ÉRIQUE JOSÉ FARIAS PEIXOTO DE MIRANDA

Associação entre doença tireoidiana subclínica, aterosclerose coronariana, índice de espessura de médio-íntima carotídea e rigidez arterial aórtica em análise transversal do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil)

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Doutor em Ciências

Programa de Ciências Médicas
Área de Concentração: Educação e Saúde
Orientadora: Isabela Judith Martins Benseñor
Coorientador: Márcio Sommer Bittencourt

SÃO PAULO

2017

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da

Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Miranda, Érique José Farias Peixoto de

Associação entre doença tireoidiana subclínica, aterosclerose coronariana, índice de espessura de médio-íntima carotídea e rigidez arterial aórtica em análise transversal do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil) / Érique José Farias Peixoto de Miranda. -- São Paulo, 2017.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Programa de Ciências Médicas. Área de Concentração: Educação e Saúde.

Orientadora: Isabela Judith Martins Benseñor.

Descritores: 1.Estudos transversais 2.Doenças da tireoide 3.Calcificação vascular 4.Doença da artéria coronariana 5.Espessura intima-media carotídea 6.Rigidez arterial 7.Aterosclerose 8.Tireoide/função 9.Doenças assintomáticas 10.Análise de onda de pulso

USP/FM/DBD-010/17

Dedicatória

Aos meus pais, **José (*in memoriam*) e Eva,** meus primeiros educadores, apoiadores incondicionais, que sempre reconheceram aquilo que tinha de melhor antes de todas as outras pessoas e me incentivavam nas minhas pequenas descobertas desde muito cedo.

A **Camila**, minha esposa e grande incentivadora, que esteve ao meu lado em todas as etapas deste Doutoramento, e ao meu filho, **Rafael**.

Aos meus irmãos, **Juliângelo**, **Pérola** e **Sergio**, meus maiores amigos e companheiros inseparáveis de aprendizado.

Às minhas tias **Neusa** e **Zita**, minhas primeiras professoras, por meio das quais aprendi ensinamentos fundamentais.

Aos meus tios **Paulo** e **Custódia**, que possibilitaram minha formação médica.

À minha avó **Avelina (in memoriam),** cujo trabalho e amor sem medidas influenciaram o caráter de toda uma família.

Sobre a epifania:

“Miguilim olhou. Nem não podia acreditar! Tudo era uma claridade, tudo novo e lindo e diferente, as coisas, as árvores, as caras das pessoas. Via os grãozinhos de areia, a pele da terra, as pedrinhas menores, as formiguinhas passeando no chão de uma distância. E tonteava. Aqui, ali, meu Deus, tanta coisa, tudo... O senhor tinha retirado dele os óculos, e Miguilim ainda apontava, falava, contava tudo como era, como tinha visto. (...) Miguilim não sabia. Todos eram maiores do que ele, as coisas reviravam sempre dum modo tão diferente, eram grandes demais.”

Guimarães Rosa

Agradecimentos

A toda minha **família,** minha **esposa e filho**, que, distante ou perto, contribuíram para que esta obra se concretizasse.

À minha *alma-mater*, **Universidade Estadual de Campinas (Unicamp),** à **Universidade de São Paulo (USP)** e ao **Hospital Universitário da USP**, pelo aprendizado, e ao **Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas** por esta oportunidade.

Ao **prof. Dr. Rodrigo Diaz Olmos** e ao amigo e colega **Gerson Salvador**, pela inspiração inicial.

Ao **prof. Dr. Paulo Lotufo**, por me acolher no ELSA-Brasil.

À orientadora, **prof.ª Dra. Isabela Benseñor,** pela excelente orientação e pela estupenda disposição para o ensino.

Ao coorientador, **Márcio Sommer Bittencourt**, e ao **prof. Dr. Itamar de Souza Santos**, pela valiosa contribuição metodológica.

Aos **15.105 pacientes do ELSA-Brasil,** seguidos há quase dez anos, cuja valiosa contribuição permite que conheçamos um pouco mais de Medicina. Todos eles são a nossa inspiração e fazem do ELSA-Brasil o maior estudo Epidemiológico da América Latina e um dos maiores do mundo.

Normatização adotada

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento de sua publicação:

Referências: adaptação de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Júlia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Sumário

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

LISTAS DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

RESUMO

ABSTRACT

1. INTRODUÇÃO.....1

1.1. Doença tireoidiana subclínica: conceitos e definições.....2

1.2. Doença tireoidiana subclínica: Epidemiologia.....4

1.3. Doença tireoidiana subclínica e risco cardiovascular.....7

1.4. Aterosclerose subclínica como marcador substituto de doença cardiovascular. 10

1.5. Calcificação arterial coronariana.....11

1.6. Doença arterial coronariana e angiotomografia de coronárias.....13

1.7. Índice de espessura de médio-íntima.....14

1.8. Rigidez arterial e velocidade de onda de pulso carotídeo-femoral.....17

2. JUSTIFICATIVA.....18

3. OBJETIVOS.....21

3.1. Objetivo principal.....22

3.2. Objetivos secundários.....22

4. MÉTODOS E CASUÍSTICA.....23

4.1. População do Estudo.....24

4.2. Questões éticas.....25

4.3. Definição de função tireoidiana.....25

4.4. Critérios de inclusão e exclusão.....26

4.5. Aferição de aterosclerose subclínica e rigidez arterial.....27

4.5.1. Medida de calcificação arterial coronariana.....27

4.5.2. Angiotomografia de artérias coronárias.....28

4.5.3. Aferição do índice de espessura de médio-íntima.....29

4.5.4. Aferição de velocidade de onda de pulso.....30

4.6. Fatores de risco cardiovasculares.....31

4.7. Outros exames laboratoriais.....33

4.8. Análise estatística.....34

5. RESULTADOS.....38

5.1. Calcificação arterial coronariana.....39

5.2. Doença arterial coronariana.....43

5.3. Índice de espessura de médio-íntima.....48

5.4. Rigidez arterial.....56

6. DISCUSSÃO.....66

6.1. Calcificação arterial coronariana.....67

6.2. Doença arterial coronariana.....71

6.3. Índice de espessura de médio-íntima.....75

6.4. Rigidez arterial.....79

6.5. Discordância entre medidas de aterosclerose e rigidez arterial.....82

6.6. Limitações.....86

7. CONCLUSÕES.....88

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....91

Listas

ACC	*American College of Cardiologists*
AHA	*American Heart Association*
AIT	acidente isquêmico transitório
Akt	proteína quinase B
Anti-TPO	anticorpos antitireoperoxidase
Anti-Tg	anticorpos antitireoglobulina
ATA	*American Thyroid Association (ATA)*
ATP III	*The Adult Treatment Panel III*
AVC	acidente vascular cerebral
bpm	batimento por minuto
CAC	calcificação arterial coronariana
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CETP	*cholesteryl ester transfer protein*
CKD-Epi	*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*
DAC	doença arterial coronariana
DM	diabetes mellitus
DP	desvio-padrão
ELSA-Brasil	Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto
et al.	e outros
FC	frequência cardíaca
Fiocruz	Fundação Oswaldo Cruz
HAS	hipertensão arterial sistêmica
Hb A_{1c}	hemoglobina glicada
HDL	*high density lipoprotein*
HOMA-IR	*homeostasis model assessment of insulin resistance*
HSC	hipotireoidismo subclínico
HU-USP	Hospital Universitário da Universidade de São Paulo
IAM	infarto agudo do miocárdio
IC	intervalo de confiança
IDL	*intermediate density lipoprotein*
IMC	índice de massa corporal
IMT	*intima-media thickness*, índice de espessura de médio-íntima
IQR	intervalo interquartil

LDL	*low density lipoprotein*
MESA	*The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*
mEq/L	miliequivalente por litro
mg/dL	miligrama por decilitro
mg/g	miligrama por grama
mg/L	miligrama por litro
MHz	megahertz
mm	milímetro
mmHg	milímetro de mercúrio
mTOR	alvo da rapamicina em mamíferos
mUI/L	miliunidade internacional por litro
NCEP	*National Cholesterol Education Program*
ng/dL	nanograma por decilitro
NHANES	*National Health and Nutrition Examination Survey*
PAD	pressão arterial diastólica
PAS	pressão arterial sistólica
PCR	proteína C-reativa
PI3-K	fosfoinositol 3-qinase
PKC	proteína quinase C
SPSS	*Statistical Package for the Social Sciences*
T3	triiodotironina
T4L	tiroxina livre
TCLE	termo de consentimento livre e esclarecido
TFG	taxa de filtração glomerular
TSH	hormônio tireoestimulante, tireotropina, tireotrofina
UFBA	Universidade Federal da Bahia
Ufes	Universidade Federal do Espírito Santo
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
UFRGS	Universidade Federal do Rio Grande do Sul
UH	unidade Hounsfield
USP	Universidade de São Paulo
VOP	velocidade de onda de pulso
VLDL	*very low density lipoprotein*

Figura 1 Fluxograma de critérios de seleção do estudo (CAC) 39

Figura 2 Fluxograma de critérios de seleção do estudo (DAC) 43

Figura 3 Fluxograma de critérios de seleção do estudo (IMT).....49

Figura 4 *Box-plot* da distribuição amostral de IMT.....51

Figura 5 Fluxograma de critérios de seleção do estudo (VOP) 56

Tabela 1 Características gerais da amostra conforme os quintis de TSH (CAC).....40

Tabela 2 *Odds ratio* e intervalos de confiança de 95% da associação entre CAC > 100 e quintis de TSH em indivíduos eutireóideos e sujeitos com hipotireoidismo e hipertireoidismo subclínicos, e análise restrita à população eutireóidea…….....……...….…42

Tabela 3 Características gerais da amostra conforme os quintis de TSH (DAC)....…….…….....……45

Tabela 4 *Odds ratio* e intervalos de confiança de 95% da associação de CAC> 0 e doença arterial coronariana com quintis de TSH em pacientes com hipotireoidismo subclínico e sujeitos eutireóideos, e análise restrita à população eutireóidea.....46

Tabela 5 *Odds ratio* e intervalos de confiança de 95% da associação de SIS>4 e SSS>4 com quintis de TSH em pacientes com hipotireoidismo subclínico e sujeitos eutireóideos, e análise restrita à população eutireóidea…….....……47

Tabela 6 Características gerais da amostra conforme o diagnóstico de hipotireoidismo subclínico (IMT).....50

Tabela 7 *Odds ratio* e intervalos de confiança de 95% de valores de IMT carotídea média categorizados no percentil 75 dos sujeitos com hipotireoidismo subclínico em comparação com sujeitos eutireóideos....…….....52

Tabela 8 Beta-coeficientes e intervalos de confiança de 95% de modelos lineares que avaliaram a associação entre IMT carotídea média (em mm) e hipotireoidismo subclínico versus sujeitos eutireóideos.....…….....……..….....53

Tabela 9 Características gerais da amostra conforme o diagnóstico de hipertireoidismo subclínico (IMT).....…….....54

Tabela 10 *Odds ratio* e intervalos de confiança de 95% de valores de IMT carotídea média categorizados no percentil 75 dos sujeitos com hipertireoidismo subclínico em comparação com sujeitos eutireóideos ……..…….…….....55

Tabela 11 Beta-coeficientes e intervalos de confiança de 95% de modelos lineares que avaliaram a associação entre IMT carotídea média (em mm) e hipertireoidismo subclínico versus sujeitos eutireóideos...…….....…...…….....55

Tabela 12 Características gerais da amostra conforme diagnóstico de hipotireoidismo subclínico (VOP).....…...…….....57

Tabela 13 Beta-coeficientes e intervalos de confiança de 95% de modelos lineares que avaliaram associação entre velocidade de onda de pulso (VOP) e hipotireoidismo subclínico versus indivíduos eutireóideos.....59

Tabela 14 *Odds ratio* e intervalos de confiança de 95% da associação entre velocidade da onda de pulso (VOP) acima do percentil 75 e 12 m/s, e hipotireoidismo subclínico, em relação a indivíduos eutireóideos…….....59

Tabela 15 Beta-coeficientes e intervalos de confiança de 95% da associação entre velocidade de onda de pulso (VOP) e hipotireoidismo subclínico versus indivíduos eutireóideos, após exclusão de uso de estatinas e ácido acetilsalicílico.....60

Tabela 16 *Odds ratio* e intervalos de confiança de 95% da associação entre velocidade da onda de pulso (VOP) acima do percentil 75 e 12m/s, e hipotireoidismo subclínico, em relação a indivíduos eutireóideos, após exclusão de uso de estatinas e ácido acetilsalicílico.....61

Tabela 17 Beta-coeficientes e intervalos de confiança de 95% de modelos lineares que avaliaram associação entre velocidade de onda de pulso (VOP) e hipotireoidismo subclínico versus indivíduos eutireóideos, após ajustes adicionais para atividade física e sódio urinário.....62

Tabela 18 *Odds ratio* e intervalos de confiança de 95% da associação entre velocidade da onda de pulso (VOP) acima do percentil 75 e 12 m/s, e hipotireoidismo subclínico, em relação a indivíduos eutireóideos, após ajustes adicionais para atividade física e sódio urinário.....63

Tabela 19 Características gerais da amostra conforme diagnóstico de hipertireoidismo subclínico (VOP)…….....….....64

Tabela 20 Beta-coeficientes e intervalos de confiança de 95% de modelos lineares que avaliaram associação entre velocidade de onda de pulso (VOP) e hipertireoidismo subclínico versus indivíduos eutireóideos.....65

Tabela 21 *Odds ratio* e intervalos de confiança de 95% da associação entre velocidade da onda de pulso (VOP) acima do percentil 75 e 12m/s, e hipertireoidismo subclínico, em relação a indivíduos eutireóideos.....65

Resumo

Miranda, EJFP. *Associação entre doença tireoidiana subclínica, aterosclerose coronariana, índice de espessura de médio-íntima carotídea e rigidez arterial aórtica em análise transversal do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil)* [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2017.

Introdução: Doenças tireoidianas subclínicas incluem hipotireoidismo e hipertireoidismo subclínicos. A associação entre doença tireoidiana subclínica e morbimortalidade cardiovascular é controversa e os dados sobre a relação entre essas condições clínicas e aterosclerose subclínica são escassos. **Objetivos:** Este estudo objetiva avaliar a associação entre doença tireoidiana subclínica, calcificação arterial coronariana (CAC), doença arterial coronariana (DAC), índice de espessura de médio-íntima carotídea média (IMT) e velocidade de onda de pulso carotídeo-femoral (cf-VOP) no Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil). **Métodos:** Incluímos sujeitos eutireóideos, definidos como tendo TSH entre 0,4 e 4,0 mUI/L e T4L entre 0,8 e 1,9ng/dL, indivíduos com hipotireoidismo subclínico, definido como TSH > 4,0 mUI/L e T4L normal, e hipertireoidismo subclínico, definido como TSH < 0,4 mUI/L e T4L normal. Excluímos os indivíduos com as demais disfunções tireoidianas, em uso de medicação que altera a função tireoidiana, e com doença cardiovascular prévia. Na análise de angiotomografia, excluímos também os sujeitos com hipertireoidismo subclínico pelo pequeno número que impedia a análise e, na análise de cf-VOP, doença renal crônica, indivíduos em uso de diuréticos e de anti-hipertensivos. As associações entre quintis de TSH, CAC >100 e DAC foram

avaliadas por regressão logística e as associações entre IMT, VOP (como variáveis contínuas ou categorizadas com ponto de corte no percentil 75 amostral) e níveis de TSH ou doenças tireoidianas subclínicas foram avaliadas por regressões logísticas e lineares multivariadas. Todos os modelos foram ajustados por variáveis demográficas e fatores de risco cardiovasculares. **Resultados:** A análise de CAC incluiu 3.836 sujeitos, mediana de idade de 49 anos (IQR=44–56), 1.999 (52,1%) mulheres. CAC>100 associou-se independentemente com o primeiro quintil (OR ajustado=1,57, IC 95%=1,05–2,35, *P*=0,027), usando o terceiro como referência. Na análise de angiotomografia, foram incluídos 796 sujeitos, mediana de idade de 55 anos (IQR=48–60 anos), 406 (51%) mulheres. O primeiro quintil associou-se independentemente com CAC (OR ajustado=1,76, IC 95%=1,09–2,82, *P*= 0,02), DAC (OR ajustado=1,73, IC 95%=1,08–2,79, *P*=0,023), mas não com extensão de doença. Na análise de IMT, foram incluídos 8.623 sujeitos, mediana de idade de 50 anos (IQR=45–57 anos), 4.624 (53,6%) mulheres, na subanálise de hipotireoidismo subclínico, e 8.193, com mediana de idade de 50 anos (IQR=44–57 anos), 4.382 (53,5%) mulheres, na subanálise de hipertireoidismo subclínico. Hipotireoidismo subclínico, mas não hipertireoidismo subclínico, associou-se ao IMT como variável contínua (β=0,010, IC 95%=0,0004–0,019, *P*=0,041) e categorizado no percentil 75 ajustado para sexo, idade e raça (OR ajustado=1,30, IC95%=1,07–1,61, *P*=0,010). Na análise de cf-VOP, foram incluídos 8.341 sujeitos, mediana de idade de 50 anos (IQR=44–56 anos), 4.383 (52,5%) mulheres, na subanálise de hipotireoidismo subclínico, e 7.790, mediana de idade de 50 anos (IQR=44–57 anos), 4.191 (53,8%) mulheres, na subanálise de hipertireoidismo subclínico. Cf-VOP não se associou com doença tireoidiana

subclínica. **Conclusões:** Em análises diferentes, CAC e DAC associaram-se com primeiro quintil de TSH usando-se o terceiro como referência. O IMT associou-se com hipotireoidismo subclínico e a cf-VOP não se associou com disfunção tireoidiana subclínica.

Descritores: 1. Estudos transversais 2. Doenças da tireóide 3. Calcificação vascular 4. Doença da artéria coronariana 5. Espessura íntima-média carotídea 6. Rigidez arterial 7. Aterosclerose 8. Tireóide/função 9. Doenças assintomáticas 10. Análise de onda de pulso

Abstract

Miranda, EJFP. *Association between subclinical thyroid disease, coronary atherosclerosis, carotid intima-media thickness and aortic arterial stiffness in cross-sectional analysis of the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil)* [Thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2017.

Introduction: Subclinical thyroid disease includes subclinical hypothyroidism and subclinical hyperthyroidism. Association between subclinical thyroid disease and cardiovascular morbidity and mortality is controversial and data about the relationship between those clinical conditions and subclinical atherosclerosis is scarce. **Objectives:** This study aims to evaluate the association between subclinical thyroid disease, coronary artery calcification (CAC), coronary artery disease (CAD), mean common carotid intima-media thickness (IMT) and carotid-femoral pulse wave velocity (cf-PWV) in the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). **Methods:** We included euthyroid subjects, defined as TSH between 0.4 and 4.0 mIU/l and FT4 between 0.8 and 1.9 ng/dL, and individuals with subclinical hypothyroidism, defined as TSH > 4.0 mIU/l and normal FT4, and subclinical hyperthyroidism, defined as TSH < 0.4 mIU/L and normal FT4. We excluded individuals with other thyroid disorders, subjects who used medication that altered thyroid function, subjects with past of cardiovascular disease. In computed angiotomography analysis, we have excluded subjects with subclinical hyperthyroidism because of the small sample, and in cf-PWV analysis, we have excluded individuals with chronic kidney disease, use of anti-hypertensive and

diuretics. The association between TSH quintiles was evaluated in logistic regression models for CAC and CAD, and the association between IMT, cf-PWV (as continuous variables or as factor, categorized at 75th sample's percentile) and TSH levels or subclinical thyroid diseases was evaluated by multivariate logistic and linear regression models. All models were adjusted for demographic variables and cardiovascular risk factors. **Results:** CAC analysis included 3,836 subjects, median of age 49 years (IQR=44–56), 1,999 (52.1%) women. CAC > 100 was independently associated with first quintile of TSH, using the third quintile as the reference (adjusted OR=1.57, 95% CI=1.05–2.35, *P*=0.027). Computed angiotomography analysis included 796 subjects, median of age 55 years (IQR=48–60), 406 (51%) women. CAD and CAC>0 was independently associated with first quintile in comparison with third quintile (adjusted OR=1.73, 95% CI=1.08–2.79, *P*=0.023 and adjusted OR=1.76, 95% CI=1.09–2.82, *P*= 0.02, respectively), but not with burden of disease. In IMT analysis, 8,623 subjects were included, median of age 50 years (IQR=45–57 years), 4,624 (53.6%) women in the subclinical hypothyroidism subanalysis, and 8,193, median age 50 years (IQR = 44–57 years), 4,382 (53.5%) women, in the subclinical hyperthyroidism subanalysis. Subclinical hypothyroidism, but not subclinical hyperthyroidism, was independently associated with IMT as continuous variable (β=0.010, IC 95%=0.0004–0.019, *P*=0.041) or as factor categorized at 75th percentile adjusted for age, sex and race (adjusted OR=1.30, 95% CI=1.07–1.61, *P*=0.010). In cf-PWV analysis, 8,341 subjects were included, median of age 50 years (IQR=44–56 years), 4,383 (52.5%) women in the subclinical hypothyroidism subanalysis, and 7,790, median age 50 years (IQR = 44–57 years), 4,191 (53.8%) women in subclinical hyperthyroidism subanalysis. Cf-

PWV was not associated with subclinical thyroid disease. **Conclusion:** In separated analysis, CAC and CAD was independently associated with first quintile of TSH using the third as the reference; IMT was independently associated with subclinical hypothyroidism, and cf-PWV was not associated with subclinical thyroid diseases.

Descriptors: 1. Cross-sectional studies 2. Thyroid diseases 3. Vascular calcification 4. Coronary artery disease 5. Carotid intima-media thickness 6. Vascular stiffness 7. Atherosclerosis 8. Thyroid gland/function 9. Asymptomatic diseases 10. Pulse wave analysis.

1. Introdução

1.1. Doença tireoidiana subclínica: conceitos e definições

As doenças tireoidianas subclínicas incluem o hipotireoidismo e o hipertireoidismo subclínicos[1]. O hipotireoidismo subclínico é uma condição clínica assintomática ou paucissintomática, geralmente detectada por rastreamento, definida como concomitância de tireotrofina (TSH) acima dos valores de referência e de tiroxina livre (T4L) dentro da faixa de normalidade[1,2]. Apesar de os limites superiores de TSH variarem bastante na literatura, diretrizes definem o ponto de corte de TSH em 4,0mUI/L[3,4] ou 4,5 mUI/L[5,6].

De forma semelhante, o hipertireoidismo subclínico é definido como TSH abaixo dos valores de referência, geralmente < 0,4 mUI/L, associado à T4L dentro da faixa de normalidade[1-6].

Entre as causas de hipotireoidismo subclínico a mais frequente é a tireoidite autoimune crônica, cuja proporção varia de 60% a 80% dos casos[1]. A tireoidite de Hashimoto tem como fatores de risco história familiar de doença tireoidiana autoimune, história pessoal de doenças autoimunes, síndromes de Down e Turner[1]. Entre as causas do hipertireoidismo subclínico, está a reposição hormonal excessiva com levotiroxina, doença de Plummer ou doença de Graves[1].

Em estudos observacionais, demonstrou-se que o hipotireoidismo subclínico está associado à progressão para hipotireoidismo, além de outras condições como aumento do risco de doenças cardiovasculares[7-10], de transtornos neuropsiquiátricos[11], aumento de peso[12], síndrome metabólica e resistência à insulina[13], sintomas neuromusculares[14], pior memória verbal e

executiva[15], aumento do risco de doença de Alzheimer em mulheres[16], esteato-hepatite não alcoólica[17], trombose venosa profunda[18] e disfunção do esfíncter de Oddi[19]. Em gestantes, está associado a aborto, baixo peso ao nascer e comprometimento do desenvolvimento neuropsicomotor do feto[20]. Em contrapartida, o hipertireoidismo subclínico está associado ao risco de progressão para hipertireoidismo a uma taxa de 0,5% a 8% ao ano, além de fibrilação atrial, angina, hipertensão pulmonar, insuficiência cardíaca, osteoporose, demência e mortalidade[1].

Entretanto, os ensaios clínicos com terapia substitutiva com levotiroxina falharam em provar a melhora de sintomas inespecíficos, cognitivos, neuropsiquiátricos e qualidade de vida no hipotireoidismo subclínico[21-25]. Também a melhora do perfil lipídico é controversa e a diminuição de eventos cardiovasculares limita-se à faixa etária de 40 a 70 anos[21-25]. Uma metanálise de 20 ensaios clínicos de reposição com levotiroxina e 350 sujeitos com hipotireoidismo subclínico demonstrou benefício limitado na melhora do perfil lipídico e de função ventricular esquerda, porém sem alteração de mortalidade[26]. Além disso, a reposição com levotiroxina aumenta o risco de hipertireoidismo subclínico, sobretudo em idosos, o que resulta em exacerbação de arritmias e angina *pectoris* em pacientes suscetíveis, além de osteoporose[27].

Portanto, existe grande controvérsia sobre a necessidade de rastreamento de hipotireoidismo subclínico, o qual é recomendado pela *American Thyroid Association* (ATA) para sujeitos acima de 35 anos, a cada cinco anos[28]. Em contrapartida, o *College of American Pathologists* indica somente para mulheres acima de 50 anos e pacientes geriátricos a cada cinco anos[29]. O *American College of Obstetrics and Gynecology*, por sua vez, indica

somente para mulheres acima de 19 anos com autoimunidade e história familiar de doença tireoidiana[30]. Entretanto, não é recomendado por diversas outras entidades, tais como *United States Preventive Services Task Force*[31]; *American Academy of Family Physicians*[32]; *Royal College of Physicians*[33]; *The Endocrine Society*[34]; *United States Institute of Medicine*[35]; e pelo Consenso da ATA, *American Association of Clinical Endocrinologists* (AACE) e *The Endocrine Society*[4].

Apesar de contraindicado o rastreamento, uma diretriz lista comorbidades que indicam a avaliação de função tireoidiana: insuficiência adrenal, alopécia, anemia, arritmia cardíaca não especificada, mudanças na textura da pele, insuficiência cardíaca, constipação, demência, diabetes mellitus tipo 1, dismenorreia, hipercolesterolemia, hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia mista, fadiga, miopatia não especificada, intervalo QT prolongado, vitiligo e ganho de peso[5]. A suspeita de hipertireoidismo subclínico deve ser feita diante de achados clínicos como osteopenia ou osteoporose, fibrilação atrial e sintomas como taquicardia, tremores, diarreia crônica, dispneia aos esforços e perda de peso[1,4].

1.2. Doença tireoidiana subclínica: Epidemiologia

A prevalência de hipotireoidismo subclínico é variável e pode ocorrer em 7,5% das mulheres e 2,8% dos homens[36]. Entretanto, essa prevalência pode aumentar para 15% a 18% em mulheres que estão com mais de 60 anos de

idade[37] ou diminuir a 3% em ambos os sexos, em populações cuja ingestão de iodo é baixa[38-41]. As taxas de prevalência na literatura variam de 1 a 4% em populações com deficiência de iodo dietética, 4 a 9% em áreas de ingesta ideal, e até 14 a 18% em áreas de excesso[38-41]. A prevalência da doença sofre ainda influência do ponto de corte do TSH[1]. A prevalência de hipertireoidismo subclínico na literatura varia de 0,7% a 12,4%, sendo mais comum em áreas com deficiência de iodo leve a moderada, e também mais comum em mulheres, fumantes e adultos mais velhos[1].

O hipotireoidismo subclínico pode progredir para hipotireoidismo, porém pode ser transitória entre 10% e 40% dos casos[42], de forma mais frequente em pacientes com TSH abaixo de 10mUI/L e com anticorpos negativos dentro dos dois primeiros anos do diagnóstico[43]. A taxa de progressão pode ocorrer entre 2% e 3% por ano, mas pode aumentar para 4% a 5% ao ano, quando autoanticorpos da tireóide estão presentes[43].

O inquérito de Whickham, uma análise transversal pioneira que avaliou 2.779 sujeitos no Reino Unido, obteve uma prevalência de hipotireoidismo subclínico de 4,1%, usando um ponto de corte de TSH > 6mUI/L[36]. A elevação do TSH era mais marcante em mulheres acima de 45 anos e em sujeitos com positividade de autoanticorpos tireoidianos[36]. O seguimento de 20 anos dos 1.877 sobreviventes da coorte demonstrou incidência média de hipotireoidismo de 4,1 (IC95%= 3,3–5,0) por 1.000 sobreviventes/ano em mulheres e de 0,6 (IC95%= 0,3–1,2) por 1.000 sobreviventes/ano em homens[43]. A taxa de desenvolvimento de hipotireoidismo foi de 4% ao ano em mulheres com TSH e autoanticorpos elevados; 3% em caso de apenas TSH elevado e 2% em caso apenas de autoanticorpos elevados[43]. Entre outros inquéritos de destaque, estão

o Estudo de Prevalência de Doença Tireoidiana do Colorado, que encontrou 9,0% de hipotireoidismo subclínico e 2,1% de hipertireoidismo subclínico entre os 25.862 sujeitos[37] e o *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III), nos EUA, que avaliou 16.533 indivíduos e obteve prevalência de hipotireoidismo subclínico de 4,3% e de hipertireoidismo subclínico de 0,7%[44].

O hipotireoidismo subclínico é mais comum em países suficientes em iodo na dieta, porém a suplementação deste mineral pode aumentar a prevalência da doença, a qual sofre também variações decorrentes de idade mais avançada, sexo, história familiar, índice de massa corporal (IMC) e etnia. A prevalência aumenta entre idosos[36,37,39], mulheres[36,37,43], populações de etnia caucasoide[45], alta ingesta dietética de iodo[38-41], presença de autoanticorpos tireoidianos antitireoperoxidase (anti-TPO ou antimicrossomal)[36,43] e tireoglobulina (anti-Tg)[36,46], diabetes mellitus[47], doença renal crônica[48,49] e não fumantes[50].

Na Europa, onde a ingestão de iodo é variável, hipotireoidismo subclínico é mais prevalente em áreas de suficiência de iodo[41]. Segundo Szabolcs *et al*., a prevalência do hipotireoidismo subclínico variou de 4,2% em áreas com deficiência de iodo a 23,9% em uma área de ingestão abundante de iodo, apesar de uma prevalência semelhante de altas concentrações de anticorpos antitireoperoxidase nas regiões onde se detectaram essas diferenças[41]. Achados semelhantes foram encontrados em inquéritos no Norte da Europa e na China[38,51]. Em contraste com trabalhos que associam a prevalência de hipotireoidismo subclínico à ingesta de iodo, no NHANES III, não houve correlação entre o iodo urinário e o TSH naquela população[44].

Um estudo conduzido em São Paulo, uma área com deficiência de ingesta de iodo, demonstrou prevalência de 4,9% de hipotireoidismo subclínico em uma população com 70% de mulheres, com idade entre 27 e 58 anos [53]. Outro trabalho na mesma cidade, porém com sujeitos acima de 65 anos, obteve a prevalência de 6,1% em homens e de 6,7% em mulheres[53].

Estudos de prevalência no Brasil têm mostrado uma maior frequência de hipertireoidismo sublínico (6,5%–8,9%), em relação a diversas análises conduzidas em outros países[52-54]. Essas diferenças devem-se provavelmente a diferenças geográficas, suficiência de iodo e, em menor grau, a pontos de corte de TSH para a definição de disfunção tireoidiana[52-54].

1.3. Doença tireoidiana subclínica e risco cardiovascular

Descrevem-se diversos efeitos do eixo hipotálamo-hipófise-tireóide no sistema cardiovascular, decorrentes da ação genômica e não genômica dos hormônios tireoidianos[55].

Os principais efeitos cardíacos do eixo hipotálamo-hipófise-tireóide sobre o coração ocorrem sob ação da triiodotironina (T3). Esta ação é mediada pelos receptores de hormônios tireoidianos nucleares TRα, cuja isoforma é predominante no cardiomiócito, e TRβ. Os efeitos consistem em redução da resistência vascular periférica e das artérias coronárias, cronotropismo, inotropismo e lusitropismo positivos, bem como angiogênese das artérias coronárias[56]. Os efeitos na maturação do cardiomiócito são mediados pela

fosforilação e ativação da fosfoinositol 3-quinase (PI3-K), proteína quinase B (Akt) e alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR). Esse efeito é ainda modulado pelo aumento do peptídeo natriurético atrial e pela diminuição da proteína quinase C, sobretudo PKCε[56].

No hipotireoidismo, os efeitos hemodinâmicos são mais bem descritos e incluem aumento da resistência vascular periférica entre 50% e 60% dos pacientes e redução do débito cardíaco de repouso em 30% a 50% à custa tanto do volume sistólico quanto da frequência cardíaca[56]. Além disso, no hipotireoidismo ocorre prolongamento do período pré-ejetivo e do tempo de contração isovolumétrica, redução da taxa de relaxamento ventricular, enchimento diastólico e complacência ventricular.

O hipotireoidismo associa-se à hipertensão arterial sistêmica (HAS) em 20% a 40% dos sujeitos, sobretudo diastólica[56]. Isso resulta do aumento da resistência vascular periférica e caracteriza-se por ser hiporreninêmica, pouco responsiva à restrição salina em relação à população hipertensa geral, porém é prontamente responsiva à reposição com hormônio tireoidiano[56].

O hipotireoidismo associa-se ainda à redução da massa cardíaca[56]. Em casos graves, resulta em edema mucinoso dos cardiomiócitos, bem como redução da contratilidade cardíaca[56,57].

Os hormônios tireoidianos apresentam efeitos sobre os lipídios e a doença arterial coronariana[58]. As dislipidemias mais frequentemente verificadas são hipercolesterolemia (tipo IIa de Frederickson), observada em 56% dos casos em um grande estudo; seguida de dislipidemia mista (tipo IIb), em 34%; sem alterações, em 8,5%; e hipertrigliceridemia (tipo IV), em 1,5%[59].

Diversos mecanismos explicam a dislipidemia secundária no hipotireoidismo. Embora a síntese endógena de colesterol esteja diminuída, pela menor expressão de hidroximetilglutaril-CoA redutase[60], verifica-se no hipotireoidismo menor expressão do receptor de LDL-colesterol na superfície das células[61], redução da lipólise[60,61], bem como redução da atividade de lipoproteína lipase (LPL) periférica[60,61], o que resulta em dislipidemia. Ocorre ainda redução da atividade da CETP (do inglês, proteína transferidora de colesteril-éster)[62] e da lipase hepática[63]. Verifica-se ainda aumento da oxidação do colesterol plasmático, o que torna as apolipoproteínas vulneráveis ao efeito dos radicais livres, o que ocorre em sinergismo com níveis diminuídos de HDL-colesterol e é agravado pelo tabagismo[64]. Alguns trabalhos demonstram o sinergismo com fatores de risco cardiovasculares tradicionais e emergentes: obesidade[12], elevação dos níveis séricos de leptina[65], hiper-homocisteinemia[66], hipertensão arterial sistêmica[67] e resistência à insulina[13].

É controverso se o hipotireoidismo subclínico está associado ao aumento do risco de doenças cardiovasculares e mortalidade, sendo maior em algumas coortes prospectivas[7-10] e não havendo associação em outras[68-70]. Uma metanálise de particular importância avaliou 55.287 adultos de sete coortes dos EUA, Europa, Austrália, Brasil e Japão, e encontrou uma associação de hipotireoidismo subclínico, eventos coronarianos e mortalidade cardiovascular apenas em indivíduos com TSH superior a 7,0mUI/L e, especialmente, no subgrupo com TSH acima de 10 mUI/L[71]. Entretanto, não demonstraram associação com mortalidade por todas as causas[71]. Outra metanálise que avaliou praticamente as mesmas coortes, porém restringiu a análise aos sujeitos eutireóideos e àqueles com hipertireoidismo subclínico endógeno, concluiu que

a disfunção tireoidiana está associada a um aumento da mortalidade por doença cardiovascular e fibrilação atrial incidente, sobretudo no subgrupo com TSH menor que 0,10 mUI/L[72].

1.4. Aterosclerose subclínica como marcador substituto de doença cardiovascular

Entende-se por doenças cardiovasculares (DCV) aquelas que acometem quatro segmentos da circulação[73]. A primeira é a doença arterial coronariana (DAC), que inclui infarto agudo do miocárdio (IAM) fatal e não fatal, angina estável e instável, podendo levar à insuficiência cardíaca (IC). A segunda, a doença cerebrovascular, que inclui acidente vascular cerebral (AVC) fatal e não fatal, e acidente isquêmico transitório (AIT). A terceira, doença arterial periférica (DAP), definida como claudicação intermitente e isquemia crítica de membros. Finalmente, doença cardiovascular inclui a aterosclerose aórtica e aneurisma de artéria aorta torácica e/ou abdominal[73].

A doença cardiovascular aterosclerótica, que se inicia como aterosclerose subclínica em fases precoces da vida adulta, associa-se a desfechos graves[74]. O risco de tais eventos pode ser estimado por diversas equações de análises multivariadas derivadas de diversos estudos populacionais, com amostras homogêneas etnicamente[74]. Estas equações, entretanto, têm limitações, pois tendem a identificar de forma acurada os casos graves e subestimar os casos de baixo e médio risco, não estimar o risco ao

longo da vida inteira e divergir quanto a desfechos[73]. Além disso, tem ocorrido uma mudança epidemiológica nos eventos cardiovasculares, cada vez mais graves e precoces ao longo dos últimos anos[73].

Por esse motivo, têm surgido nas últimas décadas marcadores substitutos, na tentativa de melhorar a estimativa do risco cardiovascular, alguns dos quais se baseiam na carga de aterosclerose, e outros na rigidez arterial, tais como o escore de calcificação arterial coronariana, a angiotomografia de artérias coronárias, o índice de espessura de médio-íntima e a velocidade de onda de pulso[74].

1.5. Calcificação arterial coronariana

Demonstrada por anatomistas e patologistas há vários séculos, a calcificação arterial coronariana (CAC) foi avaliada pela primeira vez por fluoroscopia na década de 1950 e tem sido associada a eventos cardiovasculares desde a década de 1980[74]. Foi avaliada de forma pioneira por método de tomografia computadorizada na década de 1990 por Agatston[75].

Considera-se CAC igual a zero como doença coronariana não identificada; de 1 a 99, como doença leve; de 100 a 399, doença moderada; e ≥400, doença grave. O valor pode ser apresentado de forma absoluta, ou em percentil ajustado para sexo e idade, conforme calculado por Agatston[75], e posteriormente por outros estudos observacionais, como o MESA[76], o qual também leva em conta a etnia. Trata-se de uma variável assimétrica, inflacionada no zero, maior em homens, em idosos, sujeitos de etnia branca e hispânicos, e menor em negros e asiáticos[76].

A sensibilidade e especificidade para obstrução arterial ≥50% diminui e aumenta, respectivamente, conforme aumentam os valores de escore de cálcio e a acurácia depende do ajuste para sexo, etnia e idade. O escore de cálcio igual a zero, sobretudo em pacientes assintomáticos, apresenta elevado valor preditivo negativo (VPN), de 96% a 100%, porém moderado valor preditivo positivo para doença arterial coronariana obstrutiva[74]. Entretanto em pacientes jovens ou com história de doença arterial coronariana, o VPN de obstrução arterial ≥ 50 % diminui[74].

De forma consistente, o valor de CAC apresenta propriedades prognósticas de eventos e mortalidade cardiovascular, bem como mortalidade por todas as causas em pacientes sintomáticos e assintomáticos para dor torácica, demonstradas de forma robusta em diversos estudos observacionais[77-80]. Por conta disso, esse marcador tem um valor incremental em relação a estimadores de risco baseados em equações de regressões logísticas de estimativa de risco cardiovascular em 10 anos[77-80]. Além disso, o escore de cálcio é recomendado para rastreamento de pacientes assintomáticos com risco intermediário de doença arterial coronariana em 10 anos, definido como risco absoluto calculado pelo escore de Framingham de 10% a 20%[74]. Entretanto, um importante consenso não recomenda o uso do escore de cálcio para guiar terapêutica e prevenção primária[74].

Uma análise de *The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis* (MESA) demonstrou que a prevalência, a progressão de calcificação coronariana e o aumento do índice de espessura de médio-íntima associaram-se mais com o risco de doença cardiovascular durante toda a vida do que com o risco absoluto em 10 anos de doença arterial coronariana de Framingham, mesmo em idades

muito precoces[81]. Isso reforça a limitação de modelos que se limitam à estimativa de risco cardiovascular em 10 anos[81].

1.6. Doença arterial coronariana e angiotomografia de coronárias

A angiotomografia de artérias coronárias surgiu nas últimas décadas como técnica de estratificação não-invasiva de pacientes adultos com dor torácica, na unidade de emergência[82-86]. O emprego da técnica em larga escala foi possibilitado pelo advento de aparelhos de tomografia computadorizada com 64 ou mais detectores[82-86]. Estes aparelhos usam doses de radiação que variam de 9,0mSv em aquisição retrospectiva e 3,0mSv, em prospectiva, nos tomógrafos de 64 canais, a ≤1,0mSv em aparelhos de novas gerações[82-86].

A técnica consiste na avaliação anatômica da presença, extensão e gravidade da obstrução da luz de cada um dos 17 segmentos padronizados da árvore arterial coronariana, a fim de diagnóstico de doença arterial coronariana (DAC)[87]. Por envolver administração de contraste iodado, permite a detecção de placas ateroscleróticas coronarianas não-calcificadas ou mistas, as quais não poderiam ser detectadas por exame tomográfico não contrastado, o que representa um incremento diagnóstico em relação ao exame de escore de cálcio[87]. Obstruções de até 50% são definidas como doença arterial coronariana leve, de 50% a 70% como doença arterial coronariana obstrutiva e >70% como doença arterial coronariana obstrutiva grave. Ausência de doença arterial coronariana é definida como ausência de placa tanto calcificada, avaliada pelo

exame não contrastado ou calcificação arterial coronariana (CAC), quanto de placa mista ou não-calcificada, avaliada após injeção de contraste iodado[87].

Sistemas de pontuação como o *Segment Involvement Score* (SIS) e o *Segment Stenosis Score* (SSS) avaliam o grau de acometimento de toda a árvore arterial coronariana em um somatório adimensional que varia de 0 a 17 e 0 a 51, respectivamente[87,88]. O cálculo é feito pela soma de valores unitários, se qualquer grau de obstrução, para cada um dos 17 segmentos para o SIS[87,88]. Em contrapartida, para o SSS, a soma é ponderada, variando de 1 para obstrução < 50% a 3 para obstrução >70% para cada segmento. O ponto de corte de maior que 4 nos dois casos é definido na literatura como associado a aumento de mortalidade[87,88].

1.7. Índice de espessura de médio-íntima

O índice de espessura de médio-íntima carotídea (do inglês, *carotid intima-media thickness,* IMT) ou espessura das camadas média e íntima das artérias carótidas comuns é uma medida de aterosclerose subclínica. Consiste na mensuração do espaço entre as duas linhas ecogênicas criadas pela interface entre a luz arterial e a camada íntima, e entre a camada média e a adventícia, tanto na parede anterior (proximal) quanto posterior (distal) da artéria. Para fazer o exame, usa-se um transdutor de um aparelho de ultrassonografia, com resolução de 0,044mm axialmente e 0,25mm lateralmente, com frequência de 5 a 15MHz, em modo-B[89,90]. Têm-se utilizado também aparelhos de ressonância nuclear magnética para obtenção da medida.[89,90]

Consiste em uma técnica não invasiva de avaliação de aterosclerose validada em 1984 por Paolo Pignoli, na Itália[91]. Desde então, tem sido utilizada em ensaios clínicos como marcador e desfecho substituto de doença cardiovascular, bem como para rastreamento de aterosclerose; estratificação de risco cardiovascular, se somada a escores clínicos; e avaliação de eficácia de drogas para tratamento de fatores de risco cardiovasculares[89,90].

A parede distal do vaso é a preferida na literatura pela melhor correlação com a real espessura na histopatologia, e a localização padronizada é o ponto situado a 1cm caudalmente ao bulbo carotídeo[89,90]. As medidas ainda apresentam variação de acordo com o ciclo cardíaco, portanto devem ser feitas durante 3 a 5 ciclos e aferidas no pico da sístole. As aferições devem ser feitas em três ângulos diferentes (anterior, lateral e posterior) em relação ao posicionamento da cabeça do paciente. O sujeito deve estar deitado em posição supina, em ligeira hiperextensão e rotação do pescoço, na direção oposta ao transdutor, com travesseiro em cunha de 45°, de preferência com medição de ângulo por arco Meijer[89,90].

O principal consenso sobre o assunto descreve três tipos de medidas principais de IMT carotídea: IMT máxima (Max-Max), que considera o valor máximo das aferições de um total de 150 medidas instantâneas, em sistemas automáticos, entre as artérias carótidas comuns direita e esquerda; IMT média (Avg-Avg), ou a média aritmética dos valores médios de IMT para ambas as artérias; e IMT Max-Avg, ou a média aritmética dos valores máximos de IMT para ambas as artérias combinadas[90]. A fim de avaliação de risco cardiovascular ou uso como marcador substituto, o Consenso de Mannheim considera mais adequadas as medidas de IMT média ou máxima[90].

Considera-se como valor aumentado aquele acima do percentil 75 para sexo, idade e etnia[89,90]. Uma medida acima de 1,5mm associa-se à placa de aterosclerose com obstrução da luz acima de 50% no segmento avaliado[89,90].

Valores médios situam-se entre o percentil 25 e 75[89,90]. A espessura aumenta com a idade, é maior em homens e apresenta pequenas variações entre grupos étnicos[92]. A medida de IMT média aos 10 anos de idade é de 0,4 a 0,5mm, enquanto progride cerca de 0,04mm por década em indivíduos sem doença cardiovascular, razão pela qual esta medida associa-se de forma robusta com idade[93]. Apesar de relacionado à placa de aterosclerose, o aumento de IMT não é devido somente a esta, e sim resulta de um processo complexo associado à hemodinâmica local, estresse de cisalhamento, função endotelial e pressão arterial. Estes fatores podem afetar a medida de IMT através de remodelação dos vasos sanguíneos ou hipertrofia da parede em resposta ao estresse de cisalhamento circunferencial[94,95]. Por se tratar de uma artéria elástica, acessível ao exame ultrassonográfico e com pouca camada muscular, na qual o espessamento da carótida se dá à custa da camada íntima, as artérias carótidas comuns são as preferidas para esse tipo de medição[89,90].

Existe uma consistente associação entre hipertensão arterial sistêmica, sobretudo pressão arterial sistólica, e valores aumentados de IMT; além de fatores como etnia, obesidade e dislipidemia[92]. Outros fatores de risco cardiovasculares associam-se de forma pobre ao IMT[92].

Uma metanálise de 14 coortes e 45.828 indivíduos, com seguimento médio de 11 anos, demonstrou que a reclassificação de risco de Framingham com o uso de IMT ocorreu em 0,8% (IC95%=0,1–1,6%) de todos os sujeitos e

em 3,6% (IC 95%=2,7–4,6) dos sujeitos com risco intermediário[96]. Houve aumento de apenas 0,002 na estatística C[96].

O *hazard ratio* (HR) por 0,1mm de aumento de IMT para o primeiro infarto agudo do miocárdio (IAM) foi 1,08 (IC95%=1,05–1,10); e acidente vascular cerebral (AVC), 1,12 (IC95%=1,10–1,15) [96]. Para o desfecho composto o HR foi 1,09 (IC95%=1,07–1,12)[96]. Por conta disso, a medida de IMT é considerada para avaliação de risco cardiovascular em pacientes com risco intermediário, apesar da dificuldade de padronização e reprodutibilidade.

Um consenso estabelece os critérios para controle de qualidade do exame, que depende, entre outras coisas, de um transdutor de ultrassonografia com frequência fundamental ≥7MHz; protocolo de digitalização predefinido; bem como manutenção, calibração e *scans* de *phantom* semestral.[89]

1.8. Rigidez arterial e velocidade de onda de pulso carotídeo-femoral

Nas últimas décadas, tem-se popularizado a utilização de uma nova medição não-invasiva de risco cardiovascular definida como rigidez arterial (ou “envelhecimento vascular”), sobretudo da artéria aorta[97]. A metodologia mais usada tem sido a velocidade de onda de pulso carotídeo-femoral (cf-VOP)[97].

Diversas coortes prospectivas demonstraram o excelente valor prognóstico da rigidez arterial na predição de eventos cardiovasculares[98-100]. Uma metanálise de 12 coortes mostrou que um aumento da VOP aórtica de apenas 1 m/s correspondeu a um aumento de 14% nos eventos cardiovasculares totais e 15% na mortalidade cardiovascular e por todas as causas, mesmo depois de ajuste para fatores de confusão[100].

2. Justificativa

Apesar de evidências que relacionem doenças tireoidianas subclínicas com morbimortalidade cardiovascular[71,72], a associação de CAC, DAC, IMT e rigidez arterial com função tireoidiana foi pouco avaliada na literatura e está cercada de controvérsias.

Considerando o risco cardiovascular aumentado em pacientes com hipotireoidismo subclínico, alguns estudos na literatura têm avaliado medidas não invasivas nesta subpopulação[101-104]. Existe evidência de que o hipotireoidismo está associado à disfunção endotelial e a um favorecimento à calcificação da musculatura lisa vascular[105].

Contudo, alguns trabalhos obtiveram resultados conflitantes quanto à associação entre hipotireoidismo subclínico e CAC[101,103]. Somente um trabalho encontrou associação entre hipotireoidismo subclínico e doença arterial coronariana detectada por angiotomografia de artérias coronarianas, em uma população selecionada com predomínio masculino[103].

Quanto à associação entre IMT e hipotireoidismo subclínico, enquanto uma metanálise de oito estudos[102], que incluiu sete pequenos ensaios clínicos e uma análise transversal, demonstrou um resultado positivo, outras análises transversais subsequentes falharam em demonstrar associação, e até mesmo uma delas encontrou associação entre hipertireoidismo e IMT[106].

Quanto à influência dos níveis de TSH sobre a velocidade de onda de pulso, pouco foi publicado, porém essa associação pode ser explicada por diferentes vias e aparentemente a relação entre as duas variáveis obedece a uma curva quadrática ou em forma de U[104]. Hormônios da tireóide têm efeitos importantes sobre a função cardíaca[107]. Conforme previamente discutido, no hipotireoidismo, há uma diminuição da contratilidade cardíaca, débito cardíaco,

freqüência cardíaca e complacência ventricular esquerda, bem como um aumento da resistência vascular periférica total, que pode estar associada a um aumento da rigidez arterial[104,107]. Embora estes efeitos sobre a função cardíaca são mais claros no hipotireoidismo, evidências sugerem que também podem ocorrer no hipotireoidismo subclínico[107]. O hipotireoidismo subclínico também está associado ao aumento de outros fatores de risco cardiovasculares, tais como hipertensão, que está associada ao aumento rigidez arterial[107]. Além de os hormônios da tireóide estarem envolvidos no processo de relaxamento das células musculares lisas da camada média dos vasos sanguíneos, têm efeito direto no processo de calcificação das células musculares lisas, o que resulta em aumento da rigidez arterial[105,108].

3. Objetivos

3.1. Principal

Este estudo transversal tem por objetivo avaliar a associação entre doença tireoidiana subclínica, níveis de TSH e calcificação arterial coronariana (CAC) no Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil). Objetivamos também analisar as associações entre níveis de TSH e CAC somente nos sujeitos eutireóideos.

3.2. Secundários

1) avaliar a associação entre doença tireoidiana subclínica, níveis de TSH e doença arterial coronariana (DAC). Analisar as associações entre níveis de TSH e DAC somente nos sujeitos eutireóideos.
2) avaliar a associação entre doença tireoidiana subclínica e índice de espessura de médio-íntima carotídea (IMT). Analisar as associações de doenças tireoidianas subclínicas com IMT por sexo;
3) avaliar a associação entre doença tireoidiana subclínica e rigidez arterial;

4. Métodos e casuística

4.1. População do Estudo

O presente estudo é uma análise transversal da linha de base do ELSA-Brasil. Este desenho visa a analisar a associação entre doença tireoidiana subclínica, aterosclerose subclínica e rigidez arterial em indivíduos com hipotireoidismo e hipertireoidismo subclínicos, comparados com indivíduos com função tireoidiana normal.

O protocolo do estudo ELSA-Brasil foi publicado anteriormente[109,110]. De forma resumida, o estudo inclui 15.105 funcionários públicos com idade entre 35 e 74 anos, em seis instituições de ensino e pesquisa no Brasil: Universidade de São Paulo (USP), Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Universidade Federal do Espírito Santo (Ufes), Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) e Universidade Federal da Bahia (UFBA). O objetivo principal da coorte é determinar a incidência de doenças cardiovasculares e diabetes, e seus fatores de risco associados[109-112].

Os dados de base do ELSA-Brasil foram coletados de agosto de 2008 a dezembro de 2010[112]. Cada participante foi entrevistado no local de trabalho e visitou o Centro de Pesquisa para realização de exames clínicos de acordo com os protocolos-padrão[111]. Entrevistas e exames em cada local foram conduzidos por pessoal treinado com rigoroso controle de qualidade. Questionários incluem dados sobre idade, sexo, raça ou cor da pele autorreferida (branca, parda, negra, asiática ou indígena), tabagismo (nunca, pregresso ou atual), história familiar de doença cardiovascular (história entre os parentes de primeiro grau de doença cardíaca isquêmica antes dos 60 anos de idade)[111]. Todas as prescrições de

medicamentos e remédios usados sem prescrição médica durante o período de 15 dias que antecedeu a entrevista foram revistos[111].

4.2. Questões éticas

O protocolo do ELSA-Brasil foi aprovado em todos os seis centros pelas respectivas Comissões de Ética em Pesquisa e está de acordo com a Declaração de Helsinki[109-112]. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) por escrito foi obtido de todos os participantes.

4.3. Definição de função tireoidiana

TSH e T4L foram medidos por ensaio imunoenzimático de terceira geração (Siemens, Deerfield, IL, EUA) em soro obtido a partir de amostras de sangue venoso centrifugadas após jejum de 12 horas[111]. Os níveis de T4L foram medidos somente em participantes que tiveram níveis de TSH fora dos valores de referência. Neste estudo, os níveis de referência foram de 0,4 a 4,0 mUI/L para o TSH e de 0,8 a 1,9 ng/dL para a T4L, semelhantes aos utilizados no NHANES III[44] e recomendados por Surks *et al.*[4]

Inicialmente, foram excluídos da análise todos os participantes em uso de medicações que alteram a função tireoidiana: ácido valpróico, amiodarona,

carbamazepina, carbidopa, fenitoína, furosemida, haloperidol, heparina, interferon, levodopa, lítio, metoclopramida, propranolol, primidona e rifampicina[113]. Os participantes do ELSA-Brasil foram então classificados em cinco categorias de função tireoidiana, de acordo com os níveis de TSH e T4L, e informações sobre o uso de medicação para tratamento das doenças da tireóide. Portanto, hipertireoidismo clínico se TSH abaixo dos valores de referência e T4L acima ou utilização de medicamentos para tratamento do hipertireoidismo. Hipertireoidismo subclínico se TSH baixo, níveis de T4L dentro dos valores de referência e ausência de uso de medicamentos para tratamento das doenças da tireóide. Eutireoidismo se TSH normal e ausência de uso de medicamentos para tratamento de doenças da tireóide. Hipotireoidismo subclínico se TSH acima dos valores de referência e nível de T4L normal, além de exclusão de uso de medicações para tratamento das doenças da tireóide. Hipotireoidismo clínico se TSH acima do limite superior de referência e níveis de T4L baixos, ou uso de levotiroxina para tratamento do hipotireoidismo. Assim, a doença tireoidiana subclínica só foi definida em participantes que não usaram qualquer medicamento para o tratamento das doenças da tireóide.

4.4. Critérios de inclusão e exclusão

Os participantes com alterações clínicas da tireóide foram excluídos desta análise. Foram analisados, portanto, somente os participantes eutireóideos ou que obedeciam às definições de hipertideoidismo e hipotireoidismo subclínicos. Também foram excluídos da amostra os participantes em uso de medicações que alteram a função tireoidiana listados

anteriormente e os que referiram história prévia de angina, infarto do miocárdio, cirurgia de revascularização coronária, insuficiência cardíaca congestiva e acidente vascular cerebral. Na análise de angiotomografia (ou DAC), excluímos também os sujeitos com hipertireoidismo subclínico pelo pequeno número que impedia a análise.

Na análise de cf-VOP, foram também excluídos sujeitos que faziam uso de diuréticos e/ou anti-hipertensivos, além de participantes com doença renal crônica, por potencial interferência na medida de rigidez arterial[114,115].

4.5. Aferição da aterosclerose subclínica e rigidez arterial

4.5.1 Medida de calcificação arterial coronariana

O escore de CAC de cada participante foi medido usando tomografia computadorizada de 64 canais de detecção (Philips Brilliance, Philips Healthcare, Best, Holanda). Depois da imagem de *scout*, cada paciente foi submetido a um exame prospectivo acoplado ao ECG, com um potencial de tubo de 120 kV e corrente do tubo ajustada para a antropometria do sujeito de pesquisa. As imagens foram reconstruídas na espessura de corte de 2,5 mm utilizando retroprojeção filtrada padrão. CAC foi expresso em unidades Agatston[75] e o percentil[76] foi avaliado de forma cega por um cardiologista experiente, usando *software* semiautomático (*Calcium Scoring, Philips Workstation*). A gravidade do CAC foi categorizada com ponto de corte no escore >100 versus ≤100.

4.5.2. Angiotomografia de artérias coronárias

Os participantes foram submetidos a uma angiotomografia de artérias coronárias com um tomógrafo de 64 detectores (Philips Brilliance, Philips Healthcare, Best, Holanda). A aquisição prospectiva com contraste acoplada ao eletrocardiograma (ECG) foi realizada com uma colimação de 64 x 0,625 mm, rotação de 400ms, corrente do tubo de 150mA e potencial de 120 kV. Todos os suijeitos com uma frequência cardíaca acima de 60 bpm receberam beta-bloqueadores orais antes da aquisição da imagem.

A espessura do corte foi selecionada como 0,8 milímetros, com incremento de 0,4 milímetros, usando 80 a 100 mL de contraste iodado (Ultravist 370, Bayer, Alemanha) injetado com um injetor de duas cabeças (Medrad Inc., Warrendale, PA, EUA) a uma taxa de 6 mL/s, seguida de 60 mL de solução salina na mesma taxa. Uma dose de *bolus tracking* automatizada foi utilizada para demarcação de uma região circular de interesse na artéria aorta descendente do sujeito de pesquisa. Após esse procedimento, a aquisição foi acionada quando o valor médio de atenuação na região de interesse tivesse atingido 150 unidades Hounsfield. A imagem obtida na porção 75% do intervalo RR foi utilizada para reconstrução de imagens e análise da árvore arterial coronariana. As imagens foram reconstruídas usando filtros *kernels* para retroprojeção padrão. As imagens foram também avaliadas para CAC, que foi expresso em unidades Agatston[75] e o percentil[76] foi avaliado de forma cega por um cardiologista experiente, usando *software* semiautomático (*Calcium Scoring*, *Philips Workstation*).

A árvore coronária foi dividida em 17 segmentos padronizados e todas as artérias de pelo menos 1,5 mm foram analisadas e relatadas por cardiologistas experientes para ausência de obstrução (0%), obstrução leve (<25%), obstrução moderada (25 a 50%), obstrução moderadamente grave (50 a 70%) ou grave (> 70%) para cada segmento[87,88]. Os números de segmentos obstruídos foram resumidos por pontuação: *Segment Involvement Score* (SIS), que é calculado com a soma do número de segmentos com a obstrução, que varia de 0 a 17, e *Segment Severity Score* (SSS), que é um número compreendido entre 0 a 51, e é pontuado de acordo com o grau de doença: 0 é sem obstrução, 1 para a doença da artéria coronária não-obstrutiva, 2 para 50 a 70% de estenose, e 3 para ≥70% de estenose[87,88].

Usamos como definição de presença de DAC como pelo menos um de 17 segmentos padronizados de artérias coronárias com qualquer grau de obstrução detectada à angiotomografia e/ou presença de CAC, aqui, nesta análise, definida como CAC>0. Os valores de CAC, portanto, foram categorizados em CAC> 0 (versus CAC=0), presença de DAC (versus ausência de DAC), SIS> 4 (versus SIS ≤4) e SSS> 4 (versus SSS ≤4).

4.5.3. Aferição do índice de espessura de médio-íntima

O mesmo protocolo foi realizado em todos os centros usando um aparelho de ultrassonografia (Aplio XG™, Toshiba, Japão) com um transdutor linear de 7,5 MHz. IMT foi medido na parede posterior de um segmento predefinido da artéria carótida comum de 1,0 cm de comprimento, a partir de 1,0 cm abaixo da bifurcação carotídea, durante três ciclos cardíacos, em área livre de placa

aterosclerótica.[116] Todas as aquisições foram enviadas para um único centro de leitura em São Paulo. A leitura foi feita por meio do *software* MIA™ (Applications Medical Imaging, Coralville, IA, EUA) para padronizar a leitura e a interpretação de exames de carótidas, como descrito anteriormente.

Foi utilizada na análise somente a medida de IMT média, definida como a média aritmética do IMT nas artérias carótidas comuns direita e esquerda em um mesmo indivíduo. A partir de agora, a medida de IMT média passa a ser definida apenas pela sigla IMT. Para fins de categorização, o IMT foi ainda ajustado conforme a distribuição da amostra do ELSA-Brasil por idade, sexo e raça, em um procedimento de modelagem que utilizou a técnica de regressão quantílica[117]. Com base nestes modelos, os valores de IMT foram classificados de acordo com a distribuição da amostra para idade, sexo e raça, com ponto de corte no percentil 75 (> percentil 75 versus ≤ percentil 75).

4.5.4. Aferição de velocidade de onda de pulso

O protocolo de aferição de cf-VOP no ELSA-Brasil foi publicado previamente[111,116]. De forma resumida, foi utilizado um dispositivo automático e validado (Complior, Artech Medical, França), numa sala com temperatura entre 20°C e 24°C. Antes da mensuração da cf-VOP, procedeu-se sempre à aferição da pressão arterial em posição supina com um dispositivo automático (Omron 705 CP, Japão), no membro superior direito.

A cf-VOP foi calculada dividindo a distância entre a fúrcula e o pulso femoral pela defasagem temporal entre a carótida e os pulsos femorais. O valor para cada participante foi a média aritmética obtida em 10 ciclos cardíacos consecutivos em ritmo cardíaco regular. Como a cf-VOP é influenciada pela pressão no interior da artéria no momento do ensaio, a cf-VOP foi ajustada pela pressão arterial sistólica medida imediatamente antes do exame nos modelos de regressão logística e linear múltipla[115].

Um centro de leitura único foi responsável por validar os exames de todos os participantes ELSA-Brasil.

4.6. Fatores de risco cardiovasculares

A pressão arterial (PA) foi medida por meio de um aparelho oscilométrico Omron HEM 705CPINT validado. Três medições foram tomadas em intervalos de um minuto, e a média das duas últimas aferições foram consideradas como o valor das pressões arteriais sistólica e diastólica para a definição de hipertensão arterial sistêmica (HAS). HAS foi definida como uso de medicação para tratar a hipertensão ou pressão arterial sistólica (PAS) ≥140 mmHg ou pressão arterial diastólica (PAD) ≥90 mmHg[118].

Altura e peso foram medidos usando roupas leves e o índice de massa corporal (IMC) foi calculado dividindo o peso em quilogramas pela altura em metros ao quadrado. A obesidade foi definida como IMC ≥ 30 kg/m^2 [13]. Diabetes mellitus (DM) foi definido como histórico médico prévio de diabetes ou uso de

medicamentos para tratar DM, ou uma glicemia de jejum ≥126 mg/dL ou teste de tolerância oral à glicose em 2 horas ≥200 mg/dL ou hemoglobina glicada (HbA_{1C}) ≥ 6,5%[119]. Dislipidemia foi definida como o LDL-colesterol ≥ 130 mg/dL ou o uso de hipolipemiantes orais e hipertrigliceridemia como os níveis séricos de triglicérides ≥150 mg/dL[120]. HDL-colesterol baixo foi definido como HDL-colesterol <50 mg/dL para mulheres ou <40 mg/dL para homens[120].

A doença renal crônica (DRC) foi definida como taxa de filtração glomerular estimada (TFG) <60 mL/min/1,73m² de acordo com a equação da CKD-Epi (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*), conforme publicado anteriormente com referência à DRC na população do ELSA-Brasil[121].

A resistência à insulina foi estimada por meio do *Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance* (HOMA-IR) com base na seguinte relação: (glicemia de jejum [mg/dL] x insulina em jejum [μUI/mL])/405[13]. Valores do HOMA-IR acima do percentil 75 (P75) foram considerados neste estudo como definição de resistência à insulina[13]. A síndrome metabólica foi definida de acordo com o *National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel III* (NCEP ATP III) conforme a presença de três dos seguintes itens: medida da cintura ≥88 cm para mulheres ou ≥102 cm para os homens, o colesterol HDL-colesterol <50 mg/dL para mulheres ou <40 mg/dL para homens, pressão arterial sistólica ≥130 mmHg ou pressão arterial diastólica ≥85 mmHg, níveis de triglicérides ≥150 mg/dl, e glicemia de jejum ≥110 mg/dL[122].

O risco absoluto em 10 anos de doença arterial coronariana pelo escore de risco de Framingham foi calculado de acordo com os critérios descritos em publicação prévia[123]. O risco absoluto foi dividido em baixo (<10%), intermediário (10–20%) e elevado (>20%)[123].

Na análise de cf-VOP, além dessas variáveis, a atividade física foi medida usando a forma longa do Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ) e classificada como leve, moderada ou vigorosa[124]. Uso de aspirina e estatinas foi avaliado a fim de análise de sensibilidade.

4.7. Outros exames laboratoriais

Para dosar a glicemia de jejum e o teste de tolerância oral à glicose foi utilizado o método da hexoquinase (ADVIA 1200, Siemens)[111]. Para avaliar a insulinemia de jejum, foi utilizado o ensaio imunoenzimático. Para a hemoglobina glicada, foi utilizada a cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC) (Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA, EUA)[111]. Para dosagem do colesterol total, do HDL-colesterol e dos triglicérides, ensaio colorimétrico enzimático (ADVIA 1200, Siemens, Deerfield, IL, EUA)[111]. O LDL-colesterol foi calculado usando a equação de Friedewald, com exceção para casos de níveis elevados de triglicérides (> 400mg/dL), em que foi utilizado um ensaio colorimétrico enzimático (ADVIA 1200, Siemens)[111]. Para dosagem de proteína C-reativa altamente sensível (PCR) foi utilizado o método imunoquímico (nefelometria, Siemens) [111]. A creatinina sérica foi avaliada utilizando o ensaio colorimétrico enzimático (Jaffé) (ADVIA 1200, Siemens) [111]. Além desses testes, o sódio urinário foi obtido por coletas de urina de 12 horas e medido por potenciometria (eletrodo íon-seletivo) (ADVIA Química).

4.8. Análise estatística

As variáveis contínuas foram expressas como média e desvio-padrão ou mediana e intervalo interquartil (IQR), e comparadas usando análise de variância (ANOVA) ou testes de Kruskal-Wallis, com correção de Bonferroni conforme o caso, respectivamente, ou U de Mann-Whitney, depois de avaliar os pressupostos de normalidade. As variáveis categóricas foram expressas como proporções e comparadas pelo teste do qui-quadrado de Pearson (χ^2), também com correção de Bonferroni ou associação linear por linear se apropriadas.

As quatro análises tinham como estratégia principal avaliar a associação das medidas de aterosclerose subclínica, doença arterial coronariana e rigidez arterial com as variáveis independentes hipotireoidismo ou hipertireoidismo subclínicos. Também se avaliou, em caso de resultado negativo com as variáveis independentes anteriores, a associação entre as medidas de aterosclerose subclínica e as variáveis independentes quintis de TSH.

Na primeira análise, de CAC, para comparação com a variável dependente CAC >100, os valores de TSH foram categorizados e divididos em quintis, concentrando no primeiro quintil todos os sujeitos com hipertireoidismo subclínico e no quinto quintil, os sujeitos com hipotireoidismo subclínico. O terceiro quintil foi definido como a categoria de referência, a fim de avaliar os extremos, que contêm os sujeitos com doenças tireoidianas subclínicas.

Modelos de regressão logística foram construídos usando CAC>100 (vs. CAC ≤ 100) como a variável dependente e quintis de TSH como a variável independente, utilizando o terceiro quintil como a referência. Para quintis de TSH, *odds ratio* (OR) e intervalos de confiança de 95% (IC 95%) foram

apresentados em valores brutos e ajustados para idade (contínua), sexo e raça/cor da pele (características demográficas) no Modelo 1. No Modelo 2, foram incluídos, além das variáveis do Modelo 1, os seguintes fatores de risco cardiovasculares: hipertensão, diabetes mellitus, dislipidemia e tabagismo, como variáveis categóricas; além de IMC, HDL-colesterol, triglicérides, taxa de filtração glomerular pela equação da *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-Epi) e proteína C-reativa de alta sensibilidade, como variáveis contínuas. Um terceiro modelo incluiu também todas as variáveis do Modelo 2, além de HOMA-IR contínua (Modelo 3). Também foi realizada uma análise de sensibilidade restrita aos indivíduos eutireóideos.

Na análise de DAC, modelos de regressão logística também foram construídos usando presença de DAC (vs. ausência de DAC), CAC>0 (vs. CAC=0), SIS> 4 (vs. SIS ≤4), e SSS> 4 (vs. SSS ≤4) como as variáveis dependentes e quintis de TSH como a variável independente, utilizando terceiro quintil como referência. Ajustes foram feitos para idade, sexo e raça/cor da pele, (Modelo 1). No Modelo 2, foram incluídas todas as variáveis no Modelo 1 mais tabagismo, diabetes mellitus, dislipidemia, hipertensão, como variáveis categóricas; e IMC, HDL-colesterol, triglicérides, taxa de filtração glomerular pela equação do CKD-Epi, e proteína C-reativa (PCR) como variáveis contínuas (Modelo 2). No Modelo 3, também foi incluído o HOMA-IR.

Na análise do IMT, os modelos de regressão logística foram calculados usando IMT categorizado como > percentil 75 (versus ≤ percentil 75 ajustado para sexo, idade e raça) como variável dependente e hipotireoidismo ou hipertireoidismo subclínicos como variáveis independentes. Os *odds ratio* (OR) e intervalos de confiança de 95% (IC 95%) foram apresentados como valores

brutos e ajustados. No Modelo 1 foi incluída, portanto, a variável dependente IMT ajustada para sexo, idade e raça, além das variáveis independentes hipotireoidismo ou hipertireoidismo subclínicos. No Modelo 2 foram incluídos, além das variáveis do Modelo 1, os ajustes para fatores de risco cardiovasculares: hipertensão, dislipidemia, diabetes e tabagismo, como variáveis categóricas; e IMC, HDL-colesterol, triglicérides, proteína C-reativa altamente sensível e taxa de filtração glomerular pela equação da CKD-Epi, como variáveis contínuas. O Modelo 3 teve ajuste adicional para HOMA-IR (contínua).

Os modelos de regressão linear foram calculados usando IMT como uma variável dependente contínua medida em milímetros e hipotireoidismo ou hipertireoidismo subclínicos como variáveis independentes. Os dados foram apresentados como beta-coeficientes, IC 95%, *P*-valor e R^2 do modelo. O Modelo 1 foi ajustado para a idade (em incrementos de 5 anos), sexo e raça/cor da pele. O Modelo 2 foi ajustado para as variáveis no modelo 1 mais hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia, diabetes mellitus e tabagismo, como variáveis categóricas; e IMC, HDL-colesterol, triglicérides, proteína C-reativa altamente sensível, e taxa de filtração glomerular (CKD-Epi) como variáveis contínuas. O Modelo 3 foi adicionalmente ajustado para HOMA-IR (contínua). Uma análise estratificada por sexo também foi realizada.

Para a cf-VOP, os modelos de regressão logística foram calculados usando a cf-VOP como a variável dependente, categorizada como > percentil 75 (versus ≤ percentil 75), e hipertireoidismo ou hipertireoidismo subclínicos como as variáveis independentes. *Odds ratio* e intervalos de confiança de 95% (IC 95%) foram apresentados como valores brutos e ajustados. O Modelo 1 foi

ajustado para idade, sexo, raça/cor da pele e pressão arterial sistólica antes cf-VOP (contínua). O Modelo 2 foi ajustado para as variáveis no Modelo 1 além de tabagismo, hipertensão, diabetes, como variáveis categóricas; e IMC, HDL-colesterol, LDL-colesterol, triglicérides, proteína C-reativa e taxa de filtração glomerular (CKD-Epi), como variáveis contínuas. Uma análise de sensibilidade foi realizada com a inclusão de sujeitos com doença renal crônica, e elevando os pontos de corte de cf-VOP aumentada para > 12 m/s, na variável dependente, e o valor de TSH para diagnóstico de hipotireoidismo subclínico, para ≥ 7,0 mUI/L, na variável independente. Em um modelo adicional, foi acrescentado ajuste para atividade física no lazer e estimativa de ingestão diária de sódio, avaliada por sódio urinário de 12 horas.

Os modelos lineares foram calculados usando a cf-VOP como variável dependente contínua medida em metros por segundo (m/s) e hipotireoidismo ou hipertireoidismo subclínicos como variáveis independentes. Os dados foram apresentados como beta-coeficientes e IC 95%. Os modelos lineares foram ajustados pelas mesmas variáveis utilizadas nos modelos logísticos. Um modelo adicional ajustado para atividade física e sódio urinário foi calculado. Uma análise de sensibilidade restrita aos participantes que não usaram estatinas e aspirina foi feita.

Para todas as análises de regressão, foram checados pressupostos de normalidade, colinearidade e interação entre variáveis. Covariáveis assimétricas foram incluídas nos modelos após transformação logarítmica.

As análises foram feitas no *software* SPSS 20.0 (IBM, Chicago, IL, EUA). P <0,05 foi considerado significativo. Todos os testes foram bicaudais.

5. Resultados

5.1. Calcificação arterial coronariana

Os detalhes sobre a exclusão estão disponíveis na **Figura 1**. De forma resumida, dos 5.061 sujeitos de São Paulo, uma amostra de 4.549 pacientes foi avaliada para CAC. Destes, 366 foram excluídos por causa de outras doenças da tireóide, 115 por uso de medicamentos que alteram a função da tireóide, e 232 por doença cardiovascular prévia.

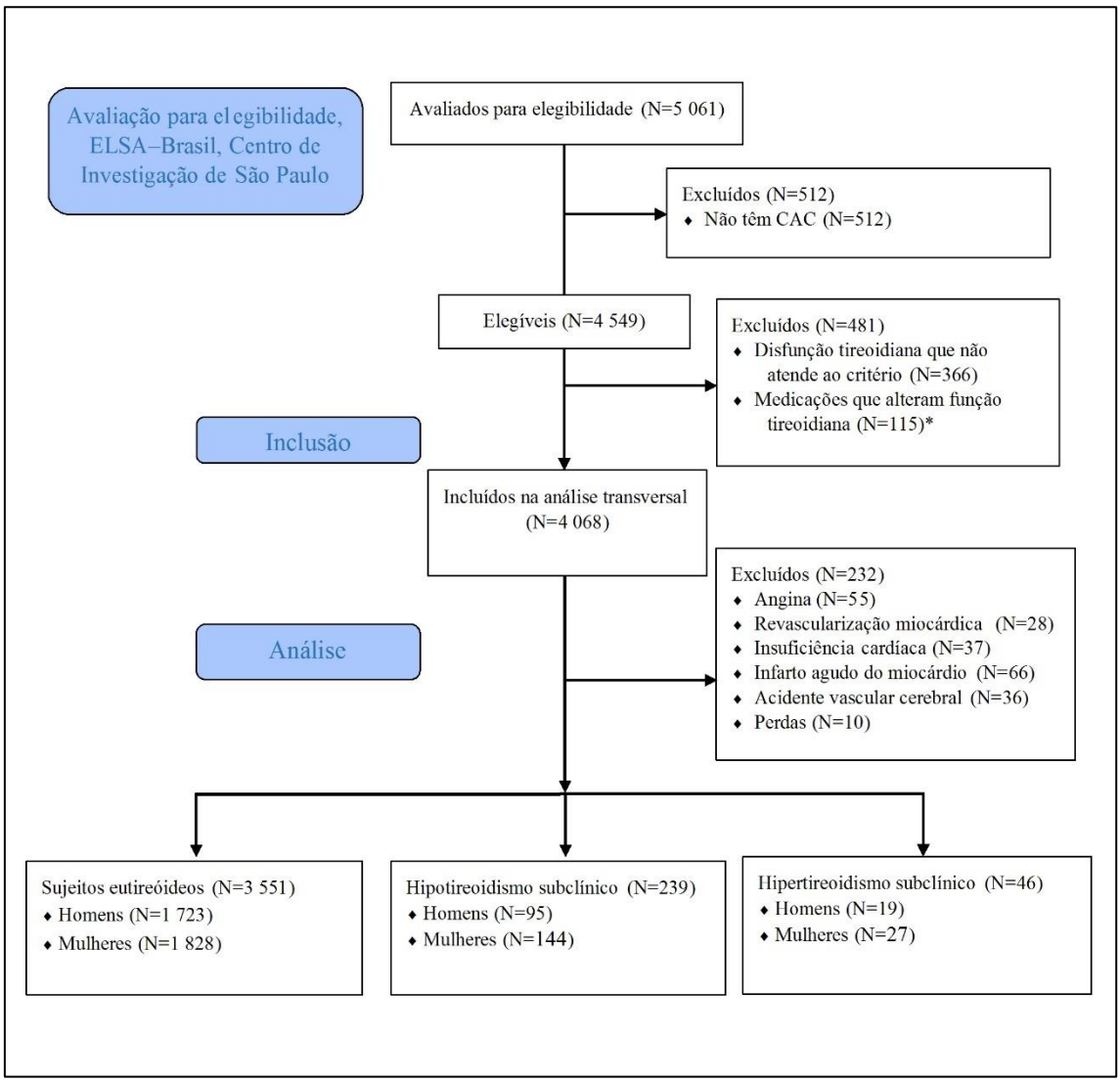

Figura 1: Fluxograma de critérios de seleção do estudo (CAC). *Medicamentos (N=115): propranolol (N=61), carbamazepina (N=19), furosemida (N=13), amiodarona (N= 10), carbonato de lítio (N=7), fenitoína (N=3), haloperidol (N=2).

Após exclusões, 3.551 (92,6%) pacientes eutireóideos e 239 (6,2%) pacientes com hipotireoidismo subclínico e 46 (1,2%) com hipertireoidismo subclínico foram analisados. A população tinha uma mediana de idade de 49 anos (intervalo interquartil [IQR] = 44–56), 1.999 (52,1%) eram do sexo feminino e 2.199 (57,3%) eram brancos.

Tabela 1. Características gerais da amostra conforme os quintis de TSH (CAC)

Quintis de TSH	**1º N=759 0–0,99 mUI/L**	**2 º N=782 1,00–1,38 mUI/L**	**3 º N=763 1,39–1,85 mUI/L**	**4 º N=763 1,86–2,67 mUI/L**	**5 º N=769 2,68–35,5 mUI/L**	***P*-valor**
Idade (anos)†	50 (45–56)	49 (44–56)	49 (44–56)	49 (44–56)	50 (44–56)	0,281
Mulheres (%)	385 (50,7)	372 (47,6) ‡	404 (52,9)	400 (52,4)	438 (57,0) ‡	0,006
Raça/cor da pele (%)						
Branca	366 (49,2)	437 (56,5) ‡	440 (58,2) ‡	480 (63,5) ‡	476 (62,9) ‡	<0,0001
Parda	179 (24,1)	166 (21,5)	171 (22,6)	158 (20,9)	165 (21,8)	
Negra	152 (20,4)	119 (15,4) ‡	104 (13,8) ‡	83 (11,0) ‡	79 (10,4) ‡	
Asiática	40 (5,4)	39 (5,0)	33 (4,4)	29 (3,8)	30 (4,0)	
Indígena	7 (0,9)	12 (1,6)	8 (1,1)	6 (0,8)	7 (0,9)	
Hipertensão (%)	220 (29,0)	225 (28,8)	224 (29,4)	202 (26,5)	216 (28,1)	0,745
Diabetes mellitus (%)	161 (21,2)	148 (18,9)	150 (19,7)	127 (16,6)	129 (16,8)	0,106
Dislipidemia (%)	419 (55,8)	422 (54,4)	417 (55,0)	418 (55,2)	403 (52,7)	0,796
Tabagismo (%)						
Nunca	335 (44,1)	417 (53,3) ‡	424 (55,6) ‡	444 (58,2) ‡	438 (57,0) ‡	<0,0001
Pregresso	236 (31,1)	228 (29,9)	230 (30,1)	205 (26,9)	260 (33,8)	
Atual	188 (24,8)	137 (17,5) ‡	109 (14,3) ‡	114 (14,9) ‡	71 (9,2) ‡	
IMC (kg/m²) *	26,9 (4,6)	27,0 (4,7)	27,1 (4,8)	26,7 (4,9)	27,6 (5,1)	0,032
HDL-colesterol (mg/dL) *	55,6 (13,8)	55,3 (14,8)	56,3 (14,4)	56,1 (14,2)	56,8 (14,7)	0,282
Triglicérides (mg/dL) *	111 (81–157)	110 (77–162)	116 (80–165)	116 (81–166)	117 (83–176)	0,041
TFG (mL/min/1,73m²)	92,0 (17,2)	89,3 (17,3) ‡	88,6 (16,8) ‡	87,4 (17,0) ‡	86,5 (17,0) ‡	<0,0001
Proteína C-reativa (mg/L)	1,40 (0,70–3,24)	1,44 (0,69–3,20)	1,45 (0,77–3,48)	1,36 (0,69–3,04)	1,52 (0,74–3,53)	0,244
HOMA-IR†	1,49 (0,86–2,64)	1,61 (0,89–2,72)	1,74 (1,03–3,16) ‡	1,84 (1,05–3,00) ‡	1,87 (1,08–3,16) ‡	<0,0001
Risco de DAC (%)‖†	4 (3–8)	4 (3–8)	4 (2–8)	4 (2–8) ‡	4 (2–8)	0,014
CAC†	0 (0–6)	0 (0–2)	0 (0–1)	0 (0–4)	0 (0–0)	0,110
CAC>100 (%)	86 (11,3)	62 (7,9)	65 (8,5)	65 (8,5)	62 (8,1)	0,116

Continua

Notas: † mediana e intervalo interquartil; * Média e desvio-padrão; ‡ *P*<0,05 em comparação com o primeiro quintil de TSH após a correção de Bonferroni; ǁ Risco absoluto em 10 anos de doença arterial coronariana (DAC) pelo escore de risco de Framingham. CAC: calcificação da artéria coronária; HDL-colesterol: lipoproteína de alta densidade; IMC: índice de massa corporal; TFG: taxa de filtração glomerular pela equação da *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI).

Conclusão

A **Tabela 1** mostra os resultados por quintis. Os pontos de corte de TSH dos quintis foram: 0–0,99 mIU/L (primeiro), 1,00–1,38mIU/L (segundo), 1,39–1,85mIU/L (terceiro), 1,86–2,67mIU/L (quarto), e 2,68–35,5mIU/L (quinto). Entre os indivíduos com hipotireoidismo subclínico, a mediana de TSH foi de 5,01mUI/L (IQR=4,45–6,24 mUI/L); entre indivíduos com hipertireoidismo subclínico, foi de 0,26 mUI/L (IQR=0,13–0,32mUI/L); e entre indivíduos eutireóideos, foi de 1,54 mUI/L (IQR=1,08–2,23 mUI/L), *P*<0,0001.

No primeiro quintil foram incluídos todos os 46 indivíduos com hipertireoidismo subclínico e no quinto quintil foram incluídos todos os 239 indivíduos com hipotireoidismo subclínico. Foram encontradas diferenças quanto a sexo, raça/cor da pele, tabagismo, índice de massa corporal, triglicérides, taxa de filtração glomerular, HOMA-IR, e risco de doença arterial coronariana em 10 anos. O primeiro quintil apresentou maior freqüência de homens e fumantes, enquanto o quinto quintil apresentou maior frequência de raça branca, níveis mais baixos de taxa de filtração glomerular, e maiores valores de IMC, triglicérides e HOMA-IR. A frequência do CAC> 100 foi semelhante entre os quintis. Do total, 2.794 (72,9%) têm CAC=0, semelhante nos quintis (*P*=0,115).

A **Tabela 2** mostra os modelos de regressão logística. A análise por quintis demonstrou que os níveis mais baixos de TSH estão independentemente associados com CAC> 100 usando o terceiro quintil como a referência. As OR foram apresentadas sem ajuste, após ajuste para variáveis demográficas (OR=1,58, IC 95%=1,08–2,31, *P*=0,018) e para fatores de risco

cardiovasculares: OR=1,55; IC 95%= 1,04–2,32, *P*=0,032 (Modelo 2) e OR=1,57; IC 95%=1,05–2,35, *P*=0,027 (Modelo 3). Os resultados permaneceram significativos após a restrição da análise apenas à amostra eutireóidea.

Tabela 2. ***Odds ratio*** **e intervalos de confiança de 95% da associação entre CAC> 100 e quintis de TSH em indivíduos eutireóideos e sujeitos com hipotireoidismo e hipertireoidismo subclínicos, e análise restrita à população eutireóidea**

Quintis de TSH	Bruto	Modelo 1	Modelo 2	Modelo 3
		Toda a amostra (3 836)		
		CAC>100		
1º (0–0,99 mUI/L)	1,37 (0,98–1,93)	1,58 (1,08–2,31)	1,55 (1,04–2,32)	1,57 (1,05–2,35)
2º (1,00–1,38 mUI/L)	0,93 (0,64–1,33)	0,94 (0,63–1,40)	0,93 (0,61–1,43)	0,95 (0,62–1,46)
3º (1,39–1,85 mUI/L)	1,0 (referência)	1,0 (referência)	1,0 (referência)	1,0 (referência)
4º (1,86–2,67mUI/L)	1,00 (0,70–1,43)	1,11 (0,74–1,65)	1,24 (0,82–1,88)	1,25 (0,81–1,87)
5º (2,68–35,5 mUI/L)	0,94 (0,66–1,35)	1,06 (0,71–1,58)	1,16 (0,76–1,77)	1,18 (0,77–1,80)
P-valor (1º vs. 3º)	0,067	0,018	0,032	0,027
		Eutireóideos (3 551)		
		CAC>100		
1º (0,40–0,99 mUI/L)	1,37 (0,96–1,95)	1,63 (1,09–2,43)	1,68 (1,10–2,57)	1,70 (1,11–2,59)
2º (1,00–1,35 mUI/L)	0,90 (0,61–1,32)	0,93 (0,61–1,43)	0,94 (0,60–1,48)	0,95 (0,60–1,50)
3º (1,36–1,75 mUI/L)	1,0 (referência)	1,0 (referência)	1,0 (referência)	1,0 (referência)
4º (1,76–2,43 mUI/L)	1,06 (0,73–1,53)	1,28 (0,84–1,94)	1,48 (0,96–2,28)	1,46 (0,95–1,70)
5º (2,44–4,00 mUI/L)	0,86 (0,58–1,27)	0,96 (0,62–1,47)	1,07 (0,68–1,68)	1,08 (0,69–1,70)
P-valor (1º vs. 3º)	0,084	0,017	0,015	0,014

Notas: Modelo 1- ajustados para idade (contínua), sexo e raça/cor da pele (contínuas); Modelo 2 - Todas do Modelo 1 mais hipertensão, diabetes mellitus, dislipidemia, tabagismo (variáveis categóricas); e índice de massa corporal, HDL-colesterol, triglicérides, taxa de filtração glomerular pela equação da *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-Epi) e proteína C-reativa de alta sensibilidade, como variáveis contínuas, Modelo 3 - todas as demais adicionado de HOMA-IR (contínua).

Apesar desses achados, na comparação direta com a população eutireóidea, não havia nenhuma evidência de uma associação entre CAC> 100 e hipertireoidismo subclínico (OR não ajustado=1,57, IC 95%=0,66–3,73, *P*=0,308) ou hipotireoidismo subclínico (OR não ajustado=1,17, IC 95%=0,75–1,80, *P*=0,489) (dados completos não mostrados).

5.2. Doença arterial coronariana

Um total de 982 angiotomografias de artérias coronárias foram feitas em indivíduos assintomáticos somente no Centro de Pesquisa Clínica de São Paulo do ELSA-Brasil. Os detalhes sobre as exclusões são apresentados na **Figura 2**.

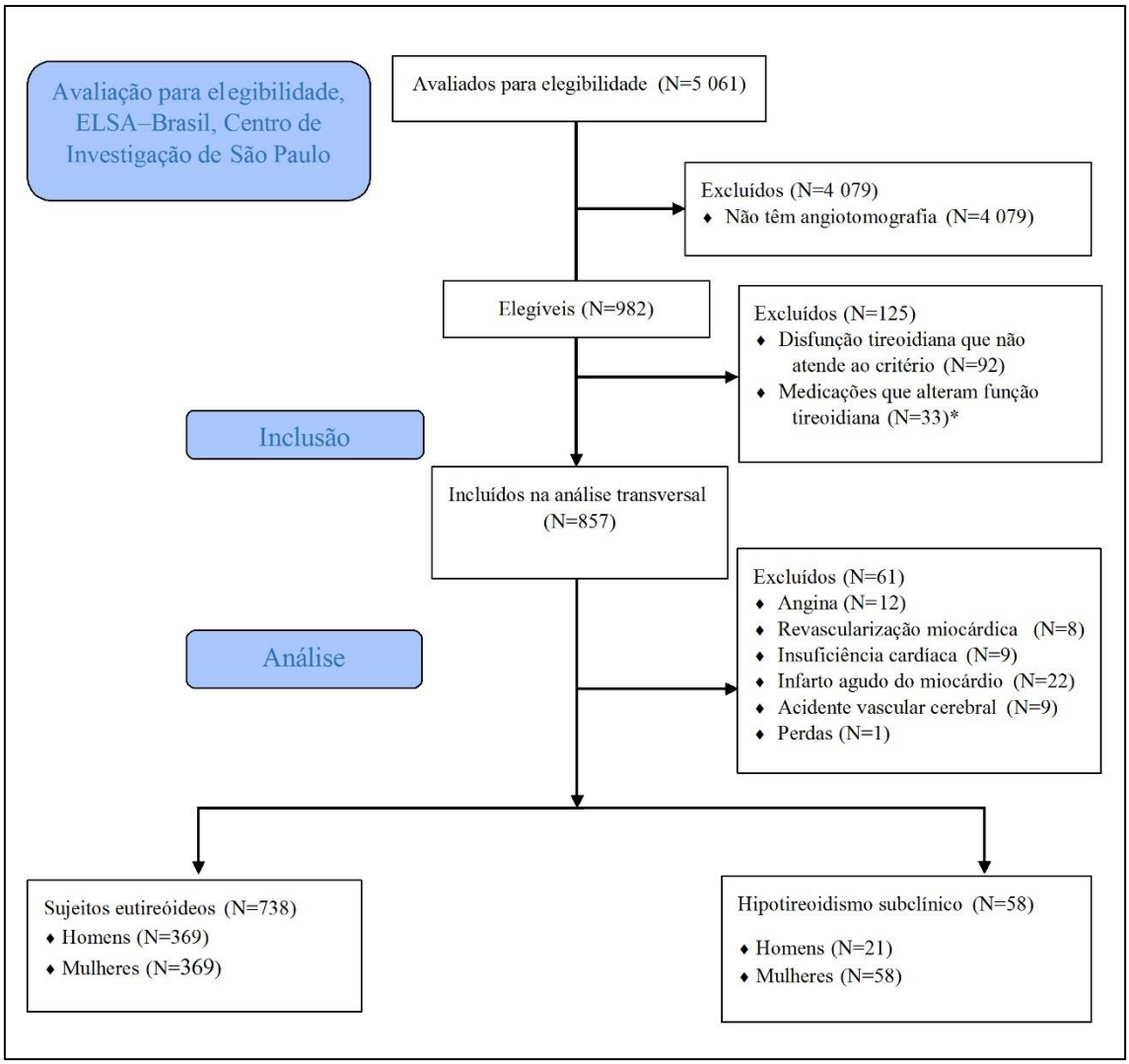

Figura 2: Fluxograma de critérios de seleção do estudo (DAC). *Medicamentos (N=33): propranolol (N=23), carbamazepina (N=2), furosemida (N=1), amiodarona (N=1), carbonato de lítio (N=2), primidona (N=2), levodopa (N=1), ácido valpróico (N=1).

A partir de 982 participantes, foram excluídos os indivíduos com outras doenças da tireóide (N=92), dos quais apenas quatro tinham hipertireoidismo

subclínico. Foram também excluídos sujeitos que usaram medicamentos que alteram a função da tireóide (N=33) e indivíduos com doença cardiovascular prévia (N=61). Após exclusões, foram incluídos 796 indivíduos, 738 eutireóideos (92,7%) e 58 (7,3%) com hipotireoidismo subclínico.

A mediana de idade foi de 55 anos (IQR=48–60 anos), e 406 (51,0%) eram mulheres. A dose média de contraste foi de 92,1 mL (desvio-padrão [DP]=11,9 mL). A mediana de estimativa do produto dose-comprimento (DLP) foi de 2,81 milisieverts (mSv) (IQR=2,62–3,94 mSv).

A **Tabela 3** mostra as características dos grupos de acordo com quintis de TSH. Os pontos de corte de quintis foram: 0,41–0,95mUI/L (primeiro), 0,96–1,34 mUI/L (segundo), 1,35–1,78mUI/L (terceiro), 1,79–2,67mUI/L (quarto) e 2,68–35,5 mUI/L (quinto). Entre os indivíduos com hipotireoidismo subclínico, a mediana de TSH foi de 5,40 mUI/L (IQR=4,55–6,44 mUI/L), e entre os indivíduos eutireóideos foi de 1,49 mUI/L (IQR=1,03–2,20mUI/L), *P*<0,0001. Grupos diferiram pela frequência de diabetes mellitus e fumantes, que foi menor no quinto quintil, e os níveis de proteína C-reativa, mais elevados no último quintil. As frequências de CAC> 0, presença de DAC, SIS> 4, e SSS> 4 foram semelhantes entre os dois grupos. Entre os 447 sujeitos com qualquer grau de doença arterial coronariana (DAC), 432 (96,6%) tiveram CAC> 0. A mediana de risco absoluto em 10 anos de doença arterial coronariana pelo escore de Framingham foi de 7% (IQR: 4–11). Do total, 174 (21,9%) e 57 (7,2%) dos indivíduos foram classificados como risco cardiovascular intermediário e alto pelo escore de Framingham, respectivamente. Essa distribuição foi semelhante entre os quintis de TSH (*P*=0,737).

Tabela 3. Características gerais da amostra conforme quintis de TSH (DAC)

Quintis de TSH	1º N=160 0,41–0,95 mUI/L	2º N=157 0,96–1,34 mUI/L	3º N=162 1,35–1,78 mUI/L	4º N=159 1,79–2,67 mUI/L	5º N=158 2,68–35,5 mUI/L	*P*-valor
Idade (anos)†	56 (49–61)	55 (48–60)	54 (48–60)	54 (47–59)	55 (48–60)	0,475
Mulheres (%)	78 (48,8)	72 (45,9)	87 (53,7)	77 (48,4)	92 (58,2)	0,186
Raça/cor da pele (%)						
Branca	83 (52,5)	91 (58,3)	91 (56,2)	96 (61,1)	104 (66,2)	0,086
Parda	33 (20,9)	27 (17,4)	43 (17,2)	27 (17,2)	28 (17,8)	
Negra	33 (20,9)	22 (14,1)	19 (11,7)	22 (14,0)	16 (10,2)	
Outras**	9 (5,7)	16 (10,3)	9 (5,6)	12 (7,6)	9 (5,7)	
IMC* (kg/m²)	27,4 (4,5)	26,6 (4,3)	27,4 (4,4)	27,0 (4,8)	27,8 (4,7)	0,188
Hipertensão (%)	69 (43,1)	52 (33,1)	50 (30,9)	49 (30,8)	56 (35,4)	0,119
Diabetes mellitus (%)	48 (30,0)	34 (21,7)	39 (24,1)	34 (21,4)	25 (15,8)	0,048
Dislipidemia (%)	99 (61,9)	87 (55,4)	87 (53,7)	88 (55,3)	87 (55,1)	0,614
HDL-colesterol (mg/dL)*	56,3 (14,0)	55,7 (16,0)	55,3 (13,5)	56,3 (15,1)	56,8 (15,1)	0,907
Triglicérides (mg/dL) †	115 (85–154)	118 (81–164)	122 (84–165)	126 (91–154)	118 (90–178)	0,619
Tabagismo (%)						
Nunca	72 (45,0)	81 (51,6)	88 (54,3)	89 (56,8)	82 (51,9)	0,019
Pregresso	52 (32,5)	48 (30,6)	54 (33,3)	41 (25,8)	62 (39,2)	
Atual	36 (22,5)	28 (17,8)	208 (12,3)	29 (18,2)	149 (8,9)	
TFG (mL/min/1,73m²)*	82,9 (15,6)	80,5 (14,3)	79,5 (14,0)	80,9 (14,7)	79,5 (13,7)	0,195
Proteína C-reativa (mg/L) †	1,5 (0,8–3,2)	1,3 (0,6–2,9)	1,5 (0,9–1,5)	1,1 (0,7–2,4)	1,9 (0,8–3,8)	0,016
Risco de DAC (%)†ǁ	7 (4–14)	7 (4–11)	7 (4–11)	6 (3–11)	7 (4–10)	0,182
CAC>0 (%)	100 (62,5)	84 (53,5)	80 (49,7)	85 (53,5)	83 (52,5)	0,108‡
DAC (%)	102 (63,7)	86 (54,8)	83 (51,2)	89 (55,9)	87 (55,1)	0,191‡
DAC obstrutiva (%)	21 (13,1)	18 (11,5)	17 (10,5)	16 (10,1)	20 (12,7)	0,768‡
SIS > 4 (%)	21 (13,1)	21 (13,4)	21 (13,0)	28 (17,6)	21 (13,3)	0,722
SSS > 4 (%)	24 (15,0)	25 (15,9)	23 (14,2)	30 (18,9)	24 (15,2)	0,816

Notas: † mediana e intervalo interquartil; * Média e desvio padrão; ‡ *P* para tendência pelo qui-quadrado de associação linear por linear; ** Outros incluem asiática e indígena; ǁ risco absoluto em 10 anos de doença arterial coronariana (DAC) pelo escore de risco de Framingham. IMC: índice de massa corporal; CAC: calcificação da artéria coronária; DAC: doença arterial coronariana; SIS: *segment involvement score;* SSS: *segment severity score*; TFG: taxa de filtração glomerular pela equação da *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-Epi).

A **Tabela 4** apresenta *odds ratio* (OR) para CAC> 0 e presença de DAC; e a **Tabela 5**, para SIS> 4 e SSS> 4.

Tabela 4. ***Odds ratio*** **e intervalos de confiança de 95% da associação de CAC> 0 e doença arterial coronariana com quintis de TSH em pacientes com hipotireoidismo subclínico e sujeitos eutireóideos, e análise restrita à população eutireóidea**

Quintis de TSH	Bruto	Modelo 1	Modelo 2	Modelo 3
Todos (N=796)				
CAC>0				
1º (0,41–0,95 mUI/L)	1,71 (1,10–2,66)	1,76 (1,12–2,76)	1,73 (1,08–2,78)	1,76 (1,09–2,82)
2º (0,96–1,34 mUI/L)	1,18 (0,76–1,83)	1,13 (0,72–1,77)	1,14 (0,72–1,80)	1,17 (0,74–1,85)
3º (1,35–1,78 mUI/L)	1,0 (referência)	1,0 (referência)	1,0 (referência)	1,0 (referência)
4º (1,79–2,67 mUI/L)	1,18 (0,76–1,83)	1,19 (0,76–1,86)	1,18 (0,74–1,86)	1,18 (0,73–1,83)
5º (2,68–35,5 mUI/L)	1,13 (0,73–1,76)	1,12 (0,72–1,76)	1,14 (0,72–1,80)	1,16 (0,73–1,83)
P (1º vs. 3 º)	0,018	0,015	0,023	0,020
Eutireóideo (N=748)				
CAC>0				
1º (0,41–0,93 mUI/L)	1,54 (0,97–2,46)	1,63 (1,01–2,63)	1,59 (0,96–2,62)	1,57 (0,95–2,60)
2º (0,93–1,28 mUI/L)	1,07 (0,68–1,69)	1,06 (0,66–1,69)	1,03 (0,64–1,67)	1,03 (0,64–1,67)
3º (1,29–1,66 mUI/L)	1,0 (referência)	1,0 (referência)	1,0 (referência)	1,0 (referência)
4º (1,67–2,36 mUI/L)	1,03 (0,65–1,62)	1,08 (0,68–1,73)	1,09 (0,67–1,76)	1,05 (0,65–1,70)
5º (2,37–3,97 mUI/L)	0,92 (0,58–1,46)	0,90 (0,57–1,44)	0,89 (0,55–1,44)	0,89 (0,55–1,43)
P (1º vs. 3º)	0,069	0,044	0,071	0,076
Todos (N=796)				
Doença arterial coronariana				
1º (0,41–0,95 mUI/L)	1,67 (1,07–2,61)	1,71 (1,09–2,70)	1,71 (1,06–2,75)	1,73 (1,08–2,79)
2º (0,96–1,34 mUI/L)	1,15 (0,74–1,79)	1,11 (0,71–1,74)	1,12 (0,71–1,77)	1,15 (0,72–1,82)
3º (1,35–1,78 mUI/L)	1,0 (referência)	1,0 (referência)	1,0 (referência)	1,0 (referência)
4º (1,79–2,67 mUI/L)	1,21 (0,78–1,88)	1,22 (0,78–1,92)	1,23 (0,74–1,86)	1,23 (0,78–1,96)
5º (2,68–35,5 mUI/L)	1,17 (0,75–1,81)	1,17 (0,75–1,83)	1,18 (0,74–1,86)	1,20 (0,76–1,89)
P (1º vs. 3º)	0,024	0,021	0,027	0,023
Eutireóideo (N=748)				
Doença arterial coronariana				
1º (0,41–0,93 mUI/L)	1,55 (0,97–2,47)	1,63 (1,01–2,64)	1,61 (0,97–2,66)	1,59 (0,96–2,64)
2º (0,93–1,28 mUI/L)	1,07 (0,68–1,69)	1,06 (0,67–1,70)	1,03 (0,64–1,67)	1,04 (0,64–1,67)
3º (1,29–1,66 mUI/L)	1,0 (referência)	1,0 (referência)	1,0 (referência)	1,0 (referência)
4º (1,67–2,36 mUI/L)	1,08 (0,68–1,71)	1,15 (0,72–1,84)	1,15 (0,71–1,86)	1,11 (0,68–1,81)
5º (2,37–3,97 mUI/L)	1,00 (0,63–1,58)	0,99 (0,62–1,58)	0,97 (0,60–1,56)	0,96 (0,60–1,56)
P (1º vs. 3º)	0,068	0,046	0,065	0,070

Notas: CAC: calcificação arterial coronariana. Modelo 1 – ajustado para idade (contínua), sexo e raça/cor da pele; Modelo 2 – Modelo 1 mais hipertensão, diabetes mellitus, dislipidemia, tabagismo (categóricas); e IMC, HDL-colesterol, triglicérides, taxa de filtração glomerular pela equação da *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* e proteína C-reativa (contínuas); Modelo 3 – todas as demais além de HOMA-IR (contínua).

Tabela 5. ***Odds ratio*** **e intervalos de confiança de 95% da associação de SIS>4 e SSS>4 com quintis de TSH em pacientes com hipotireoidismo subclínico e sujeitos eutireóideos, e análise restrita à população eutireóidea**

Quintis de TSH	Bruto	Modelo 1	Modelo 2	Modelo 3
		Todos (N=796)		
		SIS >4		
1º (0,41–0,95 mUI/L)	1,01 (0,53–1,94)	1,01 (0,53–1,96)	0,88 (0,44–1,76)	0,88 (0,44–1,75)
2º (0,96–1,34 mUI/L)	1,04 (0,54–1,98)	0,97 (0,50–1,87)	0,93 (0,47–1,83)	0,93 (0,47–1,82)
3º (1,35–1,78 mUI/L)	1,0 (referência)	1,0 (referência)	1,0 (referência)	1,0 (referência)
4º (1,79–2,67 mUI/L)	1,44 (0,78–2,65)	1,42 (0,76–2,65)	1,34 (0,71–2,54)	1,34 (0,71–2,55)
5º (2,68–35,5 mUI/L)	1,03 (0,54–1,97)	1,08 (0,56–2,08)	1,03 (0,53–2,04)	1,03 (0,52–2,03)
P (1º vs. 3º)	0,966	0,966	0,721	0,714
		Eutireóideo (N=748)		
		SIS>4		
1º (0,41–0,93 mUI/L)	0,87 (0,44–1,76)	0,93 (0,46–1,89)	0,80 (0,38–1,66)	0,80 (0,38–1,67)
2º (0,93–1,28 mUI/L)	1,16 (0,60–2,24)	1,15 (0,59–2,26)	1,00 (0,50–2,00)	1,00 (0,50–1,99)
3º (1,29–1,66 mUI/L)	1,0 (referência)	1,0 (referência)	1,0 (referência)	1,0 (referência)
4º (1,67–2,36 mUI/L)	1,56 (0,83–2,94)	1,65 (0,87–3,15)	1,49 (0,77–2,88)	1,52 (0,79–2,95)
5º (2,37–3,97 mUI/L)	0,93 (0,46–1,84)	0,95 (0,47–1,90)	0,93 (0,46–1,89)	0,93 (0,46–1,89)
P (1º vs. 3º)	0,706	0,833	0,546	0,553
		Todos (N=796)		
		SSS >4		
1º (0,41–0,95 mUI/L)	1,07 (0,57–1,98)	1,06 (0,56–1,99)	0,96 (0,50–1,84)	0,96 (0,50–1,84)
2º (0,96–1,34 mUI/L)	1,15 (0,62–2,12)	1,09 (0,58–2,04)	1,07 (0,57–2,03)	1,07 (0,57–2,03)
3º (1,35–1,78 mUI/L)	1,0 (referência)	1,0 (referência)	1,0 (referência)	1,0 (referência)
4º (1,79–2,67 mUI/L)	1,41 (0,78–2,55)	1,41 (0,77–2,59)	1,35 (0,73–2,51)	1,36 (0,73–2,52)
5º (2,68–35,5 mUI/L)	1,08 (0,58–2,01)	1,16 (0,62–2,18)	1,12 (0,59–2,14)	1,11 (0,58–2,13)
P (1º vs. 3º)	0,838	0,858	0,899	0,889
		Eutireóideo (N=748)		
		SSS >4		
1º (0,41–0,93 mUI/L)	0,94 (0,48–1,81)	0,99 (0,51–1,94)	0,90 (0,45–1,80)	0,90 (0,45–1,81)
2º (0,93–1,28 mUI/L)	1,20 (0,64–2,26)	1,21 (0,64–2,31)	1,08 (0,56–2,09)	1,08 (0,56–2,09)
3º (1,29–1,66 mUI/L)	1,0 (referência)	1,0 (referência)	1,0 (referência)	1,0 (referência)
4º (1,67–2,36 mUI/L)	1,51 (0,82–2,79)	1,61 (0,86–3,01)	1,47 (0,78–2,78)	1,51 (0,79–2,85)
5º (2,37–3,97 mUI/L)	0,93 (0,48–1,80)	0,97 (0,50–1,90)	0,95 (0,48–1,89)	0,96 (0,48–1,89)
P (1º vs. 3º)	0,848	0,981	0,759	0,768

Notas: CAC: calcificação arterial coronariana. Modelo 1 – ajustado para idade (contínua), sexo e raça/cor da pele; Modelo 2 – Modelo 1 mais hipertensão, diabetes mellitus, dislipidemia, tabagismo (categóricas); e IMC, HDL-colesterol, triglicérides, taxa de filtração glomerular pela equação da *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* e proteína C-reativa (contínuas); Modelo 3 – todas as demais além de HOMA-IR (contínua).

Em modelos de regressão logística totalmente ajustados, o primeiro quintil associou-se independentemente com CAC >0 (OR=1,76, IC 95%=1,09–2,82, *P*= 0,02) e DAC (OR=1,73, IC 95%=1,08–2,79, *P*=0,023), mas não com o SIS> 4 (OR= 0,88, IC 95%=0,44–1,75, *P*=0,714) e SSS> 4 (OR=0,96, IC 95%=0,50–1,84, *P*=0,889) (Modelos 3). Restringindo a análise à população eutireóidea, a significância permanece apenas nos modelos de CAC e DAC ajustados para variáveis demográficas (Modelos 1), mas não naqueles ajustados para fatores de risco cardiovasculares (Modelos 2 e 3). As demais análises não se alteraram.

Apesar desses achados, na comparação direta com a população eutireóidea, não havia nenhuma evidência de uma associação entre doença arterial coronariana e hipertireoidismo ou hipotireoidismo subclínicos (dados não mostrados).

5.3. Índice de espessura de médio-íntima (IMT)

O fluxograma dos participantes do estudo e exclusões são apresentados na **Figura 3**. A partir de 10.943 indivíduos com valores de IMT válidos para ambas as artérias carótidas comuns no ELSA-Brasil, foram excluídos 123 (0,8%) indivíduos sem informações sobre raça autorreferida e 415 (2,7%) por causa da raça asiática ou indígena. Também foram excluídos indivíduos com outras disfunções da tireóide (N=937), que usaram medicamentos que influenciaram a função tireoidiana (N=298) ou com doença cardiovascular prévia (N=547). Após

exclusões, foram incluídos 8.623 pacientes, com mediana de idade de 50 anos (IQR=45–57 anos), 4.624 (53,6%) mulheres, 8.095 (93,9%) eutireóideos e 528 (6,1%) com hipotireoidismo subclínico.

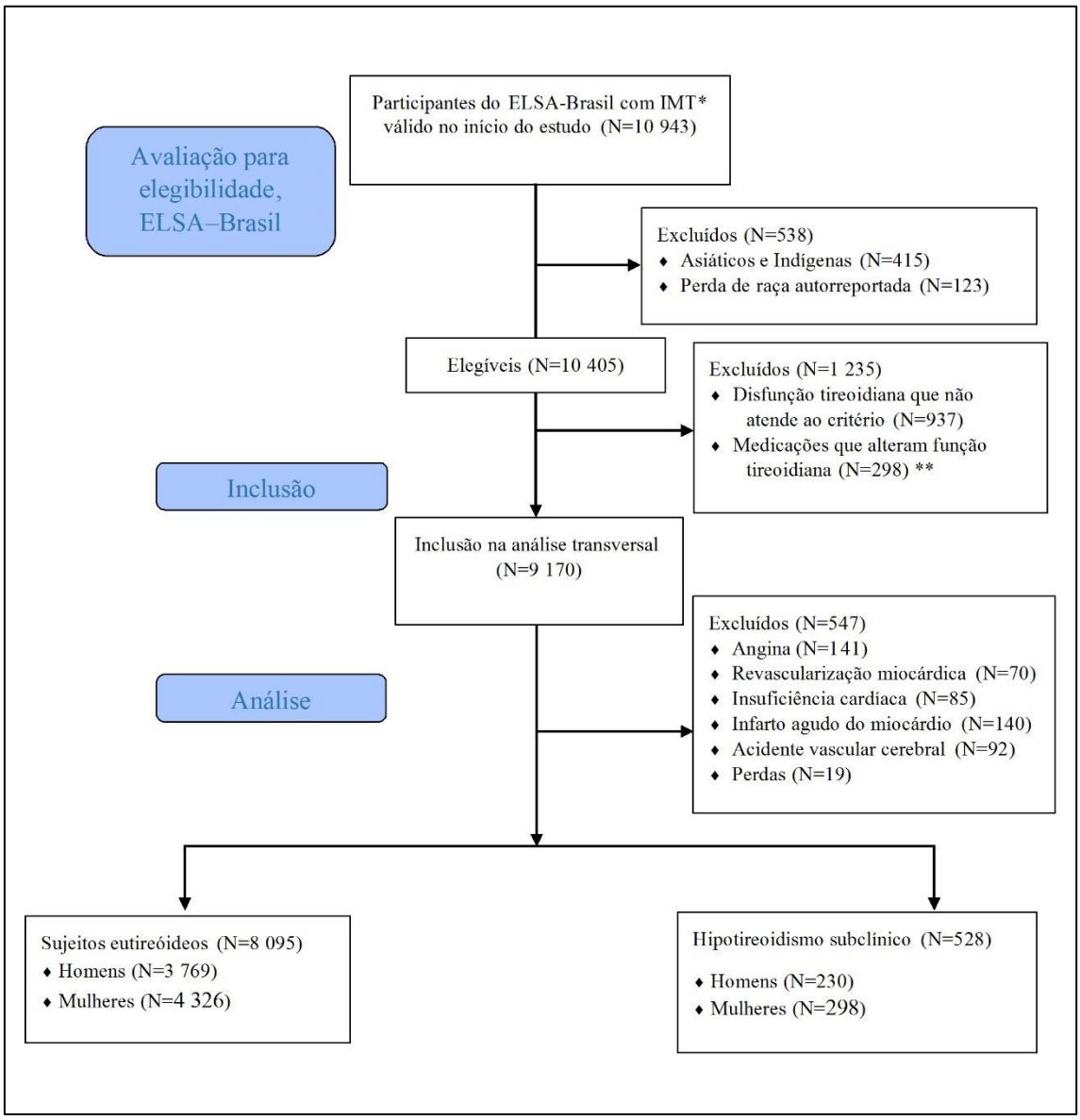

Figura 3. Fluxograma de critérios de seleção do estudo (IMT). Notas: *IMT válido foi considerado quando os valores para ambas as artérias carótidas comuns estavam disponíveis. **Os medicamentos (N=298): propranolol (N=143), carbamazepina (N=33), furosemida (N=40), carbonato de lítio (N=28), amiodarona (N=18), fenitoína (N=6), outros (N=20) e perdas (N=10).

A **Tabela 6** mostra as características dos participantes. O grupo de participantes com hipotireoidismo subclínico apresentou maior frequência de

raça branca, de não fumantes e síndrome metabólica. Eles também apresentaram maiores valores de idade, IMC, colesterol total, triglicérides, HOMA-IR, PCR e risco absoluto em 10 anos de doença arterial coronariana pelo escore de Framingham, porém menor taxa de filtração glomerular.

Tabela 6. Características gerais da amostra conforme o diagnóstico de hipotireoidismo subclínico (IMT)

	Eutireoidismo N = 8 095	Hipotireoidismo subclínico N = 528	TOTAL N=8 623	*P*-valor
Idade (anos)†	50 (44–57)	53 (46–60)	50 (45–57)	<0,0001
Mulheres (%)	4 326 (53,4)	298 (56,4)	4 624 (53,6)	0,181
Raça/cor da pele (%)				
Branca	4 629 (57,2)	355 (67,2)	4 984 (57,8)	<0,0001
Parda	2 184 (27,0)	124 (23,5)	2 308 (26,8)	
Negra	1 282 (15,8)	49 (9,3)	1 331 (15,4)	
IMC* (kg/m^2)	26,7 (4,53)	27,2 (4,85)	26,7 (4,55)	0,017
Tabagismo (%)				
Nunca	4 695 (58,0)	311 (58,9)	5 006 (58,1)	<0,0001
Pregresso	2 293 (28,3)	175 (33,1)	2 468 (28,6)	
Atual	1 106 (13,7)	42 (8,0)	1 148 (13,3)	
Hipertensão (%)	2 438 (30,1)	162 (30,7)	2 600 (30,2)	0,784
Diabetes mellitus (%)	1 355 (16,7)	84 (15,9)	1 439 (16,7)	0,619
Dislipidemia (%)	4 402 (54,4)	300 (56,8)	4 702 (54,5)	0,276
Colesterol total (mg/dL) *	214,5 (41,1)	220,4 (41,9)	214,8 (41,2)	0,001
HDL-colesterol (mg/dL) *	56,9 (14,7)	56,9 (14,1)	56,9 (14,7)	0,941
LDL-colesterol (mg/dL) *	131,3 (33,8)	134,8 (36,1)	131,5 (34,0)	0,021
Triglicérides (mg/dL) †	111 (79–161)	122 (86–179)	111 (79–162)	<0,0001
HOMA-IR†	1,59 (0,91–2,82)	1,78 (1,10–3,35)	1,60 (0,91–2,85)	<0,0001
Síndrome metabólica (%)	2 496 (30,8)	185 (35,0)	2 681 (31,1)	0,043
TSH (mUI/L) †	1,53 (1,07–2,22)	5,12 (4,45–6,37)	1,60 (1,09–2,41)	<0,0001
Tiroxina livre (ng/dL) †	1,12 (0,98–1,22)	1,10 (1,00–1,20)	1,10 (1,00–1,20)	0,284
Proteína C-reativa (mg/L) †	1,38 (0,69–3,15)	1,52 (0,81–3,38)	1,39 (0,70–3,16)	0,030
TFG (mL/min/1,73m²) ‡*	84,3 (15,1)	79,8 (15,1)	84,0 (15,1)	<0,0001
Risco de DAC (%)‖†	5 (3–9)	6 (3–9)	5 (3–9)	0,001
IMT > percentil 75 ¶	1 941 (24,0)	153 (29,0)	2 094 (24,3)	0,009

Continua

Notas: † mediana e intervalo interquartil (IQR); *média (desvio-padrão); ǁ Risco absoluto em 10 anos de doença arterial coronariana (DAC) pelo escore de risco de Framingham; ‡Taxa de filtração glomerular pela equação da CKD-Epi; ¶ Percentil ajustado para sexo, idade e raça. DAC: doença arterial coronariana; HOMA-IR: *homeostasis model assessment of insulin resistance*; IMC: Índice de massa corporal; IMT: índice de espessura de médio-íntima carotídea média; TFG: taxa de filtração glomerular.

Conclusão

A **Figura 4** mostra a distribuição de IMT entre os participantes eutireóideos e com hipotireoidismo subclínico. A mediana de IMT foi de 0,60 mm (IQR=0,53–0,70) em indivíduos com hipotireoidismo subclínico contra 0,58mm (IQR=0,51–0,67) em indivíduos eutireoideanos (*P*<0,0001). O percentil 75 populacional de IMT foi de 0,67mm.

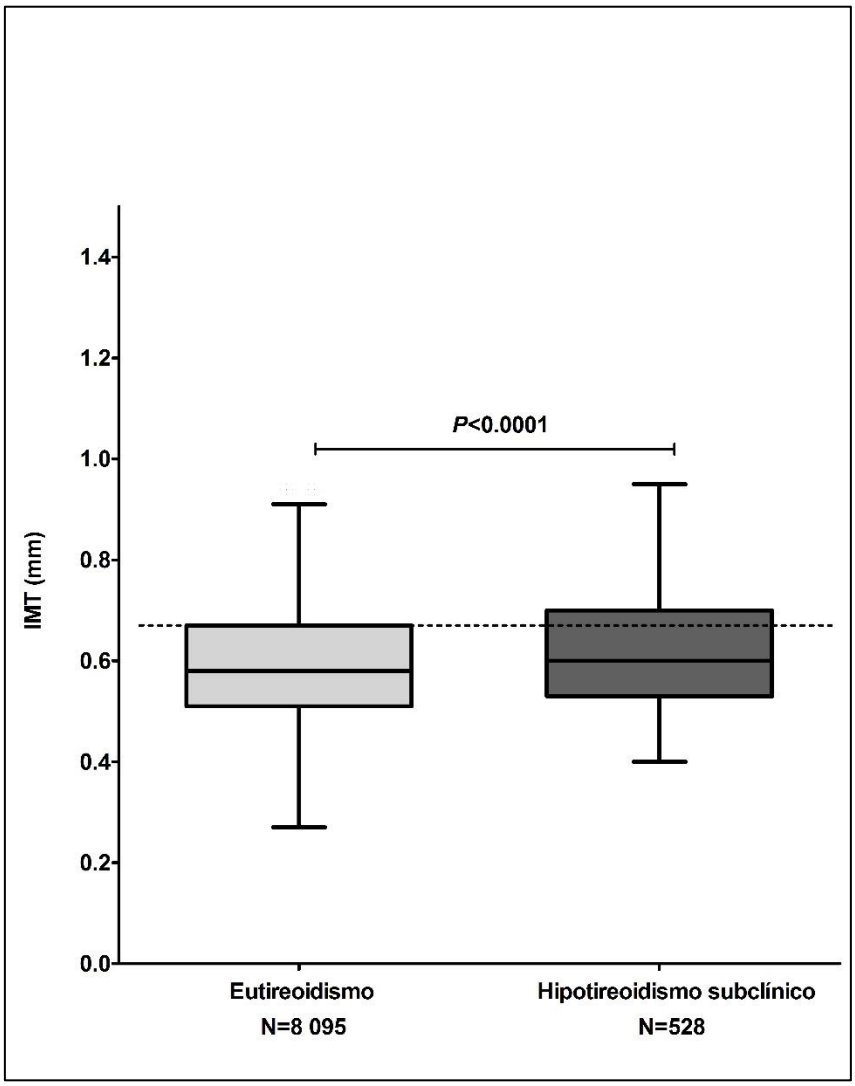

Figura 4. *Box-plot* da distribuição amostral de IMT entre as categorias de função tireoidiana. A linha tracejada indica percentil 75 amostral de IMT média.

A **Tabela 7** mostra os resultados de modelos de regressão logística. Hipotireoidismo subclínico está associado com IMT acima do percentil 75 no modelo bruto (OR=1,59, IC 95%=1,32–1,92, *P*<0,0001) e em todos os modelos ajustados. No Modelo 1, a associação tem menor força: OR=1,29, IC 95%=1,07–1,57, *P*=0,010 (Modelo 1). Após o ajuste adicional para principais fatores de risco cardiovasculares, a significância permaneceu: OR=1,31 (IC 95%=1,07–1,60), *P*=0,009 (Modelo 2). A inclusão do HOMA-IR também não alterou a significância: OR=1,30 (IC 95%=1,06–1,59), *P*=0,011 (Modelo 3).

Tabela 7. ***Odds ratio* e intervalos de confiança de 95% de valores de IMT carotídea média categorizados no percentil 75 dos sujeitos com hipotireoidismo subclínico em comparação com sujeitos eutireóideos**

	Modelo 1	**Modelo 2**	**Modelo 3**
Eutireóideos e Hipotireoidismo subclínico (N=8 623)			
IMT > percentil 75			
Hipotireoidismo subclínico	1,29 (1,07–1,57)	1,31 (1,07–1,60)	1,30 (1,06–1,59)
Eutireoidismo	1,0 (referência)	1,0 (referência)	1,0 (referência)

Notas: IMT: índice de espessura de médio-íntima carotídea média. Modelo 1– ajustado para sexo, idade e raça; Modelo 2– ajustado para variáveis no Modelo 1 mais hipertensão, dislipidemia, diabetes mellitus, tabagismo (categóricas), e IMC, HDL-colesterol, triglicérides, proteína C-reativa, e taxa de filtração glomerular pela equação da CKD-Epi (todas estas últimas variáveis contínuas); Modelo 3– todas as incluídas no Modelo 2 mais HOMA-IR (variável contínua).

A **Tabela 8** mostra os resultados de modelos lineares multivariados consistentes com os resultados de modelos de regressão logística. A regressão linear foi consistente com a regressão logística no modelo bruto: β=0,025 (IC 95% = 0,014–0,037), *P*<0,0001. A associação permaneceu significativa também nos modelos ajustados para fatores de risco cardiovasculares: β=0,010 (IC 95%=0,001–0,020), *P*=0,035 (Modelo 2). No entanto, após o ajuste no modelo completo, incluindo HOMA-IR, a força de associação diminuiu: β=0,010 (IC 95%=0,0004–0,019), *P*=0,041 (Modelo 3).

Tabela 8. Beta-coeficientes e intervalos de confiança de 95% de modelos lineares que avaliaram a associação entre IMT carotídea média (em mm) e hipotireoidismo subclínico versus sujeitos eutireóideos

	Bruto	Modelo 1	Modelo 2	Modelo 3
		IMT (mm), N= 8 623		
Hipotireoidismo subclínico	0,025 (0,014–0,037)	0,010 (-0,0001–0,019)	0,010 (0,001–0,020)	0,010 (0,0004–0,019)
P-valor	<0,0001	0,053	0,035	0,041
R^2	0,002	0,278	0,326	0,327

Notas: Modelo 1– ajustado para sexo, idade (taxa por 5 anos de incremento) e raça; Modelo 2– ajustado para variáveis no Modelo 1 mais hipertensão, dislipidemia, diabetes mellitus, tabagismo (categóricas), e IMC, HDL-colesterol, triglicérides, proteína C-reativa, e taxa de filtração glomerular pela equação da CKD-Epi (todas estas últimas variáveis contínuas); Modelo 3– todas as incluídas no Modelo 2 mais HOMA-IR (variável contínua).

A estratificação por sexo mostrou significância nos modelos brutos: β=0,027 (IC 95%= 0,008–0,045, *P*=0,004) para homens, e 0,026 (IC 95%= 0,012–0,040, *P*<0,0001) para mulheres. Porém a significância se perdeu nos modelos totalmente ajustados: β=0,008 (IC 95%= -0,004–0,019, *P*=0,108) para homens e β=0,008 (IC 95%= -0,004–0,0019, *P*=0,196) para mulheres.

Na análise para hipertireoidismo subclínico, a partir dos 10.405 sujeitos com medidas ajustadas de IMT, foram excluídos 507 indivíduos por doença cardiovascular prévia e 275 por uso de medicação que altera a função tireoidiana.

Foram analisados 98 sujeitos com hipertireoidismo subclínico do ELSA-Brasil, em comparação com os 8.095 sujeitos eutireóideos. Nesta nova análise, a mediana de idade foi de 50 (IQR=44–47), 4.382 eram mulheres (53,5%) **(Tabela 9)**. A mediana de IMT foi de 0,60 mm (IQR=0,53–0,68) em indivíduos com hipertireoidismo subclínico versus 0,58mm (IQR=0,51–0,67) em indivíduos eutireóideos, porém sem diferença estatisticamente significante (*P*=0,128). O percentil 75 populacional de IMT não ajustado também foi de 0,67mm.

Tabela 9. Características gerais da amostra conforme o diagnóstico de hipertireoidismo subclínico (IMT)

	Eutireoidismo	Hipertireoidismo subclínico	TOTAL	*P*-valor
	N = 8 095	N = 98	N=8 193	
Idade (anos)†	50 (44–57)	51 (44–57)	50 (44–57)	0,316
Mulheres (%)	4 326 (53,4)	56 (57,1)	4 382 (53,5)	0,465
Raça/cor da pele (%)				
Branca	4 629 (57,2)	41 (41,8)	4 670 (57,0)	<0,0001
Parda	2 184 (27,0)	28 (28,6)	2 212 (27,0)	
Negra	1 282 (15,8)	29 (29,6)	1 331 (16,0)	
IMC* (kg/m^2)	26,7 (4,53)	26,7 (4,29)	26,7 (4,52)	0,997
Tabagismo (%)				
Nunca	4 695 (58,0)	43 (43,9)	4 738 (57,8)	0,003
Pregresso	2 293 (28,3)	31 (31,6)	2 324 (28,4)	
Atual	1 106 (13,7)	24 (24,5)	1 130 (13,8)	
Hipertensão (%)	2 438 (30,1)	41 (41,8)	2 479 (30,3)	0,012
Diabetes mellitus (%)	1 355 (16,7)	18 (18,4)	1 373 (16,8)	0,668
Dislipidemia (%)	4 402 (54,4)	54 (55,1)	4 456 (54,4)	0,886
Colesterol total (mg/dL) *	214,5 (41,1)	209,6 (40,7)	214,4 (41,1)	0,249
HDL-colesterol (mg/dL) *	56,9 (14,7)	56,7 (12,9)	56,9 (14,7)	0,897
LDL-colesterol (mg/dL) *	131,3 (33,8)	127,7 (32,7)	131,2 (33,7)	0,297
Triglicérides (mg/dL) †	111 (79–161)	104 (76–149)	111 (79–161)	0,240
HOMA-IR†	1,59 (0,91–2,82)	1,57 (0,83–2,72)	1,59 (0,91–2,82)	0,588
Síndrome metabólica (%)	2 496 (30,8)	36 (36,7)	2 532 (30,9)	0,209
TSH (mUI/L) †	1,53 (1,07–2,22)	0,27 (0,13–0,36)	1,52 (1,05–2,21)	<0,0001
Tiroxina livre (ng/dL) †	1,12 (0,98–1,22)	1,22 (1,10–1,40)	1,20 (1,10–1,30)	<0,0001
Proteína C-reativa (mg/L) †	1,38 (0,69–3,15)	1,36 (0,73–3,82)	1,38 (0,69–3,16)	0,476
TFG (mL/min/1,73m²) ‡*	84,3 (15,1)	86,6 (16,0)	84,3 (15,1)	0,133
Risco de DAC (%) ǁ†	5 (3–9)	6 (3–11)	5 (3–9)	0,241
IMT > percentil 75 ¶	1 941 (24,0)	29 (29,6)	1 970 (24,0)	0,196

Notas: † mediana e intervalo interquartil (IQR); *média (desvio-padrão); ǁ Risco absoluto em 10 anos de doença arterial coronariana (DAC) pelo escore de risco de Framingham; ‡Taxa de filtração glomerular pela equação da CKD-Epi; ¶ Percentil ajustado para sexo, idade e raça. DAC: doença arterial coronariana; HOMA-IR: *homeostasis model assessment of insulin resistance*; IMC: Índice de massa corporal; IMT: índice de espessura de médio-íntima carotídea média; TFG: taxa de filtração glomerular.

A **Tabela 9** mostra a comparação entre os grupos, que diferiram por frequência de tabagismo atual, raça negra e hipertensão, maior no grupo com hipertireoidismo subclínico.

Tabela 10. ***Odds ratio* e intervalos de confiança de 95% de valores de IMT carotídea média categorizados no percentil 75 dos sujeitos com hipertireoidismo subclínico em comparação com sujeitos eutireóideos**

	Modelo 1	Modelo 2	Modelo 3
	Eutireóideos e Hipertireoidismo subclínico (N=8 193)		
	IMT > percentil 75		
Hipertireoidismo subclínico	1,33 (0,86–2,06)	1,24 (0,79–1,95)	1,25 (0,80–1,96)
Eutireoidismo	1,0 (referência)	1,0 (referência)	1,0 (referência)

Notas: IMT: índice de espessura de médio-íntima carotídea média. Modelo 1– ajustado para sexo, idade e raça; Modelo 2– ajustado para variáveis no Modelo 1 mais hipertensão, dislipidemia, diabetes mellitus, tabagismo, e IMC, HDL-colesterol, triglicérides, proteína C-reativa, e taxa de filtração glomerular pela equação da CKD-Epi (todas estas últimas variáveis contínuas); Modelo 3– todas as incluídas no Modelo 2 mais HOMA-IR (variável contínua).

As **Tabelas 10** e **11** mostram as regressões logísticas e lineares, com IMT > percentil 75 ajustado e IMT contínuo, respectivamente, como variáveis dependentes, e hipertireoidismo subclínico como variável independente. Nem mesmo nos modelos brutos houve significância estatística. Não houve poder para estratificação da análise por sexo (dados não mostrados).

Tabela 11. Beta-coeficientes e intervalos de confiança de 95% de modelos lineares que avaliaram a associação entre IMT carotídea média (em mm) e hipertireoidismo subclínico versus sujeitos eutireóideos

	Bruto	Modelo 1	Modelo 2	Modelo 3
	IMT (mm), N= 8 193			
Hipertireoidismo subclínico	0,012 (-0,014–0,038)	0,0004 (-0,021–0,022)	-0,004 (-0,025–0,018)	-0,003 (-0,025–0,018)
P-valor	0,363	0,967	0,747	0,770
R^2	0,0001	0,275	0,324	0,325

Notas: Modelo 1– ajustado para sexo, idade (taxa por 5 anos de incremento) e raça; Modelo 2– ajustado para variáveis no Modelo 1 mais hipertensão, dislipidemia, diabetes mellitus, tabagismo (categóricas), e IMC, HDL-colesterol, triglicérides, proteína C-reativa, e taxa de filtração glomerular pela equação da CKD-Epi (todas estas últimas variáveis contínuas); Modelo 3– todas as incluídas no Modelo 2 mais HOMA-IR (variável contínua).

5.4. Rigidez arterial

O fluxograma dos participantes do estudo e exclusões, para a análise de hipotireoidismo subclínico, são apresentados na **Figura 5**. Resumidamente, de todas os 15.105 participantes, foram excluídos 212 indivíduos que não tinham medição de VOP disponível no início do estudo, 1.442 com hipertireoidismo e hipotireoidismo clínicos ou hipertireoidismo subclínico.

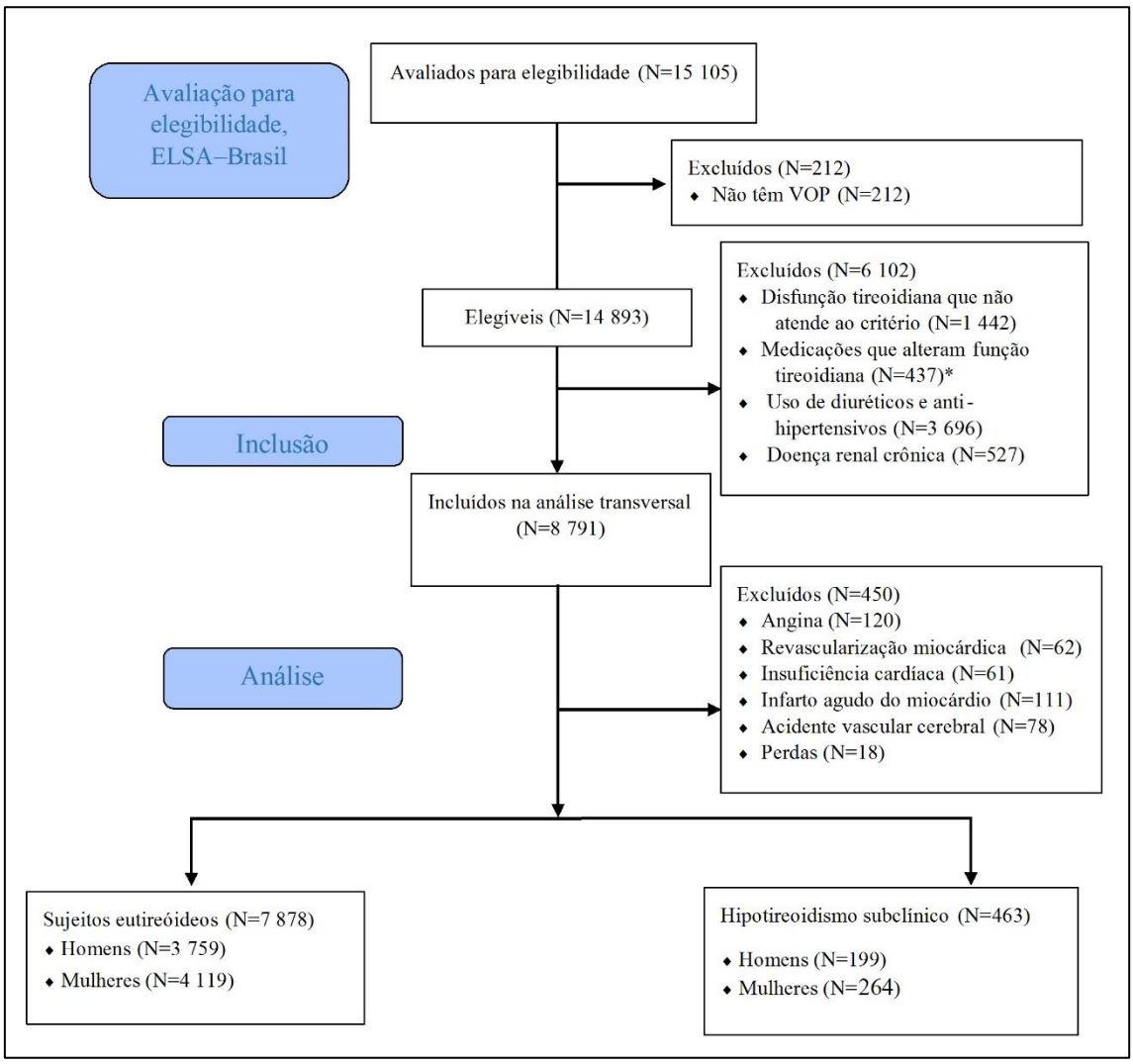

Figura 5. Fluxograma de critérios de seleção do estudo (VOP). Medicamentos (N=437): propranolol (N=220), furosemida (N=60), carbamazepina (N=47), carbonato de lítio (N=39), amiodarona (N=29), fenitoína (N=6), outros (N=22) e perdas (N=14).

Além disso, foram excluídos 437 por uso de medicamentos que alteram a função da tireóide; 3.696 usando diuréticos e anti-hipertensivos; e 527 com doença renal crônica. Por último, foram excluídos 450 sujeitos com história de doença cardiovascular prevalente e 18 com falta de dados no questionário sobre doença cardiovascular.

Tabela 12. Características gerais da amostra conforme diagnóstico de hipotireoidismo subclínico (VOP)

	Eutireoidismo N = 7 878	Hipotireoidismo subclínico N = 463	TOTAL N=8 341	*P*-valor
Idade (anos)†	50 (44–56)	52 (45–58)	50 (44–56)	<0,0001
Mulheres (%)	4 119 (52,3)	264 (57,0)	4 383 (52,5)	0,047
Raça/cor da pele (%)				
Branca	3 992 (51,2)	277 (60,3)	4 269 (51,7)	
Parda	2 299 (29,5)	125 (27,2)	2 424 (29,4)	<0,0001
Negra	1 235 (15,8)	42 (9,2)	1 277 (15,5)	
Outras**	266 (3,4)	15 (3,3)	281 (3,4)	
IMC* (kg/m^2)	26,6 (4,5)	27,0 (4,9)	26,6 (4,5)	0,040
PAS‡* (mm Hg)	125,2 (16,7)	125,3 (17,1)	125,2 (16,7)	0,872
Tabagismo (%)				
Nunca	4 621 (58,7)	271 (58,5)	4 892 (58,7)	0,051
Pregresso	2 220 (28,2)	147 (31,7)	2 267 (28,4)	
Atual	1 037 (13,2)	45 (9,7)	1 082 (13,0)	
Hipertensão (%)	2 136 (27,1)	128 (27,6)	2 264 (27,1)	0,804
Diabetes mellitus (%)	1 262 (16,0)	63 (13,6)	1 325 (15,9)	0,167
Dislipidemia (%)	4 281 (54,3)	244 (52,7)	4 525 (54,3)	0,491
Colesterol total (mg/dL) *	214,8 (41,2)	217,6 (42,2)	215,0 (41,3)	0,161
HDL-colesterol (mg/dL) *	56,7 (14,5)	57,8 (14,3)	56,8 (14,5)	0,136
LDL-colesterol (mg/dL) *	131,7 (34,6)	132,6 (35,3)	131,8 (34,6)	0,620
Triglicérides (mg/dL) †	112 (80–163)	114 (81–174)	112 (80–163)	0,111
TFG (mL/min/1,73m²)	85,8 (13,5)	83,0 (13,0)	85,7 (13,5)	<0,0001
TSH (mUI/L) †	1,48 (1,03–2,17)	5,00 (4,42–6,41)	1,55 (1,06–2,33)	<0,0001
Tiroxina livre (ng/dL) †	1,10 (0,91–1,21)	1,10 (1,00–1,20)	1,10 (1,00–1,20)	0,951
Proteína C-reativa (mg/L) †	1,36 (0,67–3,08)	1,50 (0,84–3,46)	1,36 (0,68–3,10)	0,009
Risco de DAC (%)†‖	5 (2–9)	5 (3–9)	5 (2–9)	0,581
VOP > percentil 75 (%)	1 957 (24,8)	123 (26,6)	2 080 (24,9)	0,405
VOP (m/s)*	9,12 (1,74)	9,15 (1,73)	9,12 (1,74)	0,672

Continua

Notas: † mediana e intervalo interquartil (IQR); * Média (desvio-padrão); ‡ Medidas de pressão arterial foram realizadas antes da avaliação da VOP; ** Outros referem-se à asiática e à indígena; ǁ Risco absoluto em 10 anos de doença arterial coronariana (DAC) pelo escore de risco de Framingham. DAC: doença arterial coronariana; VOP: velocidade de onda de pulso carotídeo-femoral; TFG: taxa de filtração glomerular pela equação da *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-Epi).

Conclusão

Após exclusões, foram incluídos 8.341 pacientes, 7.878 (94,4%) eutireóideos e 463 (5,6%) com hipotireoidismo subclínico. A mediana de idade foi de 50 anos (IQR=44–56 anos); e 4.383 (52,5%) eram mulheres. Apenas 87 (1,0%) e 27 (0,35%) sujeitos apresentaram TSH ≥7,0 mUI/L e ≥10 mIU/L, respectivamente, e apenas 471 (5,6%) apresentaram cf-VOP acima de 12,0 m/s.

A **Tabela 12** mostra as diferenças entre sujeitos eutireóideos e aqueles com hipotireoidismo subclínico. As diferenças foram significantes para idade, frequência de sexo feminino e raça branca, IMC, e proteína C-reativa, todos eles mais elevados no grupo com hipotireoidismo subclínico e taxa de filtração glomerular, menor no grupo com disfunção tireoidiana.

A **Tabela 13** apresenta modelos de regressão linear, que incluíram cf-VOP como variável dependente. Todos os modelos ajustados não mostram associação entre cf-VOP e hipotireoidismo subclínico, incluindo o totalmente ajustado: β = -0,039 (IC 95%= -0,170–0,092), *P*=0,562.

Tabela 13. Beta-coeficientes e intervalos de confiança de 95% de modelos lineares que avaliaram associação entre velocidade de onda de pulso (VOP) e hipotireoidismo subclínico versus indivíduos eutireóideos

	Bruto	Modelo 1	Modelo 2
VOP (N=8 341)			
Hipotireoidismo subclínico	0,035 (-0,128–0,198)	-0,053 (-0,185–0,080)	-0,039 (-0,170–0,092)
P-valor	0,672	0,436	0,562
Análise de sensibilidade incluindo doença renal crônica: VOP (N=8 810)			
Hipotireoidismo subclínico	0,137 (-0,024–0,298)	-0,006 (-0,135–0,122)	-0,003 (-0,131–0,125)
P-valor	0,096	0,922	0,961
TSH ≥ 7,0 mUI/L	0,453 (0,096–0,811)	0,069 (-0,216–0,354)	0,097 (-0,184–0,378)
P-valor	0,013	0,636	0,500

Notas: Modelo 1 – ajustado para idade, sexo, raça/cor da pele e pressão arterial sistólica antes da medida de VOP; Modelo 2 – variáveis do Modelo 1, além de IMC, tabagismo, diabetes mellitus, hipertensão, HDL-colesterol, triglicérides, LDL-colesterol, taxa de filtração glomerular pela equação da *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-Epi) e proteína C-reativa.

A **Tabela 14** mostra os resultados dos modelos de regressão logística, com resultados consistentes com os modelos lineares.

Tabela 14. *Odds ratio* e intervalos de confiança de 95% da associação entre velocidade da onda de pulso (VOP) acima do percentil 75 e 12 m/s, e hipotireoidismo subclínico, em relação a indivíduos eutireóideos

	Bruto	Modelo 1	Modelo 2
Todos (N=8 341)			
VOP > percentil 75 (>9,9 m/s)			
Hipotireoidismo subclínico	1,05 (0,84–1,31)	0,90 (0,70–1,17)	0,94 (0,72–1,22)
Eutireoidismo	1,0 (referência)	1,0 (referência)	1,0 (referência)
Análise de sensibilidade incluindo sujeitos com doença renal crônica (N=8 810)			
VOP > percentil 75 (>9,9 m/s)			
Hipotireoidismo subclínico	1,10 (0,89–1,35)	0,96 (0,75–1,23)	1,00 (0,77–1,29)
Eutireoidismo	1,0 (referência)	1,0 (referência)	1,0 (referência)
VOP > 12 m/s			
TSH ≥ 7,0 mUI/L	2,20 (1,22–3,97)	1,93 (0,96–3,90)	2,04 (0,99–4,18)
TSH < 7,0 mUI/L	1,0 (referência)	1,0 (referência)	1,0 (referência)

Continua

Notas: Modelo 1 – ajustado para idade, sexo, raça/cor da pele e pressão arterial sistólica antes da medida de VOP; Modelo 2 – variáveis do Modelo 1, além de IMC, tabagismo, diabetes mellitus, hipertensão, HDL-colesterol, triglicérides, LDL-colesterol, taxa de filtração glomerular pela equação da *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-Epi) e proteína C-reativa.

Conclusão

As **Tabelas 13** e **14** mostram também análises de sensibilidade, com a inclusão de indivíduos com e sem doença renal crônica. Mesmo considerando participantes com doença renal crônica na análise, a associação entre hipotireoidismo subclínico e cf-VOP acima do percentil 75 permaneceu não significativa nos modelos lineares (β= -0,003; IC 95%= -0,131–0,125) e nos modelos logísticos (OR=1,00, IC 95%=0,77–1,29), respectivamente. A associação não foi detectada mesmo após elevar o ponto de corte para diagnóstico do hipotireoidismo subclínico para TSH ≥ 7,0 mUI/L (em comparação com 4,0 mUI/L utilizado na análise primária) e cf-VOP para >12 m/s (em vez do 75 percentil, tal como na análise principal).

Tabela 15. Beta-coeficientes e intervalos de confiança de 95% da associação entre velocidade de onda de pulso (VOP) e hipotireoidismo subclínico versus indivíduos eutireóideos, após exclusão de uso de estatinas e ácido acetilsalicílico

	Bruto	**Modelo 1**	**Modelo 2**
	VOP (N=7 484)		
Hipotireoidismo subclínico	0,081 (-0,088–0,250)	-0,021 (-0,158–0,117)	-0,011 (-0,148–0,126)
P-valor	0,346	0,767	0,876
Análise de sensibilidade incluindo doença renal crônica: VOP (N=7 835)			
Hipotireoidismo subclínico	0,154 (-0,013–0,321)	0,005 (-0,129–0,140)	0,008 (-0,125–0,142)
P-valor	0,071	0,938	0,901
TSH ≥ 7,0 mUI/L	0,415 (0,053–0,776)	0,030 (-0,260–0,320)	0,052 (-0,234–0,339)
P-valor	0,024	0,838	0,721

Continua

Notas: Modelo 1 – ajustado para idade, sexo, raça/cor da pele e pressão arterial sistólica antes da medida de VOP; Modelo 2 – variáveis do Modelo 1, além de IMC, tabagismo, diabetes mellitus, hipertensão, HDL-colesterol, triglicérides, LDL-colesterol, taxa de filtração glomerular pela equação da *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-Epi) e proteína C-reativa. VOP: velocidade de onda de pulso carotídeo-femoral.

Conclusão

A análise também foi restringida aos participantes que não usam estatinas e/ou ácido acetilsalicílico (AAS) em modelos lineares e logísticos, respectivamente, mas os resultados não mudaram significativamente (**Tabelas 15 e 16**).

Tabela 16. ***Odds ratio*** **e intervalos de confiança de 95% da associação entre velocidade da onda de pulso (VOP) acima do percentil 75 e 12 m/s, e hipotireoidismo subclínico, em relação a indivíduos eutireóideos, após exclusão de uso de estatinas e ácido acetilsalicílico**

	Bruto	Modelo 1	Modelo 2
Todos (N=7 484)			
VOP > percentil 75 (>9,9 m/s)			
Hipotireoidismo subclínico	1,14 (0,91–1,43)	0,99 (0,75–1,29)	1,01 (0,77–1,33)
Eutireoidismo	1,0 (referência)	1,0 (referência)	1,0 (referência)
Análise de sensibilidade incluindo doença renal crônica (N=7 835)			
VOP > percentil 75 (>9,9 m/s)			
Hipotireoidismo subclínico	1,25 (1,02–1,55)	1,05 (0,82–1,35)	1,07 (0,83–1,38)
Eutireoidismo	1,0 (referência)	1,0 (referência)	1,0 (referência)
VOP > 12 m/s			
TSH ≥ 7,0 mUI/L	1,23 (0,84–1,79)	0,98 (0,64–1,52)	0,98 (0,63–1,53)
TSH < 7,0 mUI/L	1,0 (referência)	1,0 (referência)	1,0 (referência)

Notas: Modelo 1 – ajustado para idade, sexo, raça/cor da pele e pressão arterial sistólica antes da medida de VOP; Modelo 2 – variáveis do Modelo 1, além de IMC, tabagismo, diabetes mellitus, hipertensão, HDL-colesterol, triglicérides, LDL-colesterol, taxa de filtração glomerular pela equação da *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-Epi) e proteína C-reativa. VOP: velocidade de onda de pulso carotídeo-femoral.

Um ajuste adicional nas regressões lineares e logísticas para a atividade física e para o sódio urinário não alterou materialmente os resultados **(Tabelas 17 e 18)**.

Tabela 17. Beta-coeficientes e intervalos de confiança de 95% de modelos lineares que avaliaram associação entre velocidade de onda de pulso (VOP) e hipotireoidismo subclínico versus indivíduos eutireóideos, após ajustes adicionais para atividade física e sódio urinário

	Bruto	Modelo 1	Modelo 2
		VOP (N=8 341)	
Hipotireoidismo subclínico	0,035 (-0,128–0,198)	-0,053 (-0,185–0,080)	0,001 (-0,151–0,152)
P-valor	0,672	0,436	0,994
		Análise de sensibilidade incluindo doença renal crônica: VOP (N=8 810)	
Hipotireoidismo subclínico	0,137 (-0,024–0,298)	-0,006 (-0,135–0,122)	0,061 (-0,088–0,209)
P-valor	0,096	0,922	0,423
TSH ≥ 7,0 mUI/L	0,453 (0,096–0,811)	0,069 (-0,216–0,354)	0,260 (-0,068–0,588)
P-valor	0,013	0,636	0,120

Notas: Modelo 1 – ajustado para idade, sexo, raça/cor da pele e pressão arterial sistólica antes da medida de VOP; Modelo 2 – variáveis do Modelo 1, além de IMC, tabagismo, diabetes mellitus, hipertensão, HDL-colesterol, triglicérides, LDL-colesterol, taxa de filtração glomerular pela equação da *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-Epi), proteína C-reativa, atividade física e sódio urinário de 12 horas em gramas. VOP: velocidade de onda de pulso carotídeo-femoral.

Tabela 18. ***Odds ratio*** **e intervalos de confiança de 95% da associação entre velocidade da onda de pulso (VOP) acima do percentil 75 e 12m/s, e hipotireoidismo subclínico, em relação a indivíduos eutireóideos, após ajustes adicionais para atividade física e sódio urinário**

	Bruto	Modelo 1	Modelo 2
Todos (N=8 341)			
VOP > percentil 75 (>9,9 m/s)			
Hipotireoidismo subclínico	1,05 (0,84–1,31)	0,90 (0,70–1,17)	0,99 (0,76–1,29)
Eutireoidismo	1,0 (referência)	1,0 (referência)	1,0 (referência)
Análise de sensibilidade incluindo doença renal crônica (N=8 810)			
VOP > percentil 75 (>9,9 m/s)			
Hipotireoidismo subclínico	1,10 (0,89–1,35)	0,96 (0,75–1,23)	1,06 (0,82–1,38)
Eutireoidismo	1,0 (referência)	1,0 (referência)	1,0 (referência)
VOP > 12 m/s			
TSH ≥ 7,0 mUI/L	2,20 (1,22–3,97)	1,93 (0,96–3,90)	1,25 (0,74–2,11)
TSH < 7,0 mUI/L	1,0 (referência)	1,0 (referência)	1,0 (referência)

Notas: Modelo 1 – ajustado para idade, sexo, raça/cor da pele e pressão arterial sistólica antes da medida de VOP; Modelo 2 – variáveis do Modelo 1, além de IMC, tabagismo, diabetes mellitus, hipertensão, HDL-colesterol, triglicérides, LDL-colesterol, taxa de filtração glomerular pela equação da *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-Epi), proteína C-reativa, atividade física e sódio urinário de 12 horas em gramas. VOP: velocidade de onda de pulso carotídeo-femoral.

Uma análise adicional sobre hipertireoidismo subclínico foi feita, a partir de 14.983 sujeitos com leitura de cf-VOP na linha de base do estudo, após aplicar os mesmos critérios de exclusão descritos para este estudo. Portanto, foram excluídos da análise 624 sujeitos com doença cardiovascular prevalente, 3.318 usuários de diuréticos e anti-hipertensivos, 709 sujeitos com doença renal crônica e 409 sujeitos que usaram medicações que alteram a função tireoidiana.

Foram incluídos em uma nova análise 112 sujeitos com hipertireoidismo subclínico e 7.878 eutireóideos. A população tinha mediana de idade de 50 anos (IQR=44–56) e 4.191 (52,5%) mulheres. A **Tabela 19** mostra a análise por grupos, que diferiram pela frequência de mulheres e raça negra, maior no grupo com hipertireoidismo subclínico.

Tabela 19. Características gerais da amostra conforme diagnóstico de hipertireoidismo subclínico (VOP)

	Eutireoidismo	Hipertireoidismo subclínico	TOTAL	*P*-valor
	N = 7 878	N = 112	N=7 790	
Idade (anos)†	50 (44–56)	51 (44–57)	50 (44–56)	0,388
Mulheres (%)	4 119 (52,3)	72 (64,3)	4 191 (52,5)	0,012
Raça/cor da pele (%)				
Branca	3 992 (51,2)	42 (38,2)	4 034 (51,1)	
Parda	2 299 (29,5)	34 (30,9)	2 333 (29,5)	0,006
Negra	1 235 (15,8)	26 (23,6)	1 261 (16,0)	
Outras**	266 (3,4)	8 (7,3)	274 (3,5)	
IMC* (kg/m^2)	26,6 (4,5)	25,8 (3,9)	26,6 (4,5)	0,081
PAS‡* (mm Hg)	125,2 (16,7)	127,5 (17,6)	125,2 (16,7)	0,143
Tabagismo (%)				
Nunca	4 621 (58,7)	55 (49,1)	4 892 (58,7)	0,085
Pregresso	2 220 (28,2)	36 (32,1)	2 256 (28,2)	
Atual	1 037 (13,2)	21 (18,8)	1 058 (13,2)	
Hipertensão (%)	2 136 (27,1)	37 (33,0)	2 173 (27,2)	0,162
Diabetes mellitus (%)	1 262 (16,0)	18 (16,1)	1 280 (16,0)	0,989
Dislipidemia (%)	4 281 (54,3)	64 (57,1)	4 345 (54,4)	0,554
Colesterol total (mg/dL) *	214,8 (41,2)	214,0 (41,9)	214,8 (41,3)	0,844
HDL-colesterol (mg/dL) *	56,7 (14,5)	54,7 (13,2)	56,7 (14,5)	0,744
LDL-colesterol (mg/dL) *	131,7 (34,6)	132,4 (33,5)	131,7 (34,5)	0,839
Triglicérides (mg/dL) †	112 (80–163)	102 (77–158)	112 (80–162)	0,153
TFG (mL/min/1,73m²)	85,8 (13,5)	88,6 (13,5)	85,9 (13,5)	0,034
TSH (mUI/L) †	1,48 (1,03–2,17)	0,28 (0,18–0,34)	1,47 (1,02–2,16)	<0,0001
Tiroxina livre (ng/dL) †	1,10 (0,91–1,21)	1,22 (1,10–1,40)	1,20 (1,09–1,36)	<0,0001
Proteína C-reativa (mg/L) †	1,36 (0,67–3,08)	1,18 (0,59–2,67)	1,35 (0,67–3,07)	0,272
Risco de DAC (%)†‖	5 (2–9)	5 (3–9)	5 (2–9)	0,189
VOP > percentil 75 (%)	1 957 (24,8)	29 (25,9)	1 986 (24,9)	0,798
VOP (m/s)*	9,12 (1,74)	9,28 (1,79)	9,11 (1,74)	0,299

Notas: † mediana e intervalo interquartil (IQR); * Média (desvio-padrão); ‡ Medidas de pressão arterial realizadas antes da avaliação da VOP;**Outros referem-se à asiática e à indígena. ‖ risco absoluto em 10 anos de doença arterial coronariana pelo escore de Framingham. DAC: doença arterial coronariana; VOP: velocidade da onda de pulso carotídeo-femoral; TFG: taxa de filtração glomerular pela equação da *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*.

As **Tabelas 20** e **21** mostram os modelos lineares e logísticos, respectivamente, da associação entre cf-VOP e hipertireoidismo subclínico.

Tabela 20. Beta-coeficientes e intervalos de confiança de 95% de modelos lineares que avaliaram associação entre velocidade de onda de pulso (VOP) e hipertireoidismo subclínico versus indivíduos eutireóideos

	Bruto	Modelo 1	Modelo 2
VOP (N=7 790)			
Hipertireoidismo subclínico	0,172 (-0,153–0,497)	0,076 (-0,185–0,338)	0,073 (-0,187–0,333)
P-valor	0,299	0,568	0,582
Análise de sensibilidade incluindo doença renal crônica: VOP (N=8 418)			
Hipertireoidismo subclínico	0,285 (-0,041–0,611)	0,135 (-0,123–0,393)	0,133 (-0,123–0,389)
P-valor	0,087	0,306	0,310

Notas: Modelo 1 – ajustado para idade, sexo, raça/cor da pele e pressão arterial sistólica antes da medida de VOP; Modelo 2 – variáveis do Modelo 1, além de IMC, tabagismo, diabetes mellitus, hipertensão, HDL-colesterol, triglicérides, LDL-colesterol, taxa de filtração glomerular pela equação da *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-Epi) e proteína C-reativa. VOP: velocidade de onda de pulso carotídeo-femoral.

A exemplo da análise anterior, nenhuma associação foi encontrada, mesmo após a análise de sensibilidade com a inclusão de sujeitos com doença renal crônica e elevação de ponto de corte da cf-VOP para 12 m/s na regressão logística, em vez do ponto de corte no percentil 75.

Tabela 21. *Odds ratio* e intervalos de confiança de 95% da associação entre velocidade da onda de pulso (VOP) acima do percentil 75 e 12 m/s, e hipertireoidismo subclínico, em relação a indivíduos eutireóideos

	Bruto	Modelo 1	Modelo 2
Todos (N=7 790)			
VOP > percentil 75 (> 9,9 m/s)			
Hipertireoidismo subclínico	1,06 (0,69–1,62)	0,95 (0,57–1,59)	0,93 (0,55–1,57)
Eutireoidismo	1,0 (referência)	1,0 (referência)	1,0 (referência)
Análise de sensibilidade incluindo sujeitos com doença renal crônica (N=8 418)			
VOP > percentil 75 (> 9,9 m/s)			
Hipertireoidismo subclínico	1,12 (0,75–1,68)	0,98 (0,59–1,60)	0,96 (0,58–1,59)
Eutireoidismo	1,0 (referência)	1,0 (referência)	1,0 (referência)
VOP > 12 m/s			
Hipertireoidismo subclínico	1,48 (0,79–2,77)	1,09 (0,51–2,37)	1,09 (0,50–2,41)
Eutireoidismo	1,0 (referência)	1,0 (referência)	1,0 (referência)

Notas: Modelo 1 – ajustado para idade, sexo, raça/cor da pele e pressão arterial sistólica antes da medida de VOP; Modelo 2 – variáveis do Modelo 1, além de IMC, tabagismo, diabetes mellitus, hipertensão, HDL-colesterol, triglicérides, LDL-colesterol, taxa de filtração glomerular pela equação da *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-Epi) e proteína C-reativa. VOP: velocidade de onda de pulso carotídeo-femoral.

6. Discussão

6.1. Calcificação arterial coronariana

Encontramos uma associação entre níveis baixos de TSH e CAC em uma população de indivíduos eutireóideos e com disfunção tireoidiana subclínica. A análise foi restrita aos indivíduos que fizeram o exame de tomografia computadorizada não contrastada de coronárias, no Centro de São Paulo do ELSA-Brasil. Após restringir a análise aos participantes eutireóideos, os resultados não se alteraram. Indivíduos com TSH dentro da faixa de hipertireoidismo subclínico e valores “normal-baixos” incluídos no primeiro quintil apresentaram maiores razões de chances para associação com CAC usando o terceiro quintil de TSH como referência. No entanto, os valores mais elevados de TSH, incluídos no quinto quintil, não se associaram com CAC> 100, em comparação com o terceiro quintil de TSH, de forma que a relação entre CAC e TSH não se caracterizou por uma curva quadrática ou em forma de U.

Alguns trabalhos anteriores encontraram resultados indicando uma possível relação inversa entre níveis de TSH e CAC. Um grande estudo sul-coreano transversal com 41.403 indivíduos mostrou uma associação inversa entre TSH e CAC> 0 em uma análise dividida em quartis, usando o primeiro quartil de TSH como referência[101]. Este estudo incluiu apenas indivíduos eutireóideos analisados por quartis de TSH, T4L e T3L. Embora o estudo sul-coreano tenha, à semelhança desta análise, encontrado associação entre os níveis mais baixos de TSH e CAC em uma população eutireoidiana, há diferenças marcantes entre o presente estudo e o trabalho de Zhang *et al.,* no qual foram incluídos predominantemente homens (83,2% versus 47,9%, nesta

amostra), mais jovens do que nesta amostra (média de 41,2 anos versus 50,4 anos neste presente estudo), com uma maior frequência de fumantes (27,6% versus 16,1% neste estudo) e uma menor frequência de hipertensão (16,7% versus 28,3%) e diabetes mellitus (5,3% versus 18,6%)[101]. Além disso, a frequência de CAC = 0 no estudo coreano é maior do que nesta análise (86,9% em relação a 72,9% desta amostra), já que a maioria dos sujeitos do estudo de Zhang *et al.* foi selecionada a partir de exames clínicos[101]. Finalmente, a diferença mais importante é que, em nosso estudo, utilizamos o terceiro quintil como referência, em comparação com o estudo sul-coreano que usou o primeiro quartil.

Outro estudo sul-coreano com uma amostra de 1.849 indivíduos também encontrou uma associação inversa entre T4L e CAC> 100: OR=0,06 (IC 95%=0,01–0,74), *P*=0,028[125]. No entanto, não houve associação entre TSH e CAC neste estudo. Em ambos os trabalhos sul-coreanos, análises foram restritas aos participantes eutireóideos[125]. Infelizmente, neste presente estudo, os valores de T4L só estão disponíveis apenas quando os níveis de TSH estão abaixo ou acima da faixa normal. Portanto, não foi possível analisar a relação entre T4L ou T3L e CAC.

Também consistentes com os resultados deste trabalho, outras análises transversais não encontraram uma associação entre hipotireoidismo subclínico e CAC, embora a estratificação da amostra tenha permitido encontrar associação em subgrupos específicos[126,127]. Posadas-Romero *et al.* só encontrou uma associação entre hipotireoidismo subclínico e CAC> 0 em participantes quando a análise foi restrita apenas a participantes com a concomitância de disfunção tireoidiana e esteatose hepática em uma análise transversal no México[126].

Da mesma forma, um estudo transversal brasileiro que incluiu 222 pacientes ambulatoriais em um serviço especializado, 103 dos quais tinham hipotireoidismo subclínico, também não mostrou associação entre CAC> 100 e a disfunção tireodiana em comparação com sujeitos eutireodianos[127]. No entanto, uma análise de subgrupo encontrou uma forte associação positiva entre CAC >100 e hipotireoidismo subclínico em homens com idade superior a 55 anos ou com risco de doença arterial coronariana de Framingham maior ou igual a 10% em 10 anos[127].

De forma semelhante, uma análise retrospectiva de exames ambulatoriais da Coreia do Sul não encontrou uma associação entre CAC> 100 e hipotireoidismo subclínico em uma amostra de maioria masculina com características semelhantes ao estudo de Zhang *et al*[103]. Nesta análise, Park *et al.* não encontrou diferenças nos fatores de risco cardiovasculares tradicionais em participantes eutireóideos e com hipotireoidismo subclínico, exceto por sexo e idade[103]. É importante notar que, em nosso estudo, a análise também foi restrita aos participantes com função tireoidiana normal, e os resultados não se alteraram.

Alguns fatos apoiam a ideia de que nossos resultados são robustos. Primeiro, os resultados desta análise, que incluiu uma população com hipertireoidismo e hipotireoidismo subclínicos, e demonstrou uma associação entre o primeiro quintil de TSH e CAC >100, concordam, em sua essência, com a análise prévia de Zhang *et al*., apesar de diferenças metodológicas e populacionais[101]. Em segundo lugar, duas metanálises demonstraram associação entre hipertireoidismo e hipotireoidismo subclínicos e eventos coronarianos especialmente em indivíduos com níveis de TSH abaixo de 0,1

mUI/L e acima de 10 mUI/L[71,72], ao passo que em nossa análise a disfunção tireodiana no extremo de hipotireoidismo subclínico era leve e a mediana de TSH era próxima da normalidade, embora estas metanálises não tenham avaliado CAC. Em terceiro lugar, nossos resultados permaneceram positivos após o ajuste multivariado para fatores de risco não-modificáveis e modificáveis, demográficos e cardiovasculares, e mesmo após a restrição da análise aos sujeitos eutireóideos. Em quarto lugar, as evidências da associação entre hipotireoidismo e hipertireoidismo subclínicos e outras medidas de aterosclerose subclínica, como o índice de espessura de médio-íntima carótidea (IMT)[102,106] ou rigidez arterial[104] foram encontradas por alguns trabalhos, sugerindo que a relação entre essas medidas e o TSH obedeça a uma curva quadrática. Embora análises que avaliaram IMT tenham encontrado uma associação independente entre hipotireoidismo subclínico e IMT aumentado, incluindo dados do ELSA-Brasil anteriormente publicados[128], estudos avaliando CAC e hipotireoidismo subclínico apresentaram resultados conflitantes[101,103,125-127].

Finalmente, evidências fisiopatológicas demonstram a ligação entre os níveis de TSH e o metabolismo ósseo de forma independente de hormônios tireoidianos (T4L e T3L), agindo tanto na reabsorção óssea osteoclástica quanto na formação óssea osteoblástica. O hipertireoidismo está associado ao aumento da remodelação óssea[129], enquanto o hipotireoidismo está associado a uma remodelação óssea a uma taxa mais baixa[130]. Um novo grupo de moléculas da mesma família do fator de necrose tumoral (TNF-α), RANK (receptor ativador do factor nuclear B), ligante de RANK (RANKL) e osteoprotegerina (OPG), pode estar envolvido na regulação da calcificação vascular, assim como da óssea. Hofbauer *et al*.[131], em 2002, descobriu a expressão de RANKL e de OPG em

folículos tireoidianos. Hofbauer *et al.* e estudos na última década sugerem que alterações na função da tireóide, incluindo doenças autoimunes, tais como a tireoidite de Hashimoto[132], podem ter alguma influência sobre os níveis de RANKL e OPG[133,134]. Portanto, é possível considerar uma ligação plausível entre a função da tireóide e a calcificação vascular, embora o mecanismo exato ainda não esteja claro. Podemos especular que os níveis baixos de TSH podem resultar na deposição de cálcio nos vasos arteriais. Se esta deposição estaria associada ou não a eventos cardiovasculares futuros é um assunto para análises prospectivas.

6.2. Doença arterial coronariana

Esta análise, restrita apenas aos sujeitos que fizeram angiotomografia no Centro de São Paulo do ELSA-Brasil, demonstrou que níveis “normal-baixos” de TSH associaram-se com maiores chances de CAC acima de zero e DAC, usando o terceiro quintil de TSH como referência. A população estudada incluiu tanto sujeitos eutireóideos quanto aqueles com hipotireoidismo subclínico. No entanto, os valores mais elevados de TSH, incluídos no quinto quintil, não se associaram com CAC> 0 ou presença de DAC, detectada por exame de angiotomografia, em comparação com o terceiro quintil de TSH. Dessa forma, a presença de CAC ou de DAC versus níveis de TSH não resultou, assim como na análise anterior de CAC, em uma curva em forma de U. Digno de nota, o grau de disfunção da tireóide foi leve entre os indivíduos com hipotireoidismo

subclínico, o que pode explicar os resultados significativos apenas entre os indivíduos com função “normal-baixa” da tireóide, isto é, aqueles com TSH situado próximo ao limite inferior de normalidade. A restrição da análise somente aos participantes eutireóideos alterou os resultados após o ajuste para fatores de risco cardiovasculares, provavelmente em decorrência da perda de poder estatístico.

A angiotomografia resultou em pouco incremento diagnóstico da aterosclerose em relação à tomografia não contrastada, o que significa que, em nossa população, é pequena a proporção de placas não-calcificadas ou mistas. Neste estudo, encontrou-se pouca proporção de doença arterial coronariana avançada ou grave e nenhuma relação entre TSH e extensão de doença aterosclerótica coronariana, medida pelos escores SSS e SIS. A frequência e medidas de fatores de risco não-modificáveis e modificáveis cardiovasculares, assim como o risco absoluto de DAC em 10 anos foram muito semelhantes entre os quintis de TSH.

Separadamente, os dados de duas grandes metanálises mostraram uma relação dose-resposta clara em forma de U entre eventos coronarianos e mortalidade cardiovascular, e os níveis de TSH em indivíduos com hipertireoidismo e hipotireoidismo subclínicos, em comparação com indivíduos eutireóideos[71,72]. O baixo número de eventos cardiovasculares entre sujeitos com doenças tireoidianas subclínicas, mesmo após longos períodos de seguimento em coortes prospectivas, limita conclusões sobre a relação entre disfunção tireoidiana e morbimortalidade cardiovascular[71,72].

O maior estudo até hoje publicado com dados sobre DAC detectada por angiotomografia, incluindo indivíduos eutireóideos e com hipotireoidismo

subclínico, é uma análise retrospectiva de 2.404 pacientes ambulatoriais em clínicas de *checkup,* dos quais 97% eram homens e 49 tinham disfunção tireoidiana, na Coreia do Sul[103]. Contrastando com os nossos resultados, Park *et al.* encontraram uma associação entre presença de DAC e hipotireoidismo subclínico (OR ajustado=2,13, IC 95%=1,05– 4,03), mas nenhuma associação com CAC>100[103]. Apesar das diferenças de análise, o estudo sul-coreano não encontrou associação entre CAC e hipotireoidismo subclínico, de forma semelhante aos nossos resultados. Dessa forma, Park *et al.* sugere que a angiotomografia permite demonstrar uma maior frequência de placas coronarianas não calcificadas e/ou mistas entre indivíduos com hipotireoidismo subclínico em comparação com os eutireóideos, em uma população selecionada com maior freqüência de homens, maior risco absoluto de doença arterial coronariana em 10 anos e níveis de TSH mais elevados, em comparação com este presente estudo[103]. Apesar destas diferenças, a nossa população apresentou uma proporção mais elevada de placas calcificadas e relativamente menor frequência de placas não-calcificadas ou mistas. Contrastando com nossos resultados, uma análise transversal menor, com 100 indivíduos consecutivos, 90 eutireóideos, 6 com hipertireoidismo subclínico e 4 com hipotireoidismo subclínico, dos quais 59% eram homens, com média de idade de 63,7 anos, demonstrou uma relação inversa entre os níveis de T3 e gravidade da DAC[135]. Entretanto, nosso estudo não incluiu dosagem de T3 em nossa amostra.

Esta presente análise apresenta grande proporção de sujeitos com placa calcificada em relação às demais. Semelhante aos nossos resultados, alguns estudos não encontraram uma associação entre o hipotireoidismo subclínico e

placa aterosclerótica coronariana calcificada, porém a análise estratificada permitiu identificar alguns subgrupos de maior risco, conforme descrito anteriormente. Posadas-Romero *et al.*[126] demonstrou razão de chances aumentada no subgrupo com hipotireoidismo subclínico e com esteatose hepática e Silva *et al.*[127], entre homens acima de 55 anos ou com risco em 10 anos de doença arterial coronariana intermediário ou alto pelo escore de Framingham. Curiosamente, algumas análises tranversais anteriores encontraram resultados que indicam uma possível associação inversa entre TSH, hormônios da tireóide e placa aterosclerótica calcificada. Zhang *et al.* mostrou uma associação inversa dos quartis de TSH com CAC> 0, em uma análise transversal que incluiu apenas indivíduos eutireóideos analisados por quartis de TSH, T4L e T3L[101]. Outro estudo sul-coreano com uma amostra de 1.849 indivíduos encontrou uma associação inversa entre T4L e CAC> 100, mas não TSH, em uma regressão multivariada linear que incluiu valores log-transformados de CAC+1 como variável dependente[125]. Em ambos os trabalhos sul-coreanos, entretanto, as análises foram restritas aos participantes eutireóideos.

Os resultados desta análise são apoiados por algumas evidências. A associação entre níveis “normal-baixos” de TSH e CAC> 0 está de acordo com estudos anteriores, em diferentes populações[101,125]. Trabalhos com outras medições, tais como índice de espessura de médio-íntima carotídea (IMT) e velocidade de onda de pulso (VOP), demostraram a relação entre níveis baixos de TSH e esclerose vascular ou aterosclerose, e sugerem uma possível curva em forma de U entre doença cardiovascular[102,104,106] e TSH, concordando com metanálises que avaliaram eventos e mortalidade cardiovasculares[71,72].

Além disso, algumas evidências clínicas e fisiopatológicas ligam TSH, calcificação vascular e metabolismo ósseo, independentemente de hormônios da tireóide, agindo tanto na reabsorção osteoclástica óssea quanto na formação óssea osteoblástica, além de ser reportado com um gatilho para a esclerose vascular[105,129-134]. Portanto, nossos resultados, evidências experimentais e ensaios clínicos provenientes de outras análises sugerem que níveis baixos de TSH, mesmo na faixa normal, podem aumentar CAC e DAC em comparação com indivíduos com níveis normais de TSH. No entanto, apenas uma análise prospectiva do ELSA-Brasil poderá responder se estes indivíduos com níveis "normal-baixos" de TSH e com presença de qualquer grau de DAC terão ou não maior risco de desenvolver eventos coronarianos.

6.3. Índice de espessura de médio-íntima

Nesta análise, a qual incluiu todos os seis centros do ELSA-Brasil que seguiram um rígido protocolo de leitura centralizada de IMT, demonstramos que o hipotireoidismo subclínico, mas não o hipertireoidismo subclínico, está associado a valores mais elevados de IMT. A análise foi ajustada para outros fatores de risco cardiovasculares e outras variáveis classicamente associadas a essa medida substituta de aterosclerose. Embora de magnitude fraca, as associações mostradas tanto por modelos de regressão linear quanto logística são consistentes. Para nosso conhecimento, ELSA-Brasil é o maior estudo até

à data que avaliou a associação entre IMT e hipotireoidismo subclínico. Apesar disso, a análise não teve poder para estratificação para sexo.

De forma semelhante aos nossos resultados, uma metanálise de autoria de Gao *et al.* demonstrou uma associação consistente entre IMT e hipotireoidismo subclínico[102]. Nessa revisão[102] foram incluídos dados de sete estudos clínicos[136-141] e uma grande análise transversal[142], que considerou para diagnóstico de hipotireoidismo subclínico um ponto de corte de TSH que variou de 3,6 mUI/L a 5,5 mUI/L, níveis normais de T4L e ausência de uso de medicamentos que alteram a função tireoidiana, totalizando 3.602 sujeitos, 57,7% mulheres e 16,7% com disfunção tireoidiana. Hipotireoidismo subclínico associou-se na metanálise com maior pressão arterial sistólica, glicemia de jejum, colesterol total, triglicérides e LDL-colesterol[102]. Nessa metanálise, a associação foi positiva e ocorreu para todos os pontos de corte de TSH, mas foi especialmente forte em pacientes com TSH acima de 10 mUI/L[102]. Em nosso estudo, entretanto, o número de participantes com TSH acima deste ponto de corte foi pequena e não foi possível reproduzir esse resultado.

Dois outros grandes estudos transversais que não foram incluídos na metanálise não mostraram associação entre hipotireoidismo subclínico e IMT. O primeiro, Tromsø, um estudo populacional com 2.034 participantes com idade acima de 24 anos, 53% de mulheres, não encontrou relação significativa entre IMT e TSH[143]. Não houve associação significante também no estudo SardiNIA, um estudo populacional italiano que avaliou 5.815 indivíduos com idades entre 14 e 102 anos[144].

Em contraste com os dados dos trabalhos anteriores, o Estudo de Saúde da Pomerânia, uma análise tranversal alemã que avaliou 2.086 mulheres e

homens de meia-idade, encontrou uma relação inversa entre os níveis de TSH e IMT carotídea média. Os participantes com níveis de TSH inferiores a 0,03 mUI/L apresentaram valores de IMT mais elevados que aqueles com níveis mais altos de TSH[106]. Duas outras análises transversais chinesas recentes também encontraram uma relação entre hipertireoidismo subclínico e IMT[145,146]. Em nosso estudo, entretanto, a única associação que encontramos foi entre IMT e hipotireoidismo subclínico, mas nunca com hipertireoidismo subclínico, apesar de estes sujeitos apresentarem maior frequência de fatores de risco cardiovasculares modificáveis e não-modificáveis, em comparação com sujeitos eutireóideos, tais como raça negra, tabagismo e hipertensão arterial, todos eles também associados a IMT[145,146]. Nossos resultados, juntamente com os resultados de análises anteriores[102,106,142,144], sugerem uma fraca influência da função tireoidiana sobre o IMT. Conforme relatado anteriormente por outros autores, a evidência de associação entre o hipotireoidismo subclínico e IMT foi muito inconsistente ou inexistente em comparação com o efeito do sexo[142,144], envelhecimento[137,142-144] e fatores de risco cardiovasculares clássicos, tais como diabetes mellitus[142,144], hipertensão[136,139,142,144], obesidade[142,144], dislipidemia[137-139,142,144], HDL-colesterol baixo[139,142], hipertrigliceridemia[136,142,144] e tabagismo[142-144]. Alguns desses estudos que incluíram uma grande amostra não demonstraram associação entre IMT e hipotireoidismo subclínico, mesmo não tendo excluído indivíduos com doenças cardiovasculares prevalentes e mesmo incluindo sujeitos mais velhos em comparação com este presente estudo, o que poderia resultar em uma tendência de associação positiva[142,144]. Entretanto, muitos outros trabalhos menores tiveram falta de poder estatístico[136-141] devido

ao pequeno número de indivíduos com hipotireoidismo subclínico para detectar algum efeito sobre a aterosclerose subclínica aferida por IMT.

Um ponto para explicar nossos resultados positivos é a diferença notável de colesterol total e triglicérides em indivíduos com hipotireoidismo subclínico comparados com indivíduos eutiroideanos, embora a mediana de TSH daquele grupo estivesse próxima ao valor do ponto de corte para definição de hipotireoidismo subclínico em nossa amostra. Essas diferenças podem sugerir uma possível influência de altos níveis de lipídios como mediadores para valores aumentados de IMT na amostra. Além disso, alterações lipídicas significativas não foram encontradas nos sujeitos com hipertireoidismo subclínico, em comparação com sujeitos eutireóideos, para os quais os valores de IMT não diferiram daqueles com função tireoidiana normal. A influência do HOMA-IR sobre IMT também foi notável na nossa amostra. Um estudo prévio do ELSA-Brasil que avaliou 10.935 sujeitos não-diabéticos, eutireóideos ou com hipotireoidismo subclínico, mostrou que os indivíduos incluídos em quintis mais elevados de níveis de TSH apresentaram maior razão de chances para a associação com resistência à insulina, independentemente do sexo, e síndrome metabólica, positiva somente para o sexo masculino após estratificação[13]. Infelizmente, a metanálise de Gao *et al.* não incluiu nenhuma informação sobre a resistência à insulina para comparar com os nossos resultados[102].

6.4. Rigidez arterial

Nesta análise, a qual incluiu todos os seis centros do ELSA-Brasil, que centralizou o protocolo de leitura de cf-VOP, não se verificou associação tanto entre hipotireoidismo quanto hipertireoidismo subclínicos e valores aumentados de cf-VOP, após ajuste multivariado para fatores de risco cardiovasculares. Apesar desse resultado negativo, para o nosso conhecimento, o ELSA-Brasil é o maior estudo até à data que avaliou a associação entre cf-VOP e doenças tireoidianas subclínicas e, portanto, tinha alto poder para detectar uma associação, se houvesse.

Estudos anteriores avaliaram a associação, porém com resultados conflitantes. Um estudo transversal mostrou que a VOP aórtica ou central associou-se a medidas de VOP tornozelo-braquial em 40 indivíduos com hipotireoidismo subclínico, em comparação com 50 sujeitos eutireóideos pareados[147]. No mesmo centro, outro estudo transversal demonstrou níveis aumentados de VOP em 50 indivíduos com hipotireoidismo subclínico, em uma comparação com 50 sujeitos eutireóideos, porém sem ajustes para fatores de confusão[148].

Em contraste com estes resultados, um pequeno estudo polonês, que incluiu 15 indivíduos com hipotireoidismo subclínico e 41 com hipotireoidismo, 26 dos quais com insuficiência tireoidiana grave, definida como TSH acima de 70 mUI/L, não mostraram qualquer associação entre o hipotireoidismo subclínico e VOP tornozelo-braquial[149]. No entanto, eles mostraram uma forte associação de hipotireoidismo com rigidez arterial, sobretudo nos pontos de corte mais altos.

Em contraste, nesta presente análise, a disfunção tireoidiana entre os sujeitos com hipotireoidismo subclínico foi leve, caracterizada por uma mediana de TSH próxima aos valores de normalidade.

De forma semelhante, ensaios clínicos obtiveram resultados conflitantes. Um deles, realizado no Reino Unido, que incluiu uma amostra de 19 indivíduos com hipotireoidismo subclínico, em comparação com 10 sujeitos eutireóideos, demonstrou uma redução da VOP tornozelo-braquial associada com os níveis de TSH, mas não com os níveis de T4L, depois de seis meses de terapia com levotiroxina[150]. Em contraste, outro ensaio clínico aberto com 42 indivíduos com hipotireoidismo subclínico, 81% dos quais mulheres, mostrou que os valores de VOP tornozelo-braquial diminuíram após quatro meses de terapia com levotiroxina somente em um subgrupo de mulheres com hipotireoidismo subclínico e com altos valores basais de VOP tornozelo-braquial e pressão de pulso, porém em uma análise não ajustada para fatores de confusão[151]. Finalmente, contrastando com os dois ensaios clínicos anteriores, um estudo randomizado controlado por placebo, que incluiu 95 mulheres com hipotireoidismo subclínico devido à tireoidite de Hashimoto, 48 delas randomizadas para o grupo levotiroxina e 47 para o grupo placebo, e ainda mais 48 indivíduos eutireóideos, não conseguiram demonstrar a associação entre a normalização da função da tireóide e a diminuição da VOP tornozelo-braquial, após o ajuste multivariado para idade e pressão de pulso[152].

Nossos resultados foram negativos também para hipertireoidismo subclínico. Apenas um grande estudo recém-publicado avaliou a associação entre hipertireoidismo e cf-VOP. O estudo SardiNIA demonstrou associação positiva entre cf-VOP e níveis de T4L, após ajuste para múltiplos fatores de

confusão em uma análise transversal que incluiu 5.875 indivíduos com idades entre 14 e 102 anos, porém sem excluir doenças cardiovasculares prevalentes, o que pode representar um viés[104]. Entretanto, Delitala *et al.* não encontrou associação entre hipotireoidismo e hipertireoidismo subclínicos, hipotireoidismo, e VOP, mas somente entre hipertireoidismo e rigidez arterial[104]. Nosso estudo, entretanto, não avaliou níveis de T4L.

É importante destacar alguns pontos. Como mostrado anteriormente, a maioria dos trabalhos anteriores utilizaram VOP tornozelo-braquial para avaliar a associação entre hipotireoidismo subclínico e incluíram pequenas amostras. Existem diferenças entre a artéria braquial e a artéria aorta em relação à quantidade de fibras elásticas e à fisiopatologia da aterosclerose, o que pode resultar em diferenças entre as medidas de VOP tornozelo-braquial ou carotídeo-femoral[153].

Dos cinco estudos com resultados positivos para hipotireoidismo subclínico, quatro não fizeram ajuste para fatores de confusão[147-150]. Até à data, a maioria dos estudos com resultados positivos para a relação entre hipotireoidismo subclínico e VOP estão restritos a um centro no Japão[147,148,151,152]. Comparado com estes resultados, o ELSA-Brasil incluiu uma amostra maior, com uma população de diferentes características. Os pontos de corte de cf-VOP a partir dos quais se considerar como valores aumentados são controversos, com grandes diferenças entre os estudos[100]. Embora um consenso tenha definido apenas um ponto de corte em 12 m/s e outro estudo tenha considerado o ponto de corte no percentil 95 ajustado para idade e sexo[154], a maioria dos estudos considerou o corte no percentil 75 amostral[100].

6.5. Discordância entre medidas de aterosclerose e rigidez arterial

As quatro análises foram realizadas em amostras diferentes de um mesmo estudo, seguindo critérios de exclusão semelhantes, porém não era nosso objetivo comparar as diversas medidas de aterosclerose subclínica e rigidez arterial.

Enquanto CAC e DAC associaram-se a níveis mais baixos de TSH, as medidas de IMT associaram-se a níveis mais elevados de TSH. Em contrapartida, as medidas de rigidez arterial não apresentaram nenhuma associação com função tireoidiana em nosso estudo.

As medidas de aterosclerose subclínica e rigidez arterial estão associadas a fatores de risco cardiovasculares diversos e, por isso, não são necessariamente concordantes. Enquanto o CAC é uma medida direta de aterosclerose subclínica calcificada, IMT não tem esse mesmo significado, o qual, entretanto, é alvo de muita controvérsia na literatura[89,90].

A associação entre risco cardiovascular e IMT é menos consistente que a associação entre risco cardiovascular e CAC. Alguns estudos sugerem que a associação é mais forte entre CAC e doença arterial coronariana, e IMT e doença cerebrovascular[155,156]. Diferenças demográficas também podem explicar a discordância entre CAC e IMT, como observado no estudo MESA, no qual a concomitância das duas medidas alteradas foi menos frequente, especialmente, em mulheres de etnia negra[157].

Enquanto o CAC relaciona-se com etnia branca, sexo masculino, diabetes e insuficiência renal crônica e pouco com outros fatores de risco cardiovasculares tradicionais[76,158-160], IMT relaciona-se com etnia negra, idade, pressão arterial sistólica, obesidade e lípides, como demonstrado mesmo em estudos anteriores da população do ELSA-Brasil[89,90,92-94]. Um estudo sugere que a presença de hipercolesterolemia ou de dislipidemia mista aumentam a concordância entre IMT e CAC alterados, independentemente de variáveis como sexo, etnia e proteína C-reativa[161]. Entretanto, ambos, quando alterados, são fortes marcadores prognósticos de eventos cardiovasculares, independentemente da presença de fatores de risco cardiovasculares tradicionais[96,158,159].

A força de associação com eventos cardiovasculares é maior para CAC em relação ao IMT. Essa afirmação é corroborada pelo estudo MESA, que seguiu 6.698 pacientes assintomáticos e livre de doenças cardiovasculares, com idade de 45 a 84 anos e, em 5,3 anos, detectou 222 eventos cardiovasculares incidentes[128]. O *hazard ratio* (HR) para doença cardiovascular foi de 2,1 (IC95%=1,8–2,5) para cada desvio-padrão de aumento do escore de CAC log-transformado e HR=1,3 (IC95%=1,8–2,5) para cada desvio-padrão de incremento de IMT máximo. O risco para doença arterial coronariana foi de HR=2,5 (IC 95%=2,1–3,1) para CAC e de HR=1,2 (IC 95%=1,0–1,4) para IMT. A área sob a curva ROC foi maior para o CAC, na predição de risco cardiovascular (0,81 versus 0,78)[128].

Embora o IMT seja um bom preditor de eventos cerebrovasculares, em relação ao CAC, o *Pittsburgh Field Center of the Cardiovascular Health Study* demonstrou um resultado interessante[155]. Após cinco anos de seguimento e 127

eventos entre os 559 sujeitos com média de idade de 80,2 anos, constatou-se que a concomitância de CAC e IMT alterados foi melhor preditora de eventos cerebrovasculares do que o CAC isoladamente alterado: HR=2,30 (IC95%=1,30–4,10) versus HR=2,10 (IC 95%=1,20–3,90).[155]

Embora os resultados sejam conflitantes, há trabalhos que apontam que o IMT aumentado acima do percentil 75 pode ser um marcador mais precoce de aterosclerose subclínica, ocorrendo mesmo em sujeitos com CAC=0, sobretudo naqueles com baixo risco cardiovascular[163]. É o que demonstrou um estudo transversal com 118 pacientes, 80% de homens e média de idade de 48,9 anos, 89 (75%) com CAC=0, 97% dos quais classificados como sujeitos com baixo risco de doença arterial coronariana pelo escore de Framingham[163]. Nesta análise, entre os 89 sujeitos com CAC=0, foi encontrado IMT acima do percentil 75 (ajustado para idade, sexo e etnia) e/ou placa carotídea em 42 (47%, IC95%=37%–58%), IMT aumentado isoladamente em 30 (34%) e placa carotídea isolada em 12 (13%)[163]. Entre os 29 sujeitos com CAC >0, somente 4 (14%) apresentaram placa carotídea e 14 (48%), IMT acima do percentil 75[163].

A medida de IMT elevada é também um marcador de progressão de CAC e IMT. Uma análise prospectiva do estudo MESA, com 5.445 sujeitos, seguidos por 2,4 anos em média, demonstrou um *hazard ratio* (HR)=1,37 (IC95%=1,20–1,67) de progressão de CAC quando há presença de placa aterosclerótica carotídea e HR=1,13 (IC 95%=1,03–1,25) por 1,0mm de IMT[164].

Quanto à discordância entre CAC, IMT e VOP nesta análise, um estudo relevante que avaliou função tireoidiana e medidas de CAC, IMT e cf-VOP demonstrou uma associação inversa entre níveis de T3L e as duas últimas medidas, mas não com o CAC, em 137 sujeitos dialíticos não-diabéticos, com

níveis normais de TSH[165]. Este estudo permite discorrer sobre alguns pontos. Em primeiro lugar, sobre a não-concordância entre as diversas medidas de aterosclerose subclínica e rigidez arterial, mesmo em sujeitos expostos a alto risco de calcificação e esclerose vasculares. Em segundo lugar, que o processo de aterosclerose não é homogêneo em todos os leitos arteriais, como demonstrado pela discordância entre CAC e IMT. Em terceiro lugar, que existem diferenças entre os processos de calcificação arterial coronariano e aórtico, este último caracterizado por arterioesclerose da camada média. Além disso, existem outras variáveis associadas à rigidez arterial, tais como o relaxamento vascular e o débito cardíaco[104].

Curiosamente, Delitala *et al.* demonstrou um resultado inverso ao ELSA-Brasil, em duas análises usando a população do estudo SardiNIA[104,144]. A primeira delas, que avaliou a relação ente função tireoidiana, IMT e placa aterosclerótica carotídea, na qual excluiu 60 sujeitos com disfunções clínicas da tireóide[144], e a segunda, que avaliou função tireoidiana e cf-VOP, na qual incluiu até mesmo os 60 sujeitos retirados da análise anterior[104]. Enquanto o ELSA-Brasil demonstrou associação entre hipotireoidismo subclínico e IMT, porém nenhuma associação entre função tireoidiana e cf-VOP, Delitala *et al.*, em seu primeiro estudo, não encontrou associação de IMT ou placa carotídea com hipertireoidismo e hipotireoidismo subclínicos[144]. Entretanto, quando incluiu as disfunções clínicas de tireóide, demonstrou relação inversa entre cf-VOP e níveis de T4L, bem como associação entre cf-VOP e hipertireoidismo clínico (porém não hipotireoidismo), após ajuste multivariado[104]. Embora em uma proporção pequena, ambas as análises incluíram sujeitos com doenças cardiovasculares prevalentes, o que pode representar um viés[104,144]. Nenhuma menção à exclusão

de doença renal crônica ou ao ajuste para função renal foi feita nestes estudos, bem como exclusão de sujeitos que faziam uso de anti-hipertensivos e diuréticos, os quais interferem na medida da VOP[104,144].

6.6. Limitações

Os resultados desta análise devem ser considerados dentro do contexto do desenho do estudo. Esta é uma análise transversal, portanto, permite avaliar apenas associação, e não causalidade. Para inclusão no estudo e definição de função tireoidiana, foi considerada apenas uma dosagem de TSH. Não há também informações sobre T4L de toda a população, mas somente de quem apresentava TSH alterado. Não há ainda nenhuma informação sobre T3 e autoanticorpos tireoidianos, o que não permite realizar inferências sobre a relação entre hormônios tireoidianos e as medidas de aterosclerose subclínica, tampouco análise de subgrupo entre os sujeitos com tireoidite autoimune. Este estudo também não permitiu ainda a comparação direta entre as medidas de aterosclerose subclínica e rigidez arterial.

Entretanto, este estudo apresenta diversos pontos fortes. Trata-se de uma grande amostra de população adulta aparentemente saudável, com poucos critérios de exclusão, porém livre de doenças cardiovasculares prevalentes, com proporção semelhante entre os sexos. Os questionários e exames seguiram um rígido protocolo de execução.

Quanto à análise de CAC, a estratificação da amostra por quintis de TSH (e não por pontos de corte clínicos) permitiu tirar conclusões sobre o comportamento aproximadamente quadrático do CAC, em uma amostra brasileira miscigenada, em comparação com trabalhos anteriores. A variável CAC é inflacionada no zero e impossível de ser modelada de forma linear em métodos estatísticos convencionais sem erros de predição. Uma limitação é que as análises de CAC foram feitas somente no Centro de Investigação de São Paulo do ELSA-Brasil.

Quanto à análise de DAC, o protocolo de angiotomografia seguiu um rígido protocolo de leitura, feito por cardiologistas experientes. Como limitação, a análise de DAC teve o menor poder estatístico entre todas as quatro análises, de forma que não permitiu inclusão de sujeitos com hipertireoidismo subclínico, tampouco permitiu a estratiticação da análise para a população eutireoidiana. A opção pelo ponto de corte de CAC >0 na análise se deu pela inclusão de participantes com amplo predomínio do CAC igual a zero.

Quanto à análise de IMT, a maior já realizada nesse sentido, houve um protocolo rígido de leitura dos valores, centralizado, que utilizou um método de processamento de imagem automático, diminuindo o viés de aferição. Uma limitação é que a análise de IMT não teve poder para estratificação por sexo.

Quanto à análise de VOP, trata-se do maior estudo até à data para avaliar a associação entre cf-VOP e disfunções tireoidianas subclínicas em uma população adulta saudável, com a exclusão de casos prevalentes de doença cardiovascular e doença renal crônica, além de ajuste multivariado para possíveis fatores de confusão. Na medição de cf-VOP no ELSA-Brasil, também se seguiu um protocolo estrito de leitura centralizada e análise cega.

7. Conclusões

1. Em conclusão, não existe associação independente entre CAC>100 e hipotireoidismo ou hipertireoidismo subclínicos. Entretanto, verificou-se uma associação independente entre níveis de TSH <1,0 mIU/L (incluídos no primeiro quintil) e CAC >100, em comparação com o terceiro quintil de TSH, cujos valores situaram-se entre 1,39 e 1,85 mUI/L. Entretanto, não há associação entre o quinto quintil e CAC>100, em comparação com o terceiro. A estratificação da análise de CAC > 100 e quintis de TSH para a população eutireóidea não alterou os resultados em relação aos encontrados na análise da população total, a qual incluiu também sujeitos com doenças tireoidianas subclínicas.
2. Não existe associação independente entre doença arterial coronariana, CAC>0, SIS >4 ou SSS >4 (escores que avaliam extensão de doença arterial coronariana) e hipotireoidismo ou hipertireoidismo subclínicos. Entretanto, encontramos também associação independente entre níveis baixos de TSH incluídos no primeiro quintil (<0,95 mUI/L) e doença arterial coronariana, calcificada ou não, em relação ao terceiro quintil (1,35–1,78mUI/L). Entretanto, não demonstramos a mesma associação no quinto quintil. Não detectamos, também, associação entre extensão do processo aterosclerótico, avaliada pelos escores SIS >4 e SSS >4, e níveis de TSH. Em ambas as análises, tratava-se de uma uma população adulta saudável, com baixo risco de doença arterial coronariana em 10 anos e sujeitos com disfunção tireoidiana leve. A amostra de DAC não teve poder estatístico para estratificação da análise por níveis de TSH para a população eutireóidea.

3. Encontramos uma associação positiva entre IMT e hipotireoidismo subclínico, mas não hipertireoidismo subclínico. Indivíduos com hipotireoidismo subclínico tiveram maiores valores de IMT em comparação com indivíduos eutireoideanos, após o ajuste para características sociodemográficas e fatores de risco cardiovasculares. No entanto, o tamanho do efeito representado por essa associação parece pequeno e sugere que, além de características demográficas – notadamente a idade–, a resistência à insulina é um importante elo entre hipotireoidismo subclínico e IMT. A análise de IMT não tem poder para estratificação por sexo.
4. Não encontramos nenhuma associação entre cf-VOP e doenças tireoidianas subclínicas, em comparação com indivíduos eutireóideos, após ajuste para variáveis sociodemográficas e fatores de risco cardiovasculares. Pontos de corte de cf-VOP > 12 m/s e TSH ≥ 7,0 mUI/L não permitiram detectar associação independente entre rigidez arterial e função tireoidiana, em comparação com os pontos de corte convencionais, na análise de sensibilidade.

8. Referências Bibliográficas

1. Cooper DS, Biondi B. Subclinical thyroid disease. *Lancet.* 2012;379(9821):1142-54.
2. Evered DC, Ormston BJ, Smith PA, Hall R, Bird T. Grades of hypothyroidism. *Br Med J.* 1973;1(5854):657-62.
3. Pearce SH, Brabant G, Duntas LH, Monzani F, Peeters RP, Razvi S, et al. 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism. *Eur Thyroid J.* 2013;2(4):215-28.
4. 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(2):228-38.
5. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Endocr Pract.* 2012;18(6):988-1028.
6. Sgarbi JA, Teixeira PF, Maciel LM, et al. The Brazilian consensus for the clinical approach and treatment of subclinical hypothyroidism in adults: recommendations of the thyroid Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2013;57(3):166-83.
7. Hak AE, Pols HA, Visser TJ, Drexhage HA, Hofman A, Witteman JC. 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.
8. Walsh JP, Bremner AP, Bulsara MK, O'Leary P, Leedman PJ, Feddema P, et al. Subclinical thyroid dysfunction as a risk factor for cardiovascular disease. *Arch Intern Med.* 2005;165(21):2467-72.
9. Iervasi G, Molinaro S, Landi P, Taddei MC, Galli E, Mariani F, et al. Association between increased mortality and mild thyroid dysfunction in cardiac patients. *Arch Intern Med.* 2007; 167:1526-32.
10. Razvi S, Weaver JU, Vanderpump MP, Pearce SH. The incidence of ischemic heart disease and mortality in people with subclinical hypothyroidism: reanalysis of the Whickham Survey cohort. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(4):1734-40.

11. Roberts LM, Pattison H, Roalfe A, Franklyn J, Wilson S, Hobbs FD, Parle JV. Is subclinical thyroid dysfunction in the elderly associated with depression or cognitive dysfunction? *Ann Intern Med.* 2006;145(8):573-81.
12. Biondi B. Thyroid and obesity: an intriguing relationship. J *Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(8):3614-7.
13. Benseñor IM, Goulart AC, Molina Mdel C, de Miranda ÉJ, Santos IS, Lotufo PA. Thyrotropin Levels, Insulin Resistance, and Metabolic Syndrome: A Cross-Sectional Analysis in the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Metab Syndr Relat Disord.* 2015;13(8):362-9.
14. Monzani F, Caraccio N, Siciliano G, Manca L, Murri L, Ferrannini E. Clinical and biochemical features of muscle dysfunction in subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(10):3315-8.
15. Pasqualetti G, Pagano G, Rengo G, Ferrara N, Monzani F. Subclinical Hypothyroidism and Cognitive Impairment: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(11):4240-8.
16. Tan ZS, Beiser A, Vasan RS, et al. Thyroid function and the risk of Alzheimer disease: the Framingham Study. *Arch Intern Med.* 2008;168(14):1514-20.
17. Chung GE, Kim D, Kim W, et al. Non-alcoholic fatty liver disease across the spectrum of hypothyroidism. *J Hepatol.* 2012; 57:150.
18. Segna D, Méan M, Limacher A, Baumgartner C, Blum MR, Beer JH, et al. Association between thyroid dysfunction and venous thromboembolism in the elderly: a prospective cohort study. *J Thromb Haemost.* 2016;14(4):685-94.
19. Cakir M, Kayacetin E, Toy H, Bozkurt S. Gallbladder motor function in patients with different thyroid hormone status. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2009;117(8):395-9.
20. Fan X, Wu L. The impact of thyroid abnormalities during pregnancy on subsequent neuropsychological development of the offspring: a meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016; 18:1-6.

21. Monzani F, Caraccio N, Kozàkowà M, et al. Effect of levothyroxine replacement on lipid profile and intima-media thickness in subclinical hypothyroidism: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89:2099.
22. Razvi S, Weaver JU, Butler TJ, Pearce SH. Levothyroxine treatment of subclinical hypothyroidism, fatal and nonfatal cardiovascular events, and mortality. *Arch Intern Med.* 2012; 172:811.
23. Razvi S, Ingoe L, Keeka G, et al. The beneficial effect of L-thyroxine on cardiovascular risk factors, endothelial function, and quality of life in subclinical hypothyroidism: randomized, crossover trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92:1715.
24. Parle J, Roberts L, Wilson S, et al. A randomized controlled trial of the effect of thyroxine replacement on cognitive function in community-living elderly subjects with subclinical hypothyroidism: the Birmingham Elderly Thyroid study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95:3623.
25. Romaldini JH, Biancalana MM, Figueiredo DI, et al. Effect of L-thyroxine administration on antithyroid antibody levels, lipid profile, and thyroid volume in patients with Hashimoto's thyroiditis. *Thyroid.* 1996; 6:183.
26. Villar HC, Saconato H, Valente O, Atallah AN. Thyroid hormone replacement for subclinical hypothyroidism. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(3): CD003419.
27. Mammen JS, McGready J, Oxman R, Chia CW, Ladenson PW, Simonsick EM. Thyroid Hormone Therapy and Risk of Thyrotoxicosis in Community-Resident Older Adults: Findings from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Thyroid.* 2015;25(9):979-86.
28. Ladenson PW, Singer PA, Ain KB, Bagchi N, Bigos ST, Levy EG, et al. American Thyroid Association guidelines for detection of thyroid dysfunction. *Arch Intern Med.* 2000;160(11):1573-5.
29. Glenn GC. Practice parameter on laboratory panel testing for screening and case finding in asymptomatic adults. Laboratory Testing Strategy Task Force of the College of American Pathologists. *Arch Pathol Lab Med.* 1996;120(10):929-43.

30. ACOG Committee Opinion No. 381: Subclinical hypothyroidism in pregnancy. Committee on Patient Safety and Quality Improvement; Committee on Professional Liability. *Obstet Gynecol.* 2007;110(4):959-60.
31. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for thyroid disease: recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2004;140(2):125-7.
32. American Academy of Family Physicians. Thyroid. http:// http://www.aafp.org/afp/2015/0601/od1.html. Acessado em 14 de maio de 2016.
33. Vanderpump MP, Ahlquist JA, Franklyn JA, Clayton RN. Consensus statement for good practice and audit measures in the management of hypothyroidism and hyperthyroidism. The Research Unit of the Royal College of Physicians of London, the Endocrinology and Diabetes Committee of the Royal College of Physicians of London, and the Society for Endocrinology. *Br Med J.* 1996;313(7056):539-44.
34. Abalovich M, Amino N, Barbour LA, Cobin RH, De Groot LJ, Glinoer D, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(8 Suppl): S1-47.
35. Stone MB, Wallace RB, editores. *Committee on Medicare Coverage of Routine Thyroid Screening. Medicare coverage of routine screening for thyroid dysfunction*. Washington: National Academies Press 2003.
36. Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F, et al. The spectrum of thyroid disease in a community: the Whickham survey. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1977; 7:481.
37. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC, et al. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med.* 2000;160(4):526-34.
38. Laurberg P, Nohr SB, Pedersen KM, Hreidarsson AB, Andersen S, Bulow Pedersen I, et al. Thyroid disorders in mild iodine deficiency. *Thyroid.* 2000;10(11):951–63.
39. Aghini-Lombardi F, Antonangeli L, Martino E, Vitti P, Maccherini D, Leoli F, et al. The spectrum of thyroid disorders in an iodine-deficient community: the Pescopagano survey. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(2):561-6.

40. Knudsen N, Jorgensen T, Rasmussen S, Christiansen E, Perrild H. The prevalence of thyroid dysfunction in a population with boderline iodine deficiency. *Clinical Endocrinology (Oxf).* 1999;51(3):361–7.
41. Szabolcs I, Podoba J, Feldkamp J, Dohan O, Farkas I, Sajgó M, et al. Comparative screening for thyroid disorders in old age in areas of iodine deficiency, long-term iodine prophylaxis and abundant iodine intake. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1997;47(1):87-92.
42. Díez 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):4890-7.
43. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, et al.The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clin Endocrinol.* 1995; 43:55-68.
44. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(2):489-99.
45. Sichieri R, Baima J, Marante T, de Vasconcellos MT, Moura AS, Vaisman M. Low prevalence of hypothyroidism among black and Mulatto people in a population-based study of Brazilian women. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007;66(6):803-7.
46. Parle JV, Franklyn JA, Cross KW, Jones SC, Sheppard MC. Prevalence and follow-up of abnormal thyrotrophin (TSH) concentrations in the elderly in the United Kingdom. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1991;34(1):77-83.
47. Han C, He X, Xia X, Li Y, Shi X, Shan Z, et al. Subclinical Hypothyroidism and Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2015;10(8):e0135233.
48. Chonchol M, Lippi G, Salvagno G, Zoppini G, Muggeo M, Targher G. Prevalence of subclinical hypothyroidism in patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3(5):1296-300.

49. Lo JC, Chertow GM, Go AS, Hsu CY. Increased prevalence of subclinical and clinical hypothyroidism in persons with chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2005;67(3):1047-52.
50. Jorde R, Sundsfjord J. Serum TSH levels in smokers and non-smokers. The 5th Tromsø study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2006;114(7):343-7.
51. Teng W, Shan Z, Teng X, Guan H, Li Y, Teng D, et al. Effect of iodine intake on thyroid diseases in China. *N Engl J Med.* 2006;354(26):2783-93.
52. Tomimori E, Pedrinola F, Cavaliere H, Knobel M, Medeiros-Neto G. Prevalence of incidental thyroid disease in a relatively low iodine intake area. *Thyroid.* 1995;5(4):273-6.
53. Benseñor IM, Goulart AC, Lotufo PA, Menezes PR, Scazufca M. Prevalence of thyroid disorders among older people: results from the São Paulo Ageing & Health Study. *Cad Saude Publica.* 2011;27(1):155-61.
54. Olmos RD, Figueiredo RC, Aquino EM, Lotufo PA, Bensenor IM. Gender, race and socioeconomic influence on diagnosis and treatment of thyroid disorders in the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Braz J Med Biol Res.* 2015;48(8):751-8.
55. Danzi S, Klein I. Thyroid Disease and the Cardiovascular System. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2014;43(2):517-528.
56. Grais IM, Sowers JR. Thyroid and the heart. *Am J Med.* 2014;127(8):691-8.
57. Klein I, Danzi S. Thyroid disease and the heart. *Circulation.* 2007;116(15):1725-35.
58. Neves C, Alves M, Medina JL, Delgado JL. Thyroid diseases, dyslipidemia and cardiovascular pathology. *Rev Port Cardiol.* 2008;27(10):1211-36.
59. O'Brien T, Dinneen SF, O'Brien PC, Palumbo PJ. Hyperlipidemia in patients with primary and secondary hypothyroidism. *Mayo Clin Proc.* 1993;68(9):860-6.
60. Muls E, Rosseneu M, Blaton V, Lesaffre E, Lamberigts G, de Moor P. Serum lipids and apolipoproteins A-I, A-II and B in primary hypothyroidism before and during treatment. *Eur J Clin Invest.* 1984;14(1):12-5.

61. Benvenga S, Robbins J. Enhancement of thyroxine entry into low density lipoprotein (LDL) receptor-competent fibroblasts by LDL: An additional mode of entry of thyroxine into cells. *Endocrinol.* 1990;126(2):933-41.
62. Tan KCB, Shiu SWM, Kung AWC. Plasma cholesteryl ester transfer protein activity in hyper- and hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(1):140-3.
63. Staels B, Van Tol B, Chan B, Will H, Verhoeven G, Auwerx J. Alterations in thyroid status modulate apolipoprotein, hepatic triglyceride lipase, and low density lipoprotein receptor in rats. *Endocrinol*. 1990;127(3):1144-52.
64. Triolo M, de Boer JF, AnnemaW, Kwakernaak AJ, Tietge UJ, Dullaart RPF. Low normal free T4 confers decreased high-density lipoprotein antioxidative functionality in the context of hyperglycaemia. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013;79(3):416-23.
65. Marzullo P, Minocci A, Tagliaferri MA, et al. Investigations of thyroid hormones and antibodies in obesity: leptin levels are associated with thyroid autoimmunity independent of bioanthropometric, hormonal, and weight-related determinants. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(8):3965-72.
66. Catargi B, Parrot-Roulaud F, Cochet C, et al. Homocysteine, hypothyroidism, and effect of thyroid hormone replacement. *Thyroid.* 1999; 9:1163.
67. Liu D, Jiang F, Shan Z, et al. A cross-sectional survey of relationship between serum TSH level and blood pressure. *J Hum Hypertens.* 2010;24(2):134-8.
68. Boekholdt SM, Titan SM, Wiersinga WM, Chatterjee K, Basart DC, Luben R, et al. Initial thyroid status and cardiovascular risk factors: the EPIC-Norfolk prospective population study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010;72(3):404-10.
69. Asvold BO, Bjøro T, Platou C, Vatten LJ. Thyroid function and the risk of coronary heart disease: 12-year follow-up of the HUNT study in Norway. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012; 77(6):911-7.

70. Parle JV, Maisonneuve P, Sheppard MC, et al. Prediction of all-cause and cardiovascular mortality in elderly people from one low serum thyrotropin result: a 10-year cohort study. *Lancet.* 2001;358(9285):861-5.
71. Rodondi N, den Elzen WP, Bauer DC, Cappola AR, Razvi S, Walsh JP, et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *JAMA.* 2010;304(12):1365-74.
72. Collet TH, Gussekloo J, Bauer DC, den Elzen WP, Cappola AR, Balmer P, et al. Subclinical hyperthyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *Arch Intern Med.* 2012;172(10):799-809.
73. Wilson PWF, Gersh BJ, Downey BC. Estimation of cardiovascular risk in an individual patient without known cardiovascular disease. Disponível em Uptodate: www.uptodate.com. Acesso em 15 de maio de 2016.
74. Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB, Gibbons R, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2014;129(25 Suppl 2):S49-73.
75. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M Jr, Detrano R, et al. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol.* 1990;15(4):827-32.
76. McClelland RL, Chung H, Detrano R, Post W, Kronmal RA. Distribution of coronary artery calcium by race, gender, and age: results from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Circulation.* 2006;113(1):30-7.
77. Budoff MJ, Shaw LJ, Liu ST, Weinstein SR, Mosler TP, Tseng PH, et al. Long-term prognosis associated with coronary calcification: observations from a registry of 25,253 patients. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(18):1860-70.
78. Blaha M, Budoff MJ, Shaw LJ, Khosa F, Rumberger JA, Berman D, et al. Absence of coronary artery calcification and all-cause mortality. *J Am Coll Cardiol.* 2009;2(6):692-700.
79. Lakoski SG, Greenland P, Wong ND, Schreiner PJ, Herrington DM, Kronmal RA, et al. Coronary artery calcium scores and risk for cardiovascular events in women classified as “low risk” based on

Framingham risk score: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *Arch Intern Med.* 2007;167(22):2437-42.

80. Greenland P, LaBree L, Azen SP, Doherty TM, Detrano RC. Coronary artery calcium score combined with Framingham score for risk prediction in asymptomatic individuals. *JAMA.* 2004;291(2):210–215.
81. Berry JD, Liu K, Folsom AR, et al. Prevalence and progression of subclinical atherosclerosis in younger adults with low short-term but high lifetime estimated risk for cardiovascular disease: the coronary artery risk development in young adults study and multi-ethnic study of atherosclerosis. *Circulation*. 2009; 119:382.
82. Stein PD, Yaekoub AY, Matta F, et al. 64-slice CT for diagnosis of coronary artery disease: a systematic review. *Am J Med.* 2008;121(8):715-25.
83. Litt HI, Gatsonis C, Snyder B, et al. CT angiography for safe discharge of patients with possible acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2012;366(15):1393-403.
84. Hadamitzky M, Freissmuth B, Meyer T, et al. Prognostic value of coronary computed tomographic angiography for prediction of cardiac events in patients with suspected coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009;2(4):404-11.
85. Abdulla J, Asferg C, Kofoed KF. Prognostic value of absence or presence of coronary artery disease determined by 64-slice computed tomography coronary angiography a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2011;27(3):413-20.
86. Min JK, Shaw LJ, Devereux RB, et al. Prognostic value of multidetector coronary computed tomographic angiography for prediction of all-cause mortality. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(12):1161-70.
87. Raff G, Abidov A, Achenbach S, et al. SCCT guidelines for the interpretation and reporting of coronary computed tomographic angiography. *J Cardiovasc Comput Tomogr.* 2009;3 (2):122-36.
88. Johnson KM, Dowe DA, Brink JA. Traditional clinical risk assessment tools do not accurately predict coronary atherosclerotic plaque burden: a CT angiography study. *AJR Am J Roentgenol.* 2009;192 (1):235-43.

89. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr.* 2008;21(2):93-111.
90. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, et al. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011. *Cerebrovasc Dis.* 2012;34(4):290-6.
91. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation.* 1986;74(6):1399-406.
92. Santos IS, Alencar AP, Rundek T, Goulart AC, Barreto SM, Pereira AC, et al. Low Impact of Traditional Risk Factors on Carotid Intima-Media Thickness: The ELSA-Brasil Cohort. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015;35(9):2054-9.
93. Davis PH, Dawson JD, Blecha MB, Mastbergen RK, Sonka M. Measurement of aortic intimal-medial thickness in adolescents and young adults. *Ultrasound Med Biol.* 2010;36(4):560-5.
94. Kornet L, Lambregts J, Hoeks AP, Reneman RS. Differences in near-wall shear rate in the carotid artery within subjects are associated with different intima-media thicknesses. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*1998;18:1877–1884.
95. Tanaka H, Dinenno FA, Monahan KD, DeSouza CA, Seals DR. Carotid artery wall hypertrophy with age is related to local systolic blood pressure in healthy men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001;21:82–87.
96. Den Ruijter HM, Peters SA, Anderson TJ, Britton AR, Dekker JM, Eijkemans MJ, et al. Common carotid intima-media thickness measurements in cardiovascular risk prediction: a meta-analysis. *JAMA*. 2012; 308: 796–803.

97. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J.* 2006;27(21):2588-605.

98. Blacher J, Asmar R, Djane S, London GM, Safar ME. Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients. *Hypertension.* 1999;33(5):1111-7.

99. Inoue N, Maeda R, Kawakami H, Shokawa T, Yamamoto H, Ito C, Sasaki H. Aortic pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality in middle-aged and elderly Japanese men. *Circ J.* 2009;73(3):549-53.

100. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(13):1318-27.

101. Zhang Y, Kim BK, Chang Y, Ryu S, Cho J, Lee WY, et al. Thyroid Hormones and Coronary Artery Calcification in Euthyroid Men and Women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014; 34(9):2128-34.

102. Gao N, Zhang W, Zhang YZ, Yang Q, Chen SH, et al. Carotid intima-media thickness in patients with subclinical hypothyroidism: a meta-analysis. *Atherosclerosis.* 2013;227(1):18-25.

103. Park YJ, Lee YJ, Choi SI, Chun EJ, Jang HC, Chang HJ, et al. Impact of subclinical hypothyroidism on the coronary artery disease in apparently healthy subjects. *Eur J Endocrinol.* 2011;165(1):115-21.

104. Delitala AP, Orrù M, Filigheddu F, Pilia MG, Delitala G, Ganau A, et al. Serum free thyroxine levels are positively associated with arterial stiffness in the SardiNIA study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2015;82(4):592-7.

105. Sato Y, Nakamura R, Satoh M, Fujishita K, Mori S, Ishida S, et al. Thyroid hormone targets matrix Gla protein gene associated with vascular smooth muscle calcification. *Circ Res.* 2005;97(6):550-7.

106. Völzke H, Robinson DM, Schminke U, Lüdemann J, Rettig R, Felix SB, et al. Thyroid function and carotid wall thickness. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(5):2145-9.

107. Biondi B, Klein I. Hypothyroidism as a risk factor for cardiovascular disease. *Endocrine.* 2004;24(1):1-13.

108. Mizuma H, Murakami M, Mori M. Thyroid hormone activation in human vascular smooth muscle cells: expression of type II iodothyronine deiodinase *Circ Res.* 2001;88(3):313-8.

109. Aquino EM, Barreto SM, Bensenor IM, Carvalho MS, Chor D, Duncan BB, et al. Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil): objectives and design. *Am J Epidemiol.* 2012; 175: 315–324.

110. Schmidt MI, Duncan BB, Mill JG, Lotufo PA, Chor D, Barreto SM, et al. Cohort Profile: Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Int J Epidemiol.* 2015; 44: 68–75.

111. Bensenor IM, Griep RH, Pinto KA, Faria CP, Felisbino-Mendes M, Caetano EI, et al. Routines of organization of clinical tests and interviews in the ELSA-Brasil investigation center. *Rev Saude Publica.* 2013; 47: 37–47.

112. Aquino EM, Araujo MJ, Almeida M da C, Conceição P, Andrade CR, Cade NV, et al. Participants recruitment in ELSA-Brasil (Brazilian Longitudinal Study for Adult Health). *Rev Saude Publica.* 2013; 47: 10–18.

113. Singer P. Primary Hipothyroidism due to other causes. In: Braverman LE, Utiger RD, editores. *Werner & Ingbar's The Thyroid: a Fundamental and Clinical Text*. Philadelphia: Lippincott–Williams & Wilkins 2005. p. 553–555.

114. Asmar R. Effect of antihypertensive agents on arterial stiffness as evaluated by pulse wave velocity: clinical implications. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2001; 1:387–397.

115. Baena CP, Lotufo PA, Mill JG, Cunha Rde S, Benseñor IJ. Serum uric acid and pulse wave velocity among healthy adults: baseline data from the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Am J Hypertens.* 2015; 28:966–970.

116. Mill JG, Pinto K, Griep RH, Goulart A, Foppa M, Lotufo PA, et al. Medical assessments and measurements in ELSA-Brasil. *Rev Saude Publica.* 2013; 47: 54–62.

117. Santos IS, Bittencourt MS, Oliveira IR, Souza AG, Meireles DP, Rundek T, et al. Carotid intima-media thickness value distributions in the

Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Atherosclerosis.* 2014; 237: 227–235.

118. Chor D, Pinho Ribeiro AL, Sá Carvalho M, Duncan BB, Andrade Lotufo P, Araújo Nobre A, et al. Prevalence, Awareness, Treatment and Influence of Socioeconomic Variables on Control of High Blood Pressure: Results of the ELSA-Brasil Study. *PLoS One.* 2015;10(6): e0127382.

119. Schmidt MI, Hoffmann JF, de Fátima Sander Diniz M, et al. High prevalence of diabetes and intermediate hyperglycemia - The Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Diabetol Metab Syndr.* 2014; 6:123.

120. Lotufo PA, Santos, RD, Figueiredo RM, Pereira AC, Mill JG, Alvim S, et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of high low-density lipoprotein cholesterol in Brazil: Baseline of the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *J Clin Lipidol.* 2016. DOI: 10.1016/j.jacl.2015.12.029.

121. Barreto SM, Ladeira RM, Duncan BB, Schmidt MI, Lopes AA, Benseñor IM et al. Chronic kidney disease among adult participants of the ELSA-Brasil cohort: association with race and socioeconomic position. *J Epidemiol Community Health.* 2016;70(4):380-9.

122. Lorenzo C, Williams K, Hunt KJ, Haffner SM. The National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III, International Diabetes Federation, and World Health Organization definitions of the metabolic syndrome as predictors of incident cardiovascular disease and diabetes. *Diabetes Care.* 2007; 30(1): 8-13.

123. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation.* 1998; 97(18):1837-47.

124. Guidelines for data processing and analysis of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ)-Short and Long Forms. IPAQ Web site <http://www.ipaq.ki.se/scoring.pdf> 2005. Acessado em 28 de fevereiro de 2016.

125. Kim ES, Shin JA, Shin JY, Lim DJ, Moon SD, Son HY, et al. Association between low serum free thyroxine concentrations and

coronary artery calcification in healthy euthyroid subjects. *Thyroid.* 2012; 22(9):870-6.

126. Posadas-Romero C, Jorge-Galarza E, Posadas-Sánchez R, Acuña-Valerio J, Juárez-Rojas JG, Kimura-Hayama E, et al. Fatty liver largely explains associations of subclinical hypothyroidism with insulin resistance, metabolic syndrome, and subclinical coronary atherosclerosis. *Eur J Endocrinol.* 2014; 171(3):319-25.

127. Silva N, Santos O, Morais F, Gottlieb I, Hadlich M, Rothstein T, et al. Subclinical hypothyroidism represents an additional risk factor for coronary artery calcification, especially in subjects with intermediate and high cardiovascular risk scores*. Eur J Endocrinol.* 2014;171(3):327-34.

128. Peixoto de Miranda ÉJ, Bittencourt MS, Pereira AC, Goulart AC, Santos IS, Lotufo PA, Bensenor IM. Subclinical hypothyroidism is associated with higher carotid intima-media thickness in cross-sectional analysis of the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2016; 26(10):915-21.

129. Gorka J, Taylor-Gjevre RM, Arnason T. Metabolic and clinical consequences of hyperthyroidism on bone density. *Int J Endocrinol.* 2013; 2013: 638727.

130. Kragstrup J, Melsen F, Mosekilde L. Effect of thyroid hormone (s) on mean wall thickness of trabecular bone packets. *Metab Bone Dis Relat Res.* 1981; 3: 181-185.

131. Hofbauer LC, Kluger S, Kuhne CA, Dunstan CR, Burchert A, Schoppet M, Zielke A, Heufelder AE. Detection and characterization of RANK ligand and osteoprotegerin in the thyroid gland. *J Cell Biochem*. 2002; 86; 642-650.

132. Degerttekin KC, Iydir OT, Yilmaz BA, Elberg S, Pasaoglu OT, Cakir N, Arslan M. RANKL/Osteoprotegerin system and bone turnover in Hashimoto thyroiditis. *Calcif Tissue Int.* 2016; 99: 365-372.

133. Giusti M, Cecoli F, Fazzuoli L, De Franchis V, Ceresola E, Ferone D, Mussap M, Minuto F. Serum osteoprotegerin before and after levothyroxine replacement therapy in hypothyroid patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90: 5765-5768

134. Guang-da X, Hui-ling S, Zhi-song C, Lin-shuang Z. Changes in plasma concentration of osteoprotegerin before and after levothyroxine replacement therapy in hypothyroid patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90: 5765-5768.

135. Auer J, Berent R, Weber T, Lassnig E, Eber B. Thyroid function is associated with presence and severity of coronary atherosclerosis. *Clin Cardiol.* 2003;26(12):569-73.

136. Valentina VN, Marijan B, Chedo D, Branka K. Subclinical hypothyroidism and risk to carotid atherosclerosis. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2011;55(7):475-80.

137. Monzani F, Caraccio N, Kozàkowà M, Dardano A, Vittone F, Virdis A, et al. Effect of levothyroxine replacement on lipid rofile and intima-media thickness in subclinical hypothyroidism: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(5):2099-106.

138. Duman D, Demirtunc R, Sahin S, Esertas K. The effects of simvastatin and levothyroxine on intima-media thickness of the carotid artery in female ‘normolipemic patients with subclinical hypothyroidism: a prospective, randomized-controlled study. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2007;8(12):1007-11.

139. Kebapcilar L, Comlekci A, Tuncel P, Solak A, Secil M, Gencel O, et al. Effect of levothyroxine replacement therapy on paraoxonase-1 and carotid intima-media thickness in subclinical hypothyroidism. *Med Sci Monit.* 2010;16(1):CR41-7.

140. Cikim AS, Oflaz H, Ozbey N, Cikim K, Umman S, Meric M, et al. Evaluation of endothelial function in subclinical hypothyroidism and subclinical hyperthyroidism. *Thyroid.* 2004;14(8):605-9.

141. Almeida CA, Teixeira Pde F, Soares DV, Cabral MD, Costa SM, Salles EF, et al. Carotid intima-media thickness as a marker of cardiovascular risk in patients with subclinical hypothyroidism. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2007;51(3):472-7.

142. Takashima N, Niwa Y, Mannami T, Tomoike H, Iwai N, et al. Characterization of subclinical thyroid dysfunction from cardiovascular and metabolic viewpoints: the Suita study. *Circ J.* 2007;71(2):191-5.

143. Jorde R, Joakimsen O, Stensland E, Mathiesen EB. Lack of significant association between intima-media thickness in the carotid artery and serum TSH level. The Tromsø Study. *Thyroid.* 2008;18(1):21-5.

144. Delitala AP, Filigheddu F, Orrù M, AlGhatrif M, Steri M, Pilia MG, et al. No evidence of association between subclinical thyroid disorders and common carotid intima medial thickness or atherosclerotic plaque. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2015;25(12):1104-10.

145. Feng X, Zhao L, Jiang J, Ma W, Shang X, Zhou Q, et al. Discriminatory value of carotid artery elasticity changes for the evaluation of thyroid dysfunction in patients with hashimoto's thyroiditis. *J Clin Ultrasound.* 2016. doi: 10.1002/jcu.22328.

146. Zhou Y, Zhao L, Wang T, Hong J, Zhang J, Xu B, Huang X, et al. Free Triiodothyronine Concentrations are Inversely Associated with Elevated Carotid Intima-Media Thickness in Middle-Aged and Elderly Chinese Population. *J Atheroscler Thromb.* 2016; 23: 216-24.

147. Nagasaki T, Inaba M, Kumeda Y, Hiura Y, Yamada S, Shirakawa K, Ishimura E, Nishizawa Y. Central pulse wave velocity is responsible for increased brachial-ankle pulse wave velocity in subclinical hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007; 66:304-8.

148. Nagasaki T, Inaba M, Kumeda Y, Hiura Y, Shirakawa K, Yamada S, Henmi Y, Ishimura E, Nishizawa Y. Increased pulse wave velocity in subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91:154-8.

149. Tudoran M, Tudoran C. Particularities of endothelial dysfunction in hypothyroid patients. *Kardiol Pol.* 2015; 73:337-43.

150. Owen PJ, Rajiv C, Vinereanu D, Mathew T, Fraser AG, Lazarus JH. Subclinical hypothyroidism, arterial stiffness, and myocardial reserve. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91:2126-32.

151. Nagasaki T, Inaba M, Yamada S, Kumeda Y, Hiura Y, Nishizawa Y. Changes in brachial-ankle pulse wave velocity in subclinical hypothyroidism during normalization of thyroid function. *Biomed Pharmacother.* 2007; 61:482-7.

152. Nagasaki T, Inaba M, Yamada S, Shirakawa K, Nagata Y, Kumeda Y, Hiura Y, Tahara H, Ishimura E, Nishizawa Y. Decrease of brachial-ankle pulse wave velocity in female subclinical hypothyroid patients during normalization of thyroid function: a double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Endocrinol.* 2009; 160: 409-15.

153. Wright I. The microscopical appearances of human peripheral arteries during growth and aging. *J Clin Pathol.* 1963; 16:499–522.

154. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2007; 28:1462-1536.

155. Folsom AR, Kronmal RA, Detrano RC, O'Leary DH, Bild DE, Bluemke DA, et al. Coronary artery calcification compared with carotid intima-media thickness in the prediction of cardiovascular disease incidence: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Arch Intern Med*. 2008;168(12):1333-9.

156. Yeboah J, McClelland RL, Polonsky TS, Burke GL, Sibley CT, O'Leary D, et al. Comparison of novel risk markers for improvement in cardiovascular risk assessment in intermediate-risk individuals. *JAMA.* 2012;308(8):788-95.

157. Manolio TA, Arnold AM, Post W, Bertoni AG, Schreiner PJ, Sacco RL, et al. Ethnic differences in the relationship of carotid atherosclerosis to coronary calcification: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2008;197(1):132-8.

158. Silverman MG, Blaha MJ, Krumholz HM, Budoff MJ, Blankstein R, Sibley CT, et al. Impact of coronary artery calcium on coronary heart disease events in individuals at the extremes of traditional risk factor burden: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Eur Heart J.* 2014;35(33):2232-41.

159. Blankstein R, Budoff MJ, Shaw LJ, Goff DC Jr, Polak JF, Lima J, et al. Predictors of coronary heart disease events among asymptomatic

persons with low low-density lipoprotein cholesterol MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(4):364-74.

160. Bild DE, Detrano R, Peterson D, Guerci A, Liu K, Shahar E, et al. Ethnic differences in coronary calcification: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Circulation.* 2005;111(10):1313-20.

161. Paramsothy P, Knopp RH, Bertoni AG, Blumenthal RS, Wasserman BA, Tsai MY, et al. Association of combinations of lipid parameters with carotid intima-media thickness and coronary artery calcium in the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(13):1034-41.

162. Newman AB, Naydeck BL, Ives DG, Boudreau RM, Sutton-Tyrrell K, O'Leary DH, et al. Coronary artery calcium, carotid artery wall thickness, and cardiovascular disease outcomes in adults 70 to 99 years old. *Am J Cardiol.* 2008;101(2):186-92.

163. Lester SJ, Eleid MF, Khandheria BK, Hurst RT. Carotid intima-media thickness and coronary artery calcium score as indications of subclinical atherosclerosis. *Mayo Clin Proc.* 2009;84(3):229-33.

164. Polak JF, Tracy R, Harrington A, Zavodni AE, O'Leary DH. Carotid artery plaque and progression of coronary artery calcium: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *J Am Soc Echocardiogr.* 2013;26(5):548-55.

165. Tatar E, Kircelli F, Asci G, Carrero JJ, Gungor O, Demirci MS, Ozbek SS, Ceylan N, Ozkahya M, Toz H, Ok E. Associations of triiodothyronine levels with carotid atherosclerosis and arterial stiffness in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6(9):2240-6.