RODRIGO DÍAZ OLMOS

**Doenças Tireoidianas Subclínicas e Fatores
de Risco Cardiovascular em Mulheres com
mais de 40 anos em seu local de trabalho**

Tese apresentada ao Departamento de Clínica
Médica da Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título
de Doutor em Ciências.

Área de concentração: Emergências Clínicas

Orientadora: Isabela Judith Martins Benseñor

SÃO PAULO

2007

Dedicatória

Aos meus pais Miguel e Regina

Aos meus dois filhinhos maravilhosos Guilherme e Pedro

À minha irmã Cecília e ao meu sobrinho Gabriel

À minha esposa Flávia

Agradecimentos

O primeiro agradecimento é sem dúvida para minha orientadora Profa.Dra. Isabela Benseñor pelo grande apoio, amizade, confiança e compreensão.

Ao Prof. Dr. Paulo Lotufo pelo apoio e incentivo durante os últimos 7 anos de minha vida.

Às Funcionárias do Hospital Universitário e do Instituto de Ciências Biomédicas que participaram do estudo, sem as quais esta tese não existiria.

A todos os funcionários do Laboratório do Hospital Universitário pela inestimável ajuda.

À Rosa que levou todas as amostras de sangue do Hospital Universitário para o Hospital das Clínicas.

A todas as funcionárias e funcionários do SAME pela paciência e ajuda.

À Gisele e à Cida, secretárias da Superintendência, pela grande ajuda, amizade e por estarem sempre a disposição.

À Roberta e Lourdes, secretárias da Clínica Médica, pela colaboração.

À Sílvia Córdia, do Laboratório de Tireóide do Hospital das Clínicas, pela inestimável ajuda.

Ao amigo Antônio Nogueira pela grande ajuda com as entrevistas.

À enfermeira Zilah e a todo pessoal da enfermagem do ambulatório do Hospital Universitário.

À enfermeira Adriana em nome de todos os funcionários da enfermagem do Pronto-Socorro do Hospital Universitário pelos anos de convivência e pela amizade.

Aos membros da minha banca de qualificação, Prof. Dr. Milton de Arruda Martins, Prof. Dr. Wilson Jacob e ao Prof. Dr. Francisco Soriano.

Aos meus colegas do Hospital Universitário.

A todos os colegas e funcionários do Departamento de Clínica Médica do HC-FMUSP por toda a minha formação em clínica médica.

A todas as pessoas que direta ou indiretamente me incentivaram e me ajudaram.

“A denúncia de tudo quanto mutila a espécie humana e impede sua felicidade nasce da confiança no homem(...) agora, quando se imagina que a ciência nos ajudou a vencer o terror desconhecido na Natureza, somos escravos das pressões sociais que essa mesma ciência criou. Quando nos convidam a agir independentemente, pedimos modelos, sistemas, autoridades. Se quisermos verdadeiramente emancipar o homem do medo e da dor, então a denúncia do que hoje se chama razão e ciência é o melhor serviço que a razão pode prestar.”

Max Horkheimer

I would warn you that I do not attribute to nature either beauty or deformity, order or confusion. Only in relation to our imagination can things be called beautiful or ugly, well-ordered or confused.

Espinosa

Índice

Dedicatória	2
Agradecimentos	3
Lista de quadros	10
Lista de tabelas	11
Lista de símbolos e abreviações	13
Lista de Anexos	15
Resumo	16
Summary	18
 1.Introdução	 20
1.1.Definição e epidemiologia	20
1.2.Relação de disfunção tireoidiana subclínica com doença cardiovascular	 25
1.2.1.Eventos clínicos	25
1.2.2.Fatores de risco	34
1.2.2.1.Dislipidemia	34
1.2.2.2.Hipertensão arterial	37
1.3.Relação de disfunção tireoidiana subclínica com sintomas somáticos e psiquiátricos	 38
1.4.Estudos de intervenção com levotiroxina	43

1.5.Estudos brasileiros sobre o assunto	48
2.Hipótese do estudo	53
3.Objetivos	54
4.Métodos	55
4.1.Características gerais	55
4.2.Dados de questionários	56
4.2.1.Questionários gerais	56
4.2.2.SRQ - 20	56
4.2.3.SF – 36	57
4.2.4.Questionário de angina de Rose	58
4.3.Medidas antropométricas e da pressão arterial	58
4.4.Amostras de sangue e exames laboratoriais	60
4.4.1.Diagnóstico de disfunção tireoidiana	62
4.4.2.Diagnóstico de diabetes e dislipidemia	62
4.4.3.Dosagem de proteína C ultra-sensível	63
4.5.Análise estatística	64
5.Resultados	65
6.Discussão	82

6.1.Associação com Doença Cardiovascular	85
6.2.Associação com sintomas somáticos e psíquicos	88
7.Limitações do estudo	90
8.Conclusão	92
9.Referências bibliográficas	93
10.Anexos	109

Lista de Quadros

Quadro 1 - Causas de hipotireoidismo subclínico	22
Quadro 2 - Estudos de coorte prospectivos avaliando associação de TSH elevado com doença cardiovascular	27
Quadro 3 - Comparação com os dados de Sichieri et al.	49
Quadro 4 - Categorias de índice de massa corpórea (IMC), segundo OMS-1995 e adaptadas para o estudo	59
Quadro 5 – Categorias de circunferência abdominal (CA) e relação cintura-quadril (RCQ)	60

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Média e desvio-padrão dos níveis de TSH, T4 livre e de anticorpos anti-tireoperoxidase na amostra estudada	65
Tabela 2 - Frequência de disfunção tireoidiana clínica e subclínica e de função tireoidiana normal na amostra estudada	66
Tabela 3 - Frequência de anticorpos anti-tireoperoxidase elevados por categoria de função tireoidiana	67
Tabela 4 - Número e porcentagem da disfunção tireoidiana de acordo com a faixa etária	67
Tabela 5 - Distribuição de hipertireoidismo e hipotireoidismo subclínico e de anti-TPO elevado por estratos etários	68
Tabela 6 – Características gerais e fatores de risco para doença cardiovascular nas mulheres de acordo com o estado funcional da tireóide	70
Tabela 7 – Características gerais e fatores de risco para doença cardiovascular nas mulheres com hipertireoidismo subclínico em relação às com função tieoidiana normal	71
Tabela 8 – Características gerais e fatores de risco para doença cardiovascular nas mulheres com hipotireoidismo subclínico em relação às com função tieoidiana normal	73
Tabela 9 – Média e desvio padrão das variáveis antropométricas, de pressão arterial e bioquímicas de acordo com a função tireoidiana	74

Tabela 10 – Média e desvio padrão das variáveis antropométricas, pressão arterial e bioquímicas nas mulheres com hipertireoidismo subclínico em relação às mulheres com função tireoidiana normal	75
Tabela 11 – Média e desvio padrão das variáveis antropométricas, pressão arterial e bioquímicas nas mulheres com hipotireoidismo subclínico em relação às mulheres com função tireoidiana normal	76
Tabela 12 - Distribuição de transtornos psiquiátricos comuns (SRQ-20) de acordo com a função tireoidiana	77
Tabela 13 – Comparação da presença de transtornos mentais comuns entre mulheres com hipertireoidismo subclínico em relação às mulheres com função tireoidiana normal	78
Tabela 14 – Comparação da presença de transtornos mentais comuns entre mulheres com hipotireoidismo subclínico em relação às mulheres com função tireoidiana normal	78
Tabela 15 – Aspectos da avaliação da qualidade de vida pelo SF-36 de acordo com a presença ou não de disfunção tireoidiana subclínica	79
Tabela 16 – Aspectos da avaliação da qualidade de vida pelo SF-36 de acordo com a presença ou não de hipertireoidismo subclínico	80
Tabela 17 - Aspectos da avaliação da qualidade de vida pelo SF-36 de acordo com a presença ou não de hipotireoidismo subclínico	81

Lista de Símbolos e Abreviações

TSH	-	Hormônio tireo-estimulante
T4L	-	T4 livre (Tiroxina)
HSC	-	Hipotireoidismo subclínico
hsCPR	-	Proteína C reativa ultra-sensível
AVC	-	Acidente vascular cerebral
AIT	-	Ataque isquêmico transitório
HAS	-	Hipertensão arterial sistêmica
IAM	-	Infarto agudo do miocárdio
DAC	-	Doença arterial coronariana
DCV	-	Doença cardiovascular
RR	-	Risco relativo
RC	-	Razão de chances (Odds ratio)
OR	-	Odds ratio (Razão de chances)
RP	-	Razão de prevalências
IC	-	Intervalo de confiança
IMC	-	Índice de massa corpórea
RCQ	-	Relação cintura-quadril
PAS	-	Pressão arterial sistólica
PAD	-	Pressão arterial diastólica

HDL-C - HDL-colesterol

LDL-C - LDL-colesterol

CETP - *Cholesteryl-ester transfer protein* (Proteína de transferência do colesterol esterificado)

LH - Lipase hepática

IMT - Espessura médio-intimal

FMD - Dilatação mediada por fluxo da artéria braquial

TMC - Transtornos mentais comuns

OMC - Organização mundial de saúde

Lista de Anexos

Anexo 1 – Questionário Geral – características sócio-demográficas

Anexo 2 – Questionário de morbidade cardiovascular

Anexo 3 – Questionário de Angina de Rose

Anexo 4 – Questionário de transtorno mental comum – SRQ-20

Anexo 5 – Questionário de qualidade de vida – SF-36

Anexo 6 – Carta-Convite

Anexo 7 – Consentimento Livre e Esclarecido

Resumo

Olmos, RD. **Doenças Tireoidianas Subclínicas e Fatores de Risco Cardiovascular em Mulheres com mais de 40 anos em seu local de trabalho**. [tese]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2007. 130 p.

Introdução: As disfunções tireoidianas subclínicas são comuns na prática clínica, particularmente entre mulheres de meia idade. Existem algumas evidências de que as disfunções tireoidianas subclínicas podem afetar o risco cardiovascular de forma negativa, além de afetar a qualidade de vida e produzir sintomas somáticos e psicológicos. Entretanto ainda existe muita controvérsia sobre se o tratamento destas disfunções afeta positivamente algum desfecho clínico e se estaria indicado realizar um rastreamento populacional destas disfunções.

Objetivo: Este estudo teve como objetivo determinar a frequência das disfunções tireoidianas subclínicas e sua associação com fatores de risco cardiovasculares tradicionais e com alguns fatores psico-sociais em mulheres com 40 anos ou mais em seu local de trabalho.

Métodos: Estudo transversal de rastreamento com funcionárias da Universidade de São Paulo com 40 anos ou mais. Todas as participantes foram entrevistadas e responderam a quatro questionários específicos validados [um questionário sobre características sócio-demográficas, o questionário de angina

de Rose, o *Short Form Health Survey* - 36 (SF-36) e o *Self-Report Questionnaire* (SRQ-20)], foram submetidas a mensuração de medidas antropométricas e da pressão arterial e tiveram uma amostra de sangue colhida para avaliação de função tireoidiana (TSH e T4-livre) e anticorpos anti-tireoperoxidase (anti-TPO), glicemia de jejum e colesterol total, LDL-colesterol e HDL-colesterol. Em uma subamostra do estudo também foi dosada a proteína C ultra-sensível (hsCPR). As mulheres foram analisadas de acordo com seu estado funcional tireoidiano.

Resultados: Das 736 funcionárias com 40 anos ou mais convidadas a participar, 314 (42,7%) aceitaram o convite. As frequências de hipotireoidismo e hipertireoidismo subclínico foram, respectivamente, 7,3% e 5,1%. Anticorpos anti-tireoperoxidase positivos foram encontrados em 51 mulheres (16,2%). Níveis de TSH < 10 mIU/l estavam presentes em 78,3% das mulheres com hipotireoidismo subclínico. Não houve diferença nas características gerais, nos fatores de risco para doença cardiovascular, nos fatores psico-sociais nem, de uma forma geral, na qualidade de vida comparando-se as mulheres de acordo com sua função tireoidiana.

Conclusão: Não se encontrou nenhuma associação entre disfunção tireoidiana subclínica e fatores de risco para doença cardiovascular. Não se encontrou nenhuma associação de disfunção tireoidiana subclínica e fatores psico-sociais (qualidade de vida, sintomas somáticos e psicológicos). Os resultados deste estudo transversal não suportam a prática de rastreamento rotineiro de disfunção tireoidiana subclínica.

Summary

Olmos, RD. **Subclinical Thyroid Dysfunction and Risk Factors for Cardiovascular Disease in Women at the workplace.** [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2007. 130 p.

Rational: Subclinical thyroid dysfunction is very common in clinical practice, particularly among middle-aged women. There is some evidence that subclinical thyroid dysfunction may affect cardiovascular risk in a negative fashion, and also affect quality of life and produce somatic and psychological symptoms. There remains much controversy as whether there should be a population based screening for these dysfunctions and whether treatment of these dysfunctions have any positive impact on clinical outcomes.

Objective: The aim of this study was to determine the approximate frequency of subclinical thyroid dysfunction and its association with traditional cardiovascular risk factors as well as some psychosocial factors in women 40 years of age or older at the worksite.

Methods: Cross-sectional screening study with women 40 years of age or older, working at the University of São Paulo. All the women answered four specific questionnaires [a questionnaire on socio-demographic characteristics, the Rose Angina Questionnaire, the Short Form Health Survey -36 (SF-36) and the Self-Report Questionnaire (SRQ-20)], had antropometric variables and blood pressure measured, and blood analyzed for total-cholesterol, LDL-cholesterol,

HDL-cholesterol, tryglicerides, fasting glucose, thyroid-stimulating hormone (TSH), free-thyroxine (free-T4) and anti-thyreoperoxidase antibodies (anti-TPO). In a sub-sample of these women high-sensitive C reactive protein (hsCRP) was measured. Women were analyzed according to their thyroid function status.

Results: Of the 736 women invited to participate, 314 (42.7%) accepted the invitation. The frequencies of subclinical hypothyroidism and subclinical hyperthyroidism were, respectively, 7.3% and 5.1%. Positive antibodies against thyreoperoxidase were present in 51 women (16.2%). TSH levels < 10 mIU/l were present in 78.3% of women with subclinical hypothyroidism. There was no difference in general characteristics, cardiovascular risk factors, psychosocial factors nor, in a general way, in quality of life among these women according to their thyroid function status.

Conclusion: No association between cardiovascular risk factors and subclinical thyroid dysfunction was found. No association between subclinical thyroid dysfunction and psychosocial factors (quality of life, somatic and psychological symptoms) was found either. The results of this cross-section study do not support the routine screening of subclinical thyroid dysfunction.

1.Introdução

1.1. Definição e epidemiologia

As disfunções tireoidianas subclínicas são muito freqüentes na prática clínica¹⁻³. Embora a terminologia faça alusão à clínica, estas disfunções são definidas como alterações laboratoriais caracterizadas por níveis alterados de hormônio tireo-estimulante (TSH) e níveis normais de tiroxina livre (T4L). A freqüência destas disfunções é determinada por uma série de fatores, particularmente idade, sexo, história familiar e ingestão de iodo. O hipotireoidismo subclínico é a forma mais comum de disfunção tireoidiana subclínica. A prevalência de hipotireoidismo subclínico encontrada na literatura varia de 5 a 6% entre mulheres de todas as idades¹, de 10 a 17% entre mulheres com mais de 60 anos^{3,4}, chegando a 21% em algumas amostras de mulheres idosas com mais de 74 anos^{1,2}. A maior parte dos indivíduos com hipotireoidismo subclínico (74-87%) apresentam TSH entre 5 e 10 mUI/l, o que caracteriza um hipotireoidismo subclínico leve^{1,2,5,6}. As diferentes prevalências encontradas na literatura mundial se devem a uma série de variáveis, a saber: utilização de valores de corte diferentes de TSH, idade, tipo de amostragem (populacional vs amostra de conveniência), diferenças nos níveis médios de ingestão de iodo e inclusão ou exclusão de indivíduos com história prévia de doenças tireoidianas. Para ilustrar o impacto da ingestão de iodo na prevalência de hipotireoidismo subclínico podemos comparar as prevalências

desta disfunção em dois estudos populacionais realizados em áreas geográficas diferentes. No Estudo de Framingham realizado numa área com elevada ingestão de iodo, a prevalência de TSH > 5 mUI/l em mulheres com mais de 60 anos foi de 13,6%⁷. Mas, estudo italiano em mulheres de faixa etária semelhante provenientes de uma área com baixa ingestão de iodo, encontrou valores de TSH acima de 5 mUI/l em apenas 1,5% das mulheres^{2, 8}. Locais com alta ingestão média de iodo tendem a apresentar uma prevalência maior de hipotireoidismo (franco e subclínico)⁹, já locais cuja ingestão de iodo tenha aumentado há pouco tempo tendem a apresentar inicialmente uma incidência maior de hipertireoidismo induzido por iodo (efeito Basedow – Graves). Em áreas vicinais da cidade de São Paulo, CAMARGO et al¹⁰ encontraram iodúria maior que 300 µg/g de creatinina em 58,5% dos casos de uma amostra de 400 pessoas. A OMS considera uma ingestão ótima de iodo a equivalente a uma iodúria de 100 – 199 µg/g de creatinina¹¹.

As causas do hipotireoidismo subclínico (quadro 1) são as mesmas do hipotireoidismo franco e incluem a tireoidite de Hashimoto, terapia com radio-iodo, irradiação do pescoço, pós-tireoidectomia, tireoidite fibrosante, deficiência de iodo, drogas (lítio, interferon, amiodarona), doenças infiltrativas (sarcoidose, amiloidose, esclerodermia, hemocromatose) e outras formas de tireoidite (hipotireoidismo transitório)^{12,13}.

O quadro 1 lista as principais causas de hipotireoidismo subclínico.

Quadro 1 – Causas de hipotireoidismo subclínico

Tireoidite linfocítica crônica – T. Hashimoto
Iatrogênico
Terapia com radio-iodo
Terapia com drogas antitireoidianas
Irradiação do pescoço
Hipotireoidismo tratado com doses insuficientes de levotiroxina
Pós-tireoidectomia
Fase de recuperação do eutireoidiano doente (<i>Sick Euthyroid Syndrome</i>)
Deficiência de iodo
Drogas (lítio, interferon, amiodarona, anti-dopaminérgicos)
Doenças infiltrativas (sarcoidose, amiloidose, esclerodermia, hemocromatose)
Tireoidite fibrosante
Outras formas de tireoidite (tireoidite subaguda granulomatosa, tireoidite aguda, pós-parto)
Eutireoidianos “excêntricos”
Erro laboratorial
Interferência por anticorpos no método
Variabilidade intra-individual
Resistência ao TSH
Insuficiência renal crônica

Entretanto alguns dos indivíduos com TSH acima do limite superior dos níveis de referência são eutireoidianos “excêntricos” ou *outliers* (termo que pode ser utilizado para descrever os 2,5% dos indivíduos que apresentam TSH acima do percentil 97,5% da distribuição eutireoidiana de TSH). Além disso,

uma boa parcela dos hipotireoideos subclínicos ou apresenta distúrbios transitórios do eixo tireoidiano, ou apresenta hipotireoidismo subclínico iatrogênico (hipotireoidismo franco subtratado ou hipertireoidismo franco sobretratado)^{1,14,15}. Assim, provavelmente apenas uma pequena parcela de indivíduos da população geral com hipotireoidismo subclínico apresenta, de fato, uma insuficiência tireoidiana leve primária.

A questão dos valores de referência para o TSH tem sido objeto de discussões recentes. Um grande inquérito populacional americano (n=13344)³ com indivíduos etnicamente heterogêneos, “sem-doença” (excluindo indivíduos com doença tireoidiana conhecida, mulheres grávidas, indivíduos usando estrógenos, andrógenos e lítio, indivíduos com história familiar de doença tireoidiana e aqueles com anticorpos anti-tireoperoxidase), com 12 anos ou mais mostrou valores de referência de TSH (percentil 2,5 ao percentil 97,5 da distribuição de valores de TSH) de 0,45 – 4,12 mUI/L. Outro inquérito populacional dinamarquês¹⁶ com 1441 sujeitos “sem doença” mostrou valores de referência de TSH de 0,58 – 4,1 mUI/L. Apesar destes intervalos de TSH encontrados em populações saudáveis (sem doença tireoidiana, sem história familiar de doença tireoidiana, sem uso de medicações que afetem a função tireoidiana e sem gravidez) alguns autores preconizam a redução do limite superior do intervalo de valores normais de TSH de 4,5 para 2,5 mUI/L^{17,18}. Justificam tal posição pelo fato de que em muitos estudos, particularmente no estudo de Whickham¹⁹, indivíduos com um TSH de base acima de 2,0 mUI/L tinham um Odds Ratio (OR) elevado de desenvolver hipotireoidismo franco no

seguimento de 20 anos, além de observarem que a maioria dos indivíduos saudáveis rigorosamente rastreados apresentam TSH menor que 2,5 mUI/L. Entretanto, não há nenhuma evidência de que indivíduos com TSH entre 2,5 e 4,5 mUI/L apresentem consequências adversas, mesmo que, sem dúvida, alguns indivíduos com disfunção tireoidiana incipiente se encontrem entre os indivíduos com valores de TSH abaixo de 4,5 mUI/L. Na verdade, nem mesmo indivíduos com TSH entre 4,5 e 10 mUI/L parecem apresentar eventos adversos, não se justificando, absolutamente, a redução do limite de normalidade de TSH de 4,5 para 2,5 mUI/L. SURKS et al²⁰ avaliando os dados do NHANES III, observou que se o limite superior de normalidade do TSH fosse reduzido para 3,0 mUI/L adicionalmente 7,9% da população seria caracterizada como hipotireoidea (cerca de 15 milhões de americanos), este contingente de indivíduos (somados aos já cerca de 8,5 milhões de americanos considerados como portadores de doença subclínica por terem um TSH acima de 4,5 mUI/L) seriam taxados de doentes e sofreriam todas as possíveis consequências deste fato, ou seja, uma forma de medicalização social²¹. Mesmo se não fossem caracterizados como doentes seriam, no mínimo, taxados como portadores de risco para desenvolver alguma doença, sem que, de fato, este risco tenha sido demonstrado.

Existe controvérsia sobre a necessidade de uma busca ativa de casos em grupos sob risco aumentado de hipotireoidismo, e mais ainda sobre a necessidade de um rastreamento de base populacional^{1,14,22-25}. Um dos argumentos utilizados pelos proponentes de uma intervenção de busca ativa

e/ou rastreamento neste campo é a possibilidade de complicações futuras em indivíduos com disfunção tireoidiana subclínica sem um diagnóstico correto^{1,13,14,26}. Doença cardiovascular, sintomas neuropsiquiátricos e músculo-esqueléticos, comprometimento da qualidade de vida e evolução para hipotireoidismo franco^{1,14} são possíveis complicações associadas ao hipotireoidismo subclínico.

1.2. Relação de disfunção tireoidiana subclínica com doença cardiovascular

1.2.1.Eventos clínicos

A doença cardiovascular no hipotireoidismo subclínico pode ser consequência de disfunção cardíaca direta²⁷⁻²⁹, aterosclerose^{29,30} e hipercolesterolemia^{31,32}. A aterosclerose associada ao hipotireoidismo pode ser mediada pela hipercolesterolemia, disfunção endotelial, hipertensão arterial, alterações do relaxamento da musculatura vascular, alterações na agregação plaquetária, hiperhomocisteinemia e/ou atividade inflamatória associada à auto-imunidade³³⁻³⁵. Entretanto há controvérsias em relação à associação de hipotireoidismo subclínico e doença cardiovascular. Estudos transversais de base populacional sobre a relação de hipotireoidismo subclínico e frequência de doença cardiovascular no início do estudo têm produzido resultados conflitantes^{30,36-39}. Estudos longitudinais de base populacional avaliando a associação de nível de TSH à entrada no estudo e incidência de doença

cardiovascular durante o seguimento têm sido, na maioria das vezes, negativos^{19,30,37,40,41}. O Estudo de Whickham¹⁹, o maior e mais longo dos estudos longitudinais de base populacional, examinou 2779 homens e mulheres selecionados aleatoriamente e os seguiu por 20 anos. Não encontrou nenhuma associação entre TSH elevado à entrada do estudo e incidência de novos casos ou mortalidade por desenvolvimento de doença coronariana durante os 20 anos de seguimento. Uma metanálise recente⁴², incluindo todos os estudos observacionais (14 estudos) que avaliaram a associação de TSH elevado/T4 livre normal e doença coronariana, mostrou uma razão de chances (RC) OR de 1,65 (Intervalo de Confiança a 95% [IC 95%], 1,28-2,12). Entretanto quando se avaliaram apenas os cinco estudos prospectivos (coortes) a RC foi de 1,42 (IC 95%, 0,91-2,21). Os estudos de coorte incluídos nesta metanálise estão descritos no quadro 2.

A avaliação em separado dos estudos de caso-controle e transversais continuou mostrando uma RC estatisticamente significativa de 1,72 (IC 95% 1,25 - 2,38). Uma vez que estudos caso-controle e transversais são mais sujeitos a viéses que os estudos de coorte, este achado pode sugerir que, de fato, houve viés nos achados dos estudos qualitativamente inferiores, ou apenas indicar que o número de eventos nos estudos de coorte não foi suficiente para mostrar uma diferença estatisticamente significativa (erro tipo β).

Quadro 2 – Estudos de coorte prospectivos avaliando associação de TSH elevado com doença cardiovascular (Rodondi et al⁴²)

Estudo	População (nº. de indivíduos)	Corte de TSH (nº. de HSC)	Tipo de doença cardiovascular (nº. de eventos)	RC (IC 95%)
AHO, 1984	Homens 55-74 anos (n=280)	Baseado na distribuição de TSH (n=24)	Mortalidade cardiovascular (n=38)	1,31 (0,37 – 4,23)
HAK³⁰, 2000	Mulheres > 55 anos (n=1036)	> 4,0 mUI/L (n=124)	IAM (n=16)	2,50 (0,70 – 9,10)
IMAIZUMI³⁷, 2004	Homens com idade média de 58 anos (n=999)	> 5,0 mUI/L (n=96)	Mortalidade por doença coronariana (n=10)	4,80 (0,8 – 29,3)
PARLE⁴⁰, 2001	Homens e mulheres > 60 anos (n=1120)	> 5,0 mUI/L (n=94)	Mortalidade cardiovascular (n=128)	1,08 (0,56 – 2,09)
VANDERPUMP¹⁹, 1996	Homens e mulheres de 18 – 95 anos (n=478)	> 6,0 mUI/L (n=26)	IAM, angina e mortalidade coronariana (n=186)	1,37 (0,56 – 3,27)
Total	N=3913	N=364	N= 378	1,42 (0,91 – 2,21)

IAM = Infarto Agudo do Miocárdio

Após esta metanálise três outros grandes estudos populacionais foram publicados, dois deles não demonstrando relação de hipotireoidismo subclínico

e doença cardiovascular^{43,44} e o terceiro⁴⁵ mostrando associação apenas com TSH acima de 10 mUI/l. O estudo de CAPPOLA et al⁴³, publicado em 2006, foi um estudo de coorte não incluído na metanálise que corrobora os achados da metanálise. Trata-se de estudo prospectivo de base populacional com uma amostra aleatória de 3233 indivíduos com 65 anos ou mais que foram acompanhados por cerca de 13 anos. Nesta amostra houve uma prevalência de 15% de hipotireoidismo subclínico, 1,6% de hipotireoidismo franco e 1,5% de hipertireoidismo subclínico. À entrada no estudo não havia diferenças na prevalência de doença coronariana ou doença cerebrovascular entre o grupo de hipotireoidismo subclínico e o de eutireoidianos. Os níveis de colesterol total e LDL-colesterol também não eram diferentes entre os grupos. Durante o seguimento a incidência de doença coronariana, doença cerebrovascular, morte por doença cardiovascular e morte por todas as causas não diferiu entre os grupos (hipotireoidismo subclínico vs eutireoidismo), com risco relativo (RR) (IC 95%) respectivamente de 1,07 (0,90 – 1,28), 1,01 (0,79 -1,29), 1,16 (0,92 – 1,46) e 1,14 (0,98 – 1,32). A única relação causal encontrada foi a de uma incidência maior de fibrilação atrial entre os indivíduos com hipertireoidismo subclínico à entrada do estudo com um RR de 1,98 (IC 95%, 1,29 – 3,03). O estudo de TAKASHIMA et al⁴⁴ (*The Suita Study*) foi um inquérito populacional japonês de corte transversal com 3607 pacientes com idade média de 64 anos não sendo acompanhados por nenhuma doença tireoidiana, publicado em 2007. O estudo avaliou primariamente desfechos metabólicos e não encontrou nenhuma diferença nas médias de IMC, pressão arterial sistólica e pressão

arterial diastólica, triglicérides, colesterol total e HDL-colesterol entre indivíduos com hipotireoidismo subclínico e eutireoidianos, embora tenham encontrado uma diferença na glicemia de jejum e na hemoglobina glicosilada. Também não houve diferença na espessura médio-intimal das carótidas. Do ponto de vista clínico não se detectou nenhuma relação entre a função tireoidiana e a prevalência de doença vascular aterosclerótica, incluindo acidente vascular cerebral isquêmico, ataque isquêmico transitório, infarto agudo do miocárdio e angina pectoris.

Por último, o estudo de WALSH et al⁴⁵ publicado em 2005, foi uma coorte histórica com 2108 amostras de soro estocadas desde 1981 provenientes de um inquérito de saúde de base populacional na Austrália Ocidental. O estudo incluiu uma análise transversal e uma longitudinal. Na análise transversal, a razão de prevalência (RP) para doença arterial coronariana foi de 1,8 (IC 95%, 1,0 – 3,1) no grupo de hipotireoidismo subclínico comparado ao grupo de eutireoidianos. Na estratificação dos indivíduos com hipotireoidismo subclínico em TSH acima de 10 mUI/L ou TSH igual ou abaixo de 10 mUI/L, a associação com doença arterial coronariana foi significativa apenas no primeiro grupo. Na análise repetida com a exclusão dos pacientes com história de doença tireoidiana, a RP para doença arterial coronariana nos indivíduos com hipotireoidismo subclínico foi de 1,7 (IC 95%, 0,9 – 3,0). Na análise longitudinal, a mortalidade cardiovascular não foi diferente entre os grupos com e sem disfunção tireoidiana subclínica, nos 1926 indivíduos livres de doença coronariana no início do estudo (RR = 1,5, IC 95%

0,9 – 2,5; indivíduos com hipotireoidismo subclínico em relação aos eutireoidianos no início do estudo). Já o risco de eventos coronarianos (fatais e não fatais combinados) foi significativamente maior entre os indivíduos com hipotireoidismo subclínico (RR = 1,8, IC 95% 1,2 – 2,7). Este risco era aumentado tanto nos indivíduos com TSH acima 10 mUI/L como nos com TSH igual ou menor que 10 mUI/L, persistindo significativamente maior mesmo com a exclusão dos indivíduos com história de doença tireoidiana prévia. Este estudo foi o primeiro a demonstrar uma associação positiva de hipotireoidismo subclínico com doença cardiovascular num desenho longitudinal e com uma amostra de base populacional. Entretanto, é passível de algumas críticas metodológicas. Primeiro, foi uma coorte histórica que usou soro estocado há mais de 20 anos para as dosagens de TSH e T4 livre; segundo, só havia informação a respeito de doença tireoidiana prévia proveniente de uma única pergunta na época do inquérito, não havendo detalhes sobre diagnóstico e tratamento, sendo possível que pacientes sob uso de L-tiroxina em doses inadequadas tenham sido incluídos no grupo de hipotireoidismo subclínico; terceiro, os desfechos cardiovasculares não foram avaliados clinicamente através do seguimento da coorte, mas sim através dos registros de códigos diagnósticos no sistema de saúde; por último, embora os resultados tenham sido ajustados para o colesterol total, não houve ajuste para LDL e HDL-colesterol. Existem ainda algumas inconsistências nos dados deste estudo que podem ser melhor analisadas quando as comparamos com os dados de outra publicação de WALSH et al⁴⁶. Nesta outra publicação, os autores utilizaram a

mesma coorte de 2108 participantes para análise da relação de hipotireoidismo subclínico com níveis lipídicos, mas também realizaram uma análise num subgrupo de 631 pacientes com dosagens de HDL-C e LDL-C calculado pela equação de Friedewald. Encontraram um aumento significativo do LDL-C nos 30 pacientes com hipotireoidismo subclínico comparados aos 580 eutireoidianos (4,1 vs 3,5 mmol/L ; $p=0,039$ ajustado para idade, idade², sexo, diabetes, IMC e IMC²). Entretanto neste mesmo subgrupo de 631 pacientes encontraram um aumento significativo de colesterol total nos hipotireoideos subclínicos comparados com os eutireoidianos (6,3 vs 5,6 mmol/L, $p=0,044$ ajustado para idade, idade², sexo, diabetes, IMC e IMC²), o que está em desacordo com os dados da coorte inteira de 2086 pacientes (1906 eutireoidianos e 119 hipotireoideos subclínicos) em que o aumento do CT não foi significativo (6,3 mmol/L vs 5,8 mmol/L; $p=0,076$). Este dado sugere a presença de algum tipo de viés na seleção do grupo de 631 pacientes que tiveram seu HDL-C dosado.

Assim, desenhos de estudos com menor valor epidemiológico (transversais, amostras não aleatórias) e a inclusão de pacientes com diagnóstico prévio de doença tireoidiana (hipotireoidismo franco inadequadamente tratado com doses baixas de L-tiroxina, ou pós-tireoidectomia, pós-radioiodoterapia) - características predominantes nos estudos positivos sobre a associação de disfunção tireoidiana subclínica com DCV e/ou sintomas ao invés da inclusão de apenas indivíduos assintomáticos com TSH alterado encontrados por rastreamento - mostram o impacto do viés

de seleção nos resultados da maioria dos estudos relacionados às disfunções tireoidianas subclínicas. Desta forma, algumas perguntas permanecem sem resposta: há de fato uma associação causal de hipotireoidismo subclínico com doença cardiovascular? (o hipotireoidismo subclínico é um fator de risco independente para doença cardiovascular?); está indicado o tratamento do hipotireoidismo subclínico (e em que circunstâncias?); e devemos ou não rastrear indivíduos assintomáticos para hipotireoidismo subclínico e tratar aqueles com TSH aumentado e T4 livre normal? Até o presente momento não há nenhum estudo controlado randomizado de boa qualidade desenhado especificamente para avaliar o impacto do rastreamento do hipotireoidismo subclínico. Os proponentes de programas de rastreamento para disfunções tireoidianas baseiam seus argumentos nos resultados de estudos observacionais, que são desenhos inadequados para avaliar programas de rastreamento devido ao viés de tempo ganho (*Lead Time Bias*)^{6,47} e, muitas vezes, viés de seleção. Há um estudo recente (publicado em fevereiro de 2007) randomizado, *cross-over*, com 100 pacientes de 18 – 80 anos, de RAZVI et al⁴⁸, sobre o efeito da L-tiroxina nos fatores de risco cardiovascular, na função endotelial e na qualidade de vida em pacientes com hipotireoidismo subclínico. Os autores encontraram uma redução estatisticamente significativa no colesterol total e no LDL-colesterol nos pacientes tratados com 100 mcg de L-tiroxina por 12 semanas, além de uma redução no sintoma cansaço. Outros sintomas não melhoraram de forma diferenciada entre os dois grupos. Finalmente, para ilustrar ainda mais a controvérsia sobre a relação do

hipotireoidismo subclínico com doença e mortalidade cardiovascular, GUSSEKLOO et al⁴¹ não mostrou nenhuma relação da concentração de TSH com a presença de incapacidades nas atividades da vida diária, sintomas depressivos ou disfunção cognitiva numa coorte de idosos com mais de 85 anos, tanto à entrada como durante o seguimento de cerca de 4 anos, além de mostrar que um TSH elevado estava associado a menor mortalidade mesmo após ajuste para incapacidades e estado geral de saúde (RR = 0,77, IC 95% 0,63 – 0,99 - para cada aumento de 2,71 mUI/l de TSH).

Em relação ao hipertireoidismo subclínico as possíveis complicações incluem doença cardiovascular, sintomas neuropsiquiátricos, redução da densidade mineral óssea com risco de fraturas e hipertireoidismo franco^{1, 14,26}. A doença cardiovascular no hipertireoidismo subclínico pode ser causada por disfunção cardíaca²⁷⁻²⁹ e fibrilação atrial⁴⁹. No estudo de CAPPOLA et al⁴³, o risco de fibrilação atrial durante um seguimento de 13 anos dentre os indivíduos com hipertireoidismo subclínico foi de 1,98 (IC 95% 1,29 – 3,03) comparado com os eutireoidianos. O estudo de PARLE et al⁴⁰ mostrou um aumento na mortalidade, principalmente por doenças cardiovasculares, relacionada a uma dosagem baixa de TSH com T4 livre normal (hipertireoidismo subclínico) numa coorte de 1191 indivíduos com 60 anos ou mais acompanhados por 10 anos.

As mulheres brasileiras apresentam uma mortalidade cardiovascular maior que os homens, semelhante aos níveis encontrados na maioria dos países do leste europeu^{50, 51}. Os fatores de risco mais comuns associados à

doença cardiovascular são hipertensão arterial, tabagismo, diabetes e dislipidemia. Embora tais fatores tenham sido considerados como fatores primários, outros fatores tais como excesso de peso e sedentarismo podem ser considerados como determinantes primordiais de doença cardiovascular⁵². A identificação dos determinantes primordiais das doenças é muito importante para a prevenção. Várias linhas de pesquisa relacionadas com fatores de risco primordiais têm estudado o papel de fatores de risco no local de trabalho⁵³, desigualdade social⁵⁴, polimorfismos genéticos⁵⁵ e outras condições não cardiovasculares como a disfunção tireoidiana subclínica, como possíveis fatores de risco para doenças cardiovasculares.

1.2.2. Fatores de risco

1.2.2.1. Dislipidemia

A hipercolesterolemia no hipotireoidismo franco caracteriza-se por um aumento marcante do LDL-colesterol secundário a uma redução do *clearance* hepático de LDL-C devido a um reduzido número de receptores de LDL nos hepatócitos³⁵. Os níveis de HDL-colesterol estão normais ou podem estar elevados, em virtude da atividade reduzida da proteína de transferência do colesterol esterificado (CEPT) e da lipase hepática (LH), enzimas reguladas pelos hormônios tireoidianos^{34,35}.

Estudos epidemiológicos que avaliam a associação de alterações lipídicas com hipotireoidismo subclínico têm sido na maioria das vezes negativos, particularmente quando o TSH se encontra entre 5 e 10 mUI/L. No estudo de Whickham³⁶ não houve associação dos níveis lipídicos com a função tireoidiana. No estudo de Rotterdam³⁰ os níveis lipídicos eram significativamente menores nas mulheres com hipotireoidismo subclínico. No estudo do Novo México^{39,56} não houve diferença nos níveis de colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol e triglicérides entre os indivíduos com hipotireoidismo subclínico leve (TSH entre 4,7 e 10 mUI/L) comparados aos eutireoidianos (TSH < 4,7 mUI/L). Houve uma tendência não significativa de associação entre hiperlipidemia e mulheres com hipotireoidismo subclínico com TSH acima de 10 mUI/L ($p = 0,08$). O estudo transversal de BAUER et al⁵⁷ com 279 mulheres com mais de 65 anos mostrou uma associação significativa entre hiperlipidemia e nível sérico de TSH. Após ajuste para idade, peso e uso de estrógeno, as mulheres com TSH acima de 5,5 mUI/L apresentaram um nível de LDL-C 13% mais elevado e um HDL-C 13% mais baixo que as mulheres com TSH entre 0,1 e 5,5 mUI/L, diferenças estas estatisticamente significativas. Entretanto, este estudo não avaliou a tiroxina livre, embora incluísse pacientes com TSH de até 42 mUI/L; além disso é possível que mulheres com hipotireoidismo franco usando doses inadequadas de L-tiroxina tenham sido incluídas no grupo com TSH acima 5,5 mUI/L já que não se avaliou presença de doença prévia. HUESTON et al⁵⁸ avaliando dados relativos a adultos com mais de 40 anos sem diagnóstico prévio de hipotireoidismo e sem uso de L-

tiroxina provenientes do NHANES III não encontrou nenhuma relação entre hipotireoidismo subclínico (TSH entre 6,7 e 14,9 mUI/L e T4L normal) e níveis de colesterol total, LDL-C, HDL-C e triglicérides. Os dados não ajustados mostravam um nível médio de colesterol total mais elevado (226 vs 217 mg/dl, $p=0,003$) e uma frequência maior de colesterol elevado (74,2% vs 63,9%, $p=0,02$) entre os indivíduos com hipotireoidismo subclínico quando comparados aos eutireoidianos. Entretanto após ajuste para idade, raça, sexo e uso de hipolipemiantes, o hipotireoidismo subclínico não se relacionou com alterações nos níveis lipídicos. A razão de chances ajustada para elevação do colesterol total foi de 1,06 (IC 95%, 0,57 - 1,97); para elevação do LDL-C a RC foi de 0,89 (IC 95%, 0,59 - 1,35); para elevação de triglicérides, a RC foi de 1,83 (IC 95%, 0,87 - 3,85) e para redução de HDL-C, a RC ajustada foi de 0,94 (IC 95%, 0,36 - 2,48). Este estudo tem grande importância uma vez que é um inquérito de base populacional, usando uma amostra aleatória representativa da população norte americana, com um número expressivo de participantes (8013 eutireoidianos e 215 hipotireoidianos subclínicos), e que excluiu indivíduos com história prévia de doença tireoidiana e uso de levotiroxina. O estudo de PIRICH et al⁵⁹ foi um estudo de rastreamento em uma população clinicamente saudável de ex-funcionários de um banco na Áustria. Foram rastreados 1922 indivíduos saudáveis para disfunção tireoidiana e fatores de risco para doença cardiovascular. Os indivíduos apresentavam idade média de 37 anos (54% mulheres). A prevalência de hipotireoidismo subclínico (valor de corte para o TSH acima de 4,0 mUI/L) foi de 1,1% e de hipertireoidismo subclínico de 0,8%

(TSH abaixo de 0,1 mUI/L). Não se detectou nenhuma diferença no perfil de risco cardiovascular (IMC, tabagismo, HAS, colesterol total, LDL-C, HDL-C, triglicérides, apoproteína A e glicemia) entre os indivíduos com hipotireoidismo subclínico e aqueles com níveis de TSH dentro da normalidade. LUBOSHITZKY et al⁶⁰ comparando 57 mulheres com hipotireoidismo subclínico com 34 controles saudáveis não encontrou diferenças nos valores médios de colesterol total, HDL-C, LDL-C, triglicérides, relação CT/HDL-C e relação LDL-C/HDL-C. O estudo de Tromsø⁶¹ foi um estudo transversal realizado na Noruega com 8128 indivíduos. Destes, 5143 indivíduos foram analisados quanto à relação de dislipidemia e hipotireoidismo subclínico, após exclusão de participantes sob uso prévio ou atual de levotiroxina ou medicações hipolipemiantes. Os autores encontraram uma correlação positiva e significativa entre os níveis séricos de TSH e os níveis de colesterol total e LDL-C. Entretanto entre as mulheres este achado não atingiu significância estatística após ajuste para idade e IMC.

1.2.2.2. Hipertensão arterial

Parece existir uma relação entre hipertensão arterial e hipotireoidismo, entretanto a relação da HAS com o hipotireoidismo subclínico e a relação da pressão arterial com os níveis de TSH não estão bem estabelecidas. Em relação à associação da pressão arterial com os níveis séricos de TSH, é importante citar os estudos noruegueses de IQBAL et al⁶² (5th Tromsø Study) e

de ÅSVOLD et al⁶³. Em ambos houve uma correlação linear positiva e significativa da pressão arterial sistólica e diastólica com níveis séricos de TSH variando dentro dos limites de seus valores de normalidade (0,2 – 4,0 mUI/L). O estudo de IQBAL⁶² foi um estudo transversal de base populacional com 5872 indivíduos sem uso de anti-hipertensivos ou reposição de levotiroxina. O estudo de ÅSVOLD foi um grande inquérito populacional com 30728 indivíduos.

1.3. Relação de disfunção tireoidiana subclínica com sintomas somáticos e psiquiátricos

Disfunção tireoidiana e auto-imunidade tireoidiana têm sido relacionadas com inúmeros sintomas somáticos e psiquiátricos. Alguns estudos encontraram relação entre anticorpos antitireoidianos e depressão⁶⁴⁻⁶⁶, depressão resistente a tratamento⁶⁷, depressão pós-parto⁶⁸ e transtorno bipolar⁶⁹. Por outro lado, um grande estudo (n=30175) de base populacional (ENGUM et al)⁷⁰, não mostrou associação de auto-anticorpos anti-tireoidianos (anti-TPO e anti-tireoglobulina) com depressão nem com ansiedade. Também existem evidências de que a própria disfunção tireoidiana (independente da auto-imunidade) esteja relacionada a sintomas somáticos e psíquicos. Ansiedade, disforia, labilidade emocional, insônia e deterioração das funções cognitivas podem ocorrer no hipertireoidismo. A prevalência de depressão em pacientes com hipertireoidismo têm sido relatada em torno de 31 – 69% e a prevalência de ansiedade de 33-61%⁷¹. Os principais sintomas psicológicos no hipotireoidismo

são perda de memória, sintomas somáticos e sintomas depressivos⁷². Em relação às disfunções tireoidianas subclínicas os dados são mais controversos, entretanto existem fortes evidências de que pacientes com hipotireoidismo subclínico, TSH acima de 10 mUI/L e história de tratamento de doença de Graves ou bócio multinodular têm uma maior prevalência de sintomas somáticos e psíquicos que controles saudáveis^{1,73}. Novamente aqui, vale ressaltar que controles saudáveis não são controles apropriados neste caso, uma vez que pacientes eutireoidianos com história prévia de tratamento para hipertireoidismo também têm uma prevalência maior de ansiedade, depressão e disfunção psico-social que controles saudáveis⁷⁴. Assim, o grupo de comparação ideal no caso das disfunções tireoidianas subclínicas com história prévia de hipertireoidismo tratado (ou qualquer doença tireoidiana prévia tratada) não são controles saudáveis, mas pacientes com TSH normal (eutireoidianos) e história de tratamento de hipertireoidismo¹. Esta ressalva também é válida em relação aos estudos que avaliam relação de doença cardiovascular com disfunção tireoidiana subclínica.

Estudos comparando a prevalência de sintomas depressivos e ansiosos entre indivíduos com disfunção tireoidiana subclínica e indivíduos eutireoidianos podem apresentar vieses importantes. Estudo recente realizado no Rio de Janeiro por APPOLINARIO et al⁷⁵ comparou a gravidade de sintomas depressivos e ansiosos de 21 pacientes com hipotireoidismo subclínico com 18 indivíduos eutireoidianos usando a escala de depressão e de ansiedade de Hamilton. Encontrou sintomas depressivos e ansiosos mais intensos e mais

freqüentes entre os hipotireoideos e essa diferença foi estatisticamente significativa. Entretanto seus pacientes com hipotireoidismo subclínico foram recrutados de clínicas endocrinológicas da rede pública, enquanto seus controles eram funcionários saudáveis do hospital. O grupo controle adequado neste caso seriam indivíduos eutireoidianos recrutados também de clínicas. O estudo do Colorado (CANARIS et al)², um grande estudo transversal com 25862 pacientes, demonstrou associação de hipotireoidismo subclínico com sintomas (os sintomas foram avaliados pelo escore de Billewicz e incluíam sintomas atuais e um escore para modificação dos sintomas). Entretanto este resultado é passível de críticas, uma vez que não foi um estudo de base populacional, recrutando indivíduos que haviam comparecido à Feira de Saúde do Colorado (*Colorado Health Fair*), incluindo na sua maioria voluntários não saudáveis, com média de idade superior à média do estado do Colorado (56 anos vs 32 anos); e também incluiu pacientes sob uso de L-tiroxina na análise dos sintomas diminuindo a relevância do estudo. Além disso, a associação encontrada foi somente em relação ao escore de modificação dos sintomas (15,4% vs 13,4%), não tendo sido observada nenhuma diferença quanto à presença de sintomas atuais de hipotireoidismo entre o grupo com hipotireoidismo subclínico (7,4% de sintomas) e o grupo apresentando eutireoidismo (7,7% de sintomas). GÖNEN et al⁷⁶, utilizando a Escala de Ansiedade de Beck em 32 pacientes com hipotireoidismo subclínico, 24 com hipertireoidismo subclínico e 29 eutireoidianos, encontrou escores de ansiedade significativamente mais elevados entre os pacientes com disfunção

tireoidiana subclínica (hipo e hipertireoidismo) do que entre os controles eutireoidianos. Entretanto os autores não mencionam se os pacientes com disfunção tireoidiana subclínica haviam sido previamente tratados ou estavam sob algum tratamento para doenças tireoidianas. Estudo recente de ROBERTS et al⁷⁷ não encontrou associação de disfunção tireoidiana subclínica (hipo e hipertireoidismo) com depressão, ansiedade e distúrbios cognitivos em uma amostra de 5865 idosos de 65 anos ou mais, sem história prévia de doença tireoidiana. Além disso, estes idosos não sabiam de seu status tireoidiano antes do estudo, ao contrário do estudo de GÖNEN, em que os sujeitos do estudo já tinham o “diagnóstico” de disfunção tireoidiana subclínica, podendo o fenômeno da rotulação (*labelling*) ser um dos responsáveis pela diferença de sintomas neste último estudo. O estudo do Novo México³⁹ não demonstrou nenhuma diferença na frequência de sintomas gerais, sintomas ansiosos e depressivos e distúrbios cognitivos entre 825 voluntários idosos com TSH entre 4,7 e 10 mUI/L comparados a voluntários com TSH normal, encontrando apenas algumas diferenças entre os idosos com TSH acima de 10 mUI/L comparados com os eutireoidianos. Estudo carioca publicado recentemente por ALMEIDA et al⁷⁸ comparou 94 pacientes com hipotireoidismo subclínico recrutados do ambulatório de endocrinologia com 43 eutireoidianos recrutados de outros ambulatórios do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho. Encontrou-se uma prevalência aumentada de transtornos psiquiátricos no grupo com hipotireoidismo subclínico (45,7% vs 25,6% no grupo eutireoidiano; $p=0,025$). É importante destacar algumas ressalvas: pacientes que já tem o

diagnóstico de hipotireoidismo subclínico em acompanhamento num ambulatório de endocrinologia podem apresentar uma prevalência maior de transtorno de humor por pelo menos dois motivos: são pacientes inicialmente mais sintomáticos (provável motivo de procura de um serviço médico) e submetidos ao fenômeno da rotulação (“*labelling*”), já mencionado anteriormente, podendo, desta forma, referir mais sintomas ansiosos e depressivos. Além disso, houve uma diferença significativa nas médias de idade dos grupos (predominantemente femininos) de 49,1 anos no grupo com hipotireoidismo subclínico vs 44,8 anos entre as eutireoidianas. Mulheres no climatério têm uma chance maior de apresentar sintomas ansiosos e depressivos e a média de idade do grupo de hipotireoidismo subclínico está muito mais próxima da faixa etária do climatério do que a média de idade das eutireoidianas.. Estudo de JORDE et al⁷⁹ comparou 89 indivíduos com hipotireoidismo subclínico (TSH abaixo de 10 mUI/l) com 154 controles eutireoidianos utilizando testes de função cognitiva, inventário de depressão de Beck (*Beck Depression Inventory*), questionário de saúde geral (*General Health Questionnaire*) e questionário de sintomas de hipotireoidismo. Não se encontrou nenhuma diferença relacionada à função cognitiva, sintomas depressivos ou sintomas de hipotireoidismo entre os dois grupos. Este estudo, ao contrário da maioria dos estudos com resultados positivos, foi de base populacional, em que os hormônios eram dosados independente de qualquer queixa e as entrevistas eram realizadas sem o conhecimento prévio, por parte dos participantes, de seu *status* tireoidiano. Este resultado, portanto, é muito

mais fidedigno e conclusivo do que os resultados de estudos com amostras não populacionais. Diante do exposto fica claro que existe grande controvérsia sobre a relação de sintomas somáticos e neuro-psiquiátricos com a disfunção tireoidiana subclínica, embora os estudos com metodologia mais adequada mostrem uma probabilidade muito baixa de associação.. Para SURKS et al¹⁴ não há associação entre sintomas de hipotireoidismo e sintomas neuro-psiquiátricos em indivíduos com TSH entre 4,5 e 10 mUI/L; e, para estes mesmos sintomas com TSH acima de 10 mUI/L, as evidências são insuficientes e não se pode concluir nada a respeito.

1.4. Estudos de intervenção com levotiroxina

Vários estudos avaliaram o impacto da levotiroxina sobre uma série de desfechos clínicos e laboratoriais em pacientes com hipotireoidismo subclínico. SURKS et al¹⁴ em uma revisão sistemática da literatura até 2004 demonstrou que não há evidências de melhora de desfechos clínicos cardiovasculares com a reposição de levotiroxina em pacientes com hipotireoidismo subclínico. Também concluiu que as evidências são insuficientes em relação a benefícios potenciais da reposição com levotiroxina sobre o perfil lipídico, disfunção cardíaca, sintomas de hipotireoidismo e sintomas neuropsiquiátricos. Uma revisão quantitativa dos estudos de intervenção com levotiroxina sobre o perfil lipídico de pacientes com hipotireoidismo subclínico foi realizada em 2000 por DANESE et al³¹. Esta revisão avaliou estudos de 1966 até 1999, incluindo um

total de 13 estudos com 247 pacientes. Os autores encontraram uma redução significativa dos níveis de colesterol total (- 0,20 mmol/L; IC 95% - 0,09 a - 0,34) e de LDL-C (- 0,26 mmol/L; IC 95% - 0,12 a - 0,41). Os níveis de HDL-C e triglicérides não apresentaram nenhuma modificação. Os estudos avaliando predominantemente pacientes com hipotireoidismo franco usando doses inadequadas de levotiroxina mostraram reduções significativamente maiores do colesterol total e LDL-C com a normalização do TSH do que os estudos que incluíram pacientes com hipotireoidismo primário (sem uso prévio de levotiroxina). Além disso, apenas 3 dos estudos foram randomizados e o número de participantes era pequeno variando de 7 a 33 pacientes por estudo. Apenas um dos estudos utilizou uma amostra populacional. Dois dos 13 estudos incluíram indivíduos usando doses inadequadas de levotiroxina e seis dos treze estudos incluíram predominantemente pacientes com história de tratamento ablativo para hipertireoidismo. Desta forma, estes resultados são pouco consistentes como evidência de boa qualidade do benefício da reposição de levotiroxina em pacientes com hipotireoidismo subclínico sobre o perfil lipídico. Após esta revisão alguns outros estudos avaliaram o efeito da levotiroxina sobre os níveis lipídicos no hipotireoidismo subclínico. O estudo de MEIER et al³² randomizou 66 mulheres com hipotireoidismo subclínico para receber levotiroxina ou placebo por 48 semanas. A dose de levotiroxina era titulada individualmente através de monitoramento cego dos níveis de TSH para se atingir níveis normais de TSH. Os autores encontraram uma redução significativa dos níveis de colesterol total e LDL-C apenas no grupo que usou

levotiroxina. Entretanto, esta redução se referiu ao mesmo grupo antes e depois do tratamento, e não uma comparação dos níveis lipídicos entre os dois grupos (placebo e levotiroxina) após as 48 semanas, como seria de se esperar em um ensaio clínico com boa metodologia. O estudo de CARACCIO et al⁸⁰ também apresenta o mesmo problema. Uma nova revisão da literatura (INECK et al⁸¹) incluindo seis estudos randomizados (três dos quais já haviam sido incluídos na revisão de DANESE et al³¹) concluiu que a reposição de levotiroxina reduz os níveis de colesterol total e LDL-C, sem afetar os níveis de triglicérides, com efeitos questionáveis sobre os níveis de HDL-C. Entretanto quando avaliamos os estudos randomizados incluídos nesta revisão observamos que apenas dois dos seis estudos randomizados mostraram resultados favoráveis do efeito da reposição de levotiroxina sobre os níveis lipídicos de indivíduos com hipotireoidismo subclínico. Os outros quatro estudos não mostraram qualquer benefício da intervenção. É interessante notar que os únicos dois estudos com resultados positivos com a levotiroxina foram justamente os estudos de MEIER et al³² e CARACCIO et al⁸⁰, em que a avaliação dos desfechos não foi feita de forma a preservar o valor epidemiológico de um estudo randomizado e sim comparando-se os níveis de colesterol antes e depois da intervenção no mesmo grupo, o que impede que seus resultados sejam tomados como boa evidência do benefício da levotiroxina na redução do colesterol em indivíduos com hipotireoidismo subclínico. Após a revisão de INECK⁸¹ de 2003, mais três estudos de intervenção foram publicados sobre os efeitos da reposição de levotiroxina

sobre o perfil lipídico de indivíduos com hipotireoidismo subclínico. MONZANI et al⁸² randomizaram 45 pacientes com hipotireoidismo subclínico para uso de levotiroxina ou placebo por seis meses, para avaliar o efeito de tal intervenção sobre o perfil lipídico e sobre a espessura ultrassonográfica da íntima-média carotídea (IMT). A reposição de levotiroxina reduziu significativamente os níveis de colesterol total e LDL-C ($p < 0,0001$) e o IMT médio em 11% ($p < 0,0001$). Porém, novamente o grupo de indivíduos com hipotireoidismo subclínico não era representativo dos casos de hipotireoidismo subclínico espontâneos encontrados na população geral, sendo constituído basicamente de indivíduos que receberam terapia ablativa para hipertireoidismo e indivíduos com tireoidite de Hashimoto com altos títulos de anti-PO e anti-tireoglobulina. Além disso, a avaliação dos desfechos foi comparada com o mesmo grupo antes e depois da reposição de levotiroxina e não uma comparação pós-tratamento randomizado entre o grupo placebo e o grupo levotiroxina, comprometendo novamente as conclusões a respeito do benefício da reposição de levotiroxina em indivíduos com hipotireoidismo subclínico. O estudo de IQBAL⁶¹, já descrito anteriormente, foi um inquérito de base populacional com 5143 noruegueses. Dos indivíduos com hipotireoidismo subclínico encontrados nessa amostra, 64 aceitaram participar de um estudo de intervenção randomizado, controlado com placebo (32 indivíduos no grupo placebo e 32 no grupo levotiroxina). Após 12 meses os autores compararam o perfil lipídico antes e depois do tratamento no grupo intervenção e encontraram apenas uma redução significativa dos níveis séricos de apoproteína B. Os autores realizaram uma análise *post hoc* excluindo do

grupo da levotiroxina 9 pacientes (2 que atingiram um TSH < 0,2 mUI/L e 7 que apresentaram um TSH entre 2,0 e 6,85 mUI/L após os 12 meses de intervenção), analisando apenas os 23 pacientes do grupo intervenção que estavam com seu TSH entre 0,2 e 2,0 mUI/L , e encontraram uma redução estatisticamente significativa dos níveis séricos de colesterol total e LDL-C, comparando os níveis antes e depois do tratamento. Note-se, portanto, que os resultados positivos são decorrentes de uma análise de subgrupo não especificada no estudo original. O estudo de JORDE et al⁷⁹, já citado anteriormente, também utilizou parte dos participantes com hipotireoidismo subclínico do braço observacional para um estudo duplo-cego, placebo controlado com reposição de levotiroxina por um ano. Não observaram nenhuma diferença entre os dois grupos ao final de um ano de intervenção quanto à função cognitiva, sintomas emocionais ou sintomas de hipotireoidismo. Por último, há o estudo de RAZVI et al⁴⁸ que randomizou 100 pacientes com hipotireoidismo subclínico (média de TSH = 6,6 mUI/L) num desenho *cross-over* para receber levotiroxina ou placebo por 12 semanas, e após o *wash out*, mais 12 semanas. O tratamento com levotiroxina reduziu o colesterol total (vs placebo) de 231,6 mg/dl para 220 mg/dl ($p < 0,001$), o LDL-C de 142,9 mg/dl para 131,3 mg/dl ($p < 0,05$), a relação cintura-quadril de 0,83 para 0,81 ($p < 0,006$), e melhorou a dilatação fluxo mediada da artéria braquial (FMD) de 4,2 para 5,9%. Além disso, observaram que o sintoma cansaço foi reduzido no grupo da levotiroxina. Entretanto, todos esses desfechos são desfechos secundários.

1.5. Estudos brasileiros sobre o assunto

No Brasil existem alguns estudos sobre as disfunções tireoidianas subclínicas. Estudo transversal muito recente (SICHIERI et al)⁸³, avaliando uma amostra populacional de 1298 mulheres na cidade do Rio de Janeiro, encontrou uma prevalência de TSH acima de 4,0 mUI/l de 12,3% (das quais 84% apresentavam T4 livre normal, caracterizando hipotireoidismo subclínico). A prevalência foi significativamente diferente entre os três grupos étnicos avaliados: 6,9% entre as mulheres negras, 8,8% entre as mulatas e 16,7% entre as brancas. Estas diferenças persistiram significativas após ajuste para idade, renda familiar, tabagismo e presença de anti-TPO. O tabagismo estava associado com uma prevalência menor de hipotireoidismo (7,6% vs 13,2% entre as não fumantes). A associação da raça ao tabagismo produziu as maiores diferenças na prevalência de hipotireoidismo (4,5% entre as negras tabagistas vs 17,7% entre as brancas não tabagistas). O quadro 3 compara os dados de prevalência do estudo de SICHIERI et al⁸³ com os dados do presente estudo.

Dois estudos (CABRAL et al⁸⁴ e NAHAS et al⁸⁵) avaliaram a relação do perfil lipídico com o hipotireoidismo subclínico.

Quadro 3 – Comparação da frequência de hipotireoidismo subclínico TSH acima de 4,0 mUI/l) e média de TSH.

	SICHIERI ⁸³ (n=1298)	OLMOS (n=314)
TSH > 4,0	12,3%	11,1%
Hipotireoidismo subclínico	10,3%	7,3%
Média do TSH	2,6	3,0
Prevalência de Anti-TPO	12,8%	16,2%

O estudo de CABRAL et al⁸⁴ comparou o perfil lipídico de 52 indivíduos com hipotireoidismo subclínico com o de 98 controles saudáveis. Os indivíduos com hipotireoidismo subclínico apresentaram níveis mais elevados ($p < 0,05$) de colesterol total, LDL-C, triglicérides, apoproteína B, relação CT/HDL-C e relação LDL-C/HDL-C do que os controles saudáveis. Não houve diferença nos níveis de HDL-C, apoproteína A e lipoproteína (a) entre os grupos. Entretanto, além dos controles terem sido selecionados entre funcionários saudáveis do hospital e os indivíduos do grupo de hipotireoidismo subclínico terem sido selecionados entre pacientes ambulatoriais acompanhados ou investigados por algum motivo, 35% dos indivíduos do grupo de hipotireoidismo subclínico apresentavam hipotireoidismo iatrogênico (pós-tireoidectomia, pós-radioiodoterapia, hipotireoidismo primário tratado com doses inadequadas de L-tiroxina).

O estudo de NAHAS et al⁸⁵ avaliou retrospectivamente através de revisão de prontuários, 320 mulheres na pós-menopausa com idade média de 55 anos sendo acompanhadas no ambulatório de climatério. Foram divididas em três grupos de acordo com a função tireoidiana: eutireoidianas (n=208), hipotireoidismo subclínico (n=53) e hipotireoidismo franco sob tratamento (n=59). A frequência de hipotireoidismo subclínico nesta amostra foi de 16,1%. Não houve diferenças entre os três grupos quanto aos níveis de colesterol total, LDL-C, HDL-C e triglicérides. Os autores encontraram uma média de densidade mineral óssea no fêmur significativamente mais baixa entre as pacientes com hipotireoidismo subclínico e com hipotireoidismo franco em tratamento comparado às pacientes eutireoidianas.

Estudo recente de CHUEIRE et al⁸⁶ avaliando 476 pacientes consecutivos com mais de 60 anos que haviam sido encaminhados por seus médicos de atenção primária para avaliação em ambulatório de medicina interna e psiquiatria concluiu que havia um risco de depressão quatro vezes maior entre pacientes com hipotireoidismo subclínico.. Como se trata de um estudo transversal, pode-se somente concluir que houve uma associação de depressão com hipotireoidismo subclínico. Utilizou-se uma amostra de conveniência sem base populacional. composta por pacientes que já haviam apresentado sintomas diversos que foram atribuídos a uma disfunção tireoidiana por seus médicos de atenção primária, o que compromete os resultados Além disso, do grupo de 252 pacientes com hipotireoidismo subclínico, 209 (83%) já apresentavam doença tireoidiana diagnosticada e em

tratamento (175 pacientes recebendo doses inadequadas de levotiroxina para hipotireoidismo primário e 34 pacientes recebendo doses excessivas de tionamidas para hipertireoidismo). Os estudos de APPOLINARIO et al⁷⁵ e ALMEIDA et al⁷⁸ já descritos anteriormente também apresentam importantes vieses de seleção, não se podendo utilizar seus resultados como evidência da associação de sintomas depressivos e ansiosos com hipotireoidismo subclínico.

O estudo de REUTERS et al⁸⁷ comparou 57 pacientes com hipotireoidismo subclínico com 37 controles saudáveis quanto a sinais e sintomas de hipotireoidismo (escore de Billewicz) e quanto à força muscular (teste manual, dinamômetro de cadeira e manovacuômetro). Encontraram escores clínicos de hipotireoidismo significativamente mais elevados entre os hipotireoideos subclínicos comparados com os controles eutireoidianos saudáveis, além de força muscular (cintura pélvica e escapular) diminuída e maior frequência de queixas de mialgia e fraqueza. Entretanto, embora os autores tenham sido mais cuidadosos em excluir pacientes sob uso de doses inadequadas de levotiroxina no grupo do hipotireoidismo clínico, eles ainda incluíram neste grupo pacientes com história de tratamento de hipertireoidismo e tireoidectomia prévia para doença nodular benigna (14%). Entre os pacientes com hipotireoidismo subclínico dito espontâneo, 67% apresentavam anticorpos anti-TPO positivos e 51% deles apresentavam bócio ao exame físico, mostrando que se trata de um grupo de hipotireoidismo subclínico altamente selecionado e não representativo dos casos encontrados na comunidade. Por

último, os autores se referem ao hipotireoidismo como uma doença altamente prevalente, o que deve ser interpretado com muita cautela para evitar o problema da fabricação de doenças (fenômeno conhecido como “*disease mongering*” que tem sido objeto de várias publicações^{88,89}). Este fenômeno se insere no quadro mais amplo da medicalização social, já mencionado anteriormente.

2.Hipótese do Estudo

A hipótese do estudo é que a associação do hipotireoidismo subclínico encontrado por rastreamento na comunidade (para diferenciar do hipotireoidismo subclínico iatrogênico ou associado a doenças tireoidianas específicas) com doença cardiovascular e fatores de risco para doença cardiovascular não existe, e se existe é fraca, não tendo o mesmo significado que outros fatores de risco mais estabelecidos (diabetes, dislipidemia, hipertensão arterial, tabagismo), como sugeriram alguns estudos.

3.Objetivos

1. Principal

Avaliar a frequência de disfunção tireoidiana subclínica e sua associação com fatores de risco para doença cardiovascular em funcionárias da Universidade de São Paulo com mais de quarenta anos.

2. Secundários

A. Avaliar a relação de disfunção tireoidiana subclínica com transtorno mental comum

B. Avaliar a relação de disfunção tireoidiana subclínica com alterações da qualidade de vida

4. Métodos

4.1. Características Gerais

Todas as 736 mulheres com 40 anos ou mais, funcionárias ativas do Hospital Universitário (HU) e do Instituto de Ciências Biomédicas (ICB) da Universidade de São Paulo foram convidadas a participar de um estudo de rastreamento de disfunção tireoidiana, por meio de convite impresso enviado diretamente ao seu local de trabalho. As cartas-convite (Anexo 6) foram enviadas para a chefia de cada setor do HU e do ICB e, então, distribuídas para as funcionárias do respectivo setor. Inicialmente, 32% das funcionárias aceitaram o convite. Após reenvio do convite para as funcionárias remanescentes, cerca de 10% responderam positivamente ao segundo convite, totalizando uma amostra de trezentas e catorze mulheres que aceitaram o convite (42,7%) e assinaram consentimento livre e esclarecido (Anexo 7). O estudo foi previamente aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital Universitário-USP.

4.2.Dados de questionários

4.2.1. Questionários gerais

Avaliou-se por meio de questionário características gerais da amostra como idade (avaliada como variável contínua), escolaridade (classificada em fundamental completo e incompleto, segundo grau completo ou incompleto, superior completo ou incompleto e pós-graduação), raça (a relatada pela participante de acordo com as opções apresentadas: branca, mulata, negra, oriental e outras). A escolaridade também foi avaliada como variável contínua (anos de estudo).

Todas as 314 mulheres responderam a questionários específicos sobre características sócio-demográficas, morbidade cardiovascular, sintomas de angina (Rose Angina Questionnaire)⁹⁰, distúrbios psiquiátricos (*Self-Report Questionnaire – SRQ-20*)^{91,92,93} e qualidade de vida (*Short Form Health Survey – SF-36*)^{94,95}.

4.2.2. Self-Report Questionnaire (SRQ – 20)

O SRQ (Anexo 4) é um questionário de identificação de transtornos psiquiátricos em nível de atenção primária, desenvolvido por HARDING et al⁹² para a Organização Mundial de Saúde (OMS) e validado no Brasil por MARI & WILLIAMS⁹¹. É composto por 24 questões subdivididas em duas seções: a primeira com 20 questões elaboradas para detecção de distúrbios “neuróticos” (distúrbios psiquiátricos menores ou transtornos mentais comuns), e a segunda

com quatro questões para detecção de distúrbios “psicóticos”. No presente estudo utilizou-se apenas as primeiras vinte questões para detecção de distúrbios neuróticos que corresponde à forma mais utilizada de aplicação do questionário. Tais distúrbios neuróticos correspondem aos transtornos mentais comuns (TMC), condição que, embora não implique diagnóstico psiquiátrico formal, indica sofrimento psiquiátrico relevante. Para uma pessoa ser considerada como possível caso, utiliza-se a pontuação de sete ou mais respostas afirmativas. Este ponto de corte foi obtido anteriormente por meio de determinação da sensibilidade (85%), especificidade (80%) e dos valores preditivos positivos e negativos em amostras previamente selecionadas. Os resultados também foram avaliados utilizando-se oito respostas afirmativas como valor de corte. Neste caso há uma diminuição da sensibilidade e um aumento da especificidade para a detecção de casos.

4.2.3. Short Form Health Survey (SF - 36)⁹⁴

O SF-36 (Anexo 5) é uma medida genérica da qualidade de vida. Inclui 36 ítems que avaliam oito domínios: capacidade funcional, limitação funcional por aspectos físicos, dor, percepção geral de saúde, vitalidade, aspectos sociais, limitação funcional por aspectos emocionais e saúde mental. O SF-36 foi construído para ser auto-administrado ou para ser administrado por um entrevistador treinado pessoalmente ou por telefone, em indivíduos a partir dos 14 anos ou mais. Apresenta um escore que varia dentro de uma faixa de zero a

100 pontos, que representam respectivamente a pior e a melhor percepção no domínio correspondente.

4.2.4. Rose Angina Questionnaire⁹⁰

O questionário de angina de Rose (Anexo 3) é um instrumento que foi originalmente desenvolvido para identificar, de forma padronizada, o quadro sintomático característico conhecido como angina. Sua validade tem sido estabelecida predominantemente por estudos que comparam o questionário ao diagnóstico clínico. Alguns estudos mostram que uma versão reduzida do questionário de Rose (incluindo apenas as perguntas sobre dor torácica aos esforços) é mais sensível que o questionário completo, entretanto como esta forma reduzida não foi validada no Brasil, optamos por utilizar o questionário na sua forma completa.

4.3. Medidas antropométricas e da pressão arterial

As medidas antropométricas foram realizadas no hospital utilizando-se técnicas padronizadas. A altura foi aferida por régua da balança antropométrica. A medida da altura foi quantificada em metros, com duas casas decimais, com o paciente em posição ortostática, sem sapatos e com o mento paralelo ao plano horizontal, de forma a manter o “Plano de Frankfurt”⁹⁷. O peso também foi obtido na mesma balança calibrada em 100 gramas, sendo

considerado em quilogramas e duas casas decimais para as gramas referidas, estando as pacientes com roupas leves⁹⁸.

O Índice de Massa Corpórea (IMC) foi obtido pela divisão do peso em kg pelo quadrado da altura em metros (Kg/m^2). Os valores de IMC utilizados como pontos de corte para estratificação da população em estudo foram adaptados da classificação original da OMS 1995⁹⁹ (Quadro 4).

Quadro 4 - *Categorias de índice de massa corpórea (IMC), segundo OMS-1995 utilizadas no estudo*

Classificação	Categorias IMC OMS(Kg/m^2)	Categorias IMC adaptadas (Kg/m^2)
Abaixo do peso	< 18,5	
Normal	18,5-24,9	< 25,0
Pré-obeso	25,0-29,9	25,0-29,9
Obeso classe I	30,0-34,9	
Obeso classe II	35,0-39,9	≥ 30,0
Obeso classe III	≥ 40,0	

Fonte: Organização Mundial de Saúde (1995)⁹⁹

Circunferência da cintura ou circunferência abdominal (CA) e a relação cintura-quadril (RCQ) foram medidas com uma fita métrica, graduada em milímetros. Considerou-se como referência da cintura, o ponto médio entre a borda do último arco costal e a crista ilíaca; e a do quadril, a maior circunferência entre o quadril e os glúteos^{99,100}. O quadro 5 mostra as categorias de risco de acordo com a circunferência abdominal e relação cintura-quadril.

Quadro 5 - *Categorias de circunferência abdominal e relação cintura-quadril, segundo risco para complicações metabólicas*

Risco de complicações metabólicas	Circunferência abdominal (cm)	Relação cintura-quadril (cm)
Baixo risco	<80	<0,85
Aumentado	≥80	≥0,85

Fonte : Organização Mundial de Saúde (1995)

Hipertensão arterial foi avaliada tanto como uma variável categórica (presença vs ausência de hipertensão; presença de hipertensão foi definida por relato da paciente, por uso corrente de antihipertensivos ou por registro médico no prontuário do hospital) quanto como uma variável contínua (média das pressões arteriais sistólica e diastólica e desvio-padrão).

A medida da pressão arterial foi realizada, em média, após 30 minutos de entrevista e confirmada ao final da mesma, em ambos os braços, estando o paciente sentado, com o membro superior elevado até o nível do coração. Foi utilizado para aferição esfigmomanômetro de coluna de mercúrio devidamente calibrado. A câmara do manguito era colocada na projeção da artéria braquial, sendo insuflada até 20 a 40 mm Hg acima do valor em que o pulso radial desaparecia. O manguito era desinsuflado suavemente, sendo considerada para os níveis de pressão arterial, a primeira fase dos sons de Korotkoff (primeiro ruído) como a pressão sistólica e a quinta fase (abafamento ou desaparecimento do som) como pressão diastólica¹⁰¹.

4.4 Amostras de sangue e exames laboratoriais

As amostras de sangue foram colhidas após 12 horas de jejum.

O colesterol total e os triglicérides foram determinados por método enzimático colorimétrico (colesterol oxidase e glicerol peroxidase automatizados respectivamente) (Advia®). O colesterol de lipoproteínas de alta densidade (HDL-C) foi medido no plasma após precipitação do colesterol de lipoproteínas de baixa densidade (LDL-C). O LDL-C foi calculado através da equação de Friedewald (FRIEDEWALD et al , 1972)¹⁰⁵.

$$(\text{LDL-colesterol}) = (\text{Colesterol total}) - (\text{HDL-colesterol}) - (\text{Triglicérides})/5$$

Os valores de referência para pacientes acima de 20 anos de idade, segundo a técnica referida, são: Colesterol total CT abaixo de 200 mg/dl (5,18 mmol/L); LDL-C abaixo de 130 mg/dl (3,4 mmol/L); HDL-C acima de 40 mg/dl (1,03 mmol/L); triglicérides abaixo de 150 mg/dl (1,69 mmol/L).

A glicemia foi medida utilizando-se método enzimático (Hexoquinase automatizado) (Advia®).

A concentração de hormônio tireo-estimulante (TSH) foi medida por ensaio imunométrico (valores de referência 0,3-4,0 mIU/L) (Roche®) e a da tiroxina livre obtida por ensaio imunoenzimático (valores de referência 0,6-1,8 ng/dl) (Roche®).

Os anticorpos anti-tireoperoxidase foram medidos por quimioluminescência (valor de referência < 34 UI/ml) (Roche®).

A proteína C reativa ultra-sensível foi medida por imunonefelometria (valores de referência < 3 mg/l) (Dade Behring®).

4.4.1. Diagnóstico de disfunção tireoidiana

Hipotireoidismo subclínico foi definido como um TSH acima de 4,0 mIU/l e um nível normal de tiroxina livre (0,6 – 1,8 ng/dl). Foram excluídas do grupo de hipotireoidismo subclínico mulheres sob uso de L-tiroxina ou que tivessem qualquer diagnóstico ou tratamento para qualquer disfunção tireoidiana prévia.

Hipertireoidismo subclínico foi definido como um TSH abaixo de 0,3 mIU/l e um nível normal de tiroxina livre (0,6 – 1,8 ng/dl). Também foram excluídas deste grupo mulheres sob uso de L-tiroxina ou com histórico prévio de diagnóstico ou tratamento de disfunção tireoidiana. Presença de anticorpos anti-tireoperoxidase foi considerada como positiva quando acima de 34 UI/ml.

4.4.2. Diagnóstico de diabetes e dislipidemia

O valor da glicemia foi usado como variável contínua não sendo utilizado para diagnóstico de diabetes mellitus, salvo quando o paciente desconhecia seu status glicêmico e a glicemia apresentava-se acima de 126 mg/dl de acordo com as definições do Consenso Brasileiro sobre Diabetes 2002¹⁰². Nestes casos repetia-se a glicemia de jejum para a confirmação do diagnóstico.

Diabetes mellitus foi definido como uma variável categórica (presença vs ausência de diabetes). Sendo a presença de diabetes definida por referência da paciente, por uso corrente de antidiabéticos ou por registro médico no prontuário do hospital, ou excepcionalmente por glicemia de jejum acima de 126 mg/dl, observada no presente estudo¹⁰².

As dosagens de colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol e triglicérides foram usadas como variável contínua, não sendo utilizadas para o diagnóstico de dislipidemia, salvo em situações de alterações significativas dos lipídeos sem o conhecimento da paciente. Nestes casos utilizaram-se os critérios do ATP III¹⁰³.

Hipercolesterolemia foi definida como uma variável categórica utilizando-se para definir presença de hipercolesterolemia os mesmos critérios descritos acima (relato pessoal, uso de medicações ou registro no prontuário, e excepcionalmente alterações dos níveis lipídicos observadas no presente estudo).

4.4.3. Dosagem da proteína C ultra-sensível

Em uma subamostra de 100 mulheres também foi dosada a proteína C ultra-sensível. Na análise da associação da proteína C reativa ultra-sensível (hs CPR) com o status tireoidiano, foram excluídos todos os valores de proteína C reativa ultra-sensível maiores que 10 mg/l, uma vez que valores nestes níveis

estão mais provavelmente associados a doença inflamatória sistêmica ou infecção ativa¹⁰⁴.

4.5. Análise Estatística

As variáveis categóricas foram apresentadas na forma de proporções. Os testes do Qui-quadrado e o Teste exato de Fischer foram utilizados para análise das variáveis categóricas.

As variáveis contínuas com distribuição normal foram apresentadas na forma de média acompanhada pelo desvio padrão. Para comparação dessas variáveis utilizou-se ANOVA com teste *pos hoc* de Bonferroni.

As variáveis com distribuição não paramétrica foram apresentadas como mediana acompanhadas dos intervalos interquartis (25-75%). Para comparação dessas variáveis foi utilizado o teste de Kruskal-Wallis.

As frequências de disfunção tireoidiana foram apresentadas na forma de proporções. As taxas de prevalência ajustadas por idade de hipotireoidismo e hipertireoidismo subclínico foram calculadas utilizando-se uma população padrão da Organização Mundial de Saúde.

Valores de p menores que 0,05 foram considerados estatisticamente significativos. Os dados foram analisados utilizando-se o Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 15.0.

5. Resultados

Das 736 mulheres convidadas, 314 (42,7%) aceitaram participar e foram incluídas no estudo. A tabela 1 mostra a média (DP) de TSH, T4-livre e de anticorpos anti-tireoperoxidase de acordo com a função tireoidiana.

Tabela 1. Média e desvio-padrão dos níveis de TSH, T4 livre e de anticorpos anti-tireoperoxidase na amostra estudada.

	Hipertireoidismo Clínico (N = 3)	Hipertireoidismo Subclínico (N = 16)	Eutireoidismo (N = 260)	Hipotireoidismo subclínico (N = 23)	Hipotireoidismo clínico (N = 12)	<i>p</i>
TSH (mUI/l)	0,005 (0,001)	0,19 (0,14)	1,8 (0,9)	12,7 (23,0)	16,9 (30,2)	<0,00
T4- livre (ng/dl)	4,7 (2,7)	1,1 (0,3)	1,2 (0,3)	1,0 (0,2)	1,1 (0,6)	<0,00
Anti- TPO (UI/ml)	197,8 (113,5)	104,4 (170,3)	32,3 (108,9)	163,4 (275,8)	94,0 (167,4)	<0,00

Hipertireoidismo clínico = TSH < 0,3 mUI/l com T4L aumentado; hipertireoidismo subclínico = TSH < 0,3 mUI/l com T4L normal; hipotireoidismo clínico = TSH > 4,0 mUI/l com T4L baixo; hipotireoidismo subclínico = TSH > 4,0 mUI/l com T4L normal.

As frequências de hipotireoidismo e hipertireoidismo francos nesta amostra foram, respectivamente, 3,8% e 1,0%. As frequências de hipotireoidismo e hipertireoidismo subclínicos nesta amostra foram, respectivamente, 7,3% e 5,1%. (tabela 2) . Níveis de TSH menores que 10

mIU/l estavam presentes em 78,3% das mulheres com hipotireoidismo subclínico.

Tabela 2. Frequência de disfunção tireoidiana clínica e subclínica e de função tireoidiana normal na amostra estudada.

Função tireoidiana	Frequência (N, %)
Hipertireoidismo clínico	3 (1,0)
Hipertireoidismo subclínico	16 (5,1)
Eutireoidismo	260 (82,8)
Hipotireoidismo subclínico	23 (7,3)
Hipotireoidismo clínico	12 (3,8)
Total	314 (100%)

Hipertireoidismo clínico = TSH < 0,3 mIU/l com T4L aumentado; hipertireoidismo subclínico = TSH < 0,3 mIU/l com T4L normal; hipotireoidismo clínico = TSH > 4,0 mIU/l com T4L baixo; hipotireoidismo subclínico = TSH > 4,0 mIU/l com T4L normal.

Anticorpos anti-tireoperoxidase (Anti-TPO) estavam presentes em 51 mulheres (16,6%). A tabela 3 mostra a frequência de anticorpos antitireoperoxidase elevados de acordo com a função tireoidiana.

A tabela 4 mostra número e porcentagem da presença da disfunção tireoidiana de acordo com a faixa etária.

Tabela 3. Frequência de anticorpos anti-tireoperoxidase elevados por categoria de função tireoidiana.

Função tireoidiana	Frequência (N, %)
Hipertireoidismo clínico	3 (100)
Hipertireoidismo subclínico	7 (43,8)
Eutireoidismo	24 (9,4)
Hipotireoidismo subclínico	11 (47,8)
Hipotireoidismo clínico	6 (50,0)

Hipertireoidismo clínico = TSH < 0,3 mUI/l com T4L aumentado; hipertireoidismo subclínico = TSH < 0,3 mUI/l com T4L normal; hipotireoidismo clínico = TSH > 4,0 mUI/l com T4L baixo; hipotireoidismo subclínico = TSH > 4,0 mUI/l com T4L normal.

Tabela 4. Número e porcentagem da disfunção tireoidiana de acordo com a faixa etária.

	Hipertireoidismo clínico (N = 3)	Hipertireoidismo subclínico (N = 16)	Eutireoidismo (N = 260)	Hipotireoidismo subclínico (N = 23)	Hipotireoidismo clínico (N = 12)
40-49 anos	2 (66,7)	10 (62,5)	169 (65,3)	16 (69,6)	7 (58,3)
50-59 anos	1 (33,3)	6 (37,5)	84 (32,4)	7 (30,4)	4 (41,7)
≥ 60 anos	0	0	6 (2,3)	0	0

Hipertireoidismo clínico = TSH < 0,3 mUI/l com T4L aumentado; hipertireoidismo subclínico = TSH < 0,3 mUI/l com T4L normal; hipotireoidismo clínico = TSH > 4,0 mUI/l com T4L baixo; hipotireoidismo subclínico = TSH > 4,0 mUI/l com T4L normal.

A maioria das mulheres da amostra tinha entre 40 e 50 anos (apenas seis mulheres tinham mais de 60 anos). Em relação à presença de anticorpos anti-tireoperoxidase elevados, 36 (70,6%) estavam nas mulheres na faixa etária de 40-49 anos, 15 (29,4%) nas mulheres na faixa etária de 50-59 anos e 6 (2%) nas mulheres na faixa etária de 60 ou mais anos. Não houve nenhum caso de disfunção tireoidiana subclínica ou anti-TPO elevado nas mulheres no estrato etário de 60-69 anos.

Tabela 5. Distribuição de hipertireoidismo e hipotireoidismo subclínico e de anti-TPO elevado por estratos etários.

Estratos etários	Hipertireoidismo subclínico N = 16	Hipotireoidismo subclínico N = 23	Presença de anti- TPO elevado N = 51
40-49 anos	10 (5,1)	16 (8,2)	36 (17,9)
50-59 anos	6 (6,2)	7 (7,2)	15 (15,0)
<i>Prevalência</i>			
<i>ajustada por</i>			
<i>idade</i>			
40-59 anos	5,6	7,8	16,6

Hipertireoidismo subclínico = TSH < 0,3 mUI/l com T4L normal; hipotireoidismo subclínico = TSH > 4,0 mUI/l com T4L normal, e anti-TPO elevado = Anti-TPO > 34 UI/l.

A tabela 5 mostra a distribuição de disfunções tireoidianas subclínicas e de anti-TPO elevado por estratos etários e a prevalência de disfunção tireoidiana subclínica ajustada por idade.

A prevalência de disfunção tireoidiana subclínica ajustada por idade, calculada utilizando-se população padrão da OMS (40-59 anos), foi de 5,6% para hipertireoidismo subclínico; de 7,8% para hipotireoidismo subclínico; e de 16,6% para presença de anticorpos anti-tireoperoxidase elevados.

A tabela 6 mostra as características gerais e dos fatores de risco para doença cardiovascular das mulheres da amostra de acordo com a presença ou não de doença tireoidiana subclínica. Não houve diferenças nas características gerais destas mulheres em relação ao seu *status* tireoidiano, exceto pela maior frequência de estilo de vida sedentário entre as mulheres com hipotireoidismo subclínico em comparação às mulheres com função tireoidiana normal ou com hipertireoidismo subclínico ($P = 0,02$). Este resultado, entretanto, embora plausível, pode ter ocorrido por acaso ou ter sido decorrente de algum tipo de viés de seleção como discutiremos mais adiante.

Tabela 6. Características gerais e fatores de risco para doença cardiovascular nas mulheres de acordo com o estado funcional da tireóide.

Características	Hipertireoidismo subclínico (N = 16)	Eutireoidismo (N = 260)	Hipotireoidismo subclínico (N=23)	p
Idade (anos)	49,0 (5,0)	47,6 (5,4)	47,2 (4,4)	0,54
Raça				
brancas	41,7	60,7	55,6	
mulatas	8,3	17,8	33,3	0,11
negras	41,7	14,7	5,6	
Escolaridade (anos)	10,1 (2,5)	10,5 (2,6)	11,3 (1,7)	0,37
Presença de hipertensão arterial (%)	33,3	25,9	10,5	0,25
Presença de diabetes mellitus (%)	13,3	4,1	0	0,15
História de dislipidemia (%)	26,7	30,8	22,2	0,72
Sedentarismo (%)	41,7	48,9	77,8	0,02
Angina (%)	16,7	7,7	22,2	0,12
Tabagismo (%)	21,4	19,0	5,3	0,54

Presença de angina definida pelo questionário de angina de Rose; presença de diabetes mellitus foi definida por referência da paciente, por uso corrente de antidiabéticos ou por registro médico no prontuário do hospital, ou excepcionalmente por glicemia de jejum acima de 126 mg/dl, observada no presente estudo; presença de hipertensão arterial foi definida por referência da paciente, por uso corrente de antihipertensivos ou por registro médico no prontuário do hospital; história de dislipidemia foi definida por relato pessoal, uso de medicações ou registro no prontuário, e excepcionalmente por alterações dos níveis de colesterol observadas no presente estudo; hipertireoidismo subclínico = TSH < 0,3 mUI/l com T4L normal; hipotireoidismo subclínico = TSH > 4,0 mUI/l com T4L normal. Idade e escolaridade = média (DP)

Tabela 7. Características gerais e fatores de risco para doença cardiovascular nas mulheres com hipertireoidismo subclínico em relação às com função tireoidiana normal.

Características	Hipersubclínico (n=16)	Eutireoidismo (n=260)	p
Idade (anos)	49,0 (5,0)	47,6 (5,4)	0,31
Raça			
brancas	41,7	60,7	0,10
mulatas	8,3	17,8	
negras	41,7	14,7	
Escolaridade (anos)	10,1 (2,5)	10,5 (2,6)	0,59
Presença de hipertensão arterial (%)	33,3	25,9	0,55
Presença de diabetes mellitus (%)	13,3	4,1	0,15
História de dislipidemia (%)	26,7	30,8	0,99
Sedentarismo (%)	41,7	48,9	0,11
Angina (%)	16,7	7,7	0,09
Tabagismo (%)	21,4	19,0	0,95

Presença de angina definida pelo questionário de angina de Rose; presença de diabetes mellitus foi definida por referência da paciente, por uso corrente de antidiabéticos ou por registro médico no prontuário do hospital, ou excepcionalmente por glicemia de jejum acima de 126 mg/dl, observada no presente estudo; presença de hipertensão arterial foi definida por referência da paciente, por uso corrente de antihipertensivos ou por registro médico no prontuário do hospital; história de dislipidemia foi definida por relato pessoal, uso de medicações ou registro no prontuário, e excepcionalmente por alterações dos níveis de colesterol observadas no presente estudo; hipertireoidismo subclínico = TSH < 0,3 mUI/l com T4L normal. Idade e escolaridade = média (DP)

A tabela 7 compara as características gerais e de fatores de risco para doença cardiovascular nas mulheres com hipertireoidismo subclínico em relação às mulheres com função tireoidiana normal.

A tabela 8 compara as características gerais e fatores de risco para doença cardiovascular em mulheres com hipotireoidismo subclínico e com função tireoidiana normal.

A tabela 9 mostra a distribuição das variáveis antropométricas, de pressão arterial e bioquímicas de acordo com a presença ou não de disfunção tireoidiana subclínica. Não houve diferença na distribuição dos fatores de risco entre os grupos. Restringindo-se a definição de hipotireoidismo subclínico a apenas as mulheres com TSH > 10 mUI/L não modificou os resultados.

A tabela 10 compara a média das variáveis antropométricas e bioquímicas nas mulheres com hipertireoidismo em relação às mulheres com função tireoidiana normal.

Tabela 8. Características gerais e fatores de risco para doença cardiovascular nas mulheres com hipotireoidismo subclínico em relação às com função tireoidiana normal.

Características	Eutireoidismo (n=260)	Hipotireoidismo subclínico	p
Idade (anos)	47,6 (5,4)	47,2 (4,4)	0,73
Raça			
brancas	60,7	55,6	0,99
mulatas	17,8	33,3	
negras	14,7	5,6	
Escolaridade			
(anos)	10,5 (2,6)	11,3 (1,7)	0,21
Presença de hipertensão arterial (%)	25,9	10,5	0,17
Presença de diabetes mellitus (%)	4,1	0	0,99
História de dislipidemia (%)	30,8	22,2	0,60
Sedentarismo (%)	48,9	77,8	0,04
Angina (%)	7,7	22,2	0,12
Tabagismo (%)	19,0	5,3	0,24

Presença de angina definida pelo questionário de angina de Rose; presença de diabetes mellitus foi definida por referência da paciente, por uso corrente de antidiabéticos ou por registro médico no prontuário do hospital, ou excepcionalmente por glicemia de jejum acima de 126 mg/dl, observada no presente estudo; presença de hipertensão arterial foi definida por referência da paciente, por uso corrente de antihipertensivos ou por registro médico no prontuário do hospital; história de dislipidemia foi definida por relato pessoal, uso de medicações ou registro no prontuário, e excepcionalmente por alterações dos níveis de colesterol observadas no presente estudo; hipotireoidismo subclínico = TSH > 4,0 mUI/l com T4L normal. Idade e escolaridade = média (DP).

Tabela 9. Média e desvio padrão das variáveis antropométricas, de pressão arterial e bioquímicas de acordo com a função tireoidiana.

	Hipertireoidismo subclínico (N = 16)	Eutireoidismo (N = 260)	Hipotireoidismo subclínico (N=23)	p
Peso (kg)	70,4 (14,5)	65,3 (11,9)	64,0 (8,8)	0,26
Altura (m)	1,58 (0,08)	1,57 (0,07)	1,58 (0,05)	0,80
IMC (kg/m ²)	28,0 (5,5)	26,5 (4,5)	26,2 (4,2)	0,46
Circunferência abdominal (cm)	92,6 (19,2)	85,4 (14,0)	80,4 (12,8)	0,09
PAS (mm Hg)	120,6 (13,5)	123,9 (19,7)	122,9 (17,5)	0,82
PAD (mm Hg)	81,0 (8,1)	80,3 (10,9)	81,1 (11,4)	0,92
Colesterol total (mg/dl)	204,9 (46,7)	198,3 (34,2)	205,9 (46,6)	0,52
HDL-colesterol (mg/dl)	56,1 (12,4)	57,1 (13,0)	57,3 (12,9)	0,95
LDL-colesterol (mg/dl)	125,8 (34,4)	118,0 (29,7)	116,2 (44,6)	0,60
Glicemia de jejum (mg/dl)	112,0 (46,5)	98,3 (27,3)	90,8 (7,8)	0,08
Triglicérides (mg/dl)	116,1 (75,5)	116,2 (76,5)	118,5 (63,4)	0,99
PCR-us (mg/dl)	2,7 (1,7)	2,1 (2,4)	2,5 (2,2)	0,82

Hipertireoidismo subclínico = TSH < 0,3 mUI/l com T4L normal; hipotireoidismo subclínico = TSH > 4,0 mUI/l com T4L normal; IMC = índice de massa corpórea

Tabela 10. Média e desvio padrão das variáveis antropométricas, pressão arterial e bioquímicas nas mulheres com hipertireoidismo subclínico em relação às mulheres com função tireoidiana normal.

	Hipersubclínico	Eutireoidismo	p
	N = 16	N = 260	
Peso (kg)	70,4 (14,5)	65,3 (11,9)	0,13
Altura (m)	1,58 (0,08)	1,57 (0,07)	0,89
IMC (kg/m ²)	28,0 (5,5)	26,5 (4,5)	0,24
Circunferência abdominal (cm)	92,6 (19,2)	85,4 (14,0)	0,10
PAS (mm Hg)	120,6 (13,5)	123,9 (19,7)	0,55
PAD (mm Hg)	81,0 (8,1)	80,3 (10,9)	0,79
Colesterol total (mg/dl)	204,9 (46,7)	198,3 (34,2)	0,46
HDL-colesterol (mg/dl)	56,1 (12,4)	57,1 (13,0)	0,07
LDL-colesterol (mg/dl)	125,8 (34,4)	118,0 (29,7)	0,32
Glicemia de jejum (mg/dl)	112,0 (46,5)	98,3 (27,3)	0,07
Triglicérides (mg/dl)	116,1 (75,5)	116,2 (76,5)	0,99
Hs – CRP (mg/dl)	2,7 (1,7)	2,1 (2,4)	0,59

Hipertireoidismo subclínico = TSH < 0,3 mUI/l com T4L normal; IMC = índice de massa corpórea

Tabela 11. Média e desvio padrão das variáveis antropométricas, pressão arterial e bioquímicas nas mulheres com hipotireoidismo subclínico em relação às mulheres com função tireoidiana normal.

	Eutireoidismo	Hipotireoidismo	
		subclínico	p
	N = 260	N = 23	
Peso (kg)	65,3 (11,9)	64,0 (8,8)	0,62
Altura (m)	1,57 (0,07)	1,58 (0,05)	0,50
IMC (kg/m ²)	26,5 (4,5)	26,2 (4,2)	0,77
Circunferência abdominal (cm)	85,4 (14,0)	80,4 (12,8)	0,19
PAS (mm Hg)	123,9 (19,7)	122,9 (17,5)	0,84
PAD (mm Hg)	80,3 (10,9)	81,1 (11,4)	0,75
Colesterol total (mg/dl)	198,3 (34,2)	205,9 (46,6)	0,34
HDL-colesterol (mg/dl)	57,1 (13,0)	57,3 (12,9)	0,95
LDL-colesterol (mg/dl)	118,0 (29,7)	116,2 (44,6)	0,80
Glicemia de jejum (mg/dl)	98,3 (27,3)	90,8 (7,8)	0,21
Triglicérides (mg/dl)	116,2 (76,5)	118,5 (63,4)	0,89
Hs - CRP (mg/dl)	2,1 (2,4)	2,5 (2,2)	0,75

Hipotireoidismo subclínico = TSH > 4,0 mUI/l com T4L normal; IMC = índice de massa corpórea

A tabela 11 compara a média das variáveis antropométricas e bioquímicas nas mulheres com hipertireoidismo em relação às mulheres com função tireoidiana normal.

Em relação aos fatores psico-sociais, não houve diferença na frequência de transtornos mentais comuns avaliada pelo SRQ-20 de acordo com a função tireoidiana. (tabela 12).

Tabela 12. Distribuição de transtornos psiquiátricos comuns (SRQ-20) de acordo com a função tireoidiana.

Instrumento	Hipertireoidismo subclínico N = 16	Eutireoidismo N =260	Hipotireoidismo subclínico N = 23	p
SRQ – 20	22,2%	28,1%	42,9%	0,46
Escore ≥ 7				
SRQ – 20	22,2%	22,5%	28,6%	0,87
Escore ≥ 8				

Hipertireoidismo subclínico = TSH < 0,3 mUI/l com T4L normal; hipotireoidismo subclínico = TSH > 4,0 mUI/l com T4L normal.

A tabela 13 compara a presença de transtornos mentais comuns avaliados pelo SRQ-20 entre mulheres com hipertireoidismo subclínico em relação às mulheres com função tireoidiana normal.

Tabela 13. Comparação da presença de transtornos mentais comuns entre mulheres com hipertireoidismo subclínico em relação às mulheres com função tireoidiana normal.

Instrumento	Hipertireoidismo subclínico	Eutireoidismo	<i>p</i>
	N = 16	N =260	
SRQ – 20	22,2%	28,1%	0,99
Escore ≥ 7			
SRQ – 20	22,2%	22,5%	0,99
Escore ≥ 8			

Hipertireoidismo subclínico = TSH < 0,3 mUI/l com T4L normal.

A tabela 14 compara a presença de transtornos mentais comuns avaliados pelo SRQ-20 entre mulheres com hipotireoidismo subclínico em relação às mulheres com função tireoidiana normal.

Tabela 14. Comparação da presença de transtornos mentais comuns entre mulheres com hipotireoidismo subclínico em relação às mulheres com função tireoidiana normal.

Instrumento	Eutireoidismo	Hipotireoidismo subclínico	<i>p</i>
	N =260	N = 23	
SRQ – 20	28,1%	42,9%	0,36
Escore ≥ 7			
SRQ – 20	22,5%	28,6%	0,74
Escore ≥ 8			

Hipotireoidismo subclínico = TSH > 4,0 mUI/l com T4L normal.

A tabela 15 mostra os resultados da avaliação da qualidade de vida pelo questionário SF-36 de acordo com a presença ou não de disfunção tireoidiana subclínica.

Tabela 15. Aspectos da avaliação da qualidade de vida pelo SF-36 de acordo com a presença ou não de disfunção tireoidiana subclínica.

Domínios do SF-36	Hipertireoidismo subclínico N = 16	Eutireoidismo N = 260	Hipotireoidismo subclínico N = 23	p
Capacidade funcional	55 (50-100)	85 (55-95)	77,5 (50-97,5)	0,74
Limitação por aspectos físicos	100 (100-100)	100 (75-100)	100 (45-100)	0,10
Dor	61 (41-100)	62 (41-84)	61 (41-100)	0,97
Estado geral de saúde	72 (72-92)	80 (60-92)	82 (72-92)	0,88
Vitalidade	62,5 (51, 3-73,8)	60 (50-75)	50 (47,5-60)	0,10
Aspectos sociais	81,5 (63-100)	75 (50-100)	63 (50-75)	0,04
Limitação por aspectos emocionais	100 (100-100)	100 (67-100)	100 (50,4-100)	0,62
Saúde mental	68 (54-79)	68 (52-80)	64 (46-72)	0,31

Hipertireoidismo subclínico = TSH < 0,3 mUI/l com T4L normal; hipotireoidismo subclínico = TSH > 4,0 mUI/l com T4L normal.

A tabela 16 mostra os resultados da avaliação da qualidade de vida pelo questionário SF-36 de acordo com a presença de hipertireoidismo subclínico ou de função tireoidiana normal.

Tabela 16. Aspectos da avaliação da qualidade de vida pelo SF-36 de acordo com a presença ou não de hipertireoidismo subclínico.

Domínios do SF-36	Hipertireoidismo	Eutireoidismo	<i>p</i>
	subclínico N = 16	N = 260	
Capacidade funcional	55 (50-100)	85 (55-95)	0,46
Limitação por aspectos físicos	100 (100-100)	100 (75-100)	0,04
Dor	61 (41-100)	62 (41-84)	0,86
Estado geral de saúde	72 (72-92)	80 (60-92)	0,90
Vitalidade	62,5 (51, 3-73,8)	60 (50-75)	0,67
Aspectos sociais	81,5 (63-100)	75 (50-100)	0,78
Limitação por aspectos emocionais	100 (100-100)	100 (67-100)	0,37
Saúde mental	68 (54-79)	68 (52-80)	0,76

Hipertireoidismo subclínico = TSH < 0,3 mUI/l com T4L normal.

A tabela 17 mostra os resultados da avaliação da qualidade de vida pelo questionário SF-36 de acordo com a presença de hipotireoidismo subclínico ou de função tireoidiana normal.

Tabela 17. Aspectos da avaliação da qualidade de vida pelo SF-36 de acordo com a presença ou não de hipotireoidismo subclínico.

Domínios do SF- 36	Eutireoidismo	Hipotireoidismo	<i>p</i>
	N = 260	Subclinico N = 23	
Capacidade funcional	85 (55-95)	77,5 (50-97,5)	0,76
Limitação por aspectos físicos	100 (75-100)	100 (45-100)	0,59
Dor	62 (41-84)	61 (41-100)	0,87
Estado geral de saúde	80 (60-92)	82 (72-92)	0,63
Vitalidade	60 (50-75)	50 (47,5-60)	0,04
Aspectos sociais	75 (50-100)	63 (50-75)	0,01
Limitação por aspectos emocionais	100 (67-100)	100 (50,4-100)	0,80
Saúde mental	68 (52-80)	64 (46-72)	0,15

Hipotireoidismo subclínico = TSH > 4,0 mUI/l com T4L normal.

6.Discussão

A escolha de mulheres com mais de 40 anos como objeto de estudo deve-se a duas questões principais. A primeira relaciona-se ao fato de o hipotireoidismo (franco e subclínico) ser muito mais freqüente em mulheres e, particularmente, em mulheres acima de 40 anos. A outra questão deve-se ao fato de que, como já mencionado, as mulheres brasileiras apresentam uma mortalidade cardiovascular maior que os homens. Por sua vez estas duas questões justificam a nossa escolha em trabalhar com mulheres acima de 40 anos: além de serem um grupo sob risco aumentado (tanto de hipotireoidismo como de DCV), tornando-as um grupo prioritário para intervenções coletivas, a prevalência de eventos (tanto de hipotireoidismo como de DCV) é maior neste grupo, fazendo com que o número de sujeitos de nossa amostra pudesse ser menor, sem prejudicar o poder do estudo.

A definição de disfunções tireoidianas subclínicas atualmente caracterizadas como alterações bioquímicas não inclui critérios clínicos. Além disso, há uma confusão entre rastreamento e busca ativa de casos. No rastreamento procura-se por doenças, disfunções, distúrbios ou situações de risco em indivíduos assintomáticos, e a intervenção (o rastreamento) se dá na população geral que apresenta um risco médio de apresentar tal disfunção. Já na busca ativa de casos, procura-se por tais disfunções em indivíduos que apresentem sintomas inespecíficos associados a um risco aumentado de apresentar tais problemas. Considerados desta forma, rastreamento e busca

ativa de casos são intervenções muito distintas, mas que, a despeito disso, são muitas vezes consideradas como se fossem a mesma coisa.

Assim no caso das disfunções tireoidianas subclínicas há uma diferença no significado de um TSH alterado em um indivíduo totalmente assintomático e um TSH alterado em um indivíduo com sintomas inespecíficos como obstipação intestinal, dores crônicas, desânimo ou outros sintomas que, embora inespecíficos, podem ser o sintomas de uma disfunção tireoidiana. Há uma diferença também entre um indivíduo que procurou um serviço médico por algum motivo e apresenta um TSH alterado e um indivíduo da comunidade convidado a participar de um rastreamento, que apresenta um TSH alterado.

Também existe diferença entre um indivíduo com TSH elevado que tem hipotireoidismo franco e está usando levotiroxina após tratamento com radioiodoterapia para doença de Graves e um indivíduo sem nenhum antecedente mórbido tireoidiano que apresente um TSH elevado. Portanto, se considerarmos a definição corrente de hipotireoidismo subclínico (alteração bioquímica que não leva em conta os sintomas e os antecedentes, mas apenas o TSH e o T4L) poderemos incorrer em erro ao utilizar as informações provenientes da maioria dos estudos clínico-epidemiológicos até agora disponíveis. Se, ao contrário, na definição estiver implícito que o indivíduo é assintomático e não tem antecedentes mórbidos tireoidianos (e aqui assintomático não quer dizer apenas que o indivíduo não tem os sintomas clássicos das doenças tireoidianas) a probabilidade de incorrer em erro será menor.

Como se observa, a maioria dos estudos que avaliou indivíduos assintomáticos provenientes da população geral, portanto menos sujeitos a um viés de seleção, não demonstrou diferenças nos perfis de risco cardiovascular e sintomas entre os indivíduos com disfunções tireoidianas subclínicas e os eutireoidianos, nem tampouco demonstrou diferenças em desfechos clínicos com o uso de levotiroxina. Já nos estudos que incluíram indivíduos com alguma doença tireoidiana prévia tratada, ou selecionados entre indivíduos que já estavam buscando auxílio médico por algum motivo (viés de seleção) os achados foram mais favoráveis ao encontro de diferenças entre os indivíduos com doença subclínica e os eutireoidianos.

O fato de serem incluídos, no mesmo estudo, pacientes com alterações bioquímicas semelhantes, mas de significado clínico totalmente distinto é, portanto, um dos problemas na interpretação e no uso das informações provenientes dos estudos clínico-epidemiológicos no que diz respeito às disfunções tireoidianas subclínicas. Tais pacientes devem ser abordados de maneira distinta e particularizada, não se podendo considerar que pacientes com doença tireoidiana previamente tratada ou sob tratamento inadequado sejam avaliados e tratados da mesma forma que pacientes assintomáticos sem história prévia de distúrbios tireoidianos.

Neste estudo, a frequência de disfunção tireoidiana subclínica e de positividade para anticorpos anti-tireoperoxidase foi semelhante à encontrada em outros países¹⁻³. A distribuição de fatores de risco cardiovasculares e de alguns fatores psico-sociais não mostrou, de uma forma

geral, nenhuma relação com o estado funcional tireoidiano nesta amostra de mulheres. Doença tireoidiana subclínica não parece estar relacionada com doença cardiovascular nem com uma prevalência maior de sintomas somáticos e psíquicos nesta amostra de mulheres aparentemente saudáveis, a despeito de nossa amostra não ser propriamente uma amostra populacional aleatória. Na verdade, o fato de nossa amostra ser uma amostra de conveniência e, particularmente, uma amostra de funcionárias de um hospital universitário, pode ter contribuído para alguns achados positivos encontrados na amostra.

6.1. Associação com doença cardiovascular

A associação de hipotireoidismo franco com doença cardiovascular tem sido demonstrada em inúmeros estudos e é amplamente aceita. Existem muitos mecanismos pelos quais o hipotireoidismo franco poderia causar doença cardiovascular, incluindo aumento na probabilidade de aterosclerose em consequência de um perfil lipídico ruim, além de possíveis efeitos diretos na função miocárdica e cardiovascular (alterações na função ventricular e nas paredes arteriais). Avaliação invasiva e não invasiva de um sem número de parâmetros cardiovasculares em pacientes com doença tireoidiana tem mostrado que a frequência cardíaca, o débito cardíaco e a resistência vascular sistêmica estão muito associados ao estado funcional tireoidiano²⁷. Os hormônios tireoidianos aumentam o consumo periférico de oxigênio e a demanda por substratos, além de afetar diretamente a contratilidade

miocárdica²⁵. Entretanto, ao contrário das evidências em relação ao hipotireoidismo franco, a relação entre hipotireoidismo subclínico e doença cardiovascular é controversa¹⁰⁶.

O achado de níveis lipídicos elevados encontrados no hipotireoidismo subclínico poderia ser um possível mecanismo que explicaria a relação de doença cardiovascular e disfunção tireoidiana. Entretanto os resultados de estudos avaliando esta relação são conflitantes. Alguns estudos transversais demonstraram que os níveis séricos de colesterol total e LDL-colesterol são significativamente maiores em indivíduos com hipotireoidismo subclínico comparados com indivíduos eutireoidianos¹⁰⁷. Outros estudos, porém, encontraram diferenças não significativas entre os dois grupos^{19,36,56,108} ou mesmo colesterol total mais baixo entre os hipotireoideos³⁰ comparados com indivíduos com a função tireoidiana normal. Um grande estudo transversal realizado por LANDENSON et al³⁸ mostrou LDL-colesterol significativamente maior em indivíduos com hipotireoidismo subclínico, mas apenas naqueles com TSH > 10 mUI/l. Existem mais de vinte estudos de intervenção avaliando o efeito da L-tiroxina sobre o perfil lipídico de indivíduos com hipotireoidismo subclínico, a maioria dos quais não são controlados. Muitos destes estudos também incluíram pacientes com hipotireoidismo subclínico iatrogênico (pacientes com doença tireoidiana recebendo doses inadequadas de L-tiroxina) e pacientes com um diagnóstico definitivo de doença tireoidiana, conforme descrito na introdução. Os estudos que estratificaram os níveis de TSH encontraram efeitos não significativos nos pacientes com TSH < 10 mUI/l.

Neste estudo transversal não houve nenhuma diferença no perfil de risco cardiovascular das mulheres de acordo com sua função tireoidiana. A amostra incluiu mulheres mais obesas que a população geral brasileira. Mesmo nesta amostra de mulheres com uma alta prevalência de fatores de risco cardiovascular, não foi possível demonstrar diferenças de risco cardiovascular relacionadas à função tireoidiana. A restrição da análise apenas às mulheres com hipotireoidismo subclínico com TSH > 10 mUI/l não alterou os resultados. O achado de sedentarismo significativamente mais prevalente entre as mulheres com hipotireoidismo subclínico em relação às eutireoidianas e às hipertireoidianas subclínicas (tabelas 6 e 8) pode ter ocorrido por acaso, uma vez que outras variáveis geralmente relacionadas ao sedentarismo como idade, HDL-colesterol e IMC não apresentaram diferenças relacionadas à função tireoidiana. Entretanto é um achado plausível à luz de algumas hipóteses sobre a relação de hipotireoidismo subclínico e sintomas, não podendo ser desconsiderado por completo. Como descreveremos a seguir este achado também pode ter relação com a diferença estatisticamente significativa nas medianas do domínio “vitalidade” do questionário de qualidade de vida SF-36 entre as hipotireoidias subclínicas e as eutireoidianas.

Poucos estudos avaliaram a proteína C reativa ultra-sensível (hs-CPR) em indivíduos com doença tireoidiana subclínica. Os resultados de estudos da relação da hs-CPR com disfunção tireoidiana subclínica, da mesma forma que os relacionando colesterol total e LDL-colesterol, são conflitantes, com três estudos mostrando alguma relação^{33,109,110} e outros três não encontrando

nenhuma associação¹¹¹⁻¹¹³. Um estudo recente¹¹³ não encontrou nenhuma diferença na média, na mediana ou na porcentagem de hs-CPR elevada em indivíduos com hipotireoidismo subclínico comparado a controles eutireoidianos. Novamente neste aspecto, os estudos positivos tendem a incluir pacientes com diagnóstico definitivo de doença tireoidiana (HSC iatrogênico) ao invés de pacientes assintomáticos encontrados por rastreamento na população geral. O estudo de CHRIST-CRAIN et al¹⁰⁹, por exemplo, comparou 63 mulheres com hipotireoidismo subclínico com 61 mulheres com hipotireoidismo franco e 40 eutireoidianas. Entretanto mais de 40% das mulheres com hipotireoidismo subclínico tinham sido tratadas com radioiodoterapia, cirurgia ou drogas anti-tireoidianas para doença de Graves ou bócio multinodular tóxico, e das 60% restantes, cerca de 90% tinham tireoidite de Hashimoto (anticorpos anti-TPO positivos). Este grupo de pacientes não é um grupo de comparação apropriado para hipotireoidismo subclínico encontrado na comunidade. No presente estudo, excluiu-se do grupo de hipotireoidismo subclínico as mulheres que, mesmo tendo um diagnóstico bioquímico de hipotireoidismo subclínico (TSH elevado com T4L normal), já tivessem diagnóstico de doença tireoidiana ou tivessem recebido tratamento (radioiodoterapia, tireoidectomia ou drogas anti-tireoidianas) ou estivessem sob tratamento com L-tiroxina.

6.2.Associação com sintomas somáticos e psíquicos

Neste estudo não se encontrou, de uma forma geral, nenhuma diferença quanto à frequência de sintomas psíquicos (transtorno mental comum) e alterações na qualidade de vida entre as mulheres com TSH normal e as com hipotireoidismo subclínico, mesmo quando estratificamos os níveis de TSH (TSH entre 4,0 e 10,0 mUI/L e TSH > 10 mUI/L). Observamos, entretanto, diferenças estatisticamente significativas nas medianas de dois domínios do SF-36 (‘vitalidade’ e ‘limitação por aspectos sociais’) quando comparamos o grupo de hipotireoidismo subclínico com o grupo de eutireoidianas (tabela 17). Este achado (particularmente a diferença no domínio ‘vitalidade’) é plausível e pode ter relação com o achado de maior frequência de sedentarismo entre as hipotireoidíeas subclínicas. Porém, uma outra possibilidade é que este resultados possa ter ocorrido por acaso ou por algum tipo de viés de seleção (amostra não aleatória e/ou por possível contaminação das participantes incluídas mais ao final do estudo). O fato de que a informação sobre um estudo de função tireoidiana em mulheres com mais de 40 anos em andamento se tornou pública nos ambientes de trabalho do Hospital Universitário pode ter contribuído para selecionar mulheres que tinham alguma informação sobre uma possível associação de hipotireoidismo com cansaço e inatividade, introduzindo um possível viés de seleção no estudo.

Pelo que foi exposto na introdução, por ocasião das descrições dos estudos que avaliaram a relação de sintomas os mais diversos com

hipotireoidismo subclínico e o efeito da reposição de levotiroxina sobre possíveis sintomas, observa-se que a maioria dos estudos que encontraram associação de sintomas com HSC e benefício do tratamento com levotiroxina foram estudos com problemas metodológicos, particularmente problemas na seleção dos controles (controles saudáveis), problemas na seleção dos casos (casos provenientes de clínicas endocrinológicas ou do médico de atenção primária e inclusão de hipotireoidismo subclínico iatrogênico) e problemas na avaliação dos desfechos (comparação do mesmo grupo antes e depois do tratamento). Mesmo em estudos que não incluíram no grupo do HSC indivíduos com história de doença tireoidiana tratada e cuja metodologia de análise foi apropriada para um estudo randomizado (comparação dos desfechos entre o grupo placebo e o grupo intervenção), como é o caso do ensaio clínico randomizado de RAZVI et al⁴⁸, os resultados em relação à melhora dos sintomas são passíveis de crítica. Neste estudo, os autores encontraram uma redução do sintoma de cansaço nos pacientes que receberam levotiroxina comparados com os que receberam placebo. Sabemos que os hormônios tireoidianos são hormônios que estimulam o metabolismo de forma geral, aumentando tanto o consumo como a produção de energia, causando um efeito estimulante até mesmo em indivíduos eutireoidianos. ‘

Assim é possível supor que o achado de uma redução do sintoma cansaço seja realmente um efeito da levotiroxina, mas um efeito que ocorreria até mesmo num potencial grupo de eutireoidianos, não se podendo concluir que a levotiroxina está indicada no tratamento de indivíduos com HSC, mas

apenas que a levotiroxina reduz o sintoma de cansaço. Desta forma, acreditamos que quando se avaliam sintomas, particularmente sintomas inespecíficos que podem ser causados por infindáveis e múltiplas associações de fatores, os cuidados na avaliação de benefícios terapêuticos devem ser redobrados sob pena de se encontrar uma associação verdadeira, mas sem significado clínico relevante, inclusive com potencial iatrogênico.

7.Limitações do Estudo

Este estudo foi um estudo transversal que utilizou uma amostra de conveniência (não aleatória), de uma população de profissionais ligadas à saúde direta ou indiretamente (funcionárias de um hospital universitário e do Instituto de Ciências Biomédicas). Assim, obviamente podem ter ocorrido alguns tipos de vieses de seleção. Primeiro, por se tratar de profissionais ligadas à saúde e que, portanto já poderiam ter algum tipo de viés relacionado a sintomas de hipotireoidismo ou ao conhecimento prévio de seu estado funcional tireoidiano. Segundo, que por ter sido realizado um convite aberto (com uma resposta de 42%), é possível que uma parcela expressiva das funcionárias que tenham aceitado participar, o tenham feito por algum conhecimento prévio de risco aumentado para doença tireoidiana, o que talvez explique a frequência mais elevada de disfunções tireoidianas tanto clínicas como subclínicas encontradas em nosso estudo. Uma outra limitação do estudo é que utilizamos apenas uma amostra de TSH e T4 livre, o que pode ter levado a uma frequência anormalmente elevada de disfunções tireoidianas uma vez que o fenômeno de regressão à média não foi minimizado por uma segunda amostra de dosagens hormonais. Por outro lado, selecionamos funcionárias dos três níveis existentes na USP: nível básico, nível técnico e nível superior, o que torna nossa amostra próxima da estratificação existente na população brasileira.

8. Conclusão

A frequência de disfunção tireoidiana subclínica nesta amostra de 314 mulheres com 40 anos ou mais foi de 7,3% para o hipotireoidismo subclínico e 5,1% para o hipertireoidismo subclínico.

Não se encontrou, de uma forma geral, associação de disfunção tireoidiana subclínica e fatores de risco para doença cardiovascular nesta amostra. Houve uma diferença estatisticamente significativa na prevalência de sedentarismo entre as mulheres com hipotireoidismo subclínico comparadas às eutireoidianas.

Não se observou nenhuma associação da função tireoidiana com a presença de transtorno mental comum.

Não se observou associação de disfunção tireoidiana subclínica com alterações desfavoráveis na qualidade de vida. Apenas em dois domínios do questionário de qualidade de vida SF-36 observou-se uma diferença estatisticamente significativa entre as mulheres com hipotireoidismo subclínico comparadas às eutireoidianas.

Nesta amostra de mulheres, disfunção tireoidiana subclínica não apresentou nenhuma associação com um perfil desfavorável de fatores de risco cardiovasculares nem tampouco com um perfil psicossocial inadequado. Os resultados deste estudo transversal sugerem que o rastreamento rotineiro para disfunção tireoidiana em mulheres em seu local de trabalho não deveria ser realizado.

As controvérsias sobre a associação entre disfunção tireoidiana subclínica e doença cardiovascular e entre disfunção tireoidiana subclínica e sintomas físicos e psíquicos permanecem sem uma conclusão definitiva. Este estudo fornece alguns dados adicionais sobre estas possíveis associações. Novos estudos observacionais com indivíduos da comunidade, selecionados aleatoriamente, e estudos de intervenção planejados de forma a reduzir viés, particularmente relacionados a desfechos como sintomas físicos e psíquicos, devem ser realizados para se chegar a uma conclusão mais fundamentada sobre este tema, e para se evitar a excessiva medicalização social que tem se intensificado cada vez mais nos últimos tempos.

9.Referências

1. Helfand M. Screening for subclinical thyroid dysfunction in nonpregnant adults: A summary of the evidence for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2004; 140: 128-141.
2. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado Thyroid Disease Prevalence Study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 526-534.
3. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, et al. Serum TSH, T4, and thyroid antibodies in the United States population (1988-1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 489-499.
4. Diez JJ, Iglesias P. Spontaneous Subclinical Hypothyroidism in Patients Older than 55 Years: An Analysis of Natural Course and Risk Factors for the Development of Overt Thyroid Failure. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(10):4890-4897.
5. Vanderpump MPJ, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow up of the Wickham survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 43:55-68.
6. Vanderpump MPJ. Subclinical hypothyroidism: the case against treatment. *Trends Endocrinol Metab* 2003; 14(6):262-266.
7. Sawin CT, Castelli WP et al. The aging thyroid: thyroid deficiency in the Framingham study. *Arch Intern Med* 1985; 145:1386-1388.

8. Aghini-Lombardi F, Antonangeli L et al. The spectrum of thyroid disorders in an iodine-deficient community: The Pescopagano Study. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:561-566.
9. Teng W, Shan Z, Teng X et al. Effect of iodine intake on thyroid diseases in China. *N Engl J Med* 2006; 354:2783-93.
10. Camargo RY, Tomimori EK, Neves SC, Knobel M, Medeiros-Neto G. Prevalence of chronic autoimmune thyroiditis in the urban area neighboring a petrochemical complex and a control area in São Paulo, Brazil. *Clinics* 2006; 61(4):307-12.
11. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination. Geneva: World Health Organization, 2001
12. Roberts CGP, Ladenson PW. Hypothyroidism. *Lancet* 2004; 363:793-803.
13. Cooper DS. Clinical practice: subclinical hypothyroidism. *N Engl J Med* 2001; 345: 260-265.
14. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NF, Cobin RH, et. al. Subclinical thyroid disease. Scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA* 2004; 291: 228-238.
15. Chu JW, Crapo LM. The treatment of subclinical hypothyroidism is seldom necessary. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(10):4591-4599.
16. Jensen E, Petersen PH, Blaabjerg O, Hansen PS, Brix TH, Kyvik KO, Hegedüs L. Establishment of a serum thyroid stimulating hormone (TSH) reference interval in healthy adults. The importance of environmental

- factors, including thyroid antibodies. Clin Chem Lab Med 2004; 42(7):824-832.
17. Demers LM, Spencer CA. NACB: Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. http://www.nacb.org/lmpg/thyroid_LMPG_word.stm. Demers LM, Spencer CA. Laboratory Medicine Practice Guidelines: laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. Thyroid 2003; 13:3-126.
 18. Wartofsky L, Dickey RA. The evidence for a narrower thyrotropin reference range is compelling. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90(9):5483-5488.
 19. Vanderpump MPJ, Tunbridge WMG, French JM, et al. The development of ischemic heart disease in relation to autoimmune thyroid disease in a 20-year follow-up study of an English community. Thyroid 1996; 6:155-160.
 20. Surks MI, Goswami G, Daniels GH. The thyrotropin reference range should remain unchanged. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90(9):5489-5496.
 21. Tesser CD. Medicalização social: o excessivo sucesso do epistemicídio moderno na saúde. Interface – Comunic., Saúde, Educ 2006; 10(19):61-76.

22. Ladenson PW, Singer PA, Ain KB, et. al. American Thyroid Association guidelines for detection of thyroid dysfunction. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1573-1575.
23. Baskin HJ. American Association of Clinical Endocrinologists guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Endocr Practice* 2002; 8: 458-467.
24. US Preventive Services Task Force. Available at <http://www.ahrq.gov/clinic/3rduspstf/uspsthyr.htm>. Accessed February 3, 2005.
25. Cooper DS. Thyroid disease in the oldest old. The exception to the rule. *JAMA* 2004; 292: 2651-2654.
26. Toft AD. Clinical practice: subclinical hyperthyroidism. *N Engl J Med* 2001; 345: 512-516.
27. Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormones and the cardiovascular system. *NEJM* 2001; 344: 501-509.
28. Bengel FM, Nekolla SG, Ibrahim T et. al. Effect of thyroid hormones on cardiac function, geometry, and oxidative metabolism assessed noninvasively by positron emission tomography and magnetic resonance imaging. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1822-1827.
29. Biondi B, Palmieri EA, Lupoli GA et. al. Effects of subclinical thyroid dysfunction on the heart. *Ann Intern Med* 2002; 137: 904-914
30. Hak AE, Pols HAP, Visser TJ et. al. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in

- elderly women: the Rotterdam Study. *Ann Intern Med* 2000; 132: 270-278.
- 31..Danese MD, Ladenson PW, Meinert CL, Powe NR. Effect of thyroxine therapy on serum lipoproteins in patients with mild thyroid failure: a quantitative review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2993-3001.
 32. Meier C, Staub JJ, Roth CB, Guglielmetti M, Kunz M, Miserez AR, Drewe J, Huber P, Herzog R, Muller B. TSH-controlled L-thyroxine reduces cholesterol levels and clinical symptoms in subclinical hypothyroidism: a double-blind, placebo-controlled trial (Basel thyroid Study). *J Clin endocrinol Metab* 2001; 86: 4860-4866.
 33. Kvetny J, Heldgaard PE, Bladbjerg EM, Gram J. Subclinical hypothyroidism is associated with a low-grade inflammation, increased triglycerides and predicts cardiovascular disease in males before 50 years. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 61: 232-238.
 - 34.Teixeira PFS, Reis FAA, Reuters VS, Almeida CP, Vaisman M. Hipotireoidismo subclínico e risco cardiovascular. *Rev SOCERJ* 2004; 17(1):50-57.
 - 35.Duntas LH. Thyroid disease and lipids. *Thyroid* 2002; 12(4):287-293.
 - 36.Tunbridge WMG, Evered DC, Hall R, et al. Lipid profiles and cardiovascular disease in the Wickham area with particular reference to thyroid failure. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1977; 7:495-508.

37. Imaizumi M, Akahoshi M, Ichimara S, et al. Risk of ischemic heart disease and all-cause mortality in subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:3365-3370.
38. Ladenson PW, Wilson MC, Gardin J, et al. Relationship of subclinical hypothyroidism to cardiovascular risk factors and disease in an elderly population. *Thyroid* 1994; 4:S18.
39. Lindeman RD, Romero LJ, Schade DS, et al. Impact of subclinical hypothyroidism on serum total homocysteine concentrations, the prevalence of coronary heart disease (CHD), and CHD risk factors in the New Mexico elder health survey. *Thyroid* 2003; 13:595-600.
40. Parle JV, Maisonneuve P, Sheppard MC, et al. Prediction of all-cause and cardiovascular mortality in elderly people from one low thyrotropin result: a 10-year cohort study. *Lancet* 2001; 358:861-865.
41. Gussekloo J, van Exel E, de Craen AJM, et al. Thyroid status, disability, and cognitive function, and survival in old age. *JAMA* 2004; 292:2591-2599.
42. Rodondi N, Aujesky D et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease: a meta-analysis. *Am J Med* 2006; 119:541-551.
43. Cappola AR, Fried LP, Arnold AM, Danese MD, Kuller LH, Burke GL, Tracy RP, Ladenson PW. Thyroid status, cardiovascular risk, and mortality in older adults. *JAMA* 2006; 295:1033-1041.

44. Takashima N, Niwa Y, Mannami T, Tomoike H, Iwai N. Characterization of subclinical thyroid dysfunction from cardiovascular and metabolic viewpoints – The Suita study. *Circ J* 2007; 71:191-195.
45. Walsh JP, Bremner AP, Bulsara MK, O’Leary P, Leedman PJ, Feddema P, Michelangeli V. Subclinical thyroid dysfunction as a risk factor for cardiovascular disease. *Arch Intern Med* 2005; 165:2467-2472.
46. Walsh JP, Bremner AP, Bulsara MK, O’Leary P, Leedman PJ, Feddema P, Michelangeli V. Thyroid dysfunction and serum lipids: a community-based study. *Clin Endocrinol* 2005; 63:670-675.
47. Tunbridge WMG, Vanderpump MPJ. Population screening for autoimmune thyroid disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000; 29:239-253.
48. Razvi S, Ingoe L, Keeka G, Oates C, McMillan C, Weaver JU. The beneficial effect of L-thyroxine on cardiovascular risk factors, endothelial function and quality of life in subclinical hypothyroidism: randomised, crossover trial. *J Clin Endocrin Metab* 2007; 92:1715-1723.
49. Sawin CT, Geller A, Wolf PA, et. al. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. *N Engl J Med* 1994; 331: 1249-1252.
50. Lotufo PA. Mortalidade Precoce por Doenças do Coração no Brasil. Comparação com outros países. *Arq Bras Cardiol* 1998; 70:321-325.

51. Lotufo PA. Non-communicable diseases in Brazil: mortality patterns, morbidity studies and risk factors. *Arch Latinoam Nutr* 1997; 47 (2 Suppl 1): 25-29.
52. Stamler J, Fortmann SP, Levy RI, Prineas RJ, Tell G. Primordial prevention of cardiovascular disease risk factors: a panel summary. *PrevMed* 1999; 29 (6 Pt 2): S130-S139
53. Bosma H, Peter R, Siegrist J, Marmot M. Two alternative job stress models and the risk of coronary heart disease. *Am J Public Health* 1998; 88: 68-74.
54. Kaplan GA, Keil JE. Socioeconomic factors and cardiovascular disease: a review of the literature. *Circulation* 1993; 88 (4 Pt 1): 1973-1798.
55. Murata M, Kawano K, Matsubara Y, Ishikawa K, Watanabe K, Ikeda Y. Genetic polymorphisms and risk of coronary artery disease. *Semin Thromb Hemost* 1998; 24: 245-250.
56. Lindeman RD, Schade DS, LaRue A et al. Subclinical hypothyroidism in a biethnic, urban community. *J Am Geriatr Soc* 1999; 47:703-709.
57. Bauer DC, Ettinger B, Browner WS. Thyroid function and serum lipids in older women: a population-based study. *Am J Med* 1998; 104:546-551.
58. Hueston WJ, Pearson WJ. Subclinical hypothyroidism and the risk of hypercholesterolemia. *Ann Fam Med* 2004; 2:351-355.
59. Pirich C, Müllner M, Sinzinger H. Prevalence and relevance of thyroid dysfunction in 1922 cholesterol screening participants. *J Clin Epidemiol* 2000; 53:623-629.

60. Luboshitzky R, Aviv A, Herer P, Lavie L. Risk factors for cardiovascular disease in women with subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 2002; 12(5):421-425.
61. Iqbal A, Jorde R, Figenschau Y. Serum lipid levels in relation to serum thyroid-stimulating hormone and the effect of thyroxine treatment on serum lipid levels in subjects with subclinical hypothyroidism: the Tromsø Study. *J Int Med* 2006; 260:53-61.
62. Iqbal A, Figenschau Y, Jorde R. Blood pressure in relation to serum thyrotropin: the Tromsø study. *J Hum Hypert* 2006; 20:932-936.
63. Åsvold BO, Bjørø T, Nilsen TIL, Vatten LJ. Association between blood pressure and serum thyroid-stimulating hormone concentration within the reference range: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(3):841-845.
64. Gold MS, Pottash AL, Extein I. "Symptomless" autoimmune thyroiditis in depression. *Psychiatry Res* 1982; 6(3):261-9.
65. Pop VJ, Maartens LH et al. Are autoimmune thyroid dysfunction and depression related? *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83(9):3194-7.
66. Carta MG, Loviselli A et al. The link between thyroid autoimmunity (antithyroid peroxidase autoantibodies) with anxiety and mood disorders in the community: a field of interest for public health in the future. *BMC Psychiatry* 2004; 4(1):25.

67. Hickie I, Bennett B et al. Clinical and subclinical hypothyroidism in patients with chronic and treatment resistant depression. *Aust N Z J Psychiatry* 1996; 30:246-52.
68. Harris B, Othman S et al. Association between postpartum thyroid dysfunction and thyroid antibodies and depression. *BMJ* 1992; 305:152-6.
69. Haggerty JJ, Silva SG et al. Prevalence of antithyroid antibodies in mood disorders. *Depress Anxiety* 1997; 5(2):91-6.
70. Engum A, Bjoro T, Mykletun A, Dahl AA. Thyroid autoimmunity, depression and anxiety: are there any connections? An epidemiological study of a large population. *J Psychosom Res* 2005; 59:263-268.
71. Trzepacz PT, McCue M, Klein I, Levey GS, Greenhouse J. A psychiatric and neuropsychological study of patients with untreated Grave's disease. *Gen Hosp Psychiatry* 1988; 10:49-55.
72. Monzani F, Del Guerra P, Caraccio N et al. Subclinical hypothyroidism: neurobehavioral features and beneficial effect of L-thyroxine treatment. *Clin Invest* 1993; 71:367-371.
73. Cooper Ds, Halpern R, Wood LC, Levin AA, Ridgway EC. L-thyroxine therapy in subclinical hypothyroidism. A double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1984; 101:18-24.
74. Fahrenfort JJ, Wilterdink AM, van der Veen EA. Long-term residual complaints and psychosocial sequelae after remission of hyperthyroidism. *Psychoneuroendocrinology* 2000; 25:201-11.

75. Appolinario JC, Fontenelle LF et al. Symptoms of depression and anxiety among patients with subclinical hypothyroidism. *J Bras Psiquiatr* 2005; 54(2):94-97.
76. Sait Gönen M, Kisakol G et al. Assessment of anxiety in subclinical thyroid disorders. *Endocrinol J* 2004; 51(3):311-5.
77. Roberts LM, Pattison H, Roalfe A, Franklin J, Wilson S, Hobbs R, Parle JV. Is subclinical thyroid dysfunction in the elderly associated with depression and cognitive dysfunction? *Ann Intern Med* 2006; 145:573-581.
78. Almeida C, Brasil MA, Costa AJL, Reis FAA, Reuters V, Teixeira P, Ferreira M, Marques AM, Melo BA, Teixeira LBBM, Buescu A, Vaisman M. Subclinical hypothyroidism: psychiatric disorders and symptoms. *Rev Bras Psiquiatr* 2007; 29(2):157-9.
79. Jorde R, Waterloo K, Storhaug H, Nyrnes A, Sundsfjord J, Jenssen TG. Neuropsychological function and symptoms in subjects with subclinical hypothyroidism and the effect of thyroxine treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:145-153.
80. Caraccio N, Ferrannini E, Monzani F. Lipoprotein profile in subclinical hypothyroidism: response to levothyroxine replacement, a randomized placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:1533-1538.
81. Ineck BA, Ng TM. Effects of subclinical hypothyroidism and its treatment on serum lipids. *Ann Pharmacother* 2003; 37(5):725-30.

82. Monzani F, Caraccio N, Kozakowa M, Dardano A, Vittone F, Virdis A, Taddel S, Palombo C, Ferrannini E. Effect of levothyroxine replacement on lipid profile and intima-media thickness in subclinical hypothyroidism: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(5):2099-2106.
83. Sichieri R, Baima J, Marante T, Vasconcellos MTL, Moura AS, Vaisman M. Low prevalence of hypothyroidism among black and Mulatto people in a population-based study in Brazilian women. *Clin Endocrinol* 2007; 66.
84. Cabral MD, Costa AJL, Santos M, Vaisman M. Lipid profile alterations in subclinical hypothyroidism. *The Endocrinol* 2004; 14:121-125.
85. Nahas EAP, Nahas-Neto J, Santos PEMF, Mazeto GMFS, Dalben I, Pontes A, Traiman P. Prevalence of subclinical hypothyroidism and its effects on lipid profile and bone mineral density in postmenopausal women. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2005; 27(8):467-72.
86. Chueire VB, Romaldini JH, Ward LS. Subclinical hypothyroidism increases the risk for depression in the elderly. *Arch Geron Geriat* 2007; 44:21-28.
87. Reuters VS, Buescu A, Reis FAA, Almeida CP, Teixeira PF, Costa AL, Wagman MB, Ferreira MM, Castro CL, Vaisman M. Avaliação clínica e da função muscular em pacientes com hipotireoidismo subclínico. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2006; 50(3):523-531.
88. Moynihan R, Cassels A. Os vendedores de doença. *Le Monde diplomatique – Brasil*. Maio 2006.

89. Moynihan R, Henry D. The fight against disease mongering: generating knowledge for action. *PLoS Medicine* 2006; 3(4),e191:425-428.
90. Luepker RV, Evans A, McKeigue P, Srinath Reddy K. Cardiovascular Survey methods. Third Edition. World Health Organization, Geneva, 2004.
91. Mari J, Williams PA. A validity study of a psychiatric screening questionnaire (SRQ-20) in primary care in the city of São Paulo. *Brit J Psychiatry* 1986; 148:23-26.
92. Harding TW, Arango MV, Baltazar J, et al. Mental disorders in primary health care: a study of their frequency and diagnosis in four developing countries. *Psychological Medicine* 1980; 10:231-241.
93. Spitzer RL, Kroenke K, Williams JW, and the Patient Health Questionnaire Primary Care Study Group. Validation and utility of a self-report version of PRIME-MD: The PHQ Primary Care Study. *JAMA* 1999; 282:1737-1744.
94. Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item Short Form Health Survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992; 30: 473-483.
95. Billewicz WZ, Chapman RS, Crooks J, Day ME, Gossage J, Wayne E, Young JA. Statistical methods applied to the diagnosis of hypothyroidism. *QJM* 1969; 150:255-266.

96. Benseñor I.M. Avaliação do papel da anamnese, exame clínico e exames complementares no diagnóstico clínico. Tese de livre-docência. FMUSP, 2003.
97. Lohman TG, Roche F, Martorell R. Anthropometric standardization reference manual. Illinois: Human Kinetics Books, 1988.
98. Benseñor I.M. Exame geral quantitativo. In: Benseñor I.M., Atta J.A., Martins M.A., editors. Semiologia clínica. São Paulo: Sarvier, 2002: 30-35.
99. WHO Expert Committee. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Technical Report Series 1995.
100. Lean M, Han T, Morrison C. Waist circumference as a measure for indicating need for weight management. BMJ 1995; 311(6998):158-161.
101. Olmos, RD. Hipertensão arterial sistêmica. In: Benseñor I.M., Atta J.A., Martins M.A., editors. Semiologia clínica. São Paulo: Sarvier, 2002: 30-35.
102. Consenso Brasileiro sobre Diabetes 2002: diagnóstico e classificação do diabetes melito e tratamento do diabetes melito tipo 2. Sociedade Brasileira de Diabetes, Rio de Janeiro, 2003.
103. Third Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III), National Institutes of Health, 2001.
104. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease. Application to clinical and

- public health practice: a statement for healthcare professionals from the centers of disease control and prevention and the American heart association. *Circulation* 2003; 107(3):499-511.
105. Friedewald WT, Levy RJ, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18:499-502.
 106. Crapo LM. Subclinical hypothyroidism and cardiovascular disease. *Arch Intern Med* 2005; 165:2451-2452.
 107. Efstathiadou Z, Bitsis S, Milionis HJ et al. Lipid profile in subclinical hypothyroidism: is L-thyroxine substitution beneficial? *Eur J Endocrinol* 2001; 145:705-710.
 108. Staub JJ, Akthaus BU, Engler H et. al. Spectrum of subclinical and overt hypothyroidism: effect on thyrotropin, prolactin, and thyroid reserve, and metabolic impact on peripheral target tissues. *Am J Med* 1992; 92: 631-642.
 109. Christ-Crain M, Meier C, Guglielmetti M, Huber PR, Riesen W, Staub JJ, Muller B. Elevated C-reactive protein and homocysteine values: cardiovascular risk factors in hypothyroidism? A cross-sectional and a double-blind, placebo-controlled trial. *Atherosclerosis* 2003; 166: 379-386.
 110. Jublanc C, Bruckert E, Giral P, Chapman MJ, Leenhardt L, Carreau V, Turpin G. Relationship of circulating C-reactive protein levels

to thyroid status and cardiovascular risk in hyperlipidemic euthyroid subjects: low free thyroxine is associated with elevated hsCRP. *Atherosclerosis* 2004; 172: 7-11.

441. Pearce EN, Bogazzi F, Martino E, Brogioni S, Pardini E, Pellegrini G,
442. ——— Parkes AB, Lazarus JH, Pinchera A, Braverman. The prevalence of
111. elevated C-reactive protein levels in inflammatory and noninflammatory thyroid disorder. *Thyroid* 2003; 13: 643-648.
112. Jung CH, Sung KC, Shin HS, Rhee EJ, Lee WY, Kim BS, Kang JH, Kim H, Kim SW, Lee MH, Park JR, Kim SW. Thyroid dysfunction and their relation to cardiovascular risk factors such as lipid profile, hsCRP, and waist hip ratio in Korea. *Korean J Intern Med* 2003; 18: 146-153.
113. Hueston WJ, King DE, Geesey ME. Serum biomarkers of cardiovascular inflammation in subclinical hypothyroidism. *Clin Endocrinol* 2005; 63:582-587.
114. Kong WM, Sheikh MH, Lumb PJ, Naoumova RP et al. A 6-month randomized trial of thyroxine treatment in women with mild subclinical hypothyroidism. *Am J Med* 2002; 112:348-354.

10. Anexos

Anexo 1

Questionário características sócio-demográficas

B1 Data do preenchimento da entrevista (Dia/mês/ano)

____-____-____

B2: Qual é a sua idade (anos completos)?

B3: Data de nascimento (Dia/mês/ano)

____-____-____

B4: Raça: Como a Sra se considera ?

(1) Branca (2) Mulata (3) Negra (4) Índia (5) Oriental (6) Outra _____

B5 Qual a cidade/estado onde a Sra mora? _____

____-____

B6 Em que cidade/estado a Sra nasceu?

____-____

B7 Por favor, indique abaixo quantos anos a Sra estudou seguindo a seguinte orientação

a) Menos que o primário completo, assinale **3**

b) Primário completo ou até a quarta série do fundamental, assinale **4**

c) Se vc parou antes da oitava série do fundamental (ou da quarta do antigo ginásio), assinale **5** se parou na quinta série, **6** se parou na sexta e **7** se parou na oitava série

d) Fundamental completo ou antigo ginásio completo, assinale **8**

e) Segundo grau incompleto (antigo colegial), assinale **9** se parou na primeira série, **10** se parou na segunda série

f) Segundo grau completo, assinale **10**

g) superior, assinale quantos anos completos a Sra tenha realizado

B8 Caso tenha curso superior completo, responda sobre curso pós-graduados de maior importância realizados.

(1) especialização (2) mestrado (3) doutorado (4) pós-doutorado

Anexo 2

Questionário morbidade cardiovascular

HISTÓRIA PREGRESSA

C1- Pressão alta

(1) sim (2) não (3) não sabe

☐

C2- Diabetes

(1) sim (2) não (3) não sabe

☐

C3- Colesterol alto

(1) sim (2) não (3) não sabe

☐

C4- Angina do peito

(1) sim (2) não (3) não sabe

☐

C5 Infarto do Miocárdio

(1) sim (2) não (3) não sabe

☐

C6 Em caso de ter respondido sim, a Sra se lembra do mês e ano?

☐☐☐|☐☐☐☐☐

C7 Derrame ou Acidente Vascular Cerebral

(1) sim (2) não (3) não sabe

☐

C8 Em caso de ter respondido sim, a Sra se lembra do mês e ano?

☐☐☐|☐☐☐☐☐

C9 Algum tipo de câncer

(1) sim (2) não (3) não sabe

☐

C10 Qual _____

☐☐☐☐-☐☐ (CID-10)

C11 Já apresentou sangramento nasal alguma vez na vida?

(1) sim (2) não (3) não sabe

☐

C12 Apresenta sangramento nasal com frequência?

(1) sim (2) não (3) não sabe Qual a frequência? _____

☐

C11 Algum tipo de doença reumatológica

(1) sim (2) não (3) não sabe

☐ ☐ ☐

Se “SIM”, qual? _____

C12 Algum outro problema de saúde

(1) sim (2) não (3) não sabe

☐ ☐ ☐

Se “SIM”, qual? _____

PRESSÃO ALTA

Caso a Sra tenha respondido em algum momento que teve diagnóstico de pressão alta (hipertensão) responda as questões iniciadas em E.

E1. Há quanto tempo em anos sabe que tem pressão alta? Se menos que um ano, assinale **01**

☐ ☐ ☐

E2 A Sra saberia dizer quantas vezes mede a pressão arterial

(1) no mínimo uma vez por semana (2) uma vez por mês (3) menos do que uma vez por mês

☐ ☐ ☐

E3 Qual o tratamento que está realizando ou realizou para diminuir a pressão arterial?

(1) só dieta (2) só dieta e exercícios (3) só remédios (4) dieta e remédios

☐ ☐ ☐ ☐

E4 Qual está sendo há pelo menos seis meses o remédio para a pressão arterial que está tomando? _____ ☐ ☐ ☐

DIABETES

Caso a Sra tenha respondido em algum momento que teve diagnóstico de diabetes, responda as questões iniciadas em F.

F1. Há quanto tempo, em anos, sabe que tem diabetes? Se menos que um ano, assinale **01**

☐ ☐ ☐

F2 A Sra costuma controlar o diabetes

(1) em casa com fita na urina (2) em casa com gota de sangue (3) somente com exame de laboratório

☐

F3- Caso a Sra controle o diabetes em casa, gostaria de saber quantas vezes costuma fazê-lo

(1) ao menos uma vez por dia (2) duas ou três vezes por semana (3) uma vez por semana (4) menos do que uma vez por semana

☐

F4 Qual o tratamento que está realizando ou realizou para controlar o diabetes?

(2) só dieta (2) só dieta e exercícios (3) só remédios (4) dieta e remédios

☐

F5 Está em uso de insulina?

(1)sim (2) não

☐

F6- Há quantos anos? (se menos do que um ano, assinale 01)

☐☐

F7- Qual está sendo o comprimido para o diabetes?

(1) Diabinese

(2) Daonil, Minidiab

(3) Glucofage, Metformina

☐

COLESTEROL ALTO

Caso a Sra tenha respondido em algum momento que teve diagnóstico de colesterol alto, responda as questões iniciadas em **F**

F1. Há quanto tempo em anos sabe que tem colesterol alto? Se menos que um ano, assinale **01**

☐☐

F2 A Sra saberia dizer quantas vezes mede o colesterol

(1) no mínimo uma vez ano (2) uma vez a cada dois anos (3) menos do que uma vez a cada dois anos

☐

F3 Qual o tratamento que está realizando ou realizou para reduzir o colesterol?

(1) só dieta (2) só dieta e exercícios (3) só remédios (4) dieta e remédios

☐

F4 Qual está sendo o comprimido para o colesterol?

(1) lovastatina (todos os nomes comerciais)

(2) atorvastatina (idem)

(3) simvastatina (idem)

(4) pravastatina (idem)

(5) fibratos (idem)

OBESIDADE

G1 A Sra se considera obesa no momento?

(1) sim (2) não

G2 A Sra já realizou algum tipo de dieta para emagrecer?

(1) sim (2) não

G3 Qual seria o peso que a Sra considera que seria o normal?

HISTÓRIA DE TABAGISMO

H1 A Sra fuma ou já fumou em média 1 cigarro, charuto ou cachimbo, diariamente, pelo menos por 1 ano?

(1) sim, ainda fuma (2) nunca fumou (3) somente no passado

(Se **parou de fumar** há menos de 12 meses assinalar 1)

Gostaríamos que a Sra descrevesse os períodos de sua vida em que fumou cigarro, charuto ou cachimbo, as quantidades que fumou e outros detalhes. Por favor, tente lembrar as mudanças mais importantes quanto à quantidade e tipo de tabaco (cigarro, charuto ou cachimbo). Ignore as mudanças que ocorreram por períodos curtos (menos de 1 ano).

H2 Que tipo de tabaco a Sra fuma ou já fumou?

Tipo de tabaco (a)	Idade de início	Idade que parou	No por dia
<input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>

Tipo de tabaco: (1) cigarro (2) charuto (3) cachimbo

HÁBITOS DE BEBIDA

I1 A Sra já bebeu bebidas de álcool pelo menos 1 vez por mês?

(1) sim, ainda bebe (2) nunca (3) só no passado

□□

Se parou nos últimos 12 meses assinalar (1)

I2 Quando a Sra costuma beber (ou bebia)?

(1) nas refeições (2) entre as refeições (3) ambos

□□

Descreva os períodos de sua vida durante os quais a Sra tomou bebidas alcoólicas. Por favor, tente resumir as mudanças mais importantes em sua vida em relação à quantidade e tipo de bebida.

Unidade (a)

Por (b)

(1) copo pequeno - 50 ml

(2) copo médio - 100 ml

(3) copo grande - 250 ml

(4) ½ ou garrafa pequena ou lata - 330 ml

(5) garrafa 700-750 ml

(6) garrafa 1 litro

(1) dia

(2) semana

(3) mês

I3	Cerveja	Idade de início	Idade que parou	Unidade (a)	Unidades consumidas	Por (b)
	□□	□□□□	□□□□	□□	□□□□	□□
	□□	□□□□	□□□□	□□	□□□□	□□

I4	Vinho	Idade de início	Idade que parou	Unidade (a)	Unidades consumidas	Por (b)
	□□	□□□□	□□□□	□□	□□□□	□□
	□□	□□□□	□□□□	□□	□□□□	□□

I5	Destilado (cachaça, uísque, vodca, licor)	Idade de início	Idade que parou	Unidade (a)	Unidades consumidas	Por (b)
	□□	□□□□	□□□□	□□	□□□□	□□
	□□	□□□□	□□□□	□□	□□□□	□□

ATIVIDADE FÍSICA

J1 A Sra pratica algum esporte (futebol, vôlei, basquete, natação, tênis) com regularidade, isto é ao menos uma vez por semana?

(1)sim (2) não

☐|

J2 A Sra costuma caminhar com qual frequência?

(1) todo dia (2) duas a três vezes por semana (3) uma vez por semana (4) menos do que uma vez por semana

☐|

Anexo 3

Rose Angina Questionnaire²⁴ (traduzido por Lotufo em 1986)

K1 Teve alguma vez na vida dor, incômodo, peso, opressão, mal estar ou aperto no peito? Caso responda não, passe para o próximo bloco.

(1) Sim (2) não

☐|

K2 Sente esta dor quando sobe ladeira ou caminha depressa?

(2) sim

(3) não

☐|

K3 Sente esta dor quando anda normalmente no plano?

(4) sim

(5) não

☐|

K4 Que faz se a dor ou o incômodo aparece ao andar?

(1) para ou continua mais devagar

(2) continua no mesmo passo

(3) uma das anteriores e ainda toma algum tipo de remédio

☐|

K5 Se pára, o que acontece?

(1) a dor alivia

(2) a dor não alivia

☐|

K6 Em quanto tempo alivia?

(1) 10 minutos ou menos

(2) mais de 10 minutos

☐|

Onde sente esta dor ou incômodo?

K7 Região esternal

(1) sim

(2) não

☐|

K8 Região anterior esquerda do tórax

(1) sim

(2) não

☐|

K9 Notou esta dor em outra parte do corpo?

(1) sim

(2) não

☐

K10 Teve alguma vez uma dor forte na parte da frente do peito que durou meia hora ou mais?

(1) sim

(2) não

☐

K11 Consultou algum médico por causa desta dor?

(1) sim

(2) não

☐

Anexo 4

Self-Report Questionnaire – SRQ-20^{25,26}

O(A) SR(A). PODERIA POR FAVOR RESPONDER ÀS SEGUINTE PERGUNTAS A RESPEITO DA SUA SAÚDE: ☐☐

01- Tem dores de cabeça freqüentes?.	1- Sim	2- Não	
02- Tem falta de apetite?.	1- Sim	2- Não	
03- Dorme mal?	1- Sim	2- Não	
04- Assusta-se com facilidade?	1- Sim	2- Não	
05- Tem tremores de mão?	1- Sim	2- Não	
06- Sente-se nervoso(a), tenso(a) ou preocupado(a)	1- Sim	2- Não	
07- Tem má digestão?	1- Sim	2- Não	
08- Tem dificuldade de pensar com clareza?	1- Sim	2- Não	
09- Tem se sentido triste ultimamente?	1- Sim	2- Não	
10- Tem chorado mais do que de costume?	1- Sim	2- Não	
11- Encontra dificuldades para realizar com satisfação suas atividades diárias?	1- Sim	2- Não	
12- Tem dificuldades para tomar decisões?	1- Sim	2- Não	
13- Tem dificuldades no serviço (seu trabalho é penoso, causa sofrimento)?	1- Sim	2- Não	
14- É incapaz de desempenhar um papel útil em sua vida?	1- Sim	2- Não	
15- Tem perdido o interesse pelas coisas?	1- Sim	2- Não	
16- Você se sente uma pessoa inútil, sem préstimo?	1- Sim	2- Não	
17- Tem tido idéias de acabar com a vida	1- Sim	2- Não	
18- Sente-se cansado(a) o tempo todo?	1- Sim	2- Não	
19- Tem sensações desagradáveis no estômago?	1- Sim	2- Não	
20- Você se cansa com facilidade?	1- Sim	2- Não	
A - Total de sim __ __			

Anexo 5

Short Form Health Survey – SF-36 (Versão Brasileira do questionário SF-36)

1. Em geral, você diria que sua saúde é:

Excelente	Muito Boa	Boa	Ruim	Muito Ruim
1	2	3	4	5

Esta questão não entra no cálculo de escore!

2. Comparada a um ano atrás, como classificaria sua saúde em geral agora?

Muito melhor	Um pouco melhor	Quase a Mesma	Um pouco pior	Muito pior
1	2	3	4	5

3. Os seguintes itens são sobre atividades que você poderia fazer atualmente durante um dia comum. Devido a sua saúde, você teria dificuldade para fazer essas atividades? Neste caso, quanto?

Atividades	Sim Dificulta muito	Sim Dificulta um pouco	Não, dificulta de modo algum	Não
a) Atividades vigorosas, que exigem muito esforço, tais como correr, levantar objetos pesados, participar em esportes árduos.	1	2	3	
b) Atividades moderadas, tais como mover uma mesa, passar aspirador de pó, jogar bola, varrer a casa	1	2	3	
c) Levantar ou carregar mantimentos	1	2	3	
d) Subir vários lances de escada	1	2	3	
e) Subir um lance de escada	1	2	3	
f) Curvar-se, ajoelhar-se ou dobrar-se	1	2	3	
g) Andar mais de 1 Quilômetro	1	2	3	
h) Andar vários quarteirões	1	2	3	

i) Andar um quarteirão	1	2	3
i) Tomar banho ou vestir-se	1	2	3

4. Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com o seu trabalho ou com alguma atividade diária regular como consequência de sua saúde física?

	Sim	Não
a) Você diminuiu a quantidade de tempo que dedicava-se ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c) Esteve limitado no seu tipo de trabalho ou em outras atividades?	1	2
d) Teve dificuldade de fazer seu trabalho outras atividades (p.ex.): necessitou de um esforço extra)	1	2

5. Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com o seu trabalho ou outra atividade regular diária, como consequência de algum problema emocional (como sentir-se deprimido ou ansioso)?

	Sim	Não
a) Você diminuiu a quantidade de tempo que dedicava-se ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c) Não trabalhou ou não fez qualquer das atividades com tanto cuidado como geralmente faz?	1	2

6. Durante as últimas 4 semanas, de que maneira sua saúde física ou problemas emocionais interferiram nas suas atividades sociais normais, em relação a família, vizinhos, amigos ou em grupo?

De forma nenhuma	Ligeiramente	Moderadamente	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

7. Quanta dor no corpo você teve durante as últimas 4 semanas?

Nenhuma	Muito leve	Leve	Moderada	Grave	Muito Grave
1	2	3	4	5	6

8. Durante as últimas 4 semanas, quanto a dor interferiu como seu trabalho normal (incluindo tanto o trabalho, fora de casa e dentro de casa)

De maneira alguma	Um pouco	Moderadamente	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

9. Estas questões são sobre, como você se sente e como tudo tem acontecido com você durante as últimas 4 semanas. Para cada questão, por favor dê uma resposta que mais se aproxima da maneira como você se sente em relação às últimas 4 semanas.

	Todo tempo	A maior parte do tempo	Uma boa parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nunca
a) Quanto tempo você tem se sentido cheio de vigor, cheio de vontade, cheio de força?	1	2	3	4	5	6
b) Quanto tempo você tem se sentindo uma pessoa muito nervosa?	1	2	3	4	5	6
c) Quanto tempo você tem se sentido tão deprimido que nada pode animá-lo?	1	2	3	4	5	6
d) Quanto tempo você tem se sentido calmo ou tranquilo?	1	2	3	4	5	6
e) Quanto tempo você tem se sentido com muita energia?	1	2	3	4	5	6
f) Quanto tempo você tem se sentido desanimado e abatido?	1	2	3	4	5	6
g) Quanto tempo você tem se sentido esgotado?	1	2	3	4	5	6
h) Quanto tempo você tem						

se sentido uma pessoa feliz?	1	2	3	4	5	6
i) Quanto tempo você tem se sentido cansado?	1	2	3	4	5	6

10. Durante as últimas 4 semanas, quanto do seu tempo a sua saúde física ou problemas emocionais interferiram com as suas atividades sociais (como visitar amigos, parentes, festas, etc).

Todo o tempo	A maior parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nenhuma parte do tempo
1	2	3	4	5

11. O quanto verdadeiro ou falso é cada uma das afirmações para você

	Definitivamente verdadeiro	A maioria das vezes verdadeiro	Não sei	A maioria das vezes falsa	Definitivamente falsa
a) Eu costumo adoecer um pouco mais facilmente que as outras pessoas	1	2	3	4	5
b) Eu sou tão saudável quanto qualquer pessoa que eu conheço	1	2	3	4	5
c) Eu acho que a minha saúde vai piorar	1	2	3	4	5
d) Minha saúde é excelente	1	2	3	4	5

Anexo 6

Carta Convite

Estamos iniciando um estudo com mulheres com mais de 40 anos para avaliar a relação entre problemas de tireóide e risco de desenvolver doenças cardiovasculares (infarto agudo do miocárdio, angina de peito, derrame cerebral). Sabemos que por volta de 10% das mulheres com mais de 40 anos podem apresentar alterações discretas dos hormônios da tireóide e que tais alterações podem conferir um maior risco de doenças cardiovasculares, entretanto além desta relação ainda não estar bem definida, a maioria dos dados são provenientes de países de primeiro mundo como países da Europa e Estados Unidos. Neste sentido, queremos conhecer a frequência com que estas alterações ocorrem em mulheres 100% brasileiras e saber se na nossa população feminina existe relação entre os problemas de tireóide e as doenças cardiovasculares. Além disso, queremos estudar se estes problemas de tireóide, particularmente o hipotireoidismo subclínico (redução discreta da produção de hormônios da tireóide) causam sintomas como fadiga, ansiedade, dores, depressão problemas de estômago, etc.

Desta forma, gostaríamos de convidá-la a participar deste estudo. O estudo consiste de uma coleta de sangue para avaliar os hormônios da tireóide, a glicemia (açúcar no sangue) e o colesterol. Depois disto, as participantes responderão a um questionário sobre sintomas, qualidade de vida, problemas de saúde, hábitos de vida, e por fim será feito um exame clínico com medida da

pressão arterial, peso, altura, circunferência abdominal e bioimpedância (exame para calcular a porcentagem de gordura no corpo). Ao final do estudo, se alguma alteração for descoberta, a participante será informada e encaminhada para tratamento. O nome das participantes será sigiloso, uma vez que os resultados do estudo serão publicados em revistas médicas sem o aparecimento de qualquer nome de qualquer participante. Os riscos associados com o estudo são apenas aqueles relacionados com a coleta de sangue: uma picada na veia do braço que pode causar um pequeno desconforto e o aparecimento de uma pequena mancha roxa no local (hematoma) que pode durar 2 a 3 dias.

Caso tenha interesse em participar favor entrar em contato com a secretária Roberta do Departamento de Clínica Médica do Hospital Universitário (HU) da USP para agendamento. Participando do estudo você estará contribuindo para um melhor entendimento de uma condição muito freqüente entre as mulheres, e contribuindo para a formação de um banco de dados 100% nacional.

Obrigado,

Rodrigo Díaz Olmos

Médico do Departamento de Clínica Médica

Hospital Universitário

Anexo 7

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
DA
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(Instruções para preenchimento no verso)

**I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU
RESPONSÁVEL LEGAL**

1. NOME DO PACIENTE :

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO Nº

..... APTO:

BAIRRO: CIDADE

CEP: TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)

DOCUMENTO DE IDENTIDADE : SEXO: M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO: Nº APTO:

..... BAIRRO: CIDADE:

CEP: TELEFONE: DDD

(.....)

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE : Rastreamento de hipotireoidismo subclínico em mulheres com mais de 40 anos.

2. PESQUISADOR: Rodrigo Diaz Olmos

CARGO/FUNÇÃO médico INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 91504

UNIDADE DO HUFMUSP: DCM

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO ☐

RISCO MÍNIMO x ☐

RISCO MÉDIO ☐

RISCO BAIXO ☐

RISCO MAIOR ☐

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

4.DURAÇÃO DA PESQUISA 1 ano

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA, CONSIGNANDO:

1. justificativa e os objetivos da pesquisa; 2. procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais; 3. desconfortos e riscos esperados; 4. benefícios que poderão ser obtidos; 5. procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo.

1. Queremos estudar a relação entre problemas da tireóide (particularmente o hipotireoidismo subclínico – deficiência leve de hormônios da tireóide) e o risco de problemas cardiovasculares. Queremos saber se o fato de mulheres com mais de 40 anos apresentarem alterações leves no exame de sangue da tireóide conferem um maior risco a estas mulheres de desenvolver infartos do miocárdio, angina de peito, derrames cerebrais e problemas circulatórios em geral, e se estas alterações estão associadas com diabetes, colesterol alto e hipertensão arterial. Além disso, queremos saber se estas mesmas alterações no exame de sangue da tireóide estão associadas com alguns tipos de sintomas.
2. Você irá participar de uma pesquisa no Hospital Universitário da USP. Você responderá a um questionário, com ajuda de um médico ou aluno de medicina FMUSP, sobre qualidade de vida, sintomas, atividade física, tabagismo, depressão, ansiedade, consumo de bebidas alcoólicas e se você ou seus familiares têm ou já tiveram derrame, câncer, diabetes, colesterol aumentado ou outras doenças. Você também será examinada e sua pressão arterial, peso, altura, cintura e quadril serão medidos. Além disso será realizado um exame para detectar a quantidade de gordura no seu corpo (bioimpedância). Depois suas medidas serão calculadas para sabermos se você esta ou não acima do peso ideal. Por último haverá uma coleta de sangue para avaliar seu colesterol, glicemia (açúcar no sangue) e problemas na tireóide, e um exame de eletrocardiograma (ECG). Ao final da consulta se houver algum problema você será avisada e encaminhada para tratamento adequado.
3. O risco relacionado a essa pesquisa poderá estar associado à medida da pressão arterial por causar desconforto e dor pela insuflação do manguito, e à coleta de sangue que pode causar leve desconforto.
4. Com os dados obtidos nessa pesquisa, você terá colaborado para um melhor conhecimento da relação entre problemas da tireóide e risco de doenças cardiovasculares na cidade de São Paulo. Além disso, se for descoberto algum problema, você será encaminhada para tratamento adequado.
5. nenhum

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA:

1. acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas.

Você terá o direito de saber os resultados da pesquisa por meio dos médicos pesquisadores quando achar necessário em qualquer tempo durante o período da pesquisa,

2. liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência.

A sua participação no estudo é voluntária. Você é livre para sair do mesmo a qualquer momento e por qualquer motivo. Caso venha a abandonar o estudo ou decidir não participar do mesmo, isto não afetará o tratamento que você irá receber no futuro.

3. salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade.

Você terá segurança de que seus dados serão de conhecimento apenas dos médicos responsáveis pela pesquisa, a menos que requerido judicialmente. Apenas o investigador, o patrocinador, auditores e as agências governamentais terão acesso a dados confidenciais de seu prontuário médico e dados que o identifiquem pelo nome. Você, seus familiares ou acompanhante responsável autorizado poderão ter acesso aos seus dados, quando os mesmos forem solicitados. Os resultados desse estudo poderão ser publicados em revistas médicas, apresentados em congressos ou eventos científicos ou às autoridades sanitárias, sem que seu nome seja mencionado em parte alguma. Assinando este consentimento você estará autorizando para essas pessoas o acesso ao seu prontuário médico e aos seus dados, sem, no entanto, renunciar aos direitos assegurados por leis de proteção de dados vigentes. Você concorda em não restringir o uso desses dados, mesmo que você venha a se afastar dessa pesquisa.

O HUFMUSP, assim como os médicos responsáveis pela pesquisa, não se isentarão dos eventuais malefícios que possam acometer o paciente, desde que os mesmos advenham da intervenção realizada durante o estudo. O tratamento médico estará a disposição do paciente nas condições previamente citadas, assim que solicitado por parte do paciente participante da pesquisa. Serão julgados os prejuízos ao paciente decorrentes da pesquisa, e se coerentes poderá o indivíduo ser beneficiado de acordo com os danos, estipulados por lei.

V. INFORMAÇÕES DE NOMES E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

Dr Rodrigo Diaz Olmos (Fone: 3081-6142) e Dra Isabela Benseñor (Fone 3088-1679)

VI. OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES:

Aprovação no Comissão de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário: 277/02

Aprovação na FAPESP: 01/14970-4

VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa

São Paulo, maio de 2003. .

assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

assinatura do pesquisador
(carimbo ou nome Legível)