas que antecederam os experimentos.

1° Dia



2° Dia

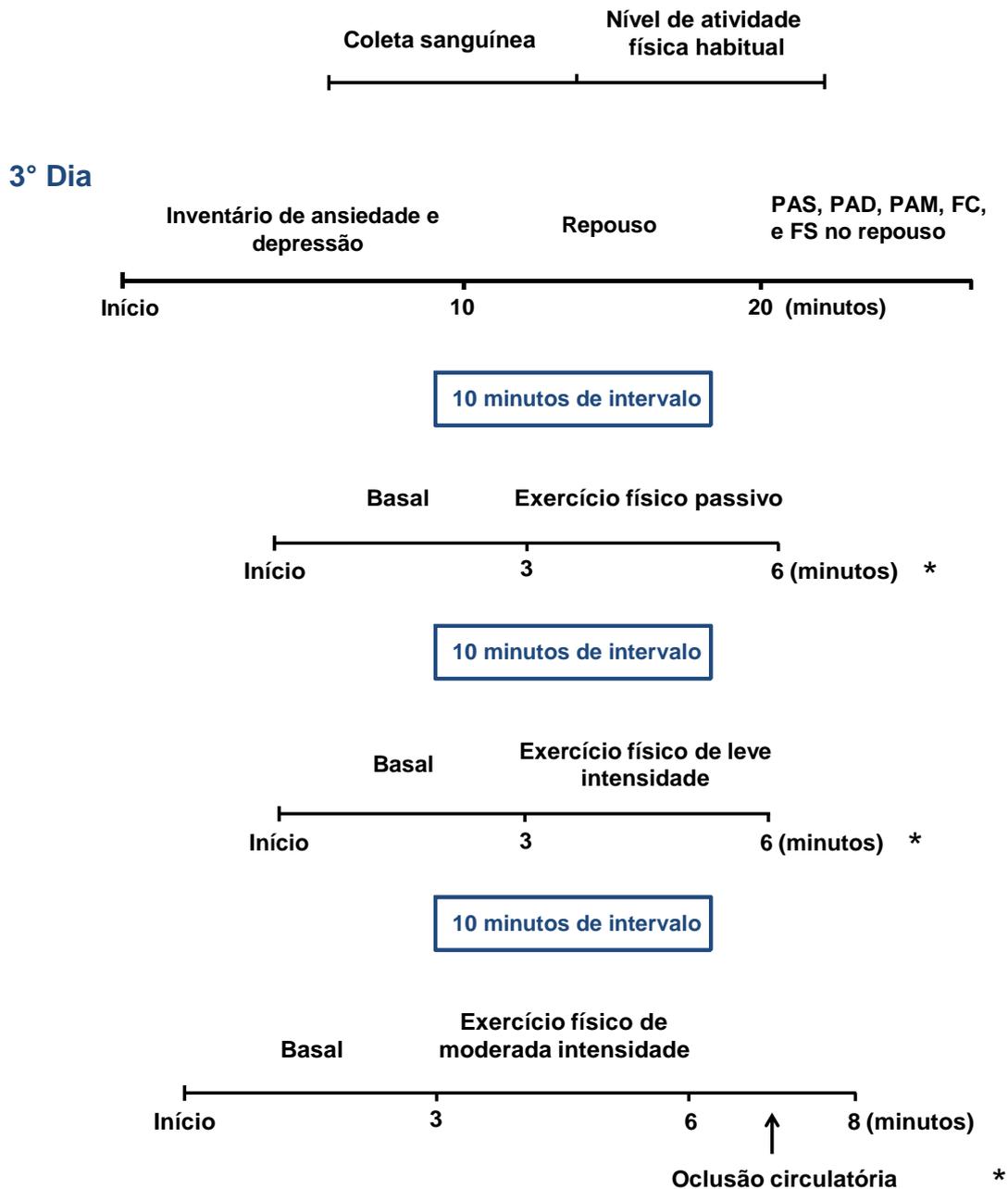


Figura 10. Esquema temporal do protocolo experimental. PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica; PAM = pressão arterial média; FC = frequência cardíaca e FS = fluxo sanguíneo do antebraço. * = Durante todos os protocolos foram medidos pressão arterial, frequência cardíaca e fluxo sanguíneo do antebraço.

Fonte: A autora (2014).

3.3 Análise estatística

Os dados são apresentados como valor médio \pm desvio padrão do valor médio. A normalidade dos dados foi verificada pelo teste de Shapiro-Wilk. Para testar as possíveis diferenças entre as características basais dos grupos HSC e Controle, foi utilizado o Teste *t* de *Student* para amostras independentes. A análise de variância de dois fatores para medidas repetidas (ANOVA *two-way*) foi utilizada para testar as possíveis diferenças entre os grupos durante os protocolos de exercício físico. Em caso de diferença significativa, foi utilizado o *post hoc* de Scheffe.

O teste Exato de Fisher foi utilizado para analisar a possível diferença nos níveis de ansiedade e depressão entre os grupos. Para todos os testes estatísticos foi considerada diferença significativa quando $p \leq 0,05$ e utilizado o programa STATISTICA versão 5.0 (Statsoft, USA).

4 RESULTADOS

4.1 Características basais

Características demográficas, antropométricas, laboratoriais no repouso dos grupos HSC e Controle são apresentadas na Tabela 1. Os grupos foram semelhantes para a idade, massa corporal, estatura, IMC, circunferência da cintura, circunferência do pescoço, estado de menopausa e nível de atividade física. Como esperado, o grupo HSC apresentou níveis de TSH e aTPO significativamente maiores quando comparados aos níveis do grupo Controle. O T4L, colesterol total, LDL colesterol, HDL colesterol e triglicérides foram semelhantes entre os grupos. Apesar de dentro da faixa de normalidade, a glicose no grupo HSC foi significativamente maior quando comparada ao Controle.

Tabela 1. Características demográficas, antropométricas, laboratoriais no repouso dos grupos HSC e Controle.

| | Grupo HSC (n=18) | Grupo Controle (n=20) | p |
|--------------------------------|----------------------------|---------------------------------|----------|
| Idade (anos) | 37 ± 11 | 38 ± 11 | 0,907 |
| Massa corporal (kg) | 68 ± 15 | 64 ± 11 | 0,328 |
| Estatura (m) | 1,61 ± 0,1 | 1,62 ± 0,1 | 0,662 |
| IMC (kg/m ²) | 26 ± 5 | 24 ± 4 | 0,221 |
| Circunferência da Cintura (cm) | 81 ± 12 | 77 ± 9 | 0,213 |
| Circunferência do Pescoço (cm) | 34 ± 2 | 33 ± 2 | 0,405 |
| Estado de Menopausa (n; %) | 3/17 | 4/20 | 0,875 |
| Nível de Atividade Física | 6,93 ± 0,81 | 7,66 ± 1,14 | 0,063 |
| TSH (μUI/mL) | 7,82 ± 3,20 | 2,22 ± 0,92 | <0,001 |
| T4L (ng/dL) | 0,99 ± 0,15 | 1,03 ± 0,11 | 0,302 |
| aTPO (UI/ml) | 293,05 ± 388,60 | 0,35 ± 0,37 | 0,001 |
| Colesterol total (mg/dL) | 208 ± 43 | 202 ± 39 | 0,675 |
| LDL colesterol (mg/dL) | 131 ± 34 | 127 ± 35 | 0,773 |
| HDL colesterol (mg/dL) | 52 ± 12 | 54 ± 13 | 0,608 |
| Triglicérides (mg/dL) | 136 ± 83 | 109 ± 62 | 0,271 |
| Glicose (mg/dL) | 89 ± 9 | 82 ± 8 | 0,025 |

Resultados apresentados como valor médio ± desvio padrão. HSC = hipotireoidismo subclínico; IMC = índice de massa corporal; TSH = hormônio tireoestimulante; T4L = tiroxina livre; aTPO = anticorpo antiperoxidase tiroideana; LDL = proteína de baixa intensidade; HDL = proteína de alta intensidade.

Quanto à avaliação dos níveis de ansiedade, 11 pacientes do grupo HSC e 16 do grupo Controle apresentaram escore compatível com grau mínimo de ansiedade ou ansiedade leve. Resultado semelhante foi encontrado nos níveis de depressão, 16 pacientes do grupo HSC e 17 do grupo Controle apresentaram escore compatível a normal ou leve. Não houve diferença significativa nos níveis de ansiedade e depressão entre os grupos (Tabela 2).

Tabela 2. Distribuição por faixa de escore de ansiedade e depressão nos grupos HSC e Controle

| | Grupo HSC (n=18) | Grupo Controle (n=20) |
|--------------------|---------------------|--------------------------|
| Ansiedade* | | |
| 0 a 7 pontos | 9 (50%) | 12 (60%) |
| 8 a 15 pontos | 2 (11,1%) | 4 (20%) |
| 16 a 25 pontos | 3 (16,7%) | 1 (5%) |
| 26 a 63 pontos | 4 (22,2%) | 3 (15%) |
| Depressão** | | |
| 0 a 9 pontos | 15 (83,3%) | 12 (60%) |
| 10 a 18 pontos | 1 (5,6%) | 5 (25%) |
| 19 a 29 pontos | 0 (0%) | 2 (10%) |
| 30 a 63 pontos | 2 (11,1%) | 1 (5%) |

* $p=0,552$; ** $p=0,178$; teste exato de Fisher (as faixas de escore foram agrupadas em 2 categorias. Para ansiedade, 0 a 15 pontos e 16 a 63 pontos; para depressão, 0 a 18 pontos e 19 a 63 pontos).

Os grupos HSC e Controle foram semelhantes, durante o repouso, para as variáveis de pressão arterial sistólica clínica, pressão arterial diastólica clínica, pressão arterial média clínica, frequência cardíaca, fluxo sanguíneo do antebraço e condutância vascular do antebraço (Figuras 11, 12, 13, 14, 15 e 16 respectivamente).

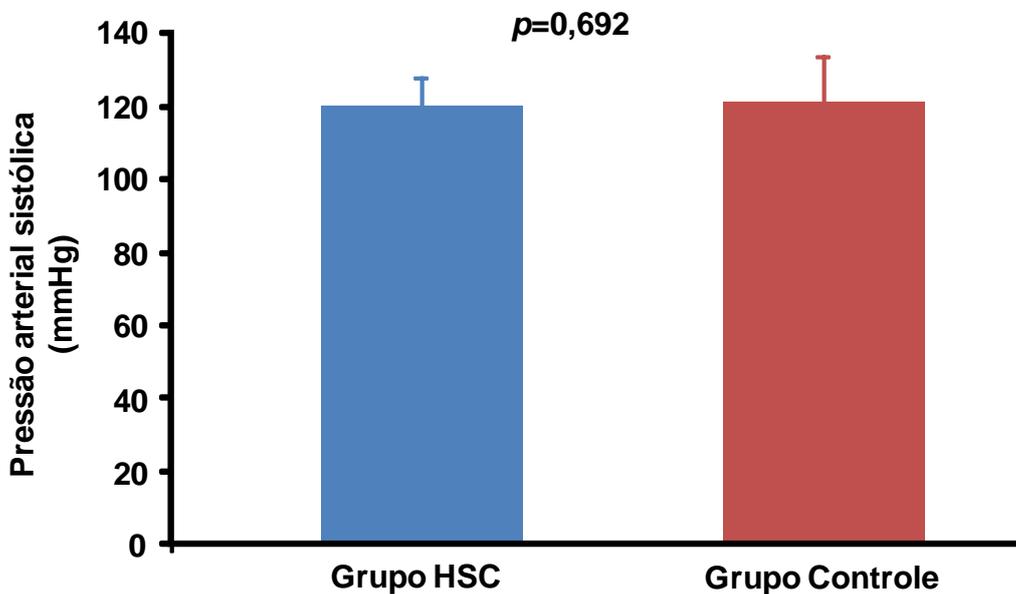


Figura 11. Pressão arterial sistólica clínica de repouso entre os grupos HSC e Controle.

Fonte: A autora (2014).

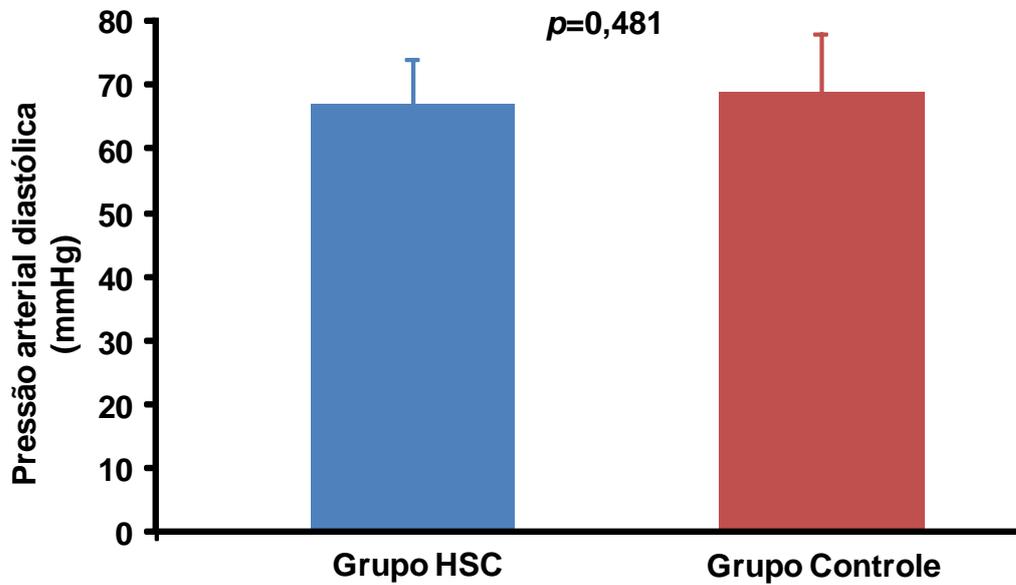


Figura 12. Pressão arterial diastólica clínica de repouso entre os grupos HSC e Controle.

Fonte: A autora (2014).

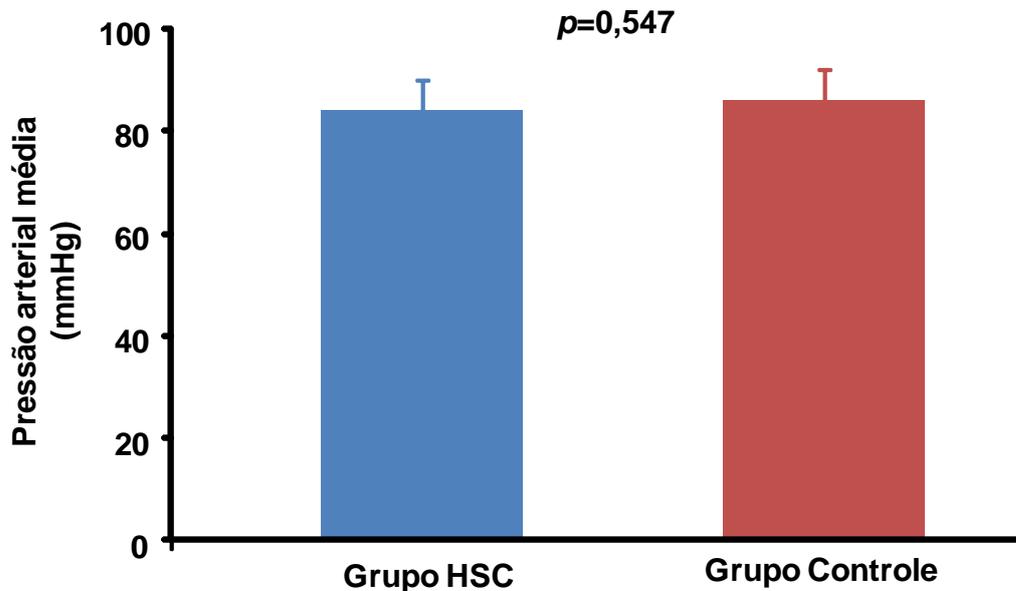


Figura 13. Pressão arterial média clínica de repouso entre os grupos HSC e Controle.

Fonte: A autora (2014).

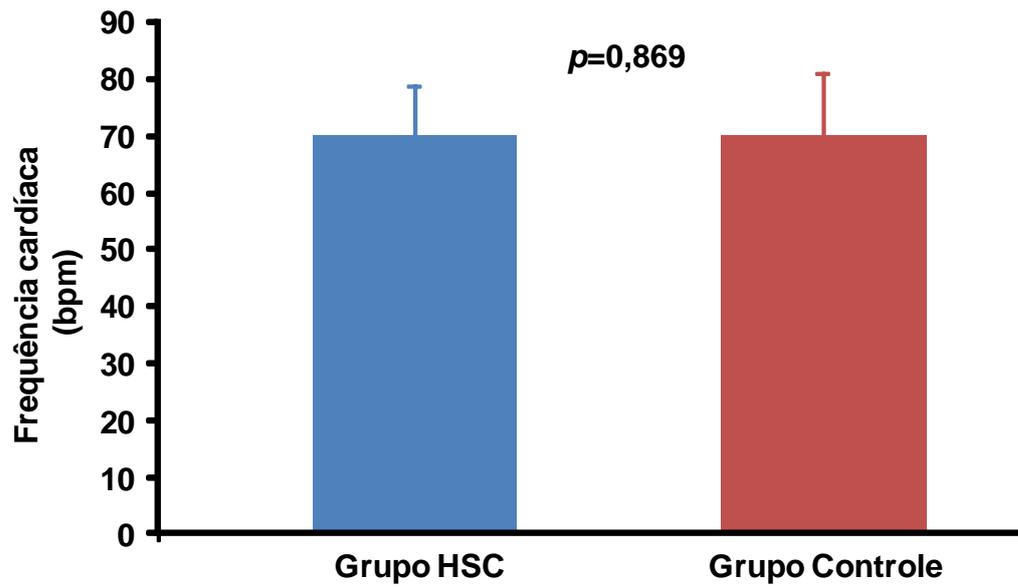


Figura 14. Frequência cardíaca de repouso entre os grupos HSC e Controle.
Fonte: A autora (2014).

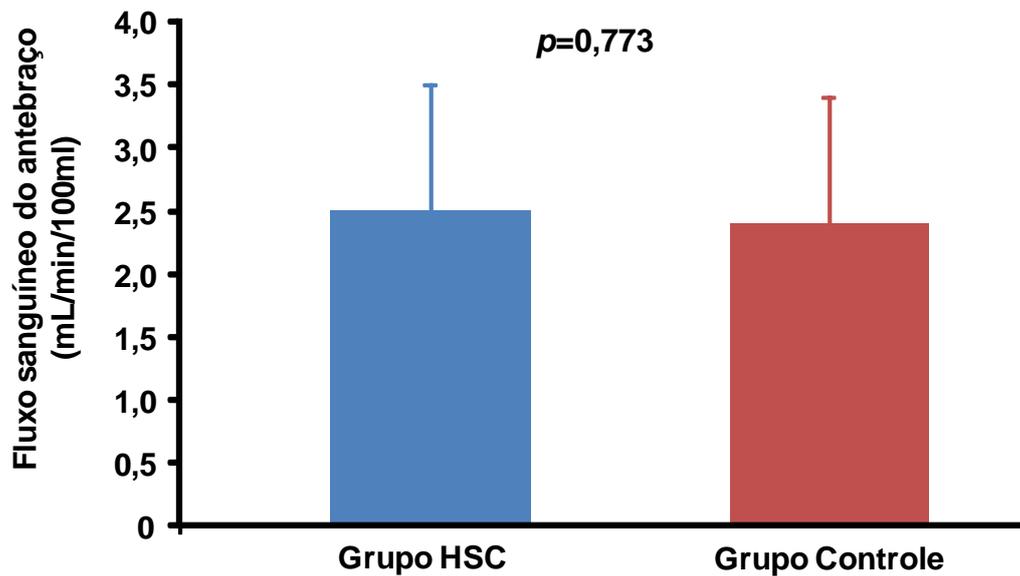


Figura 15. Fluxo sanguíneo do antebraço de repouso entre os grupos HSC e Controle.
Fonte: A autora (2014).

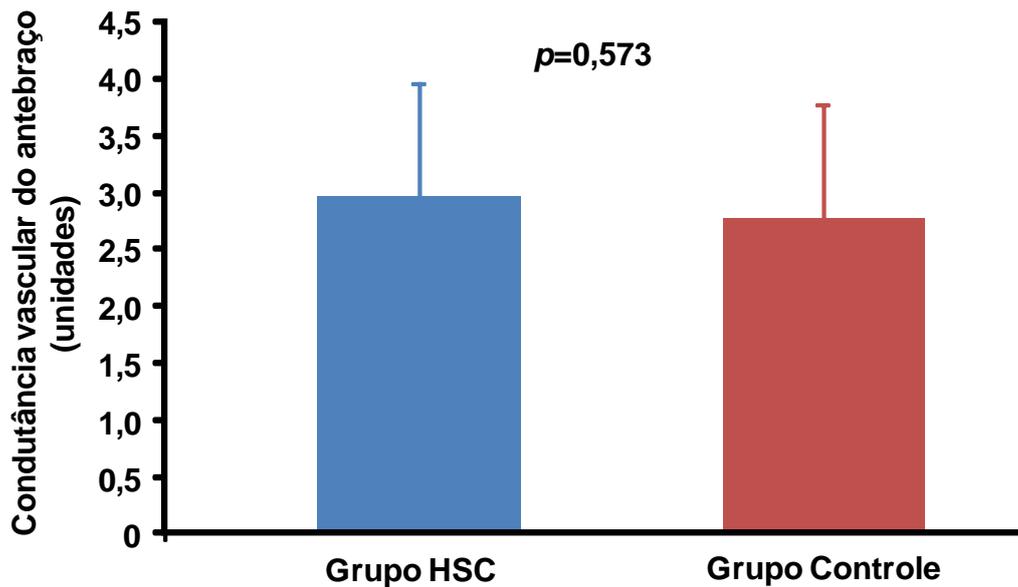


Figura 16. Condutância vascular do antebraço de repouso entre os grupos HSC e Controle.

Fonte: A autora (2014).

4.2 Exercício físico passivo

Ativação dos mecanorreceptores

Durante o exercício físico passivo, os valores de pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica e pressão arterial média diminuíram significativamente (efeito tempo: $p < 0,001$, $p < 0,001$ e $p < 0,001$, respectivamente) e similarmente (efeito interação: $p = 0,316$, $p = 0,610$ e $p = 0,469$, respectivamente) em ambos os grupos, HSC e Controle. Ainda para essas variáveis, em condições basais e durante o exercício físico passivo não foram verificadas diferenças significativas entre os grupos (efeito grupo: $p = 0,686$, $p = 0,587$ e $p = 0,586$, respectivamente) (Tabela 3). A frequência cardíaca não apresentou modificação significativa ao longo do protocolo de exercício físico passivo (efeito tempo: $p > 0,05$), comportou-se similarmente (efeito

interação: $p=0,802$) e não foram verificadas diferenças entre os grupos (efeito grupo: $p=0,409$) (Tabela 3).

Tabela 3. Pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica, pressão arterial média e frequência cardíaca durante o exercício físico passivo

| | Basal | 1 min | 2 min | 3 min |
|-------------------|----------|------------|------------|------------|
| PAS (mmHg) | | | | |
| Grupo HSC | 128 ± 10 | 123 ± 9 * | 123 ± 9 * | 123 ± 10 * |
| Grupo Controle | 125 ± 13 | 123 ± 14 * | 121 ± 14 * | 122 ± 13 * |
| PAD (mmHg) | | | | |
| Grupo HSC | 67 ± 6 | 65 ± 6 * | 65 ± 6 * | 65 ± 6 * |
| Grupo Controle | 66 ± 8 | 63 ± 9 * | 64 ± 8 * | 64 ± 8 * |
| PAM (mmHg) | | | | |
| Grupo HSC | 87 ± 7 | 85 ± 7 * | 85 ± 7 * | 84 ± 7 * |
| Grupo Controle | 85 ± 10 | 83 ± 10 * | 83 ± 10 * | 83 ± 9 * |
| FC (bpm) | | | | |
| Grupo HSC | 68 ± 8 | 67 ± 8 | 68 ± 9 | 69 ± 10 |
| Grupo Controle | 66 ± 11 | 64 ± 10 | 65 ± 10 | 66 ± 11 |

Resultados apresentados como valor médio ± desvio padrão.

HSC = hipotireoidismo subclínico. * = Diferença significativa em relação ao Basal ($p<0,05$).

Fonte: A autora (2014).

O fluxo sanguíneo do antebraço e a condutância vascular do antebraço não apresentaram modificações ao longo do protocolo de exercício físico passivo em ambos os grupos, HSC e Controle (efeito tempo: $p=0,278$ e $p=0,072$, respectivamente), comportaram-se similarmente (efeito interação: $p=0,208$ e $p=0,230$, respectivamente) e não foram verificadas diferenças entre os grupos (efeito grupo: $p=0,943$ e $p=0,887$) (Figuras 17 e 18).

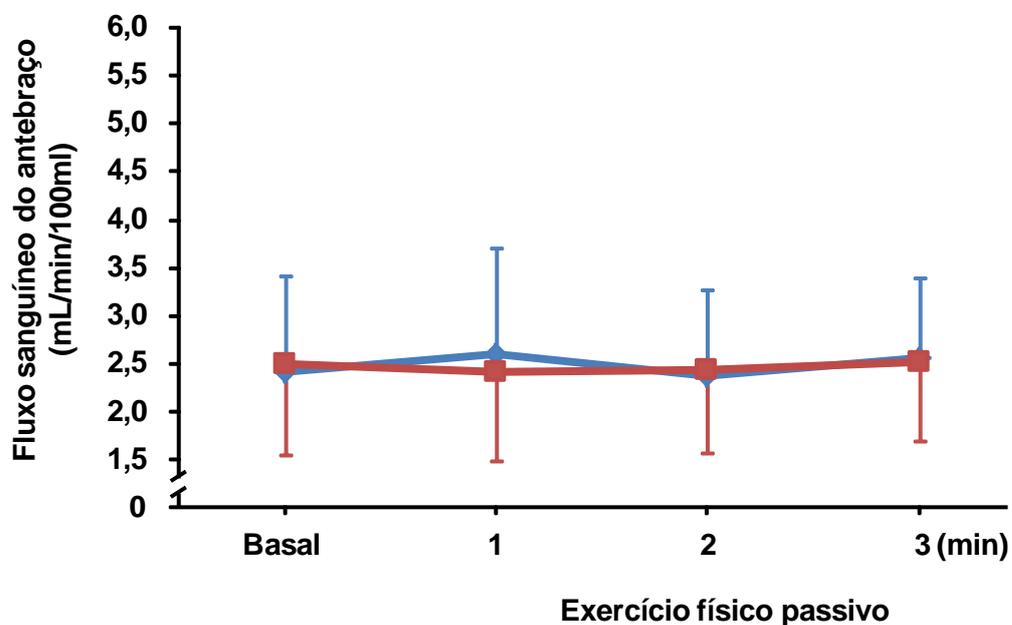


Figura 17. Fluxo sanguíneo do antebraço durante o exercício físico passivo.
Fonte: A autora (2014).

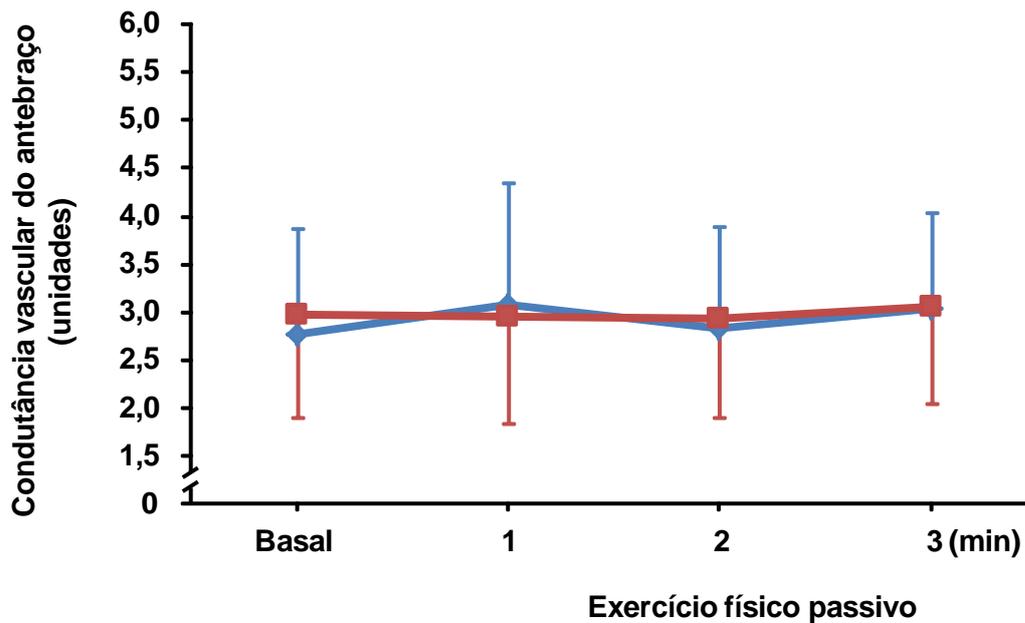


Figura 18. Condutância vascular do antebraço durante o exercício físico passivo. Fonte: A autora (2014).

4.3 Exercício físico isométrico de leve intensidade

Ativação do comando central e mecanorreceptores

Durante o exercício físico isométrico de leve intensidade, os valores da pressão arterial sistólica não apresentaram modificações (efeito tempo: $p=0,653$) e demonstrou comportamento similar (efeito interação: $p=0,209$) em ambos os grupos, HSC e Controle. Para essa variável não foram verificadas diferenças entre os grupos (efeito grupo: $p=0,925$) (Tabela 4). A pressão arterial diastólica foi significativamente diferente entre os grupos HSC e Controle (efeito interação: $p=0,045$). Enquanto o grupo HSC não apresentou mudanças significativas, o grupo Controle aumentou significativamente a pressão arterial diastólica durante o terceiro minuto do exercício

físico de leve intensidade em relação ao valor basal (Tabela 4). Os valores da pressão arterial média aumentaram significativamente (efeito tempo: $p=0,020$) e similarmente (efeito interação: $p=0,092$) em ambos os grupos, HSC e Controle. Ainda para essa variável, em condições basais e durante o exercício físico de leve intensidade não foram verificadas diferenças significativas entre os grupos (efeito grupo: $p=0,817$) (Tabela 4).

Em ambos os grupos, a frequência cardíaca durante o protocolo de exercício físico isométrico de leve intensidade, aumentou significativamente (efeito tempo: $p<0,001$), e similarmente (efeito interação: $p=0,113$) em ambos os grupos, HSC e Controle. Entretanto, não foram observadas diferenças entre os grupos (efeito grupo: $p=0,944$) (Tabela 4).

Tabela 4. Pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica, pressão arterial média e frequência cardíaca durante o exercício físico de leve intensidade

| | Basal | 1 min | 2 min | 3 min |
|-------------------|----------|----------|-----------|-----------|
| PAS (mmHg) | | | | |
| Grupo HSC | 129 ± 9 | 128 ± 10 | 128 ± 10 | 129 ± 12 |
| Grupo Controle | 128 ± 13 | 127 ± 15 | 129 ± 14 | 127 ± 14 |
| PAD (mmHg) | | | | |
| Grupo HSC | 69 ± 6 | 70 ± 6 | 69 ± 6 | 70 ± 7 |
| Grupo Controle | 67 ± 8 | 68 ± 9 | 69 ± 9 | 70 ± 8 * |
| PAM (mmHg) | | | | |
| Grupo HSC | 89 ± 6 | 89 ± 7 | 89 ± 7 | 89 ± 8 * |
| Grupo Controle | 87 ± 9 | 88 ± 11 | 89 ± 11 | 89 ± 10 * |
| FC (bpm) | | | | |
| Grupo HSC | 66 ± 7 | 66 ± 7 | 67 ± 7 * | 68 ± 8 * |
| Grupo Controle | 65 ± 10 | 65 ± 9 | 67 ± 11 * | 70 ± 10 * |

Resultados apresentados como valor médio ± desvio padrão.

HSC = hipotireoidismo subclínico. * = Diferença significativa em relação ao Basal ($p<0,05$).

Fonte: A autora (2014)

O fluxo sanguíneo do antebraço e a condutância vascular do antebraço aumentaram significativamente (efeito tempo: $p < 0,001$ e $p < 0,001$, respectivamente), e similarmente (efeito interação: $p = 0,154$ e $p = 0,187$, respectivamente) em ambos os grupos, HSC e Controle. Ainda para essas variáveis, em condições basais e durante o exercício físico isométrico de leve intensidade não foram verificadas diferenças significativas entre os grupos (efeito grupo: $p = 0,500$ e $p = 0,396$, respectivamente) (Figuras 19 e 20).

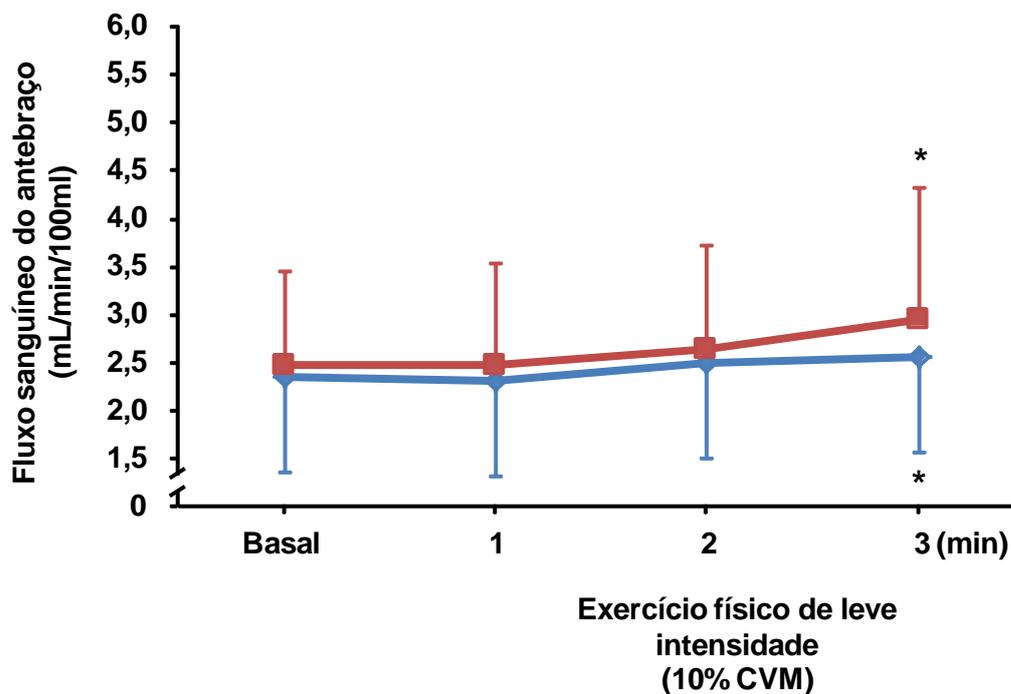


Figura 19. Fluxo sanguíneo do antebraço durante o exercício físico de leve intensidade. CVM = contração voluntária máxima. * = Diferença significativa em relação ao Basal ($p < 0,05$).

Fonte: A autora (2014).

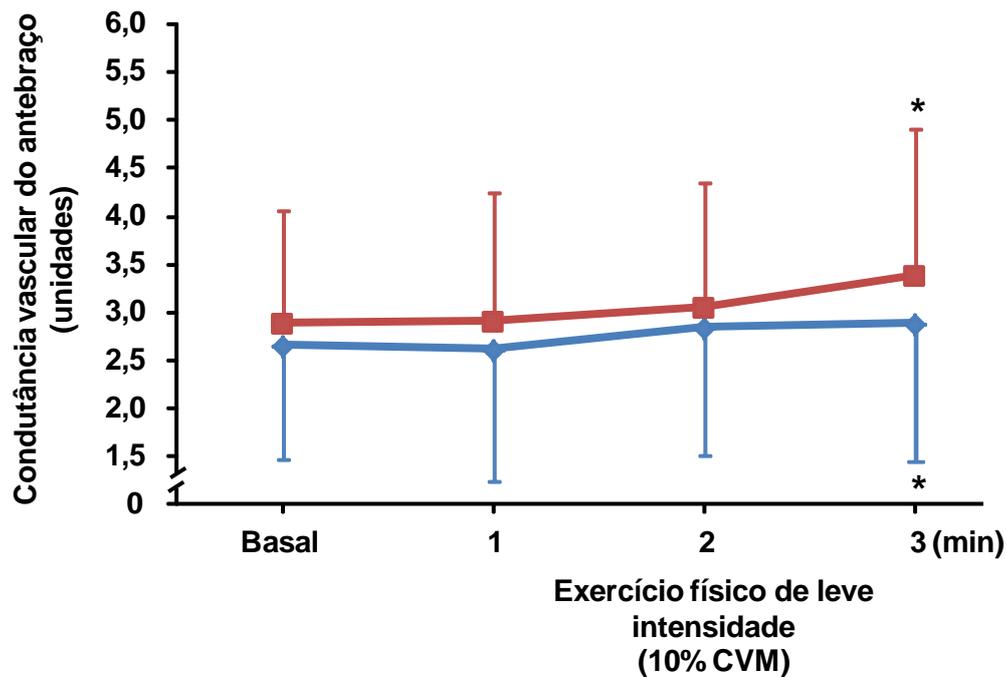


Figura 20. Condutância vascular do antebraço durante o exercício físico de leve intensidade. CVM = contração voluntária máxima. * = Diferença significativa em relação ao Basal ($p < 0,05$).

Fonte: A autora (2014).

4.4 Exercício físico isométrico de moderada intensidade

Ativação do comando central, mecanorreceptores e metaborreceptores

Durante o exercício físico isométrico de moderada intensidade os valores de pressão arterial sistólica, diastólica e média aumentaram significativamente (efeito tempo: $p < 0,001$, $p < 0,001$ e $p < 0,001$, respectivamente) e similarmente (efeito interação: $p = 0,555$, $p = 0,903$ e $p = 0,757$, respectivamente) em ambos os grupos, HSC e Controle. Entretanto, em condições basais e durante o exercício físico de moderada intensidade não foram verificadas diferenças significativas entre os grupos (efeito grupo: $p = 0,832$, $p = 0,558$ e $p = 0,669$, respectivamente) (Tabela 5).

A frequência cardíaca, apesar de ser semelhante no basal ($p = 0,869$), apresentou comportamento significativamente diferente entre os grupos HSC e

Controle durante o protocolo de exercício físico isométrico de moderada intensidade (efeito interação: $p=0,013$). Porém, ambos os grupos apresentaram aumento significativo da frequência cardíaca em relação aos valores basais (Tabela 5).

As variáveis fluxo sanguíneo do antebraço e condutância vascular do antebraço aumentaram significativamente (efeito tempo: $p<0,001$ e $p=0,018$, respectivamente), e similarmente (efeito interação: $p=0,379$ e $p=0,757$, respectivamente) em ambos os grupos, HSC e Controle. Adicionalmente, não foram verificadas diferenças significativas no fluxo sanguíneo do antebraço e condutância vascular do antebraço entre os grupos (efeito grupo: $p=0,556$ e $p=0,498$, respectivamente) (Figuras 21 e 22).

Tabela 5. Pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica, pressão arterial média e frequência cardíaca durante o exercício físico de moderada intensidade

| | Basal | 1 min | 2 min | 3 min |
|-------------------|----------|-----------|------------|------------|
| PAS (mmHg) | | | | |
| Grupo HSC | 131 ± 11 | 131 ± 12 | 139 ± 14 * | 144 ± 17 * |
| Grupo Controle | 129 ± 12 | 129 ± 14 | 139 ± 16 * | 145 ± 16 * |
| PAD (mmHg) | | | | |
| Grupo HSC | 70 ± 7 | 74 ± 8 * | 78 ± 10 * | 82 ± 11 * |
| Grupo Controle | 68 ± 8 | 71 ± 10 * | 76 ± 10 * | 81 ± 10 * |
| PAM (mmHg) | | | | |
| Grupo HSC | 90 ± 8 | 93 ± 9 * | 98 ± 11 * | 103 ± 13 * |
| Grupo Controle | 88 ± 9 | 91 ± 11 * | 97 ± 11 * | 102 ± 11 * |
| FC (bpm) | | | | |
| Grupo HSC | 66 ± 9 | 69 ± 10 | 73 ± 11 * | 72 ± 12 * |
| Grupo Controle | 65 ± 10 | 69 ± 10 | 73 ± 10 * | 76 ± 13 * |

Resultados apresentados como valor médio ± desvio padrão.

HSC = hipotireoidismo subclínico. * = Diferença significativa em relação ao Basal ($p<0,05$).

Fonte: A autora (2014).

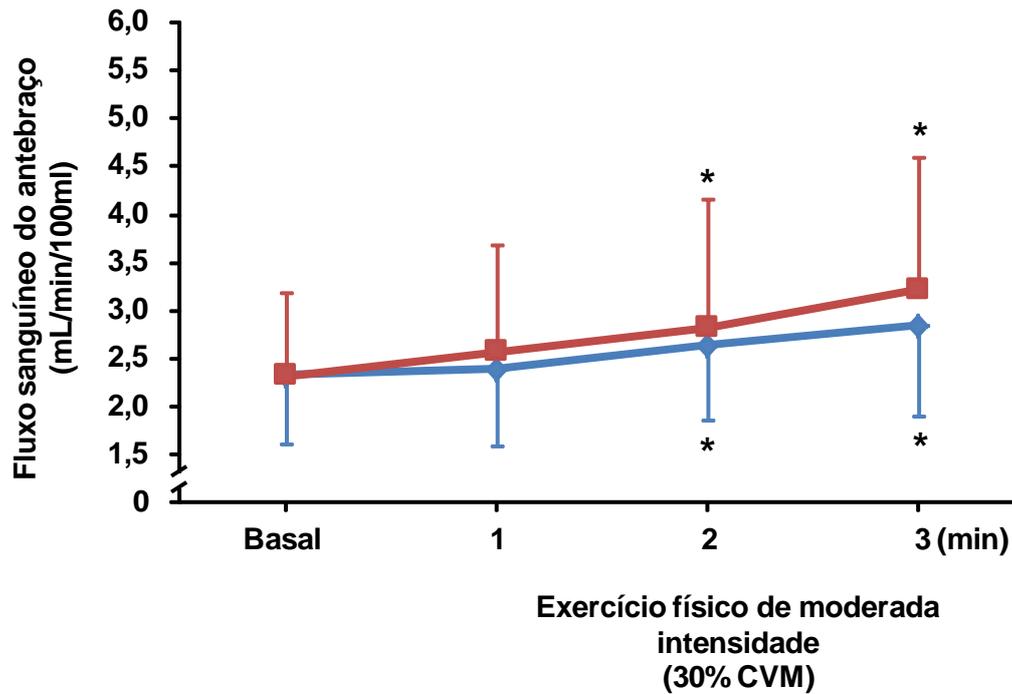


Figura 21. Fluxo sanguíneo do antebraço durante o exercício físico de moderada intensidade. CVM = contração voluntária máxima. * = Diferença significativa em relação Basal ($p < 0,05$).
Fonte: A autora (2014).

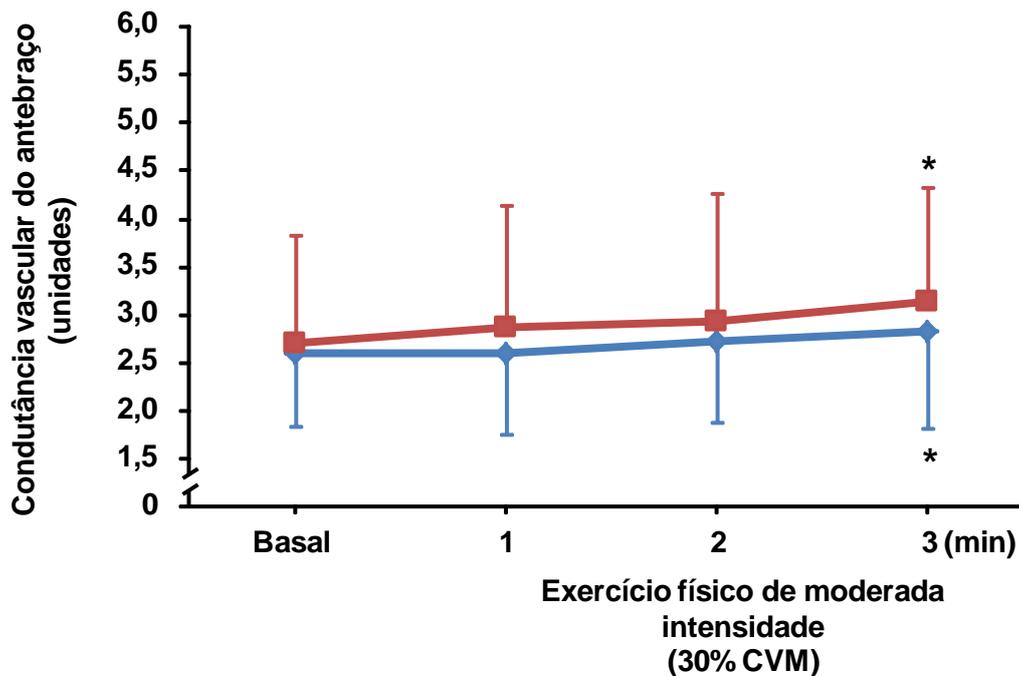


Figura 22. Condutância vascular do antebraço durante o exercício físico de moderada intensidade. CVM = contração voluntária máxima. * = Diferença significativa em relação ao Basal ($p < 0,05$).

Fonte: A autora (2014).

4.5 Oclusão circulatória pós-exercício físico isométrico de moderada intensidade

Ativação do metaborreflexo

Durante a oclusão circulatória a pressão arterial sistólica, diastólica e média aumentaram significativamente (efeito tempo: $p=0,001$, $p < 0,001$ e $p < 0,001$, respectivamente) e similarmente (efeito interação: $p=0,265$, $p=0,742$ e $p=0,891$, respectivamente), em ambos os grupos, HSC e Controle. Adicionalmente, não foram verificadas diferenças significativas entre os grupos (efeito grupo: $p= 0,746$, $p=0,730$ e $p=0,684$, respectivamente) (Tabela 6).

Tabela 6. Pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica e pressão arterial média durante oclusão circulatória pós-exercício físico de moderada intensidade

| | Basal | 1 min | 2 min |
|-------------------|----------|------------|------------|
| PAS (mmHg) | | | |
| Grupo HSC | 131 ± 11 | 134 ± 14 * | 135 ± 16 * |
| Grupo Controle | 129 ± 12 | 135 ± 15 * | 132 ± 13 * |
| PAD (mmHg) | | | |
| Grupo HSC | 70 ± 7 | 72 ± 9 | 74 ± 9 * |
| Grupo Controle | 68 ± 8 | 71 ± 8 | 74 ± 14 * |
| PAM (mmHg) | | | |
| Grupo HSC | 90 ± 8 | 93 ± 10 * | 94 ± 11 * |
| Grupo Controle | 88 ± 9 | 92 ± 10 * | 93 ± 12 * |

Resultados apresentados como valor médio ± desvio padrão.

HSC = hipotireoidismo subclínico. * = Diferença significativa em relação ao Basal ($p < 0,05$).

Fonte: A autora (2014).

5 DISCUSSÃO

O principal achado deste estudo foi que as pacientes com HSC, relativamente jovens e sem fatores de risco cardiovasculares adicionais, apresentaram integridade do reflexo pressor do exercício físico de diferentes intensidades.

5.1 Comportamento hemodinâmico durante o repouso

Em relação às medidas no repouso de frequência cardíaca e de pressão arterial sistólica e diastólica não encontramos diferenças entre as pacientes com HSC e Controle. Importante destacar que as pacientes do presente estudo eram normotensas. No repouso, estudos nessa área observaram que a frequência cardíaca (MAINENTI *et al.*, 2007; SUNITA *et al.*, 2013; MAOR *et al.*, 2013; BIONDI *et*

al., 2009) não é diferente entre as pessoas com essa disfunção e os controles. Um desses estudos é o de Sunita *et al.* (2013) que avaliando a frequência cardíaca no repouso não encontrou diferenças entre o grupo HSC e controle (83 ± 8 vs. 84 ± 6 bpm; $p=0,565$).

Porém, a medida clínica da pressão arterial tem resultados controversos na literatura (TADDEI *et al.*, 2003; KILIC *et al.*, 2013, LUBOSHITZKY *et al.*, 2002). Em um desses estudos, os resultados apresentaram maiores níveis de pressão arterial diastólica em uma população de 57 mulheres com HSC, quando comparadas a 34 controles (82 ± 12 vs. 75 ± 10 mmHg; $p=0,01$), não sendo observada alteração na pressão arterial sistólica (LUBOSHITZKY *et al.*, 2002).

Por outro lado, a monitorização ambulatorial da pressão arterial revelou que pacientes normotensos com HSC e indivíduos normotensos eutireoidianos não apresentaram diferença em relação à média da pressão arterial sistólica e diastólica (FERREIRA *et al.*, 2010). Porém, houve correlação positiva entre os níveis de pressão arterial diastólica média e os valores séricos de TSH em pacientes com HSC ($r: 0,477$; $p=0,004$). Portanto, os autores sugerem que a progressão de HSC para níveis mais elevados de TSH pode aumentar o risco cardiovascular através do aumento da pressão arterial diastólica (FERREIRA *et al.*, 2010).

O fluxo sanguíneo do antebraço, observado na situação de repouso, foi semelhante entre as pacientes com HSC e Controle, resultado esse que corrobora com os achados de outros estudos nessa população (KILIC *et al.*, 2013; TÜREMEN *et al.*, 2011; XIANG *et al.*, 2009; ALMEIDA *et al.*, 2007; TADDEI *et al.*, 2006; CABRAL *et al.*, 2009a). Um desses estudos é o de Taddei *et al.* (2006) que compararam 53 indivíduos com HSC (TSH = $6,67 \pm 3,41$ μ UI/mL; $36,4 \pm 11,7$ anos de idade) e 45 indivíduos saudáveis ($37,3 \pm 13,4$ anos de idade) e mostraram por

meio da técnica de pletismografia de oclusão venosa que o fluxo sanguíneo no repouso foi semelhante entre os grupos ($3,4 \pm 0,4$ ml/min para indivíduos com HSC e $3,4 \pm 0,4$ ml/min para os indivíduos saudáveis; $p > 0,05$).

Esse fato pode ser explicado, em parte, pelo estágio inicial da doença, visto que mulheres com hipotireoidismo clínico, no repouso, já apresentam prejuízo na função vascular (LEKAKIS *et al.*, 1997). Outra possível explicação para a integridade do fluxo sanguíneo do antebraço observada nas pacientes com HSC é o valor médio do TSH da amostra estudada de $7,82 \mu\text{UI/mL}$, considerando que para alguns estudos, esse nível de TSH caracteriza HSC leve ($4,5$ a $9,9$ mU/L) (SURKS *et al.*, 2004 e COOPER e BIONDI, 2012).

Nosso estudo não encontrou diferenças da condutância vascular do antebraço entre as pacientes com HSC e Controle, mostrando assim, que na situação de repouso, a disfunção tireoidiana não é um fator prejudicial à condutância vascular.

Entretanto, no HSC, os estudos não apresentaram essa correção da pressão arterial pelo fluxo sanguíneo, não demonstrando esse valor de condutância vascular. Os dados existentes são que em pacientes com níveis de TSH superiores a $10 \mu\text{UI/mL}$ o aumento da resistência vascular sistêmica foi reportada como um dos principais mecanismos da falência cardíaca no HSC (RONDONDI *et al.*, 2010).

Existem especulações de que o aumento da resistência vascular periférica possa ser também resultante do processo inflamatório em pacientes com HSC com tireoidite autoimune (TADDEI *et al.*, 2003), extrapolando para a condutância vascular periférica, podemos sugerir que ela pode estar diminuída nesses pacientes. Há relato na literatura de que o aumento da resistência vascular periférica em pacientes com HSC regrediu após tratamento com levotiroxina (COOPER *et al.*, 1984;

NYSTRÖM *et al.*, 1988). Acredita-se que um dos mecanismos que contribuem para reduzir a resistência vascular e, portanto, aumentar o fluxo sanguíneo periférico, é a maior biodisponibilidade de óxido nítrico nas células endoteliais, após reposição de levotiroxina (TADDEI *et al.*, 2003).

Embora, no presente estudo, não tenham sido observadas alterações no fluxo sanguíneo do antebraço e na condutância vascular do antebraço das pacientes com HSC, quando comparadas ao grupo Controle, recente meta-análise revelou que indivíduos com HSC, cuja concentração sérica de TSH era superior a 7,0 mU/L, apresentaram risco significativo para eventos coronarianos e mortalidade de origem cardiovasculares (RONDONDI *et al.*, 2010). Por outro lado, diferentes autores propõem que este risco aumentado não se aplica em todos os pacientes com HSC, principalmente quando o TSH é levemente elevado e não estão associados outros riscos cardiovasculares (TAKAMURA, HAYASHIDA, MAEDA, 2010; CABRAL *et al.*, 2009a).

No presente estudo a glicose sanguínea está significativamente aumentada nas pacientes com HSC, quando comparadas ao grupo Controle. E estudos mostram que o aumento da glicose sanguínea está associada à piora na função vascular e aumento da resistência a insulina (CABALLERO *et al.*, 1999; RAJAPAKSE *et al.*, 2013) porém, no presente estudo esse aumento na glicose sanguínea, não foi capaz de causar prejuízos observáveis na função vascular quando comparados os dois grupos, visto que tais valores estão dentro da faixa de normalidade preconizada pela *American Diabetes Association* (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2005).

5.2 Comportamento hemodinâmico durante o exercício físico

Durante o exercício físico passivo, foi observada redução dos níveis pressóricos nos grupos HSC e Controle, resultado semelhante encontrado por Freitas *et al.* (2012) em pacientes doentes renais crônicos. E segundo os autores, essa resposta não está atrelada a uma piora na função dos mecanorreceptores musculares, visto que a diminuição dos níveis de pressão arterial também ocorreu no grupo controle. A frequência cardíaca em ambos os grupos não se alterou durante o protocolo, demonstrando que, com a intensidade de tal manobra o sistema cardiovascular não precisou de um grande remodelamento, no sentido de aumentar a quantidade de sangue para a musculatura ativa. O fluxo sanguíneo e a condutância vascular do antebraço não apresentaram modificações ao longo do exercício físico passivo, sendo semelhante entre os grupos, sugerindo que os mecanismos de redistribuição do fluxo sanguíneo estão preservados nas pacientes com HSC.

Durante o exercício físico de leve intensidade, nossos resultados demonstram que a pressão arterial sistólica não se modificou significativamente nos grupos HSC e Controle, a pressão arterial média aumentou significativamente em ambos os grupos, estando esses resultados sugerindo que a função do comando central e mecanorreceptores estão normalizadas nas pacientes com HSC. Em relação à pressão arterial diastólica, no grupo controle, foi observado aumento significativo no terceiro minuto do exercício em relação ao basal, tal fato não foi observado no grupo HSC.

Observamos aumento significativo da frequência cardíaca ao longo desse protocolo em ambos os grupos, confirmando a efetividade do exercício físico de leve intensidade em ativar os mecanismos investigados. O fluxo sanguíneo do antebraço

e a condutância vascular do antebraço aumentaram de maneira semelhante nos grupos HSC e Controle durante o exercício físico de leve intensidade, sugerindo que os mecanismos de redirecionamento do fluxo sanguíneo durante esse protocolo estão preservados.

Nossos resultados são semelhantes aos de Rondon *et al.* (2006) que adotaram a mesma metodologia do presente estudo, porém, em pacientes hipertensos não tratados, portanto também não observaram resposta exacerbada da pressão arterial e verificaram resposta semelhante de frequência cardíaca, fluxo sanguíneo do antebraço e condutância vascular do antebraço entre os grupos estudados, frente ao exercício físico isométrico de leve intensidade.

Já no estudo de Negrão *et al.* (2001), com mulheres obesas normotensas, a redução do fluxo sanguíneo do antebraço e o aumento da resistência vascular do antebraço, durante o repouso, que de certa forma demonstraram aumento no nível de vasoconstrição, não foram capazes de refletir prejuízos na resposta ao exercício físico de leve intensidade nas mulheres obesas, quando comparadas aos seus pares de mulheres saudáveis.

Durante o exercício físico de moderada intensidade, os níveis pressóricos aumentaram significativamente em ambos os grupos, sugerindo que a função do comando central, mecanorreceptores e metaborreceptores estão normalizadas nas pacientes com HSC, resultado semelhante foi encontrado por Freitas *et al.* (2012), em indivíduos com doença renal crônica. A frequência cardíaca, apesar de ser semelhante no basal, apresentou comportamento significativamente diferente entre os grupos. Porém, ambos os grupos apresentaram aumento significativo da frequência cardíaca em relação aos valores basais. O que reflete novamente a efetividade do exercício físico, agora de moderada intensidade em ativar os

mecanismos investigados. As variáveis fluxo sanguíneo do antebraço e condutância vascular do antebraço aumentaram similarmente no grupo HSC e Controle, o que pode refletir uma manutenção da função endotelial nas pacientes com HSC.

Estudo em mulheres obesas (NEGRÃO *et al.*, 2001), observou resultado semelhante ao do presente estudo, demonstrando que durante o exercício físico isométrico de moderada intensidade, os níveis de pressão arterial média, frequência cardíaca e fluxo sanguíneo do antebraço aumentaram significativamente e similarmente em ambos os grupos, demonstrando que a resposta vascular durante essa manobra fisiológica está preservada.

Na medida em que o aumento do fluxo sanguíneo durante o exercício físico é, em grande parte, mediados pela ação do óxido nítrico (DIETZ *et al.*, 1997), os nossos achados sugerem que o funcionamento do endotélio é preservado durante o exercício físico isométrico de preensão de mão, em mulheres com HSC. Mesmo que alguns estudos anteriores (TADDEI *et al.*, 2006; TÜREMEN *et al.*, 2011), já haviam demonstrado que a vasodilatação durante outras manobras fisiológicas se encontrava prejudicada em indivíduos com HSC, entretanto esses resultados ainda não são conclusivos. Assim, nossos achados sustentam a ideia de que os mecanismos envolvidos na resposta vasodilatadora reflexa no músculo durante o exercício físico são diferentes dos envolvidos na vasodilatação provocada por outros estímulos fisiológicos, e não se pode fazer relação direta entre esses diferentes resultados. Alternativamente, acreditamos que o prejuízo na resposta do reflexo pressor do exercício físico pode estar presente com a associação de fatores de risco com o HSC.

Durante a manobra de oclusão circulatória os níveis pressóricos aumentaram significativamente nos grupos HSC e Controle, estando esse resultado refletindo que

o metaborreflexo se encontra preservado nas pacientes com HSC. Entretanto, no estudo de Freitas *et al.* (2012) foi observado que durante a oclusão circulatória, os grupos doente renal crônico e controle, aumentaram a pressão arterial sistólica, diastólica e média significativamente e similarmente, em relação ao basal. Porém, a análise dos níveis pressóricos mostrou que o grupo doente renal crônico apresentou valores de pressão sistólica, diastólica e média, significativamente maiores quando comparado ao grupo controle.

Já Rondon *et al.* (2006) após dois minutos de oclusão circulatória pós-exercício físico isométrico de moderada intensidade não demonstraram alterações significativas da pressão arterial média em relação aos valores basais, avaliando indivíduos hipertensos não tratados e indivíduos saudáveis. Porém, quando analisada a atividade nervosa simpática muscular após a oclusão circulatória, com intuito de avaliar apenas o metaborreflexo, os autores associaram a hipertensão com a diminuição do metaborreflexo muscular.

Outro estudo já citado (NEGRÃO *et al.*, 2001), também observou resposta diminuída da atividade nervosa simpática muscular durante a oclusão circulatória, em mulheres obesas normotensas quando comparadas com as mulheres magras normotensas, o que demonstra que o controle metaborreflexo está reduzido na obesidade. Nesse estudo, os autores sugerem que o teor de gordura aumentado no músculo esquelético de indivíduos obesos (GOODPASTER, THAETE, KELLEY, 2001) podem dessensibilizar os metaborreceptores.

5.3 Implicações clínicas e perspectivas de investigação

Tendo sido avaliado o fluxo sanguíneo do antebraço pela mesma metodologia aplicada no estudo de Munhoz *et al.*, (2009) que demonstraram relação entre o baixo fluxo sanguíneo do antebraço no repouso e maior probabilidade de morte de origem cardiovascular em pacientes com insuficiência cardíaca, após um ano de seguimento. No presente estudo, as pacientes com HSC apresentaram fluxo sanguíneo do antebraço e condutância vascular do antebraço normalizados no repouso, sugerindo que os prejuízos cardiovasculares nessas mulheres ainda não são evidentes.

Sabe-se ainda que as doenças cardiovasculares, como insuficiência cardíaca e hipertensão arterial, são caracterizadas pela exacerbação da frequência cardíaca, pressão arterial e resistência vascular durante o exercício físico agudo (MURPHY *et al.*, 2011). Assim, o risco de ocorrência de isquemia miocárdica, infarto do miocárdio, parada cardíaca e/ou acidente vascular cerebral durante ou imediatamente após o exercício físico está aumentado (MURPHY *et al.*, 2011). Entretanto, nossos achados não sustentam essa exacerbação das variáveis hemodinâmicas durante diferentes intensidades de exercício físico. Sugerimos que, o prejuízo na resposta do reflexo pressor do exercício físico possa estar presente no HSC grave (TSH acima de 10 mU/L) (SURKS *et al.*, 2004 e COOPER e BIONDI, 2012), na associação de fatores de risco cardiovascular ao HSC e na progressão da disfunção tireoidiana para o hipotireoidismo clínico.

5.4 Limitações do estudo

Uma limitação do presente estudo é que não foram avaliados fatores de risco para a disfunção vascular como, insulinemia, resistência à insulina, proteína C-reativa, interleucina-6, fator de necrose tumoral- α , metabólitos do óxido nítrico, capacidade antioxidante e subprodutos do estresse oxidativo. Esses fatores de risco são marcadores diretos ou indiretos da disponibilidade de óxido nítrico. Portanto, a mensuração desses marcadores nos permitiria esclarecer se alguns mecanismos envolvidos na função vascular nas pacientes com HSC durante manobras fisiológicas estariam alterados, mesmo que ainda não refletissem piora na função vascular. Porém, avaliamos a função vascular na sua integridade. E na composição fisiológica a função vascular está preservada nas mulheres com HSC.

6 CONCLUSÃO

Os resultados obtidos nos permitem concluir que mulheres com HSC apresentam reflexo pressor do exercício físico íntegro.

7 REFERÊNCIAS

AKCAKOYUN, M. et al. Abnormal left ventricular longitudinal functional reserve assessed by exercise pulsed wave tissue doppler imaging in patients with subclinical hypothyroidism. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 94, n. 8, p. 2979-83, Aug 2009.

AKCAKOYUN, M. et al. Heart rate recovery and chronotropic incompetence in patients with subclinical hypothyroidism. **Pacing Clin Electrophysiol**, v. 33, n. 1, p. 2-5, Jan 2010.

AKSOY, D. Y. et al. Serum resistin and high sensitive CRP levels in patients with subclinical hypothyroidism before and after L-thyroxine therapy. **Med Sci Monit**, v. 22, n. 19, p. 210-15, Mar 2013.

ALIBAZ, O. F. et al. Evaluation of the effect of L-thyroxin therapy on endothelial functions in patients with subclinical hypothyroidism. **Endocrine**, v. 40, n. 2, p. 280-4, Oct 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. 472-77, Maio 2007.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. **Standarts of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care**, Jan. 2005.

BACON, S. L. et al. The Research on Endothelial function in Women And men at Risk for cardiovascular Disease (REWARD) Study: Methodology. **BMC Cardiovasc Disord**, v.11, p. 50, 2011.

BASSETT, J. H. et al. A Lack of Thyroid Hormones Rather than Excess Thyrotropin Causes Abnormal Skeletal Development in Hypothyroidism. **Mol Endocrinol**, v. 22, n. 2, p. 501-12, Feb 2008.

BAYCAN, S. et al. Coronary Flow Reserve Is Impaired in Subclinical Hypothyroidism. **Clin Cardiol**, v. 30, n. 11, p. 562-66, 2007.

BELLI, J .F.; BACAL, F.; BOCCHI, E. A.; GUIMARÃES, G. V. Ergoreflex activity in heart failure. **Arq Bras Cardiol**, v. 97, n. 2, p. 171-8. Aug 2011.

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, 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. 155-61, 2011.

BEYDOUN, M. A. et al. Thyroid hormones are associated with cognitive function: moderation by sex, race, and depressive symptoms. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 98, n. 8, p. 3470-81, Aug 2013.

BIONDI, B. Natural history, diagnosis and management of subclinical thyroid dysfunction. **Best Pract Res Clin Endocrinol Metab**, v. 26, p. 431-46, Jul 2012.

BIONDI, B. et al.. Endothelial-mediated coronary flow reserve in patients with mild thyroid hormone deficiency. **Eur J Endocrinol**, v. 161, n. 2, p. 323-29, Aug 2009.

BIONDI, B.; COOPER, D.S. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. **Endocr Rev**, v. 29, n.1, p. 76-131, 2008.

BRENTA, G. et al. Diretrizes clínicas práticas para o manejo do hipotireoidismo. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 57, n. 4, p. 265-99, Jun 2013.

CABALLERO, A. et al. Microvascular and macrovascular reactivity is reduced in subjects at risk for type 2 diabetes. **Diabetes**, v. 48, p. 1856-62, 1999.

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. 426-33, Mar 2009a.

CABRAL, M. D. et al. Marcadores de função endotelial no hipotireoidismo. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 53, n. 3, p. 303-09, Jun 2009b.

CANARIS, G. J. et al. The Colorado thyroid disease prevalence study. **Arch Intern Med**, v. 160, p. 526-34, Sep 2000.

CAPPOLA, A. R. et al. Thyroid status, cardiovascular risk, and mortality in older adults: The Cardiovascular Health Study. **JAMA**, v. 295, n. 9, p. 1033-41, Mar 2006.

CARACCIO, N. et al. Muscle metabolism and exercise tolerance in subclinical hypothyroidism: a controlled trial of levothyroxine. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 90, n. 7, p. 4057-62, Jul 2005.

CHI, J. S.; KLONER, R. A. Stress and myocardial infarction. **Heart**, v. 89, p. 475-76, Apr 2003.

COELHO, E. F. et al. Effort intolerance in subclinical hypothyroidism: implications in physical training prescription. **The FIEP Bulletin**, v. 81, p. 153-56, 2011.

COOPER, D. S.; HALPERN, R.; WOOD, L. C.; LEVIN, A. A.; RIDGWAY, E.C. L-thyroxine therapy in subclinical hypothyroidism: a double-blind placebo-controlled trial. **Ann Intern Med**, v. 101, p. 18-24, 1984.

COOPER, D. S.; BIONDI, B. Subclinical thyroid disease. **Lancet**, v. 379, p. 1142-54, Mar 2012.

CORDEIRO, A. et al. Non-classic thyroid hormone signalling involved in hepatic lipid metabolism. **J Endocrinol**, v. 206, n. 3, p. 47-57, 2013.

CORONA, G. et al. Thyroid hormones and male sexual function. **Int J Androl**, v. 35, n. 5, p. 668-79, Out 2012.

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

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, 2010.

DIETZ, N. M. et al. Evidence for nitric oxide-mediated sympathetic forearm vasodilatation in humans. **Journal of Physiology**, v. 498, n. 2, p.531-40, 1997.

DUAN, Y. et al. Community-based study of the association of subclinical thyroid dysfunction with blood pressure. **Endocrine**, v. 35, n. 2, p. 136-42, 2009.

DUNCKER, D. J.; BACHE, R. J. Regulation of coronary blood flow during exercise. **Physiol Rev**, v. 88, n. 3, p. 1009-86, Jul 2008.

FERREIRA, M. M. et al. Monitorização ambulatorial da pressão arterial em pacientes normotensos com hipotireoidismo subclínico. **Arq Bras Cardiol**, v.94, n.6, p. 806-12, Apr 2010.

- FLORINDO, A. A. et al. Metodologia para avaliação da atividade física habitual. **Rev Saúde Pública**, 2003.
- FREITAS, I. M. G, et al. Disfunção vasodilatadora em pacientes com doença renal crônica. **Dissertação**, 2012.
- 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. 499-02, 1972.
- FU, Q.; LEVINE, B. D . Exercise and the autonomic nervous system. **Handb Clin Neurol**, v. 117, p. 147-60, 2013.
- 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 p. 585-92, 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. 1200-35, Oct 2012.
- GOODPASTER, B. H.; THAETE, F. L.; KELLEY, D. E. Composition of skeletal muscle evaluated with computed tomography. **Ann NY Acad Sci**, v. 904, p.18-24, 2000.
- GUYTON, A. C.; HALL, J. E. **Tratado de Fisiologia Médica**. 11^a ed. Rio de Janeiro, Elsevier Ed., 2006.
- HENNEMANN, G. et al. Plasma membrane transport of thyroid hormones and its role in thyroid hormone metabolism and bioavailability. **Endocr Rev**, v. 22, p. 451-76, 2001.
- 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. 489-99, Jan 2002.
- IELLAMO, F. et al. Muscle metaboreflex contribution to sinus node regulation during static exercise: insights from spectral analysis of heart rate variability. **Circulation**, v. 100, n. 1, p. 27-32, Jul 1999.
- IELLAMO, F. Neural mechanisms of cardiovascular regulation during exercise. **Auton Neurosci**, v. 90, n. 1-2, p. 66-75, Jul 2001.
- ILIC, S. et al. Left and right ventricular structure and function in subclinical hypothyroidism: the effects of one-year levothyroxine treatment. **Med Sci Monit**, v.10, n. 19, p. 960-8. Nov 2013.

IMAIZUMI, M. et al. Risk for progression to overt hypothyroidism in an elderly Japanese population with subclinical hypothyroidism. **Thyroid**, v. 21, n.11, p.1177-82, Nov 2011.

JELLIFE, D.B. The assessment of nutritional status of the community. Geneva: **World Health Organization**, 1966.

JOHANNSEN, D. L. et al. Effect of short-term thyroxine administration on energy metabolism and mitochondrial efficiency in humans. **Plos One**, v. 7, Jul 2012.

KILIC, I. D. et al. Noninvasive indicators of atherosclerosis in subclinical hypothyroidism. **Indian J Endocrinol Metab**, v. 17, n. 2, p. 271-5, Apr 2013.

KLEIN, I.; OJAMAA, K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. **N Engl J Med**, v. 344, n. 7, Feb 2001.

KRANTZ, D. S. et al. Effects of mental stress in patients with coronary artery disease. **JAMA**, v. 283, n. 14, p. 1800-2, Apr 2000.

KRIEGER, E. M.; BRUM, P. C.; NEGRAO, C. E. Role of arterial baroreceptor function on cardiovascular adjustments to acute and chronic dynamic exercise. **Biol Res**, v. 31, n. 3, p. 273-9, 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. 411-4, 1997.

LI, Y. et al. Antithyropoxidase 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. 1751-7, Apr 2008.

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

MAIENTI, M. R. M. et al. Impacto do hipotireoidismo subclínico na resposta cárdio-pulmonar em esforço e na recuperação. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 51, n. 9, p. 1485-92, Dez 2007.

MAOR, E. et al. Differences in heart rate profile during exercise among subjects with subclinical thyroid disease. **Thyroid**, v. 23, n.10, p. 1226-32, Oct 2013.

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.; DARDANO, A.; CARACCIO, N. Does treating subclinical hypothyroidism improve markers of cardiovascular risk? **Trate Endocrinol**, v. 5, p. 65-81, 2006.

MOURA, E. G.; MOURA, C. P. Regulação da síntese e secreção de tireotrofina. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 48, n.1, Feb 2004.

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, 2009.

MUTLU, S. et al. The effect of levothyroxine replacement therapy on lipid profile and oxidative stress parameters in patients with subclinical hypothyroid. **Arch Pharm Res**, Aug 2013.

MURPHY, M. N. et al. Cardiovascular regulation by skeletal muscle reflexes in health and disease. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v. 301, n. 4, p. 191-04, Oct 2011.

NEGRÃO, C. E. et al. Muscle metaboreflex control is diminished in normotensive obese women. **Am J Physiol**, v. 281, n. 2, p. 69-5, Ago 2001.

NYSTRÖM, E. et al. A double-blind cross-over 12 months' study of l-thyroxine treatment of women with subclinical hypothyroidism. **Clin Endocrinol (Oxf)**, v. 29, p. 63-75, 1988.

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. 280-4, Sep 2011.

PARK, J.; CAMPESE, V. M.; MIDDLEKAUFF, H. R. Exercise pressor reflex in humans with end-stage renal disease. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**, v. 295, n. 4, p. 1188-94, Oct 2008.

PARLE, J. et al. A randomized controlled trial of the effect of thyroxine replacement on cognitive function in community-living elderly subjects with subclinical hypothyroidism: the Birmingham Elderly Thyroid study. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 95, p. 3623-32, 2010.

PATEL, J. et al. Thyroid hormones and fetal neurological development. **J Endocrinol**, v. 209, n. 1, p.1-8, Abr 2011.

PRATS, J. M. Effect of treatment with levothyroxine in the lipid profile of the patients with subclinical hypothyroidism. **Endocrinol Nutr**, v. 56, n.1, p.13-7, Jan 2009.

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, 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. 1715-23, 2007.

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. 523-31, Jul 2006.

RIBEIRO, R. C. J. et al. Mechanisms of Thyroid Hormone Action: Insights from X-ray Crystallographic and Functional Studies. **Recent Prog Horm Res**, v. 53, p. 351-94, 1998.

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. 573-81, Oct 2006.

RODONDI, N. et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. **JAMA**, v. 304, n. 12, p. 1365-74, Sep 2010.

RODONDI, N. et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of heart failure, other cardiovascular events and death. **Arch Intern Med**, v. 165, p. 2460-6, Nov 2005.

RONDON, M. U. et al. Abnormal muscle metaboreflex control of sympathetic activity in never-treated hypertensive subjects. **Am J Hypertens**, v. 19, n. 9, p. 951-7, Sep 2006.

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

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. 166-83, Jul 2013.

SIGAL, G. A. et al. Lipid metabolism in subclinical hypothyroidism: Plasma kinetics of triglyceride-rich lipoproteins and lipid transfers to high-density lipoprotein before and after levothyroxine treatment. **Thyroid**, v. 21, n. 4, p. 347-53, Apr 2011.

SILVA, S. O. et al. Impact of thyroid status and age on comprehensive geriatric assessment. **Endocrine**, Nov 2013.

SILVEIRA, G. F.; BUFFON, A; BRUNO, A. N. New Approaches to Thyroid Hormones and Purinergic Signaling. **J Thyroid Res**, v. 2013, Jun 2013.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. VI DIRETRIZES BRASILEIRAS DE HIPERTENSÃO. **Arq Bras Cardiol**, v. 95, p.1-51, 2010.

STEWART, J. M. et al. Changes in regional blood volume and blood flow during static handgrip. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v. 292, n. 1, p. 215-3, Jan 2007.

SUNITA, et al. Heart rate and blood pressure response to exercise and recovery in subclinical hypothyroid patients. **Int J Appl Basic Med Res**, v. 3, n. 2, p. 106-10, Jul 2013.

SURKS, M.I. et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. **JAMA**, v. 291, n. 2, p. 228-38, 2004.

- 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. 5076-82, Nov 2006.
- 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. 3731-7, Aug 2003.
- TAKAMURA, N.; HAYASHIDA, N.; MAEDA, T. Risk of coronary heart disease and mortality for adults with subclinical hypothyroidism. **JAMA**, v. 8, n. 304, s. 22, p. 2481-2, 2010.
- TEIXEIRA, P. F. S. et al. Avaliação clínica e de sintomas psiquiátricos no hipotireoidismo subclínico. **Rev Assos Med Bras**, v. 52, n. 4, p. 222-8, Fev 2006.
- TENG, W. et al. Effect of iodine intake on thyroid diseases in china. **N Engl J Med**, v. 354, p. 2783-93, Jun 2006.
- 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. 787-94, Jun 2005.
- TSUCHIMOCHI, H. et al. Both central command and exercise pressor reflex activate cardiac sympathetic nerve activity in decerebrate cats. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v. 296, n. 4, p. 1157-63, Apr 2009.
- TUNBRIDGE, W. M. et al. Natural history of autoimmune thyroiditis. **Br Med J**, v. 282, p. 258-62, 1981.
- 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. 349-54, May 2011.
- VANDERPUMP, M. P. J. et al. The incidence of thyroid disorders in the community - a twenty-year follow-up of the Wickham survey. **Clin Endocrinol**, v. 43, p. 55-69, 1995.
- VOLZKE, H. et al. Review: The association of thyroid dysfunction with all-cause and circulatory mortality: is there a causal relationship? **J Clin Endocrinol Metab**, v. 92, p. 2421-29, 2007.
- XIANG, G. D. et al. Regular aerobic exercise training improves endothelium-dependent arterial dilation in patients with subclinical hypothyroidism. **Eur J Endocrinol**, v. 161, n. 5, p. 755-61, Nov 2009.
- YADAV, R. K. et al. A prevalence of thyroid disorder in western part of Nepal. **J Clin Diagn Res**, v. 7, n. 2, p. 193-6, Feb 2013.
- YE, Y. et al. Association Between Subclinical Hypothyroidism and Blood Pressure - A Meta-Analysis of Observational Studies. **Endocr Pract**, v. 6, p. 1-24, Set 2013.

YEN, P. M. Physiological and molecular basis of thyroid hormone action. **Physiol Rev**, v. 81, p. 1097-142, 2001.

WALSH, J. P. et al. Subclinical thyroid dysfunction as a risk factor for cardiovascular disease. **Arch Intern Med**, v. 165, p. 2467-72, Nov 2005.

WALSH, J. P. et al. Thyrotropin and thyroid antibodies as predictors of hypothyroidism: a 13-year, longitudinal study of a community-based cohort using current immunoassay techniques. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 95, p.1095-104, 2010.

WEETMAN, A. P. Autoimmune thyroid disease. **Autoimmunity**, v. 37, p. 337-40, 2004.

WILLIAMSON, J. W . The relevance of central command for the neural cardiovascular control of exercise. **Exp Physiol**, v. 95, n. 11, p.1043-8, Nov 2010.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Technical report series 894: "Obesity: preventing and managing the global epidemic"**. Geneva: World Health Organization, 2000.

ANEXO 1



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

PESQUISADOR RESPONSÁVEL:

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

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

A senhora está sendo convidada como voluntária a participar da pesquisa “Resposta vasodilatadora e hemodinâmica de mulheres com hipotireoidismo subclínico em resposta ao exercício físico”. Essa pesquisa tem como motivo conhecer o comportamento da vasodilatação e da pressão arterial de pessoas com hipotireoidismo subclínico durante diferentes intensidades de exercício físico. Para isso, pretendemos medir a seu fluxo sanguíneo e pressão arterial de forma não invasiva, durante o exercício físico isométrico.

No primeiro dia, a senhora responderá algumas questões sobre histórico médico, passará por um médico que vai avaliar alguns sinais e sintomas de hipotireoidismo. Além disso, faremos algumas medidas como circunferências corporais, peso e altura. No segundo dia, após jejum de 12h, será realizada a coleta sanguínea e aplicação de um questionário de nível de atividade física habitual. No terceiro dia, a senhora responderá a um questionário de ansiedade e depressão. Em seguida, 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 essas diferentes intensidades de exercício físico 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. 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.

A senhora terá como benefícios na participação desta pesquisa, avaliação do fluxo sanguíneo, da pressão arterial e dos batimentos cardíacos em repouso e durante diferentes intensidades de exercício físico, 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 "Resposta vasodilatadora e hemodinâmica de mulheres com hipotireoidismo subclínico em resposta ao exercício físico" 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@uff.edu.br

ANEXO 2



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⁽¹⁹⁻²¹⁾. 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⁽¹⁷⁾, 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⁽²²⁾. O índice de massa corporal será calculado a partir da relação do peso pela estatura ao quadrado (kg/m^2)⁽²³⁾.

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 Gallner
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesq.
HU/CAS da UFJF

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

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⁽²⁷⁾.

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⁽²⁸⁾.

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⁽²⁸⁾.

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⁻¹.min⁻¹. Esse procedimento totalizará 4 ciclos por minuto⁽²⁷⁾. 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”⁽²⁸⁾.

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⁽²⁸⁾ (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%⁽⁵⁾. 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

| |
|--------------------------|
| RECEBI |
| DATA: ____ / ____ / 2011 |
| ASS: _____ |

ANEXO 3

Dados gerais

Nome: _____ Data Nasc. ___/___/___ Prontuário: _____
 Endereço: _____
 Bairro: _____ CEP: _____ Telefone: _____
 Profissão: _____ Horário de Trabalho: _____
 Local: _____

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: _____
 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 algum dos sintomas abaixo?

() Dor/desconforto () Dispnéia () Tonteira/Síncope ()

Palpitações/Taquicardia

() Edema Tornozelos () Claudicação () Sopro cardíaco () Falta de ar nas
 atividades diárias

Possui alguma das doenças abaixo?

() Hipertensão () Diabetes () Doença Renal () Dislipidemia () Arritmias ()

Doença Pulmonar () Depressão () Outras _____

Possui história familiar para as doenças abaixo?

| Doença | Sim | Quem? | Não | Não sabe |
|-----------------------|-----|-------|-----|----------|
| Doença tireoidiana | | | | |
| Dislipidemia | | | | |
| Hipertensão Arterial | | | | |
| Diabetes | | | | |
| Morte súbita e/ou IAM | | | | |

Resultados de Exames Laboratoriais:

Data do último exame: ____/____/____

TSH _____ T4L _____ aTPO _____

Glicose _____ Colesterol _____ HDL _____ LDL _____

Triglicérides _____

ANEXO 4

Por favor, circule a resposta apropriada para cada questão:

Nos últimos 12 meses:

- | | | | | | | |
|----|--|----|-----|-----|-----|----|
| 1) | Qual tem sido sua principal ocupação? | 1 | 3 | 5 | | |
| | <input style="width: 100%; height: 20px;" type="text"/> | | | | | |
| 2) | No trabalho eu sento: nunca / raramente / algumas vezes / freqüentemente / sempre | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 3) | No trabalho eu fico em pé: nunca / raramente / algumas vezes / freqüentemente / sempre | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 4) | No trabalho eu ando: nunca / raramente / algumas vezes / freqüentemente / sempre | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 5) | No trabalho eu carregando carga pesada: nunca / raramente / algumas vezes / freqüentemente / sempre | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 6) | Após o trabalho eu estou cansado: muito freqüentemente / freqüentemente / algumas vezes / raramente / nunca | 5 | 4 | 3 | 2 | 1 |
| 7) | No trabalho eu suar: muito freqüentemente / freqüentemente / algumas vezes / raramente / nunca | 5 | 4 | 3 | 2 | 1 |
| 8) | Em comparação com outros da minha idade eu penso que meu trabalho é fisicamente: muito mais pesado/ mais pesado / tão pesado quanto / mais leve / muito mais leve | 5 | 4 | 3 | 2 | 1 |
| 9) | Você pratica ou praticou esporte ou exercício físico nos últimos 12 meses: sim / não | | | | | |
| | Qual esporte ou exercício físico você pratica ou praticou mais freqüentemente? | 1 | 3 | 5 | | |
| | <input style="width: 100%; height: 20px;" type="text"/> | | | | | |
| | – quantas horas por semana? | <1 | 1<2 | 2<3 | 3-4 | >4 |
| | <input style="width: 100%; height: 20px;" type="text"/> | | | | | |
| | – quantos meses por ano? | <1 | 1-3 | 4-6 | 7-9 | >9 |
| | <input style="width: 100%; height: 20px;" type="text"/> | | | | | |
| | Se você faz um fez segundo esporte ou exercício físico, qual o tipo?: | 1 | 3 | 5 | | |
| | <input style="width: 100%; height: 20px;" type="text"/> | | | | | |
| | – quantas horas por semana? | <1 | 1<2 | 2<3 | 3-4 | >4 |
| | <input style="width: 100%; height: 20px;" type="text"/> | | | | | |
| | – quantos meses por ano? | <1 | 1-3 | 4-6 | 7-9 | >9 |
| | <input style="width: 100%; height: 20px;" type="text"/> | | | | | |

| | | | | | | |
|-----|---|------------------|---|---|---|---|
| 10) | Em comparação com outros da minha idade eu penso que minha atividade física durante as horas de lazer é: muito maior / maior / a mesma / menor / muito menor | 5 | 4 | 3 | 2 | 1 |
| 11) | Durante as horas de lazer eu sudo: muito freqüentemente / freqüentemente / algumas vezes / raramente / nunca | 5 | 4 | 3 | 2 | 1 |
| 12) | Durante as horas de lazer eu pratico esporte ou exercício físico: nunca / raramente / algumas vezes / freqüentemente / muito freqüentemente | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 13) | Durante as horas de lazer eu vejo televisão: nunca / raramente / algumas vezes / freqüentemente / muito freqüentemente | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 14) | Durante as horas de lazer eu ando: nunca / raramente / algumas vezes / freqüentemente / muito freqüentemente | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 15) | Durante as horas de lazer eu ando de bicicleta: nunca / raramente / algumas vezes / freqüentemente / muito freqüentemente | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 16) | Durante quantos minutos por dia você anda a pé ou de bicicleta indo e voltando do trabalho, escola ou compras? <5 / 5-15 / 16-30 / 31-45 / >45 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| | | Total em minutos | | | | |

ANEXO 5

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.

| | Absolutamente não | Levemente Não me incomodou muito | Moderadamente Foi muito desagradável, mas pode suportar | Gravemente 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 6

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>1 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>2 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>3 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>4 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>5 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>6 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>7 0 Não me sinto decepcionado comigo mesmo. 1 Estou decepcionado comigo mesmo. 2 Estou enojado de mim. 3 Eu me odeio.</p> <p>8 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>9 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>10 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>11 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>12 0 Não perdi o interesse nas outras pessoas. 1 Interesse-me menos do que costumava pelas outras pessoas. 2 Perdi a maior parte do meu interesse nas outras pessoas. 3 Perdi todo o meu interesse nas outras pessoas.</p> <p>13 0 Tomo decisões como antes. 1 Adio as minhas decisões mais do que costumava. 2 Tenho maior dificuldade em tomar decisões do que antes. 3 Já não consigo tomar qualquer decisão.</p> <p>14 0 Não sinto que a minha aparência seja pior do que costumava ser. 1 Preocupo-me porque estou a parecer velha ou nada atraente. 2 Sinto que há mudanças permanentes na minha aparência que me tornam nada atraente. 3 Considero-me feia.</p> <p>15 0 Não sou capaz de trabalhar tão bem como antes. 1 Preciso de um esforço extra para começar qualquer coisa. 2 Tenho que me forçar muito para fazer qualquer coisa. 3 Não consigo fazer nenhum trabalho.</p> <p>16 0 Durmo tão bem como habitualmente. 1 Não durmo tão bem como costumava. 2 Acordo 1 ou 2 horas antes que o habitual e tenho dificuldade em voltar a adormecer. 3 Acordo várias vezes mais cedo do que costumava e não consigo voltar a dormir.</p> | <p>17 0 Não fico mais cansada do que o habitual. 1 Fico cansada com mais dificuldade do que antes. 2 Fico cansada ao fazer quase tudo. 3 Estou demasiado cansada para fazer qualquer coisa.</p> <p>18 0 O meu apetite é o mesmo de sempre. 1 Não tenho tanto apetite como costumava ter. 2 O meu apetite, agora, está muito pior. 3 Perdi completamente o apetite.</p> <p>19 0 Não perdi muito peso, se é que perdi algum ultimamente. 1 Perdi mais de 2,5 kg. 2 Perdi mais de 5 kg. 3 Perdi mais de 7,5 kg. Estou tentando perder peso por conta própria, comendo menos. Sim ____ Não ____</p> <p>20 0 A minha saúde não me preocupa mais do que o habitual. 1 Preocupo-me com problemas físicos, como dores e aflições, má disposição do estômago, ou prisão de ventre. 2 Estou muito preocupada com problemas físicos e torna-se difícil pensar em outra coisa. 3 Estou tão preocupada com os meus problemas físicos que não consigo pensar em qualquer outra coisa.</p> <p>21 0 Não tenho observado qualquer alteração recente no meu interesse sexual. 1 Estou menos interessada na vida sexual do que costumava. 2 Sinto-me, atualmente, muito menos interessada pela vida sexual. 3 Perdi completamente o interesse na vida sexual.</p> |
|--|---|