



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

2012/2013

Teresa Catarina Alves Pereira
Hipotiroidismo subclínico,
tiroidite autoimune e
fatores de risco cardiovascular

março, 2013

FMUP



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

Teresa Catarina Alves Pereira
Hipotiroidismo subclínico,
tiroidite autoimune e
fatores de risco cardiovascular

Mestrado Integrado em Medicina

Área: Endocrinologia

Trabalho efetuado sob a Orientação de:

Dr. Celestino Neves

Trabalho organizado de acordo com as normas da revista:

Revista Portuguesa de Cardiologia

março, 2013

FMUP

Eu, Teresa Catarina Alves Pereira, abaixo assinado, nº mecanográfico 070801143, estudante do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste projeto de opção.

Neste sentido, confirmo que **NÃO** incorri em plágio (ato pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria de um determinado trabalho intelectual, ou partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores, foram referenciadas, ou redigidas com novas palavras, tendo colocado, neste caso, a citação da fonte bibliográfica.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 18/03/2013

Assinatura: Teresa Catarina Alves Pereira

Nome: Teresa Catarina Alves Pereira

Email: teresa.pereira488@gmail.com

Título da Dissertação: Hipotireoidismo subclínico, tiroidite autoimune e fatores de risco cardiovascular

Orientador: Dr. Celestino Neves

Coorientador (se aplicável):

Ano de conclusão: 2013

Designação da área do projeto: Endocrinologia

É autorizada a reprodução integral desta Dissertação para efeitos de investigação e de divulgação pedagógica, em programas e projetos coordenados pela FMUP.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 18/03/2013

Assinatura: Teresa Catarina Alves Pereira

*Aos meus pais,
pelo apoio e compreensão incondicionais ao longo destes anos.*

*Um especial agradecimento ao Dr. Celestino Neves,
por toda a disponibilidade e empenho demonstrados na orientação deste trabalho.*

**Hipotiroidismo subclínico, tiroidite autoimune e fatores de risco
cardiovascular**

**Subclinical hypothyroidism, autoimmune thyroiditis and cardiovascular
risk factors**

Teresa Pereira

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Correspondência para: Teresa Pereira

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Alameda Professor Hernâni Monteiro

4200-319 Porto, PORTUGAL

Fax: +351 22 551 3601

Endereço eletrónico: teresa.pereira488@gmail.com

Número total de palavras: 4933

Resumo

Introdução e Objetivos: Tem surgido evidência de que o hipotireoidismo subclínico se associa a um aumento do risco cardiovascular. O objetivo é avaliar as inter-relações entre tireoidite autoimune, hipotireoidismo subclínico e fatores de risco cardiovascular.

Métodos: Analisámos a função tiroideia, anticorpos anti-TPO e antitiroglobulina, níveis de colesterol total, colesterol-HDL, colesterol-LDL, triglicéridos, apolipoproteínaB, apolipoproteínaA1, lipoproteína(a), homocisteína, PCR de alta sensibilidade, ácido fólico, vitamina B12, HOMA-IR, HOMA- β , QUICKI, HISI, WBISI, IGI em 185 doentes com tireoidite autoimune e eutireoidismo e em 69 doentes com tireoidite autoimune e hipotireoidismo subclínico. Para a análise estatística utilizámos o teste de Mann-Whitney, regressão logística e correlações de Spearman. Os resultados foram ajustados para a idade e índice de massa corporal. Considerou-se significativo um valor bilateral de $p < 0.05$.

Resultados: 94% dos indivíduos eram do sexo feminino. A mediana de idades foi significativamente superior no grupo eutiroideu. Os doentes com colesterol total (OR=1.008; $p=0.034$), PCR (OR=1.684; $p=0.041$) ou anticorpos antitiroglobulina (OR=1.002; $p=0.021$) mais elevados apresentaram maior risco de desenvolver hipotireoidismo subclínico. No grupo total de doentes observaram-se correlações positivas entre TSH, PCR e HOMA-IR, entre T3 livre e colesterol-HDL e entre T4 livre e IGI. Os níveis de TSH correlacionaram-se negativamente com QUICKI, HISI e WBISI. No grupo com hipotireoidismo subclínico verificaram-se correlações negativas entre T3 livre e homocisteína e entre T4 livre e anticorpos anti-TPO.

Conclusões: As inter-relações entre função tiroideia, PCR, perfil lipídico e insulinoresistência traduzem um aumento do risco cardiovascular no hipotireoidismo subclínico por tireoidite autoimune.

Palavras-chave: hipotireoidismo; tireoidite autoimune; fatores de risco; doenças cardiovasculares.

Abstract

Background and objectives: There is increasing evidence that subclinical hypothyroidism is related with an increased cardiovascular risk. The objective is to evaluate the relationship between autoimmune thyroiditis, subclinical hypothyroidism and cardiovascular risk factors.

Methods: We recorded thyroid function tests, anti-TPO and antithyroglobulin antibodies, total cholesterol, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol, triglycerides, apolipoproteinA1, apolipoproteinB, lipoprotein(a), homocysteine, high sensitivity CRP, folic acid, vitamin B12, HOMA-IR, HOMA- β , QUICKI, HISI, WBISI, IGI in 185 subjects with autoimmune thyroiditis and in euthyroid state and in 69 subjects with autoimmune thyroiditis and subclinical hypothyroidism. Statistical analysis was performed with Mann-Whitney test, logistic regression and Spearman correlations. The results were adjusted for age and body mass index. Statistical significance was considered for a bilateral value of $p < 0.05$.

Results: 94% of subjects were female. The median age was significantly higher in the euthyroid group. Patients with higher levels of total cholesterol (OR=1.008; $p=0.034$), CRP (OR=1.684; $p=0.041$) or anti-thyroglobulin antibodies (OR=1.002; $p=0.021$) had an increased likelihood of having subclinical hypothyroidism. In the total group of patients, we observed positive correlations between TSH, CRP and HOMA-IR, between free T3 and HDL-cholesterol and between free T4 and IGI. TSH levels correlated negatively with QUICKI, HISI and WBISI. In the group with subclinical hypothyroidism, we found negative correlations between free T3 and homocysteine and between free T4 and anti-TPO antibodies.

Conclusions: The interrelations between thyroid function, lipid profile, CRP and insulin-resistance demonstrate an increased cardiovascular risk in subclinical hypothyroidism due to autoimmune thyroiditis.

Keywords: hypothyroidism; autoimmune thyroiditis; risk factors; cardiovascular diseases.

Abreviaturas

Anti-tg	Antitiroglobulina
Anti-TPO	Antiperoxidase tiroideia
ApoA1	Apolipoproteína A-1
ApoB	Apolipoproteína B
HDL	Lipoproteína de alta densidade
HISI	Hepatic insulin sensitivity index
HOMA- β	Homeostasis model assessment β cell
HOMA-IR	Homeostasis model assessment insulin resistance
IGI	Insulinogenic index
IMC	Índice de massa corporal
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
Lp(a)	Lipoproteína (a)
OR	Odds ratio
PCR	Proteína C reativa
PTGO	Prova de tolerância à glicose oral
QUICKI	Quantitative insulin sensitivity check index
r	Coefficiente de correlação
TSH	Tirotrofina
T3L	Triiodotironina livre
T4L	Tiroxina livre
WBISI	Whole body insulin sensitivity index

Abbreviations

Anti-tg	Antithyroglobulin
Anti-TPO	Antithyroid peroxidase
ApoA1	Apolipoprotein A-1
ApoB	Apolipoprotein B
BMI	Body mass index
CRP	C-reactive protein
fT3	Free triiodothyronine
fT4	Free thyroxine
HDL	High density lipoprotein
HISI	Hepatic insulin sensitivity index
HOMA- β	Homeostasis model assessment β cell
HOMA-IR	Homeostasis model assessment insulin resistance
IGI	Insulinogenic index
LDL	Low density lipoprotein
Lp(a)	Lipoprotein(a)
OGTT	Oral glucose tolerance test
OR	Odds ratio
QUICKI	Quantitative insulin sensitivity check index
r	Correlation coefficient
TSH	Thyroid-stimulating hormone
WBISI	Whole body insulin sensitivity index

Introdução

O hipotireoidismo subclínico, caracterizado pelo aumento dos níveis sanguíneos de TSH com manutenção de níveis de T4L e de T3L normais, é um achado frequente na população geral, com uma prevalência estimada de 4 a 20% (1). A prevalência é maior em mulheres e aumenta com a idade (2). Cerca de 60-80% dos casos de hipotireoidismo subclínico associam-se a tireoidite linfocítica crônica (de Hashimoto), com anticorpos anti-TPO positivos (1).

O hipotireoidismo clinicamente manifesto (altos níveis sanguíneos de TSH associados a baixos níveis de T4L e de T3L) tem sido fortemente associado a fatores de risco cardiovascular, como hipertensão arterial (3), dislipidemia (4) e resistência à insulina (5). Novos fatores de risco cardiovascular, como níveis plasmáticos de homocisteína e de PCR aumentados, parecem também estar associados ao hipotireoidismo (3, 6).

Também para o hipotireoidismo subclínico tem surgido evidência de efeitos semelhantes sobre os fatores de risco cardiovascular, nomeadamente no que respeita ao perfil lipídico [aumento dos níveis plasmáticos de colesterol total e de colesterol-LDL (7-9) e diminuição dos níveis de colesterol-HDL (10)], ao aumento dos níveis de insulinoresistência (5) e à presença de inflamação sistêmica de baixo grau (6, 8, 11). Alguns estudos reportam haver um aumento da concentração de Lp(a) e dos níveis de ApoB (12). O hipotireoidismo subclínico parece assim ser um fator de risco independente para doença arterial coronária (13) e Tseng e colaboradores concluíram ainda que o hipotireoidismo subclínico está associado a um risco aumentado de mortalidade cardiovascular e por todas as causas (14).

No entanto, há estudos que referem que, apesar de existir uma relação significativa entre hipotireoidismo e dislipidemia, tal não se verifica para o hipotireoidismo subclínico (15). Em relação aos novos fatores de risco cardiovascular, alguns estudos não encontraram diferenças significativas entre indivíduos eutiroideus e aqueles com hipotireoidismo subclínico

no que respeita à concentração de homocisteína (6, 9, 16-18). Relativamente à PCR, os dados são contraditórios, com alguns estudos a não encontrarem relação entre o hipotiroidismo subclínico e os níveis plasmáticos de PCR (9, 18). No que respeita aos níveis de insulinoresistência, alguns estudos não encontraram um aumento do HOMA-IR em doentes com hipotiroidismo subclínico (8, 19).

Devido a estes dados ainda contraditórios em relação ao efeito do hipotiroidismo subclínico sobre os fatores de risco cardiovascular, permanece ainda alguma controvérsia acerca de quando rastrear e tratar estes casos de disfunção subclínica da tiroide. Os benefícios do tratamento ainda não foram provados (20).

Recentemente, têm surgido estudos que demonstram existir uma relação entre valores de TSH no limite superior do normal e um perfil lipídico desfavorável (21). Outros estudos concluíram haver um risco aumentado de síndrome metabólica em doentes com TSH normal-alta (22, 23).

O objetivo deste estudo é avaliar se o hipotiroidismo subclínico se associa à presença de fatores de risco cardiovascular, analisando o perfil lipídico, níveis de resistência à insulina, homocisteinemia e concentração sérica de PCR num grupo de doentes com tiroidite autoimune.

Métodos

População em estudo

Este é um estudo transversal e retrospectivo, em que consultámos os processos clínicos de 254 doentes com tiroidite autoimune que recorreram à consulta externa de Endocrinologia da nossa instituição, entre 2007 e 2010. Considerámos doentes com tiroidite autoimune aqueles com registos de valores plasmáticos de anticorpos anti-TPO superiores a 5.61 UI/ml e/ou valores de anticorpos anti-tg superiores a 4.11 UI/ml e achados ecográficos

característicos da tiroidite de Hashimoto. Foram excluídos doentes com outras doenças autoimunes, diabetes mellitus, patologia oncológica, eventos cardiovasculares prévios e a fazer medicação para dislipidemia ou doença tiroideia. Os doentes realizaram uma PTGO, com 75g de glicose, e efetuaram-se colheitas de sangue venoso de 30 em 30 minutos, durante 2 horas, para determinação da glicose, insulina e peptídeo-C.

Definição dos grupos

Considerou-se hipotiroidismo subclínico a partir de níveis de TSH de 2.5 μ UI/ml, com os níveis de T3L considerados normais entre 1.71 e 3.71 pg/ml e de T4L entre 0.70 e 1.48 ng/dl.

Definimos dois grupos de doentes a comparar; no grupo 1, dos eutiroideus, incluímos os doentes com valores de TSH entre 0.35 e 2.5 μ UI/ml, com T4L entre 0.70 e 1.48 ng/dl e com T3L entre 1.71 e 3.71 pg/ml. No grupo 2, dos doentes com hipotiroidismo subclínico, incluímos os doentes com valores de TSH superiores 2.5 μ UI/ml, com T4L entre 0.70 e 1.48 ng/dl e com T3L entre 1.71 e 3.71 pg/ml.

Análise estatística

Com o teste de Mann-Whitney, comparámos a idade, o IMC e os níveis plasmáticos de TSH, T4L, T3L e de anticorpos anti-tg e anti-TPO. Para análise do risco cardiovascular, comparámos as seguintes variáveis: concentração plasmática de colesterol-total, colesterol-LDL, colesterol-HDL, triglicéridos, ApoA1, ApoB, Lp(a), PCR de alta sensibilidade, homocisteína, vitamina B12, ácido fólico, HOMA-IR, HOMA- β , IGI, HISI, WBISI e QUICKI. Os resultados são expressos através da mediana e do intervalo interquartis (percentis 25% e 75%).

Para determinar os fatores de risco para hipotireoidismo subclínico, foram calculados odds ratios e os respetivos intervalos de confiança a 95% através da regressão logística, ajustando para a idade e IMC.

Foram ainda obtidas correlações de Spearman entre os valores de TSH, T3L e T4L e as variáveis de interesse, para o grupo total de indivíduos e para os grupos 1 e 2 separadamente.

Foi considerado significativo um valor bilateral de $p < 0.05$.

A análise foi efetuada utilizando o programa de análise estatística de dados SPSS® v.20.0 (Statistical Package for the Social Sciences).

O estudo teve a aprovação da Comissão de Ética da nossa instituição e os doentes deram o consentimento informado para participar no estudo.

Resultados

No grupo 1, foram incluídos 185 indivíduos eutiroideos. No grupo 2 incluíram-se 69 doentes com hipotireoidismo subclínico. No total, 238 participantes eram do sexo feminino, 16 do sexo masculino. A idade variou entre os 15 e os 81 anos e o IMC entre 16.26 e 41.62 kg/m². A mediana de idade foi significativamente mais elevada no grupo 1 que no grupo 2 [49 (36-60) vs 42 (30-58) anos; $p=0.025$] e o IMC semelhante [(26.56 (23.56-29.97) vs 25.51 (22.08-30.04) kg/m²; $p=0.158$]. Os níveis de hormonas tiroideias dos dois grupos foram também semelhantes [T4L: 1.02 (0.94-1.13) vs 1.00 (0.91-1.10) ng/dl, $p=0.231$; T3L: 2.73 (2.51-2.96) vs 2.85 (2.54-2.98) pg/ml, $p=0.276$]. As características dos indivíduos do estudo encontram-se descritas na Tabela 1.

De entre os fatores de risco cardiovascular, apenas os valores de PCR estavam significativamente aumentados no grupo com hipotireoidismo subclínico relativamente ao grupo eutiroideu [0.335 (0.115-0.620) vs 0.180 (0.080-0.380) mg/dl; $p=0.030$]. As

características dos grupos em termos de fatores de risco cardiovascular encontram-se descritas na Tabela 2.

Na análise efetuada com regressão logística, com ajuste para a idade e IMC, verificou-se que os indivíduos com valores mais elevados de colesterol total (OR=1.008; p=0.034), PCR (OR=1.684; p=0.041) ou anticorpos anti-tg (OR=1.002; p=0.021) apresentavam maior risco de desenvolver hipotireoidismo subclínico. Para as restantes variáveis não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas. Os resultados da análise por regressão logística encontram-se descritos na Tabela 3.

Na análise com correlações de Spearman, verificou-se uma correlação estatisticamente significativa entre os níveis de colesterol-HDL e os de T3L, com um coeficiente de correlação de 0.163 (p=0.009) no grupo total de indivíduos do estudo. A correlação com significância estatística entre estas duas variáveis manteve-se no grupo eutiroideu (r = 0.165; p=0.025), mas não no grupo dos indivíduos com hipotireoidismo subclínico.

Também para a PCR foi encontrada uma correlação estatisticamente significativa com os níveis de TSH, no grupo total (r=0.132; p=0.043). No entanto, tal não se verificou para os dois grupos de doentes separadamente.

Obtiveram-se correlações estatisticamente significativas de vários marcadores de resistência à insulina com as variáveis independentes. Entre o HOMA-IR e a TSH o coeficiente de correlação foi de 0.158, p=0.029, no grupo total. No grupo com disfunção subclínica, a correlação foi estatisticamente significativa entre o HOMA-IR e os níveis de T3L (r=0.302, p=0.044). Relativamente ao QUICKI, observou-se uma correlação negativa estatisticamente significativa com a TSH no grupo total (r=-0.164;p=0.023) e no grupo eutiroideu (r=-0.185;p=0.026). No grupo com hipotireoidismo subclínico, o QUICKI correlacionou-se negativamente com a T3L (r=-0.303, p=0.043). Para o HISI, obteve-se uma correlação negativa com a TSH (r=-0.158, p=0.029) no grupo total; no grupo com

hipotiroidismo subclínico, verificou-se uma correlação estatisticamente significativa com a T3L ($r=-0.302$, $p=0.044$). Também para o WBISI se verificaram correlações estatisticamente significativas com a TSH ($r=-0.164$, $p=0.024$) e com a T4L ($r=-0.179$, $p=0.013$) no total de indivíduos do estudo. Ainda no grupo total de indivíduos observou-se uma correlação com significância estatística entre o IGI e a T4L ($r=0.224$, $p=0.002$). No grupo eutiroideu, o coeficiente de correlação entre o IGI e a T4L foi de 0.247 , $p=0.003$, não se verificando correlação estatisticamente significativa no grupo com hipotiroidismo subclínico.

Nos doentes com hipotiroidismo subclínico foi encontrada uma correlação estatisticamente significativa entre os níveis sanguíneos de homocisteína e os de T3L ($r=-0.357$, $p=0.011$). Ainda neste grupo, os níveis de anticorpos anti-TPO correlacionaram-se negativamente com os de T4L ($r=-0.281$, $p=0.020$).

As correlações obtidas encontram-se descritas na Tabela 4.

Discussão

Considerámos hipotiroidismo subclínico a partir de um valor de TSH de $2.5 \mu\text{UI/ml}$, em vez dos valores atuais de 4 ou $5 \mu\text{UI/ml}$. Vários estudos encontraram valores populacionais médios de TSH próximos do limite inferior do intervalo considerado normal, nomeadamente o estudo de NHANES III, que obteve um valor médio de TSH da população norte-americana situado apenas entre 1.18 e 1.40 mUI/l (2). Assim, Wartofsky et al. sugerem que se estabeleça um intervalo normal de TSH de 0.3 a $2.5 \mu\text{UI/ml}$; os indivíduos com valores superiores, que estes autores advogam apresentarem maior risco de evolução para hipotiroidismo, deverão ser seguidos de forma a detetar o desenvolvimento de disfunção clínica da tiroide e a iniciar o tratamento (24).

Os resultados deste estudo mostram que doentes com níveis de colesterol total mais alto têm um risco significativamente maior de sofrer de hipotiroidismo subclínico, mesmo

considerando a TSH aumentada a partir de uma concentração sanguínea de 2.5 μ UI/ml. Um estudo demonstrou que indivíduos eutiroideus com TSH > 2.1 μ UI/ml apresentavam valores de colesterol total significativamente mais elevados que os indivíduos com TSH abaixo desse valor (25). Outro estudo verificou que a concentração sérica de colesterol total estava significativamente mais elevada nos indivíduos com TSH no limite superior que nos indivíduos com TSH no limite inferior do normal (26). Garduño-Garcia et al. (27) e Efstathiadou et al. (12) obtiveram um resultado semelhante em doentes com hipotireoidismo subclínico com TSH > 4.5 μ UI/ml. O estudo de HUNT obteve uma relação linear e significativa entre o aumento do colesterol total e o aumento da TSH (21).

Tem surgido evidência de que a TSH atua não apenas na tiroide mas em muitos outros tecidos (26). Wanjia et al. colocam a hipótese de a TSH, mesmo dentro dos limites normais, atuar através do seu recetor, TSHR, nos hepatócitos e estimular a expressão da HMG-CoA redutase, a enzima responsável pela síntese de colesterol no fígado, resultando num aumento das concentrações séricas de colesterol total (26).

A PCR, que é um marcador de inflamação crónica de baixo grau, tem vindo a ser apontada como um fator de risco cardiovascular, uma vez que se considera que a aterosclerose é um processo inflamatório (6). No nosso estudo verificámos que os doentes com valores mais altos de PCR apresentam um risco significativamente mais elevado de desenvolver hipotireoidismo subclínico. Estes resultados estão em concordância com alguns estudos (6, 8, 28) que verificaram que doentes com hipotireoidismo subclínico apresentam níveis de PCR mais elevados, mas que, no entanto, consideraram hipotireoidismo subclínico a partir de valores de TSH de 4.2 μ UI/ml ou de 5 μ UI/ml. No nosso estudo observámos uma associação entre níveis aumentados de PCR e hipotireoidismo subclínico, mesmo considerando valores de TSH a partir de 2.5 μ UI/ml. Contudo, existem estudos que não demonstraram diferenças

significativas nos níveis de PCR entre indivíduos com hipotireoidismo subclínico e indivíduos eutiroídeos (9, 18).

Concluimos também que existe uma correlação positiva entre os níveis de TSH e os de PCR, ou seja, a PCR tende a aumentar com o aumento dos níveis de TSH.

Observamos ainda uma relação estatisticamente significativa entre os anticorpos anti-tg e o hipotireoidismo subclínico, com os doentes com níveis mais altos destes anticorpos a apresentarem maior risco de hipotireoidismo subclínico. Zhang et al. verificaram que, em doentes com tireoidite de Hashimoto, os níveis séricos de anti-tg eram significativamente mais baixos em doentes eutiroídeos do que nos doentes com hipotireoidismo clinicamente manifesto ou hipotireoidismo subclínico, e que estes, por sua vez, apresentavam valores significativamente inferiores aos dos doentes com hipotireoidismo clinicamente manifesto (29). Li et al. concluíram que os anticorpos anti-tg, tal como os anti-TPO, devem ser considerados fatores de risco para disfunção da tireoide (30). Türemen et al. verificaram também que os doentes com tireoidite autoimune e hipotireoidismo subclínico apresentavam valores significativamente mais elevados de anticorpos anti-tg do que doentes com tireoidite autoimune mas TSH dentro dos limites da normalidade (28). Observaram a mesma relação estatisticamente significativa para os anticorpos anti-TPO. No nosso estudo, verificámos a existência de uma correlação negativa entre os anticorpos anti-TPO e os níveis de T4L no grupo de doentes com hipotireoidismo subclínico, o que sugere que níveis mais elevados de anticorpos anti-TPO poderão estar associados a menor produção de T4L, por via da maior agressão autoimune e maior destruição celular.

Também para o colesterol-HDL obtivemos uma correlação positiva com os níveis de T3L, tanto no grupo total como no grupo eutiroídeu. A T3 estimula a síntese e a atividade dos recetores de colesterol-LDL hepáticos e periféricos, o que aumenta a depuração das partículas LDL. Concomitantemente, parece aumentar a concentração sérica de colesterol-HDL através

da indução da atividade da ApoA1. A ApoA1 é a lipoproteína encontrada em maior quantidade na partícula de colesterol-HDL (31).

Há estudos que demonstram não haver relação do colesterol-HDL com o nível de TSH (26) e outros que observaram uma relação inversa entre os níveis de TSH e de colesterol-HDL (32). Foi também descrita uma relação positiva entre a T4L e o colesterol-HDL (27, 33, 34). No entanto, vários estudos não encontraram diferenças significativas entre doentes com hipotireoidismo subclínico e eutiroideos no que respeita ao colesterol-HDL (8-10, 12, 19).

No que respeita aos marcadores de resistência à insulina, verificámos uma correlação positiva entre o HOMA-IR e a TSH, enquanto que, para os marcadores de sensibilidade à insulina QUICKI, HISI e WBISI, obtivemos uma correlação negativa com a TSH no grupo total de participantes do estudo. Ainda que não apresentem fortes coeficientes de correlação, as correlações obtidas permitem-nos concluir que o hipotireoidismo subclínico se associa a um estado aumentado de insulinoresistência. Garduño-Garcia et al. verificaram que uma maior concentração plasmática de TSH, mesmo que dentro do limite normal, predispõe a níveis de HOMA-IR aumentados, o que corrobora as conclusões do nosso estudo (27). Roos et al. concluíram ainda que, mesmo ligeiras diminuições nas concentrações de hormonas tiroideias, dentro dos limites normais, estavam relacionadas com um aumento do HOMA-IR (34).

No estudo de Maratou et al., o WBISI estava significativamente diminuído em doentes com hipotireoidismo e com hipotireoidismo subclínico (5). Estes autores demonstraram ainda que o transporte de glicose mediado pela insulina, em monócitos de doentes com hipotireoidismo e com hipotireoidismo subclínico, estava reduzido, em consequência da diminuição da translocação de GLUT4 para a membrana celular, sugerindo que o mesmo se passa nos tecidos muscular e adiposo (5). Outro possível mecanismo para o aumento da resistência à insulina nestes doentes é a diminuição do fluxo sanguíneo periférico (35).

No nosso estudo, o IGI, um índice de função das células β , correlacionou-se positivamente com a T4L no grupo total de participantes e no grupo eutiroideu, o que sugere que com o aumento dos níveis de T4L tenderá a existir uma maior produção de insulina pelas células β .

Obtivemos ainda, no grupo com hipotiroidismo subclínico, uma correlação negativa do QUICKI e HISI com a T3L e positiva do HOMA-IR com a T3L.

Uma explicação para estes resultados poderá residir no facto de as concentrações sanguíneas de T3L não refletirem a sua concentração nos tecidos periféricos, que é o que determina a sua ação metabólica (36). A maioria das ações metabólicas desempenhadas pelas hormonas tiroideias é exercida pela T3, através da ligação a recetores nucleares. A glândula tiroideia contribui para os níveis circulantes de T3 através da síntese a partir da tiroglobulina e da reação de 5'deiodinação da T4. No entanto, as enzimas responsáveis por esta reação, as deiodinases 1 e 2, existem em muitos outros tecidos e contribuem também para os níveis séricos de T3 (37). Assim, existe o consenso de que os níveis de T3L, dentro dos limites normais, não apresentam uma relação clara com a função tiroideia (34).

Observámos uma relação inversa estatisticamente significativa entre os níveis sanguíneos de homocisteína e os de T3L, no grupo com hipotiroidismo subclínico. A hiperhomocisteinemia constitui um importante fator de risco cardiovascular ao predispor a lesão endotelial, stress oxidativo, hipertrofia do músculo liso vascular e a oxidação das partículas de colesterol-LDL (38). Orzechowska-Pawilojc et al. concluíram que os níveis plasmáticos de hormonas tiroideias e de TSH são determinantes importantes da concentração sanguínea de homocisteína (38). Pelo contrário, alguns estudos de casos-controlos não demonstraram diferenças entre o grupo com hipotiroidismo subclínico e os controlos eutiroideus (39). No New Mexico Elder Health Survey, não se verificaram diferenças significativas entre as concentrações sanguíneas de homocisteína dos controlos e dos

indivíduos com hipotireoidismo subclínico, após ajuste para a idade, gênero, etnia e concentrações sanguíneas de ácido fólico, vitamina B12 e creatinina (40). No nosso estudo comparámos também as concentrações séricas de vitamina B12 e de ácido fólico nos dois grupos, uma vez que os níveis de homocisteína são influenciados por estas variáveis, mas não obtivemos diferenças estatisticamente significativas.

Uma limitação do nosso estudo é o seu desenho transversal, que apenas permite estabelecer associações entre os fatores de risco cardiovascular e a função tiroideia e não uma relação de causa-efeito. O tamanho da amostra pode constituir uma limitação, não permitindo encontrar mais associações significativas entre a função tiroideia e as variáveis de interesse.

Conclusões

Este estudo corrobora a existência de uma associação entre hipotireoidismo subclínico (com TSH > 2.5 µUI/ml) devido a tiroidite autoimune e níveis aumentados de colesterol total, PCR e anticorpos anti-tg. As correlações obtidas entre marcadores de resistência à insulina, a TSH e as hormonas tiroideias, bem como a correlação positiva entre colesterol-HDL e T3L e entre PCR e TSH apontam para um aumento do risco cardiovascular em doentes com hipotireoidismo subclínico por tiroidite autoimune.

Conflito de interesses

Os autores declaram não existir conflito de interesses.

Agradecimentos

Os autores agradecem à Dr.^a Cláudia Camila Dias do Departamento de Ciências da Informação e da Decisão em Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto a ajuda na elaboração da análise estatística.

Bibliografia

1. Cooper DS, Biondi B. Subclinical thyroid disease. *Lancet*, 2012; 379: 1142–54.
2. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD et al. Serum TSH, T4, and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab*, 2002; 87: 489–99.
3. Neves C, Alves M, Medina JL et al. Doenças da tireóide, dislipidemia e patologia cardiovascular. *Rev Port Cardiol*, 2008; 27: 1211-36.
4. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G et al. The Colorado Thyroid Disease Prevalence Study. *Arch Intern Med*, 2000; 160: 526-34.
5. Maratou E, Hadjidakis DJ, Kollias A. Studies of insulin resistance in patients with clinical and subclinical hypothyroidism. *Eur J Endocrinol*, 2009; 160: 785–90.
6. Christ-Crain M, Meier C, Guglielmetti M et al. Elevated C-reactive protein and homocysteine values: cardiovascular risk factors in hypothyroidism? A cross-sectional and a double-blind, placebo-controlled trial. *Atherosclerosis*, 2003; 166: 379-86.
7. Caraccio N, Ferrannini E, Monzani F. Lipoprotein profile in subclinical hypothyroidism: response to levothyroxine replacement, a randomized placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002; 87: 1533–8.
8. Tuzcu A, Bahceci M, Gokalp D et al. Subclinical hypothyroidism may be associated with elevated high-sensitive C-reactive protein (low grade inflammation) and fasting hyperinsulinemia. *Endocr J*, 2005; 52: 89-94.
9. Toruner F, Altinova AE, Karakoc A et al. Risk factors for cardiovascular disease in patients with subclinical hypothyroidism. *Adv Ther*, 2008; 25: 430-7.
10. Hernández-Mijares A, Jover A, Bellod L et al. Relation between lipoprotein subfractions and TSH levels in the cardiovascular risk among women with subclinical hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2012; [Epub ahead of print].

11. Taddei S, Caraccio N, Viridis A et al. Low-grade systemic inflammation causes endothelial dysfunction in patients with Hashimoto's thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006; 91: 5076-82.
12. Efstathiadou Z, Bitsis S, Milionis HJ et al. Lipid profile in subclinical hypothyroidism: is L-thyroxine substitution beneficial? *Eur J Endocrinol*, 2001; 145: 705-10.
13. Park YJ, Lee YJ, Choi SI. Impact of subclinical hypothyroidism on the coronary artery disease in apparently healthy subjects. *Eur J Endocrinol*, 2011; 165: 115-21.
14. Tseng F-Y, Lin W-Y, Lin C-C et al. Subclinical hypothyroidism is associated with increased risk for all-cause and cardiovascular mortality in adults. *J Am Coll Cardiol*, 2012; 60: 730-7.
15. Al-Tonsi AA, Abdel-Gayoum AA, Saad M. The secondary dyslipidemia and deranged serum phosphate concentration in thyroid disorders. *Exp Mol Pathol*, 2004; 76: 182-7.
16. Deicher R, Vierhapper H. Homocysteine: a risk factor for cardiovascular disease in subclinical hypothyroidism? *Thyroid*, 2002; 12: 733-6.
17. Çakal B, Cakal E, Demirbas B et al. Homocysteine and fibrinogen changes with L-thyroxine in subclinical hypothyroid patients. *J Korean Med Sci*, 2007; 22: 431-5.
18. Hueston WJ, King DE, Geesey ME. Serum biomarkers for cardiovascular inflammation in subclinical hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2005; 63: 582-7.
19. Brenta G, Berg G, Arias P et al. Lipoprotein alterations, hepatic lipase activity, and insulin sensitivity in subclinical hypothyroidism: response to L-T4 treatment. *Thyroid*, 2007; 17: 453-60.
20. Ochs N, Auer R, Bauer DC. Meta-analysis: subclinical thyroid dysfunction and the risk for coronary heart disease and mortality. *Ann Intern Med*, 2008; 148: 832-45.

21. Asvold BO, Vatten LJ, Nilsen TIL et al. The association between TSH within the reference range and serum lipid concentrations in a population-based study. The HUNT Study. *Eur J Endocrinol*, 2007; 156: 181–6.
22. Ruhla S, Weickert MO, Arafat AM et al. A high normal TSH is associated with the metabolic syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2012; 72: 696–701.
23. Park HT, Cho GJ, Ahn KH et al. Thyroid stimulating hormone is associated with metabolic syndrome in euthyroid postmenopausal women. *Maturitas*, 2009; 62: 301–5.
24. Wartofsky L, Dickey RA. The evidence for a narrower thyrotropin reference range is compelling. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005; 90: 5483–8.
25. Boggio A, Muzio F, Fiscella M et al. Is thyroid-stimulating hormone within the normal reference range a risk factor for atherosclerosis in women? *Intern Emerg Med*, 2011; [Epub ahead of print].
26. Wanjia X, Chenggang W, Aihong W et al. A high normal TSH level is associated with an atherogenic lipid profile in euthyroid non-smokers with newly diagnosed asymptomatic coronary heart disease. *Lipids Health Dis*, 2012; 11: 44.
27. Garduño-García JdJ, Alvirde-García U, López-Carrasco G et al. TSH and free thyroxine concentrations are associated with differing metabolic markers in euthyroid subjects. *Eur J Endocrinol*, 2010; 163: 273–8.
28. Türemen EE, Çetinarslan B, Şahin2 T et al. Endothelial dysfunction and low grade chronic inflammation in subclinical hypothyroidism due to autoimmune thyroiditis. *Endocr J*, 2011; 58: 349-54.
29. Zhang Y, Gao Y, Li M et al. Avidity of thyroglobulin antibody in sera from patients with Hashimoto's thyroiditis with different thyroid functional status. *Clin Exp Immunol*, 2010; 161: 65-70.

30. Li Y, Teng D, Shan Z et al. Antithyroperoxidase and antithyroglobulin antibodies in a five-year follow-up survey of populations with different iodine intakes. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008; 93: 1751–7.
31. Ness GC, Lopez D, Chambers CM et al. Effects of L-triiodothyronine and the thyromimetic L-94901 on serum lipoprotein levels and hepatic low-density lipoprotein receptor, 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase, and Apo A-I gene expression. *Biochem Pharmacol*, 1998; 56: 121-9.
32. Rondeau G, Rutamucero N, Messier V et al. Reference range thyroid-stimulating hormone is associated with physical activity energy expenditure in overweight and obese postmenopausal women: a Montreal-Ottawa New Emerging Team Study. *Metabolism*, 2010; 59: 1597–602.
33. Park SB, Choi HC, Joo NS. The relation of thyroid function to components of the metabolic syndrome in Korean men and women. *J Korean Med Sci*, 2011; 26: 540-5.
34. Roos A, Bakker SJL, Links TP et al. Thyroid function is associated with components of the metabolic syndrome in euthyroid subjects. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007; 92: 491–6.
35. Dimitriadis G, Mitrou P, Lambadiari V et al. Insulin action in adipose tissue and muscle in hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006; 91: 4930–7.
36. Escobar-Morreale HF, Obregón MJ, Rey FE et al. Replacement therapy for hypothyroidism with thyroxine alone does not ensure euthyroidism in all tissues, as studied in thyroidectomized rats. *J Clin Invest*, 1995; 96: 2828-38.
37. Köhrle J. Thyroid hormone transporters in health and disease: advances in thyroid hormone deiodination. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2007; 21: 173–91.
38. Orzechowska-Pawilojc A, Sworczak K, Lewczuk A et al. Homocysteine, folate and cobalamine levels in hypothyroid women before and after treatment. *Endocr J*, 2007; 54: 471-6.

39. Biondi B, Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocr Rev*, 2008; 29: 76–131.
40. Lindeman RD, Romero LJ, Schade DS et al. Impact of subclinical hypothyroidism on serum total homocysteine concentrations, the prevalence of coronary heart disease (CHD), and CHD risk factors in the New Mexico Elder Health Survey. *Thyroid*, 2003; 13: 595–600.

Tabela 1 – Características da população em estudo: idade, IMC, função tiroideia e autoimunidade.

	Grupo eutiroideu	Grupo HSC	p
	n=185	n= 69	
Idade (anos)	49 (36-60)	42 (30-58)	0.025
IMC (kg/m ²)	26.56 (23.56-29.97)	25.51 (22.08-30.04)	0.158
TSH (μUI/ml)	1.45 (0.93-1.98)	3.60 (2.83-5.01)	<0.001
T4L (ng/dl)	1.02 (0.94-1.13)	1.00 (0.91-1.10)	0.231
T3L (pg/ml)	2.73 (2.51-2.96)	2.85 (2.54-2.98)	0.276
Anti-TPO (UI/ml)	317.4 (62.0-1300.0)	317.6 (47.6-1300.0)	0.871
Anti-tg (UI/ml)	63.4 (28.6-147.5)	69.9 (26.7-175.4)	0.329

Os grupos foram comparados utilizando o teste de Mann-Whitney. Os resultados são expressos através da mediana e intervalo interquartis (percentil 25% – percentil 75%).

Anti-tg - anticorpos antitiroglobulina; Anti-TPO – anticorpos antiperoxidase tiroideia; HSC – hipotireoidismo subclínico; IMC – índice de massa corporal; TSH – tirotrofina; T3L – triiodotironina livre; T4L – tiroxina livre

Tabela 2 – Características da população em estudo: fatores de risco cardiovascular.

	Grupo eutiroideu	Grupo HSC	P
	n=185	n= 69	
Colesterol total (mg/dl)	197 (175-219)	196 (172-236)	0.463
Colesterol-LDL (mg/dl)	123 (105-141)	119 (96-148)	0.783
Colesterol-HDL (mg/dl)	57 (48-67)	53 (46-68)	0.559
ApoA1 (mg/dl)	142 (129-154)	139 (129-156)	0.994
ApoB (mg/dl)	95 (82-109)	92 (77-113)	0.929
Lp(a) (mg/dl)	17.0 (6.7-44.0)	15.3 (6.9-48.8)	0.924
Triglicerídeos (mg/dl)	90 (68-126)	101 (71-149)	0.181
PCR (mg/dl)	0.180 (0.080-0.380)	0.335 (0.115-0.620)	0.030
Homocisteína (μmol/l)	8.2 (7.0-10.2)	7.9 (6.6-10.7)	0.489
Ácido fólico (ng/ml)	6.5 (4.2-9.4)	6.3 (3.9-10.2)	0.903
Vitamina B12 (pg/ml)	405 (310-567)	413 (305-591)	0.605
HOMA-IR	1.61 (1.06-2.46)	1.93 (1.09-2.93)	0.176
HOMA-β	113.45 (78.02-173.52)	131.87 (89.60-280.07)	0.081
QUICKI	0.59 (0.48-0.73)	0.54 (0.45-0.71)	0.317
HISI	62.19 (40.65-93.84)	51.72 (34.16-91.88)	0.176
WBISI	5.39 (3.58-8.12)	4.29 (3.08-6.62)	0.115
IGI	0.53 (0.36-0.91)	0.70 (0.47-1.00)	0.163

Os grupos foram comparados utilizando o teste de Mann-Whitney. Os resultados são expressos através da mediana e intervalo interquartis (percentil 25% – percentil 75%).

ApoA1 - apolipoproteína A-1; ApoB – apolipoproteína B; HDL – lipoproteína de alta densidade; HISI - hepatic insulin sensitivity index; HOMA-β - homeostasis model assessment β cell; HOMA-IR - homeostasis model assessment insulin resistance; HSC – hipotiroidismo

subclínico; IGI - insulinogenic index; LDL – lipoproteína de baixa densidade; Lp(a) – lipoproteína(a); PCR – proteína C reativa; QUICKI - quantitative insulin sensitivity check index; WBISI - whole body insulin sensitivity index

Tabela 3 – Fatores de risco para hipotireoidismo subclínico.

	OR ¹ (IC 95%)	p
Anti-tg	1.002 (1.000-1.003)	0.021
Anti-TPO	1.000 (0.999-1.000)	0.691
Colesterol total	1.008 (1.001-1.015)	0.034
Colesterol-LDL	1.004 (0.995-1.014)	0.377
Colesterol-HDL	0.992 (0.972-1.012)	0.426
ApoA1	1.000 (0.988-1.013)	0.964
ApoB	1.010 (0.997-1.024)	0.136
Lp(a)	1.004 (0.994-1.014)	0.482
Triglicerídeos	1.004 (1.000-1.008)	0.074
PCR	1.684 (1.022-2.824)	0.041
Homocisteína	0.987 (0.897-1.087)	0.796
Ácido fólico	0.991 (0.943-1.042)	0.730
Vitamina B12	1.001 (1.000-1.002)	0.088
HOMA-IR	1.217 (0.924-1.599)	0.157
QUICKI	0.847 (0.424-1.690)	0.637
HOMA-β	1.001 (0.999-1.003)	0.282
HISI	0.997 (0.990-1.003)	0.329
WBISI	0.947 (0.856-1.047)	0.285
IGI	1.238 (0.721-2.125)	0.438

1. Regressão logística: odds ratio ajustado para idade e IMC.

Anti-tg - anticorpos antitiroglobulina; Anti-TPO – anticorpos antiperoxidase tiroideia; ApoA1 - apolipoproteína A-1; ApoB – apolipoproteína B; HDL – lipoproteína de alta densidade; HISI - hepatic insulin sensitivity index; HOMA-β - homeostasis model assessment β cell;

HOMA-IR - homeostasis model assessment insulin resistance; IC – intervalo de confiança;
IGI - insulinogenic index; LDL – lipoproteína de baixa densidade; Lp(a) – lipoproteína(a);
OR – odds ratio; PCR – proteína C reativa; QUICKI - quantitative insulin sensitivity check
index; WBISI - whole body insulin sensitivity index

Tabela 4 – Correlações de Spearman: fatores de risco cardiovascular e função tiroideia.

		Grupo total			Grupo eutiroideu			Grupo HSC		
		n=254			n=185			n=69		
		TSH	T4L	T3L	TSH	T4L	T3L	TSH	T4L	T3L
Colesterol-HDL	r	-0.010	0.069	0.163	0.025	0.091	0.165	0.054	0.022	0.167
	p	0.870	0.273	0.009	0.735	0.217	0.025	0.666	0.861	0.176
PCR	r	0.132	0.105	-0.038	0.048	0.143	-0.097	0.013	0.092	0.124
	p	0.043	0.109	0.566	0.531	0.060	0.204	0.921	0.484	0.344
Homocisteína	r	0.004	-0.080	-0.034	0.048	-0.055	0.065	0.194	-0.156	-0.357
	p	0.954	0.250	0.621	0.549	0.486	0.415	0.177	0.281	0.011
HOMA-IR	r	0.158	0.112	0.117	0.143	0.090	0.067	0.027	0.192	0.302
	p	0.029	0.124	0.106	0.085	0.279	0.419	0.859	0.206	0.044
HISI	r	-0.158	-0.112	-0.117	-0.143	-0.090	-0.067	-0.027	-0.192	-0.302
	p	0.029	0.124	0.106	0.085	0.279	0.419	0.859	0.206	0.044
WBISI	r	-0.164	-0.179	-0.122	-0.126	-0.179	-0.080	-0.020	-0.232	-0.258
	p	0.024	0.013	0.093	0.131	0.030	0.336	0.895	0.125	0.087
IGI	r	0.135	0.224	0.082	0.091	0.247	0.071	0.057	0.178	0.078
	p	0.062	0.002	0.255	0.277	0.003	0.395	0.707	0.236	0.607
QUICKI	r	-0.164	-0.076	-0.100	-0.185	-0.045	-0.051	-0.050	-0.169	-0.303
	p	0.023	0.294	0.169	0.026	0.587	0.543	0.742	0.267	0.043

HDL – lipoproteína de alta densidade; HISI - hepatic insulin sensitivity index; HOMA-IR - homeostasis model assessment insulin resistance; HSC – hipotiroidismo subclínico; IGI - insulinogenic index; PCR – proteína C reativa; QUICKI - quantitative insulin sensitivity check index; r – coeficiente de correlação; TSH – tirotrófina; T3L – triiodotironina livre; T4L – tiroxina livre; WBISI - whole body insulin sensitivity index

ANEXOS

Normas de publicação da Revista Portuguesa de Cardiologia

A Revista Portuguesa de Cardiologia, órgão oficial da Sociedade Portuguesa de Cardiologia, é uma publicação científica internacional destinada ao estudo das doenças cardiovasculares.

Publica artigos em português na sua edição em papel e em português e inglês na sua edição online, sobre todas as áreas da Medicina Cardiovascular. Se os artigos são publicados apenas em inglês, esta versão surgirá simultaneamente em papel e online. Inclui regularmente artigos originais sobre investigação clínica ou básica, revisões temáticas, casos clínicos, imagens em cardiologia, comentários editoriais e cartas ao editor. Para consultar as edições online deverá aceder através do link www.revportcardiol.org.

Todos os artigos são avaliados antes de serem aceites para publicação por peritos designados pelos Editores (peer review). A submissão de um artigo à Revista Portuguesa de Cardiologia implica que este nunca tenha sido publicado e que não esteja a ser avaliado para publicação noutra revista.

Os trabalhos submetidos para publicação são propriedade da Revista Portuguesa de Cardiologia e a sua reprodução total ou parcial deverá ser convenientemente autorizada. Todos os autores deverão enviar a Declaração de Originalidade, conferindo esses direitos à RPC, na altura em que os artigos são aceites para publicação.

Envio de manuscritos

Os manuscritos para a Revista Portuguesa de Cardiologia são enviados através do link <http://www.ees.elsevier.com/repc>. Para enviar um manuscrito, é apenas necessário aceder ao referido link e seguir todas as instruções que surgem.

Responsabilidades Éticas

Os autores dos artigos aceitam a responsabilidade definida pelo Comité Internacional dos Editores das Revistas Médicas (consultar www.icmje.org).

Os trabalhos submetidos para publicação na Revista Portuguesa de Cardiologia devem respeitar as recomendações internacionais sobre investigação clínica (Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial, revista recentemente) e com animais de laboratório (Sociedade Americana de Fisiologia). Os estudos aleatorizados deverão seguir as normas CONSORT.

Informação sobre autorizações

A publicação de fotografias ou de dados dos doentes não devem identificar os mesmos. Em todos os casos, os autores devem apresentar o consentimento escrito por parte do doente que autorize a sua publicação, reprodução e divulgação em papel e na Revista Portuguesa de Cardiologia. Do mesmo modo os autores são responsáveis por obter as respectivas autorizações para reproduzir na Revista Portuguesa de Cardiologia todo o material (texto, tabelas ou figuras) previamente publicado. Estas autorizações devem ser solicitadas ao autor e à editora que publicou o referido material.

Conflito de interesses

Cada um dos autores deverá indicar no seu artigo se existe ou não qualquer tipo de Conflito de Interesses.

Declaração de originalidade

O autor deverá enviar uma declaração de originalidade. Ver anexo I

Protecção de dados

Os dados de carácter pessoal que se solicitam vão ser tratados num ficheiro automatizado da Sociedade Portuguesa de Cardiologia (SPC) com a finalidade de gerir a publicação do seu artigo na Revista Portuguesa de Cardiologia (RPC). Salvo indique o contrário ao enviar o artigo, fica expressamente autorizado que os dados referentes ao seu nome, apelidos, local de trabalho e correio electrónico sejam publicados na RPC, bem como no portal da SPC (www.spc.pt) e no portal online www.revportcardiol.org, com o intuito de dar a conhecer a autoria do artigo e de possibilitar que os leitores possam comunicar com os autores.

INSTRUÇÕES AOS AUTORES

Todos os manuscritos deverão ser apresentados de acordo com as normas de publicação. Pressupõe-se que o primeiro autor é o responsável pelo cumprimento das normas e que os restantes autores conhecem, participam e estão de acordo com o conteúdo do manuscrito.

NOTA IMPORTANTE! Para que se possa iniciar o processo de avaliação, o documento com o corpo do artigo deverá incluir todos os elementos que fazem parte do artigo: Títulos em português e em inglês; autores; proveniência; palavras-chave e keywords; Resumos em português e em inglês; Corpo do artigo, incluindo as tabelas; bibliografia; legendas das figuras e das tabelas.

1. Artigos Originais

Apresentação do documento:

- Com espaço duplo, margens de 2,5 cm e páginas numeradas.
- Não deverão exceder 5.000 palavras, contadas desde a primeira à última página, excluindo as tabelas.
- Consta de dois documentos: primeira página e manuscrito
- O manuscrito deve seguir sempre a mesma ordem: a) resumo estruturado em português e palavras-chave; b) resumo estruturado em inglês e palavras-chave; c) quadro de abreviaturas em português e em inglês; d) texto; e) bibliografia; f) legendas das figuras; g) tabelas (opcional) e h) figuras (opcional)-

Primeira página

Título completo (menos de 150 caracteres) em português e em inglês.

Nome e apelido dos autores pela ordem seguinte: nome próprio, seguido do apelido (pode conter dois nomes)

Proveniência (Serviço, Instituição, cidade, país) e financiamento caso haja.

Endereço completo do autor a quem deve ser dirigida a correspondência, fax e endereço electrónico.

Faz-se referência ao número total de palavras do manuscrito (excluindo as tabelas).

Resumo estruturado

O resumo, com um máximo de 250 palavras, está dividido em quatro partes: a) Introdução e objectivos; b) Métodos; c) Resultados e d) Conclusões.

Deverá ser elucidativo e não inclui referências bibliográficas nem abreviaturas (excepto as referentes a unidades de medida).

Inclui no final três a dez palavras-chave em português e em inglês. Deverão ser preferencialmente seleccionadas a partir da lista publicada na Revista Portuguesa de Cardiologia, oriundas do Medical Subject Headings (MeSH) da National Library of Medicine, disponível em: www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html.

O resumo e as palavras-chave em inglês devem ser apresentados da mesma forma.

Texto

Deverá conter as seguintes partes devidamente assinaladas: a) Introdução; b) Métodos; c) Resultados; d) Discussão e e) Conclusões. Poderá utilizar subdivisões adequadamente para organizar cada uma das secções.

As abreviaturas das unidades de medida são as recomendadas pela RPC (ver Anexo II).

Os agradecimentos situam-se no final do texto.

Bibliografia

As referências bibliográficas deverão ser citadas por ordem numérica no formato 'superscript', de acordo com a ordem de entrada no texto.

As referências bibliográficas não incluem comunicações pessoais, manuscritos ou qualquer dado não publicado. Todavia podem estar incluídos, entre parêntesis, ao longo do texto.

São citados abstracts com menos de dois anos de publicação, identificando-os com [abstract] colocado depois do título.

As revistas médicas são referenciadas com as abreviaturas utilizadas pelo Index Medicus: List of Journals Indexed, tal como se publicam no número de Janeiro de cada ano. Disponível em: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/citmatch_help.html#journalLists.

O estilo e a pontuação das referências deverão seguir o modelo Vancouver 3.

Revista médica: Lista de todos os autores. Se o número de autores for superior a três, incluem-se os três primeiros, seguidos da abreviatura latina et al. Exemplo:

17. Sousa PJ, Gonçalves PA, Marques H et al. Radiação na AngioTC cardíaca; preditores de maior dose utilizada e sua redução ao longo do tempo. *Rev Port cardiol*, 2010; 29:1655-65

Capítulo em livro: Autores, título do capítulo, editores, título do livro, cidade, editora e páginas. Exemplo:

23. Nabel EG, Nabel GJ. Gene therapy for cardiovascular disease. En: Haber E, editor. *Molecular cardiovascular medicine*. New York: Scientific American 1995. P79-96.

Livro: Cite as páginas específicas. Exemplo:

30. Cohn PF. Silent myocardial ischemia and infarction. 3rd ed. New York: Mansel Dekker; 1993. P. 33.

Material electrónico: Artigo de revista em formato electrónico. Exemplo:

Aboud S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts it an advisory role. *Am J Nurs*. [serie na internet.] 2002 Jun citado 12 Ago 2002; 102(6): [aprox. 3] p. Disponível em: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wwawatch.htm>

A Bibliografia será enviada como texto regular; nunca como nota de rodapé. Não se aceitam códigos específicos dos programas de gestão bibliográfica.

I. Figuras

As figuras correspondentes a gráficos e desenhos são enviadas no formato TIFF ou JPEG de preferência, com uma resolução nunca inferior a 300 dpi e utilizando o negro para linhas e texto. São alvo de numeração árabe de acordo com a ordem de entrada no texto.

• A grafia, símbolos, letras, etc, deverão ser enviados num tamanho que,

ao ser reduzido, os mantenha claramente legíveis. Os detalhes especiais deverão ser assinalados com setas contrastantes com a figura.

• As legendas das figuras devem ser incluídas numa folha aparte. No final devem ser identificadas as abreviaturas empregues por ordem alfabética.

• As figuras não podem incluir dados que dêem a conhecer a proveniência do trabalho ou a identidade do paciente. As fotografias das pessoas devem ser feitas de maneira que estas não sejam identificadas ou incluir-se-á o consentimento por parte da pessoa fotografada.

Tabelas

São identificadas com numeração árabe de acordo com a ordem de entrada no texto.

Cada tabela será escrita a espaço duplo numa folha aparte.

• Incluem um título na parte superior e na parte inferior são referidas as abreviaturas por ordem alfabética.

• O seu conteúdo é auto-explicativo e os dados que incluem não figuram no texto nem nas figuras.

2. Artigos de Revisão

Nº máximo de palavras do artigo sem contar com o resumo e quadros- 5.000

Nº máximo de palavras do Resumo - 250

Nº máximo de Figuras - 10

Nº máximo de quadros - 10

Nº máximo de ref. bibliográficas - 100

3. Cartas ao Editor

Devem ser enviadas sob esta rubrica e referem-se a artigos publicados na Revista. Serão somente consideradas as cartas recebidas no prazo de oito semanas após a publicação do artigo em questão.

• Com espaço duplo, com margens de 2,5 cm.

• O título (em português e em inglês), os autores (máximo quatro), proveniência, endereço e figuras devem ser especificados de acordo com as normas anteriormente referidas para os artigos originais.

• Não podem exceder as 800 palavras.

• Podem incluir um número máximo de duas figuras. As tabelas estão excluídas.

4. Casos Clínicos

Devem ser enviados sob esta rubrica.

• A espaço duplo com margens de 2,5 cm.

• O título (em português e em inglês) não deve exceder 10 palavras

Os autores (máximo oito) proveniência, endereço e figuras serão especificados de acordo com as normas anteriormente referidas para os artigos originais.

O texto explicativo não pode exceder 3.000 palavras e contem informação de maior relevância. Todos os símbolos que possam constar nas imagens serão adequadamente explicados no texto.

Contêm um número máximo de 4 figuras e pode ser enviado material suplementar, como por exemplo vídeos clips.

5. Imagens em Cardiologia

• A espaço duplo com margens de 2,5 cm.

• O título (em português e em inglês) não deve exceder oito palavras

• Os autores (máximo seis), proveniência, endereço e figuras serão especificados de acordo com as normas anteriormente referidas para os artigos originais.

• O texto explicativo não pode exceder as 250 palavras e contem informação de maior relevância, sem referências bibliográficas. Todos os símbolos que possam constar nas imagens serão adequadamente explicados no texto.

• Contêm um número máximo de quatro figuras.

6. Material adicional na WEB

A Revista Portuguesa de Cardiologia aceita o envio de material electrónico adicional para apoiar e melhorar a apresentação da sua investigação científica. Contudo, unicamente se considerará para publicação o material electrónico adicional directamente relacionado com o conteúdo do artigo e a sua aceitação final dependerá do critério do Editor. O material adicional aceite não será traduzido e publicar-se-á electronicamente no formato da sua recepção.

Para assegurar que o material tenha o formato apropriado recomendamos o seguinte:

	Formato	Extensão	Detalhes
Texto	Word	.doc ou docx	Tamanho máximo 300 Kb
Imagem	TIFF	.tif	Tamanho máximo 10MB
Audio	MP3	.mp3	Tamanho máximo 10MB
Video	WMV	.wmv	Tamanho máximo 30MB

ANEXO I

DECLARAÇÃO

Declaro que autorizo a publicação do manuscrito:

Ref.^a

Título

.....

.....

do qual sou autor ou c/autor:

Declaro ainda que presente manuscrito é original, não foi objecto de qualquer outro tipo de publicação e cedo a inteira propriedade à Revista Portuguesa de Cardiologia, ficando a sua reprodução, no todo ou em parte, dependente de prévia autorização dos editores.

Nome dos autores:

.....

.....

Assinaturas:

Os autores deverão submeter o material no formato electrónico através do EES como arquivo multimédia juntamente com o artigo e conceber um título conciso e descritivo para cada arquivo.

Do mesmo modo, este tipo de material deverá cumprir também todos os requisitos e responsabilidades éticas gerais descritas nessas normas.

O Corpo Redactorial reserva-se o direito de recusar o material electrónico que não julgue apropriado.

ANEXO II

Símbolos, abreviaturas de medidas ou estatística

Designação	Português	Inglês
Ampere	A	A
Ano	ano	yr
Centímetro quadrado	cm ²	cm ²
Contagens por minuto	cpm	cpm
Contagens por segundo	cps	cps
Curie	Ci	Ci
Electrocardiograma	ECG	ECG
Equivalente	Eq	Eq
Grau Celsius	°C	°C
Gramma	g	g
Hemoglobina	Hb	Hb
Hertz	Hz	Hz
Hora	h	h
Joule	J	J
Litro	L ou l	l ou L
Metro	m	m
Minuto	min	min
Molar	M	M
Mole	mol	mol
Normal (concentração)	N	N
Ohm	Ω	Ω
Osmol	osmol	osmol
Peso	peso	WT
Pressão parcial de CO ₂	pCO ₂	pCO ₂
Pressão parcial de O ₂	pO ₂	pO ₂
Quilograma	kg	kg
Segundo	s	sec
Semana	Sem	Wk
Sistema nervoso central	SNC	CNS
Unidade Internacional	UI	IU
Volt	V	V
Milivolt	mV	mV
Volume	Vol	Vol
Watts	W	W
Estatística:		
Coefficiente de correlação	r	r
Desvio padrão (standard)	DP	SD
Erro padrão (standard) da média	EPM	SEM
Graus de liberdade	gl	df
Média	X	X
Não significativa	NS	NS
Número de observações	n	n
Probabilidade	p	p
Teste «t» de Student	teste t	t test

Comissão de Ética para a Saúde do HSJ

Parecer

Projeto de investigação: “Hipotireoidismo Subclínico e Fatores de Risco Cardiovascular”.

Promotor:

- Faculdade de Medicina da Universidade do Porto.

Concepção e pertinência do estudo

- Trata-se de um estudo inserido no âmbito de uma Tese de Mestrado Integrado em Medicina da Faculdade de Medicina do Porto (FMUP) que tem como objetivo principal avaliar a relação entre hipotireoidismo subclínico e diferentes fatores de risco cardiovascular.
- Serão analisados o perfil lipídico (colesterol total, LDL-C, HDL-C e triglicéridos), glicemia, níveis sanguíneos de proteína C reativa, homocisteína e insulino-resistência em doentes seguidos na consulta externa de Endocrinologia do Hospital de S. João EPE.
- Todos os procedimentos do estudo fazem parte do seguimento habitual dos doentes pelo que não haverá qualquer intervenção ou custos adicionais.
- Os dados serão colhidos do processo clínico de forma anonimizada.
- O estudo terminará em março de 2013.
- O estudo é importante, pertinente e está em fundamentado.
- Os critérios de inclusão e exclusão estão bem explicitados.
- A Investigadora Principal, a aluna do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina da FMUP, Teresa Catarina Alves Pereira (tendo como Orientador da tese e elo de ligação aos doentes o Dr Celestino Neves Médico de Endocrinologia do Hospital de S. João EPE e Docente da FMUP), dispõe das competências técnicas e científicas para a realização do estudo.
- O estudo será realizado no Serviço de Endocrinologia do Hospital de S. João EPE que dispõe das condições necessárias para a realização do estudo e tem autorização do Diretor de Serviço, Professor Davide Carvalho.

– Benefício/Risco

- Não haverá benefícios, riscos ou incómodos adicionais para o participante no estudo.
-

– Respeito pela liberdade e autonomia do sujeito do ensaio

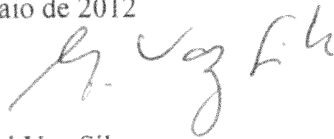
- Dada a natureza do estudo não haverá obtenção do consentimento informado por escrito.
-
- **Confidencialidade dos dados**
A confidencialidade dos dados está garantida.
- **Indemnização por danos**
Não aplicável.
- **Continuação do tratamento**
Não aplicável.
- **Propriedade dos dados**
Não aplicável.

Conclusão

Em face da análise do protocolo do estudo “Hipotiroidismo Subclínico e Fatores de Risco Cardiovascular”, proponho a sua aprovação pela CES do HSJ.

Porto, 23 maio de 2012

O Relator
Prof. Manuel Vaz Silva



7. SEGURO

a. *Este estudo/projecto de investigação prevê intervenção clínica que implique a existência de um seguro para os participantes?*

SIM (Se sim, junte, por favor, cópia da Apólice de Seguro respectiva)

NÃO

NÃO APLICÁVEL

8. TERMO DE RESPONSABILIDADE

Eu, Teresa Catarina Alves Pereira, abaixo-assinado, na qualidade de Investigador Principal, declaro por minha honra que as informações prestadas neste questionário são verdadeiras. Mais declaro que, durante o estudo, serão respeitadas as recomendações constantes da Declaração de Helsinquia (com as emendas de Tóquio 1975, Veneza 1983, Hong-Kong 1989, Somerset West 1996 e Edimburgo 2000) e da Organização Mundial da Saúde, no que se refere à experimentação que envolve seres humanos. Aceito, também, a recomendação da CES de que o recrutamento para este estudo se fará junto de doentes que não tenham participado em outro estudo no decurso do actual internamento ou da mesma consulta.

Porto, 23 / Abri / 2012

Teresa Pereira

O Investigador Principal

PARECER DA COMISSÃO DE ÉTICA PARA A SAÚDE DO CENTRO HOSPITALAR DE S. JOÃO

emitido na reunião plenária da CES

de

25 / Novo / 2012

A Comissão de Ética para a Saúde
APROVA por unanimidade o parecer do
Relator, pelo que nada tem a opor à
realização deste projecto de investigação.

[Handwritten Signature]
Prof. Doutor Filipe Almeida
Presidente da Comissão de Ética