

RENATO WILBERTO ZILLI

**INFLUÊNCIA DO TRATAMENTO DO
HIPOTIREOIDISMO NOS LIPÍDIOS SÉRICOS**

**Trabalho apresentado à Universidade
Federal de Santa Catarina, para a
conclusão do Curso de Graduação em
Medicina.**

FLORIANÓPOLIS - SANTA CATARINA

2000

RENATO WILBERTO ZILLI

**INFLUÊNCIA DO TRATAMENTO DO
HIPOTIREOIDISMO NOS LIPÍDIOS SÉRICOS**

**Trabalho apresentado à Universidade
Federal de Santa Catarina, para a
conclusão do Curso de Graduação em
Medicina.**

Coordenador do Curso: Prof. Edson José Cardoso

Orientadora: Prof^a. Yara dos Santos Medeiros

FLORIANÓPOLIS - SANTA CATARINA

2000

Zilli R. W.

Influência do tratamento do hipotireoidismo nos lipídios séricos.

Florianópolis, 2000.

28 p.

Trabalho apresentado à Universidade Federal de Santa Catarina, para a conclusão do Curso em Graduação em Medicina - UFSC.

Título em inglês: Influence of hypothyroidism treatment in the serum lipids.

1. Endocrinologia; 2. Hipotireoidismo; 3. Dislipidemia

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer a Deus, por ter possibilitado que eu realizasse este trabalho de conclusão de curso.

Um agradecimento especial à minha mãe, Rosita Machado, por estar sempre me incentivando nos momentos difíceis.

À minha orientadora, Dr^a. Yara Medeiros, da qual aprendi lições não só científicas, também como para minha vida profissional e pessoal. Não posso deixar de agradecer sua incrível paciência.

À Dr^a. Ameli Baltazar que gentilmente cedeu seus pacientes para a pesquisa.

À meu padrasto, Rogerio S. Berlinck, e minha amiga, Máisa N. Cruzes, por me ajudarem na revisão gramatical.

A todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para que o projeto inicial pudesse se concretizar na forma deste estudo. Muito obrigado.

ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO.....	4
1.1 METABOLISMO LIPÍDICO E HIPOTIROIDISMO.....	4
2. OBJETIVOS.....	9
2.1 GERAL.....	9
2.2 ESPECÍFICOS.....	9
3. MATERIAL E MÉTODOS.....	10
3.1 CASUÍSTICA.....	10
3.2 METODOLOGIA E VARIÁVEIS ANALISADAS.....	10
3.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	11
4. RESULTADOS.....	12
5. DISCUSSÃO.....	18
6. CONCLUSÕES.....	21
7. REFERÊNCIAS.....	22
NORMAS ADOTADAS.....	26
RESUMO.....	27
SUMMARY.....	28

1. INTRODUÇÃO

O hipotireoidismo é uma síndrome clínica que resulta da secreção diminuída ou ausente dos hormônios tireoidianos pela glândula tireóide. Na maioria das vezes, este reflete uma doença da própria glândula (hipotireoidismo primário), porém também pode ser causado por uma desordem pituitária ou hipotalâmica (hipotireoidismos secundário e terciário, respectivamente)¹. O hipotireoidismo primário pode ainda ser dividido em clínico (níveis séricos de hormônio tireoestimulante (TSH) aumentado e tiroxina livre (T4-L) diminuído) ou subclínico (TSH aumentado e T4-L normal)².

A incidência de hipotireoidismo varia de acordo com a região geográfica. Em áreas com um adequado suprimento de iodo na dieta, este é encontrado em cerca de 0,8 a 1,0% da população, porém em locais onde há deficiência dietética, a incidência chega a ser de 10 a 20 vezes maior¹.

1.1 Metabolismo lipídico e hipotireoidismo

As lipoproteínas transportam os lipídios séricos (colesterol: CL e triglicerídios: TG) dos seus sítios de síntese e de absorção para os locais onde serão estocados ou utilizados no organismo. São, do ponto de vista molecular, partículas esféricas de diferentes pesos moleculares. No centro de cada molécula são encontrados CL esterificado e TG e na sua superfície diferentes fosfolipídios, CL não esterificado e proteínas com funções metabolicamente distintas denominadas de apolipoproteínas. As lipoproteínas interagem tanto com receptores hepáticos como extra-hepáticos específicos, sendo removidas da circulação por mecanismos dependentes ou independentes de receptores. Qualquer desequilíbrio desta interação resulta em concentrações anormais tanto

das lipoproteínas como dos lipídios séricos cuja repercussão clínica é bastante variável³.

As apolipoproteínas exercem pelo menos três funções principais no metabolismo lipídico plasmático: *i)* mantêm a integridade e estabilidade das lipoproteínas, *ii)* atuam como cofatores em reações enzimáticas de transferência de lipídios e *iii)* através de receptores específicos removem as lipoproteínas da circulação⁴.

De acordo com suas características físicas e químicas, as lipoproteínas são classificadas em cinco tipos: quilomícrons, lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL - *very low density lipoproteins*), de densidade intermediária (IDL - *intermediate density lipoproteins*), de baixa densidade (LDL - *low density lipoproteins*), de alta densidade (HDL - *high density lipoproteins*) e lipoproteína (a) (Lp(a))³.

A razão de lipídios para proteínas nos quilomícrons é de 99:1, enquanto que a HDL consiste de 50% de lipídios e 50% de proteínas. A maior concentração sérica de TG é encontrada na partícula de VLDL durante o jejum e nos quilomícrons no estado pós-prandial. Enquanto a LDL carrega 70% do CL sérico total, a HDL carrega menores quantidades de TG e de CL (aproximadamente 20%)³.

Didaticamente, o metabolismo das lipoproteínas pode ser dividido em exógeno, endógeno e transporte reverso do CL.

O metabolismo exógeno compreende desde a produção de quilomícrons, procedentes da dieta até sua degradação como partícula remanescente. Na circulação sangüínea, a enzima lipase lipoproteica (LPL) que é encontrada no endotélio vascular e adipócitos hidrolisa os quilomícrons. Desta reação são liberados ácidos graxos livres e outros componentes presentes na superfície dos quilomícrons, que são transferidos para a HDL. O quilomícron metabolizado é, então, denominado de remanescente³.

O metabolismo endógeno abrange a síntese hepática de VLDL e posterior conversão em IDL e LDL, as quais carregam a apolipoproteína B (apo-B). Os TG e CL sintetizados pelo fígado são carregados na corrente sanguínea pelo VLDL. De maneira análoga aos quilomícrons, a LPL hidrolisa a molécula de VLDL liberando ácidos graxos livres. Isto resulta em diminuição significativa do tamanho da lipoproteína que passa a ser denominada de IDL. Na corrente sanguínea, ocorre a troca de componentes entre a IDL (fosfolípidios, CL e apolipoproteínas) com a HDL (CL esterificado). Nesta etapa do metabolismo, a partícula de IDL rica em CL passa a ser reconhecida como LDL. Por sua vez, a LDL poderá ser utilizada em diversas vias metabólicas: *i*) interagirá com receptores hepáticos específicos, *ii*) metabolismo celular propriamente dito, *iii*) ser captada por macrófagos subendoteliais. No fígado, o CL liberado da LDL é metabolizado^{1,3}.

A HDL, sintetizada tanto no fígado como nos intestinos, é rica em fosfolípidios. Na circulação, a HDL rica em CL esterificado transfere lipídios para as partículas de VLDL, IDL e LDL. A via metabólica mais conhecida, todavia, é a que está relacionada com a captação por receptores hepáticos específicos. Este é o metabolismo do transporte reverso do CL^{1,3}.

Tanto a HDL quanto a LDL são subclassificadas de acordo com suas densidades. A primeira pode ser classificada em subtipos 2 e 3, sendo a HDL2 mais eficiente que a HDL3 no transporte reverso do CL. Já quanto a LDL, sua fração de baixa densidade (*small dense* LDL) é um marcador aterogênico importante¹.

Outro marcador aterogênico importante é a Lp(a), cuja composição lipídica é bastante semelhante à da LDL. Essa lipoproteína é sintetizada quase que exclusivamente no fígado, porém seu ciclo metabólico ainda não é totalmente compreendido³.

As dislipidemias podem ser agrupadas de diversas maneiras, sendo as classificações de Fredrickson (Tabela I) e das dislipidemias primárias (Tabela II) as mais utilizadas. A primeira leva em consideração as características fenotípicas das dislipidemias, enquanto a segunda, suas possíveis causas etiológicas.

Tabela I - Classificação das dislipidemias de acordo com Fredrickson.

Tipo	Alteração Lipoprotéica	Valores no perfil lipídico (mg/dl)
I	Quilomícrons	CL: 160 - 400 TG: 1500 - 5000
Iia	LDL	CL > 240 TG < 200
IIb	VLDL e LDL	CL: 240 - 500 TG: 200 - 500
III	IDL	CL: 300 - 600 TG: 300 - 600
IV	VLDL	CL ≤ 240 TG: 300 - 1000
V	Quilomícrons e VLDL	CL: 160 - 400 TG: 1500 - 5000

CL - colesterol, TG - triglicerídios, LDL - *low density lipoproteins*, VLDL - *very low density lipoproteins*, IDL - *intermediate density lipoproteins*

Fonte: Martinez e cols.⁴

Tabela II - Comparação entre a classificação das dislipidemias primárias com aquela proposta por Fredrickson.

Doença	Classificação de Fredrickson	Complicações
Hipertrigliceridemia familiar	IV ou V	Pancreatite
Hiperlipidemia familiar combinada	IIa, IIb ou IV	DAC, DVP e AVC
Disbetalipoproteinemia familiar	III	DAC, DVP e AVC
Hipercolesterolemia familiar ou poligênica	IIa	DAC, DVP e AVC
Hipoalfalipoproteinemia familiar	HDL < 35 mg/dl	DAC e DVP

HDL - *high density lipoproteins*, DAC - doença arterial coronariana, DVP - doença vascular periférica e AVC - acidente vascular cerebral

Fonte: Knopp⁵

Atualmente, é reconhecido que alterações na função tiroideana repercutem em diferentes etapas do metabolismo lipídico^{3,6}. Além disso, o hipotireodismo é 2 a 3 vezes mais prevalente em pacientes com hipercolesterolemia⁷. Outro fato que merece ser destacado é que a dislipidemia é mais intensa naqueles com hipotireoidismo e com uma susceptibilidade genética associada para distúrbios lipídicos³. O tipo de dislipidemia mais associada ao hipotireoidismo é a do tipo II de Fredrickson (hipercolesterolemia isolada ou associada a hipertrigliceridemia)⁸⁻¹².

O risco aumentado de arteriosclerose prematura no hipotireoidismo¹³ tem sido atribuído a altas concentrações de apo-B e LDL do tipo *small dense*^{9, 14-18}. Alguns trabalhos sugerem que a Lp(a) também encontra-se elevada nesta desordem^{9, 19}. Entretanto, o risco de infarto do miocárdio não está necessariamente elevado, aparentemente pela diminuição da demanda de oxigênio pelo músculo cardíaco³.

A hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia do hipotireoidismo resultam de diversos fatores, incluindo o aumento da produção hepática de VLDL bem como da depuração sangüínea reduzida de TG e LDL¹¹. Os níveis de HDL quando elevados, resultam do aumento de HDL2, não havendo mudanças significativas nas concentrações de HDL3²⁰.

De um modo geral, o retorno ao estado eutiroideano resulta em normalização do perfil lipídico, exceto quando o hipotireoidismo está associado com outra dislipidemia primária^{2, 21-23}.

2. OBJETIVOS

2.1 Geral

O presente estudo visa avaliar o perfil lipídico de pacientes com hipotireoidismo primário antes e durante o tratamento da disfunção tireoidiana.

2.2 Específicos

1. Determinar a prevalência de dislipidemia e de outros fatores de risco cardiovasculares no grupo estudado.
2. Avaliar se as alterações nas concentrações de lipídios séricos se correlacionam com os parâmetros estudados de disfunção tireoidiana.
3. Avaliar se o tratamento do hipotireoidismo contribui para modificar as concentrações séricas dos lipídios analisados.

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Casuística

Foram analisados os prontuários de 68 pacientes, portadores de hipotireoidismo primário, atendidos no Ambulatório de Endocrinologia do Hospital Celso Ramos - Florianópolis e em clínica particular.

3.2 Metodologia e Variáveis Analisadas

Este estudo é classificado como observacional, retrospectivo e não controlado.

As variáveis analisadas foram coletadas através de questionário específico e posteriormente transferidas para arquivo do *software* Epi Info 6.4[®].

O paciente era considerado portador de hipotireoidismo primário, quando tivesse registro no seu prontuário de valores de TSH superior a 5,2 mUI/ml na avaliação inicial ou estivesse em terapia de reposição tireoidiana por este motivo. A partir da seleção, as variáveis tipo sexo, fatores de risco (hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes mellitus (DM), tabagismo, história familiar de hipercolesterolemia e sedentarismo), idade no diagnóstico, etiologia do hipotireoidismo, doenças associadas e medicamentos em uso eram coletados. Sempre que possível, os valores de TSH, T4-L e dos lipídios séricos obtidos na avaliação inicial, 6 e 12 meses durante o tratamento com levo-tiroxina, também eram anotados.

O TSH (valores de referência: 0,32 - 5,2 mUI/ml) e o T4-L (valores de referência: 0,89 - 1,80 ug/dl) foram dosados por técnica de

quimioluminescência. O CL (valores de referência inferior a 200 mg/dl), HDL (valores de referência maior que 35 mg/dl), e TG (valores de referência inferior a 200 mg/dl) foram mensurados por colorimetria. Os valores do LDL foram calculados com auxílio da fórmula matemática proposta por Friedewald³.

3.3 Análise Estatística

Os dados foram analisados através de métodos estatísticos paramétricos e não paramétricos. Os resultados são apresentados como média ou mediana acompanhados dos seus respectivos limites de confiança (LC, 95%), \pm erro padrão da média ou amplitude. Testes estatísticos tipo análise de variância (ANOVA e Kruskal-Wallis), de regressão e correlação, Wilcoxon e Chi-quadrado foram utilizados. Valores de p menores que 0,05 foram considerados significativos. Os gráficos foram confeccionados com auxílio dos *softwares* Excel[®] e Prism[®].

4. RESULTADOS

Foram revisados os prontuários de 68 pacientes (60 mulheres e 8 homens) portadores de hipotireoidismo primário. Na avaliação inicial, a idade mediana foi de 49 (amplitude: 11 a 84) anos.

A Figura 1 mostra a distribuição dos pacientes de acordo com a etiologia do hipotireoidismo. Como pode ser observado, a tireoidite de Hashimoto foi o diagnóstico prevalente na maioria dos pacientes (84%).

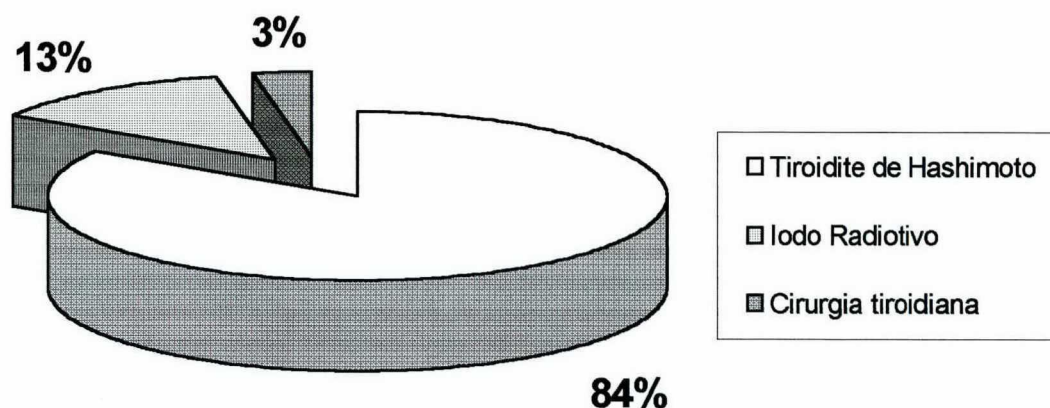


Figura 1 - Distribuição percentual dos pacientes estudados de acordo com a etiologia do hipotireoidismo primário.

Na amostra estudada, os fatores de risco cardiovascular encontrados em ordem decrescente foram sedentarismo (29%), história familiar de hipercolesterolemia (28%), tabagismo (19%), HAS (18%), obesidade (13%) e DM (9%).

Na análise conjunta dos resultados, os valores médios do TSH foram 22,6 (LC: 15,1-33,7); 2,9 (LC: 1,5-5,6) e 1,8 (LC: 0,8-3,8) mUI/ml quando avaliados inicialmente, 6 e 12 meses após, respectivamente (Figura 2).

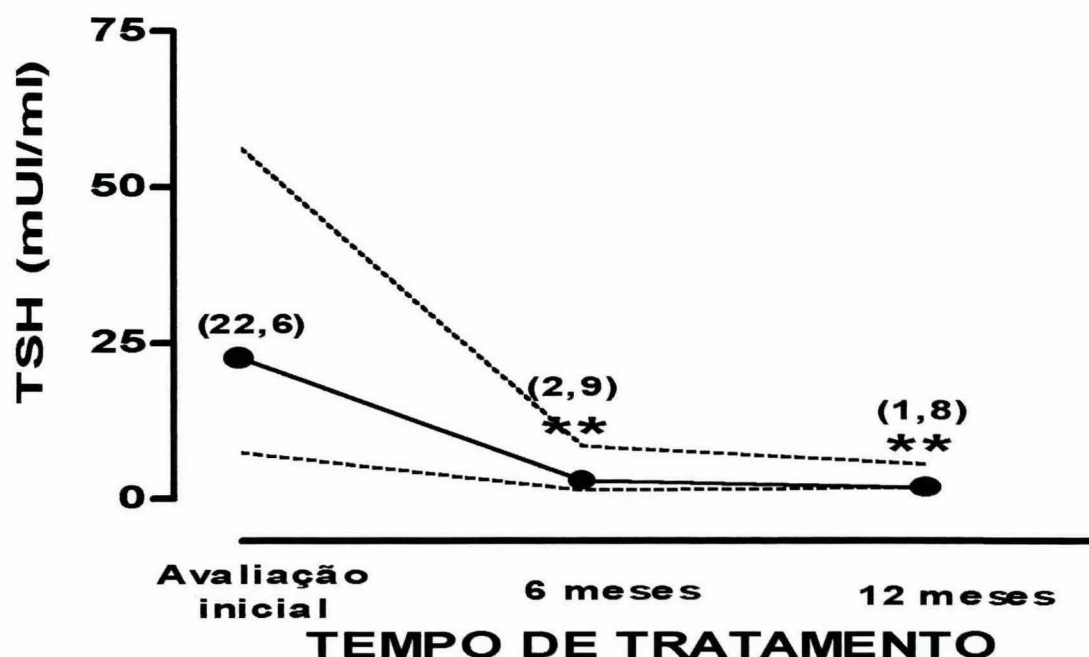


Figura 2 - Valores de TSH (tireotropina) na amostra estudada. Os símbolos e as linhas sólidas representam os valores médios, as linhas tracejadas os respectivos limite de confiança superior e inferior (95%). Cada símbolo representa a média de 61 a 25 pacientes. Os número entre parênteses indicam os valores médios. ** - $p < 0,01$.

Nestes três grupos, os valores médios do HDL e dos TG não apresentaram alterações significativas (Figura 3). Em relação ao CL e LDL, foi observado diminuição significativa dos valores médios somente aos 6 meses ($p < 0,05$, Figura 3) em comparação aos dados obtidos na avaliação inicial. Todavia, os valores médios destes lipídios cerca de 12 meses após não diferiram significativamente daqueles obtidos na avaliação inicial ($p > 0,05$).

Uma análise detalhada dos valores individuais do TSH nestes três períodos de tempo estudados (Figura 4), particularmente em 6 e 12 meses mostra que nem todos os pacientes encontravam-se eutiroidianos. Os valores médios, todavia, do TSH na avaliação inicial diferiram significativamente daqueles observados 6 e 12 meses após (Figura 2). Portanto, para melhor avaliar os valores dos lipídios séricos em função dos níveis do TSH, os pacientes foram redistribuídos em subgrupos que estão apresentados na Tabela III. Neste contexto, diferenças estatísticas significativas em relação aos valores de CL, TG e LDL foram

observados quando os valores de TSH eram superiores a 30 mUI/ml em comparação com o grupo eutiroidiano ($p < 0,05$).

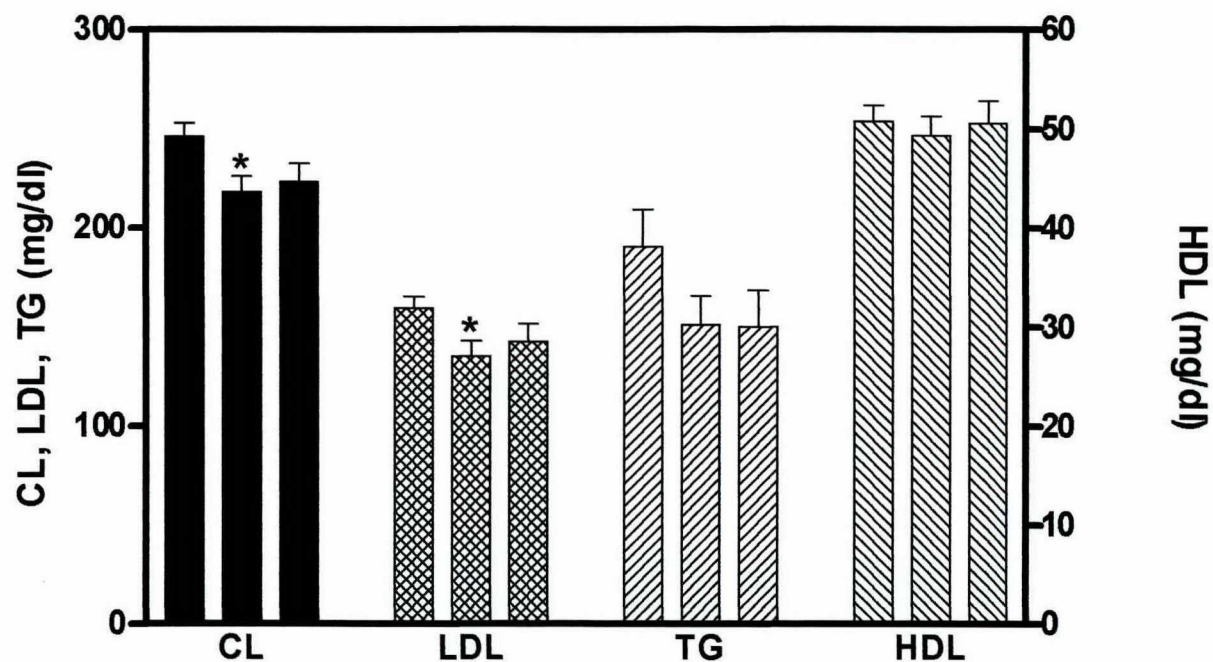


Figura 3 - Valores de CL (colesterol), LDL (*low density lipoproteins*), TG (triglicerídios) e HDL (*high density lipoproteins*) na avaliação inicial, 6 e 12 meses de acompanhamento respectivamente. Cada coluna representa a média de 47 a 22 pacientes e as barras verticais o erro padrão da média. * - $p < 0,05$.

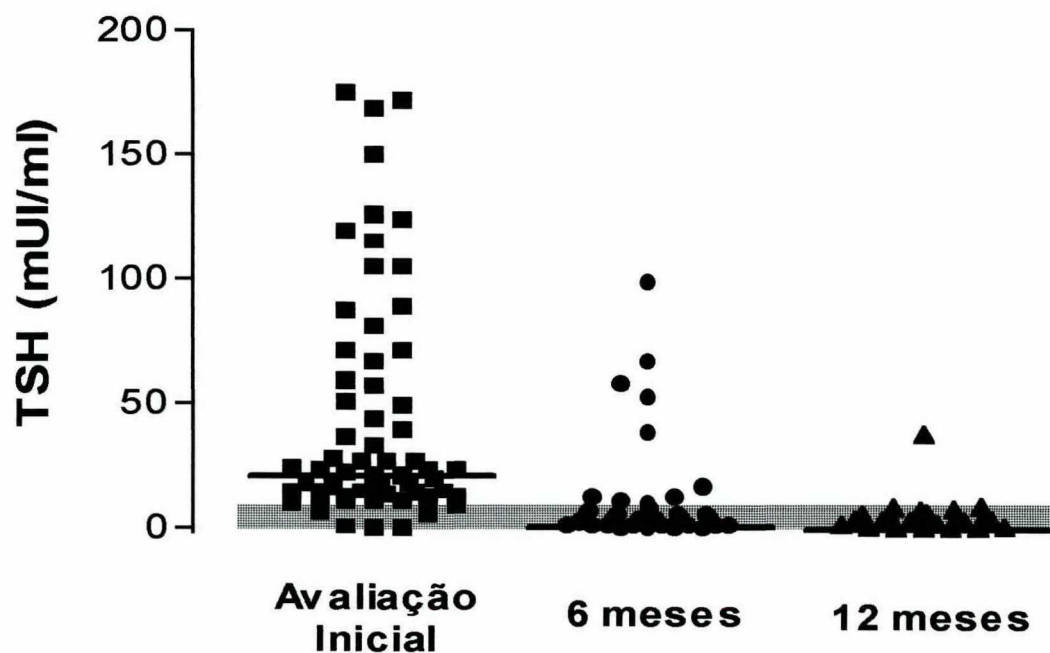


Figura 4 - Valores individuais de TSH (tireotropina) na avaliação inicial e nos períodos de 6 e 12 meses de observação. Cada símbolo representa um valor individual, as linhas os respectivos valores médios e o pontilhado valores de TSH compatíveis com eutiroidismo.

Tabela III - Distribuição do perfil lipídico em relação aos valores de TSH, independente do momento da avaliação.

TSH (mUI/ml)	N	Idade ^a (anos)	% ↓ T4-L	mg/dl ^b			
				CL	LDL	HDL	TG
< 5,2	59	49	14	213	132	46	148
				(218)	(127)	(46)	(139)
5,2 > 10	16	48	57	206	130	52	117
				(199)	(122)	(53)	(96)
11 > 20	13	57	66	245	152	55	220
				(241)	(156)	(57)	(200)
21 > 30	10	42	88	233	161	55	106
				(237)	(149)	(54)	(108)
> 30	27	48	89	252**	163*	49	190*
				(262)	(164)	(50)	(167)

TSH - tireotropina, N - número de pacientes, % ↓ T4-L - porcentagem de pacientes com tiroxina livre abaixo dos valores da normalidade, CL - colesterol, LDL - *low density lipoproteins*, HDL - *high density lipoproteins* e TG - triglicéridios, a - Valores médios, b - Valores médios, entre parênteses o valor da mediana, * p < 0,01, ** p < 0,01.

A figura 5 mostra o número de pacientes que apresentavam alteração do perfil lipídico na avaliação inicial (83% da amostra), sendo a dislipidemia do tipo IIa da classificação de Fredrickson a mais prevalente. Na avaliação inicial, todavia, não houve diferença significativa nos valores do CL e LDL quando os pacientes foram agrupados em TSH \leq 30 mUI/ml e > 30 mUI/ml respectivamente.

Não foi encontrada correlação estatística significativa entre os valores de cada lipídio sérico com os respectivos valores de TSH na avaliação inicial (Figura 6 A, B, C e D). Porém, ao se analisar as variáveis estudadas, naqueles pacientes com TSH elevado (> 5,2 mUI/ml) e após o retorno ao estado eutiroidiano (TSH \leq 5,2 mUI/ml), independente do momento da avaliação, houve diminuição significativa dos valores medianos do colesterol e do LDL (Tabela IV).

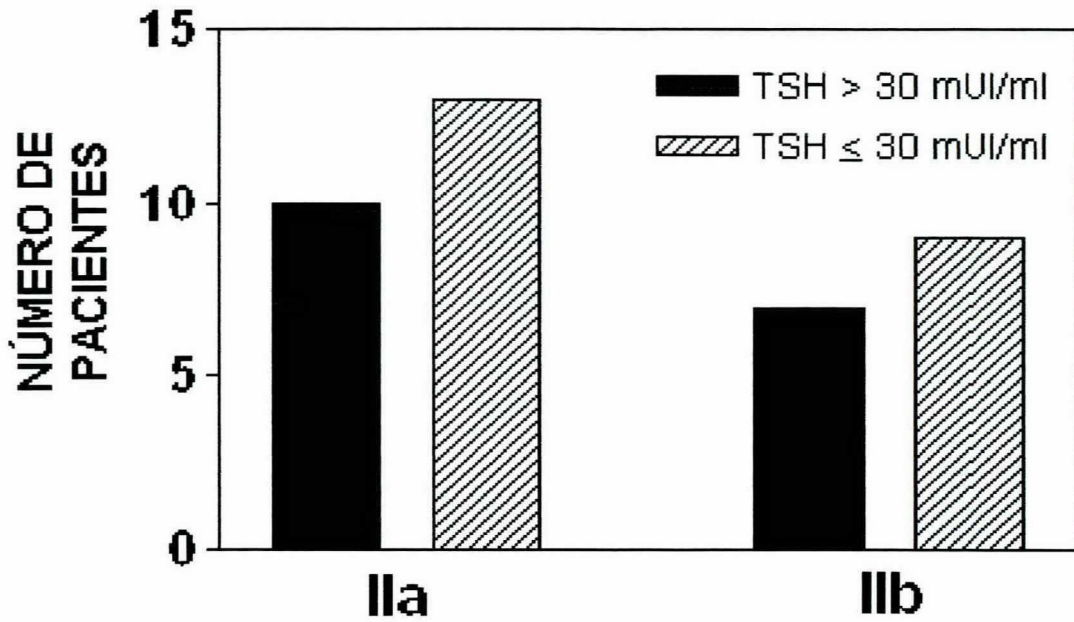


Figura 5 - Classificação da dislipidemia de acordo com Fredrickson dos pacientes na avaliação inicial. Cada coluna representa o número de pacientes classificados de acordo com os valores de TSH (tireotropina).

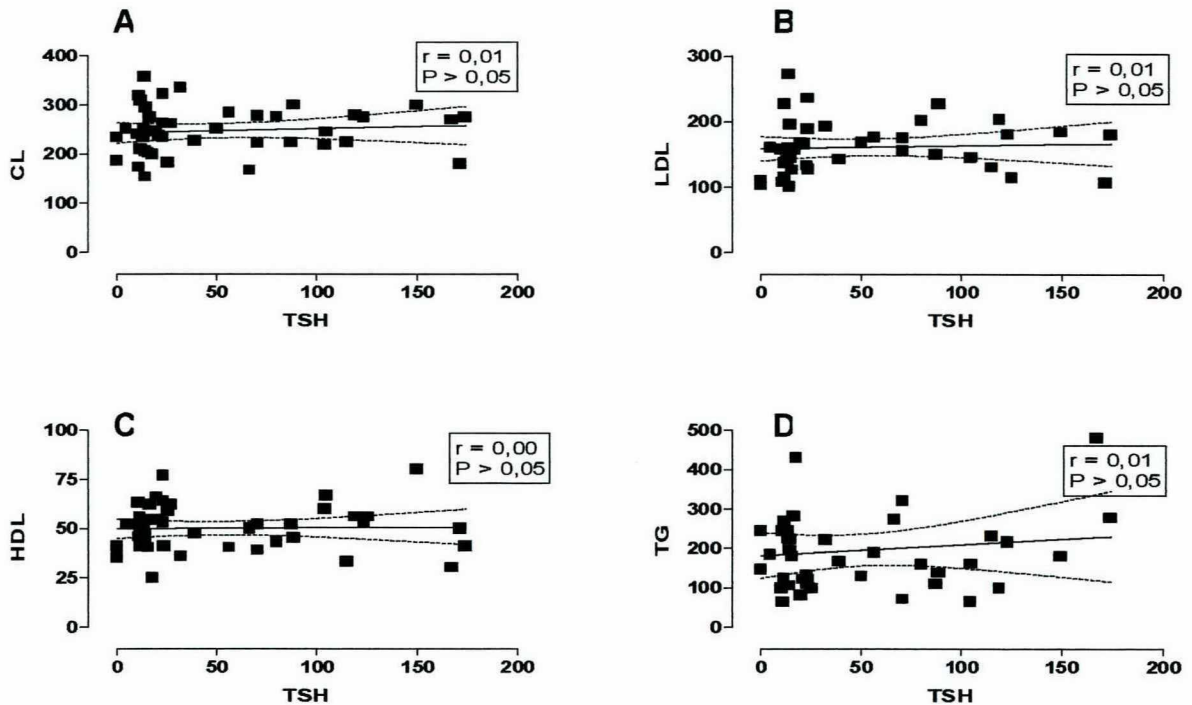


Figura 6 - Correlação entre os lipídios estudados (mg/dl) (A:CL - colesterol; B: LDL - low density lipoproteins; C: HDL - high density lipoproteins; D: TG - triglicerídios) com os respectivos valores de TSH (tireotropina, mUI/ml). Cada símbolo representa os valores individuais. As linhas sólidas e tracejadas representam a reta obtida com os respectivos intervalos de confiança (95%).

Tabela IV- Comparação do perfil lipídico antes (TSH > 5,2 mUI/ml) e após o tratamento (TSH ≤ 5,2 mUI/ml) de pacientes com hipotireoidismo primário.

	Antes do tratamento			Depois do tratamento		<i>p</i> ^a
	N	Mediana	Amplitude	Mediana	Amplitude	
CL (mg/dl)	21	253	167 - 319	219	147 - 287	< 0,01
LDL (mg/dl)	19	166	115 - 228	143	91 - 210	< 0,01
HDL (mg/dl)	22	52	25 - 77	49	32 - 75	NS
TG (mg/dl)	19	131	65 - 429	139	83 - 330	NS
TSH (mUI/ml)	24	50,00	8,90 - 174,18	2,64	0,03 - 5,12	< 0,01
T4-L (ug/dl)	11	0,50	0,05 - 2,60	1,21	0,79 - 1,77	< 0.05

N - número de pacientes, CL - colesterol, LDL - *low density lipoproteins*, HDL - *high density lipoproteins*, TG - triglicéridios, TSH - tireotropina, T4-L - tiroxina livre, NS - não significativo, a - resultado da análise estatística.

5. DISCUSSÃO

No presente trabalho, cerca de 83% dos pacientes portadores de hipotireoidismo primário também apresentaram na avaliação inicial alteração no perfil lipídico. Em concordância com outros trabalhos da literatura^{12, 15, 19}, a dislipidemia do tipo IIa conforme a classificação de Fredrickson foi a mais prevalente. De um modo geral, a normalização dos níveis de TSH resultaram em melhora paralela das concentrações de CL e do LDL.

Embora seja reconhecido que pacientes com hipotireoidismo apresentam risco cardiovascular por terem *i)* um perfil lipídico aterogênico¹², *ii)* aparentemente níveis mais elevados de Lp(a)^{19, 21} e *iii)* de apo-B e LDL do tipo *small dense*^{17, 18, 24}, a prevalência aumentada de doenças coronarianas nesta população é controversa^{3, 13, 25}. Neste estudo, a associação da dislipidemia com outros fatores de risco tipo HAS, vida sedentária e história familiar de dislipidemia, entre outros, sugere uma predisposição maior deste grupo as doenças cardiovasculares. Entretanto, por ser um estudo observacional, não controlado, não é possível qualquer inferência sobre o risco relativo destes pacientes.

Na avaliação individual das variáveis analisadas, observa-se que a adesão ao tratamento do hipotireoidismo era insatisfatório em alguns pacientes cerca de 6 meses após a avaliação inicial. Todavia, não foram incluídos neste trabalho outras variáveis como tipo, procedência e embalagem da formulação de tiroxina em uso, associação com outros medicamentos como complexos vitamínicos, sulfato ferroso bem como alimentos ricos em soja ou doenças gastrintestinais, entre outros, que poderiam interferir tanto com a biodisponibilidade e/ou absorção do hormônio tireoidiano. Além disso, por ser crônico o tratamento de

reposição hormonal tiroídiana, a educação apropriada do paciente quanto as características do tratamento deve ser sempre reforçada²⁶. Por sua vez, cerca de 12 meses após a avaliação inicial, a maioria dos valores de TSH encontravam-se normais.

Embora a análise estatística realizada não tenha mostrado correlação significativa entre os valores do TSH com os lipídios estudados, diminuição significativa destes últimos ocorreu com a terapia de reposição hormonal. Levando-se em consideração a faixa etária dos pacientes deste estudo, não se pode descartar a presença de dislipidemia primária agravada pelo hipotireoidismo e síndrome climatérica. Outro fato encontrado neste trabalho e que apoia a hipótese levantada anteriormente foi o achado de níveis significativamente mais elevados de CL, TG e LDL nos pacientes com valores de TSH superiores a 30 mUI/ml. Além disso, deve ser destacado ainda que foi detectada uma redução significativa do CL e do LDL, mas não dos TG, 6 meses após a avaliação inicial. Estes achados sugerem que a reversão total ou parcial dos valores de TSH para limites dentro dos valores de referência da população tem um impacto significativo no controle da dislipidemia. Esta redução aos 6 meses de CL e LDL pode ser atribuída a diversos fatores, entre eles: *i*) uma rápida diminuição dos valores de CL e LDL após a introdução da reposição hormonal¹⁵ e *ii*) aumento dos receptores hepáticos de LDL pela tiroxina²⁷.

Os resultados do presente trabalho são, em parte, concordantes com aqueles descritos por O'Brien T, Dinneen SF, O'Brien PC e Palumbo PJ¹². Neste estudo, os autores verificaram que o tratamento do hipotireoidismo determinou redução significativa de CL (-15%), LDL (-18%), TG (-6%) e HDL (-12%) em 268 pacientes.

Levando-se em consideração que a dislipidemia do tipo II de Fredrickson é de etiologia multifatorial, associado ao fato que o grau tecidual de hipotireoidismo é bastante variado²⁸, é provável que estes parâmetros tenham

uma importância maior no grau do distúrbio lipídico do que os valores séricos de TSH e dos lipídios propriamente ditos.

Os resultados do nosso estudo em associação com outros descritos na literatura apoiam a hipótese que o hipotireoidismo cursa com alterações nos lipídios séricos, os quais são total ou parcialmente revertidos com o tratamento deste. O conhecimento dos efeitos dos hormônios tireoidianos sobre os lipídios séricos deve servir de alerta ao médico nos casos de dislipidemias descompensadas em portadores de hipotireoidismo.

6. CONCLUSÕES

Com base nos resultados obtidos pode-se chegar as seguintes conclusões:

1. A dislipidemia é freqüente em pacientes com hipotireoidismo primário.
2. O tratamento do hipotireoidismo produz reduções significativas nos valores de CL e LDL. A longo prazo, porém, outras variáveis parecem influir no metabolismo lipídico destes pacientes.
3. Na amostra estudada, a disfunção tiroídiana não interferiu significativamente nas concentrações séricas de TG e HDL.
4. A disfunção hipotireoideana exerce efeito modulatório sobre o metabolismo lipídico, agravando os seus efeitos aterogênicos.

7. REFERÊNCIAS

1. Bennett JC, Plum F. Cecil textbook of medicine, 20th ed. W. B. Saunders; 1996.
2. Tanis BC, Westendorp GJ, Smelt HM, Effect of thyroid substitution on hypercholesterolaemia in patients with subclinical hypothyroidism: a reanalysis of intervention studies. *Clin Endocrinol* 1996; 44(6): 643-9.
3. Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen, PR. Williams textbook of endocrinology, 9th ed. W. B. Saunders; 1998.
4. Martinez TLDR, Lourenço DM. Avaliação e conduta nos riscos trombo e aterogênico, 1ª ed. São Paulo: Art Plus; 1996.
5. Knopp RH. Drug treatment of lipid disorders. *N Eng J Med* 1999; 341:498-511.
6. Woeber K. Update on the management of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Arch Intern Med*, 2000; 160:1067-71.
7. Valdemarsson S, Hansson P, Hedner P, Ehle, PN. Relations between thyroid function, hepatic and lipoprotein lipase activities, and plasma lipoprotein concentrations. *Acta Endocrinol* 1983; 104(1):50-6.
8. Gomo Z, Ascott MB. The association of serum thyroid stimulating hormone and serum lipids and lipoproteins in patients with suspected hypothyroidism. *Cent Afr J Med* 1994; 40(4):94-8.
9. Yildirimkaya M, Ozata M, Yilmaz K, Kiliç C, Gündogan MA, Kutluay T. Lipoprotein(a) concentration in subclinical hypothyroidism before and after levo-thyroxine therapy. *Endocr J* 1996; 43(6):731-6.

10. Lam KS, Chan MK, Yeung RT. High-density lipoprotein cholesterol, hepatic lipase and lipoprotein lipase activities in thyroid dysfunction - effects of treatment. *Q J Med* 1986; 59(229):513-21.
11. Heimberg M, Olubadewo JO, Wilcox HG. Plasma lipoproteins and regulation of hepatic metabolism of fatty acids in altered thyroid states. *Endocr Rev* 1985; 6(4):590-607.
12. 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.
13. Perk M, Neill BJO. The effect of thyroid hormone therapy on angiographic coronary artery disease progression. *Can J Cardiol* 1997; 13(3):273-6.
14. Arem R, Patsch W. Lipoprotein and apolipoprotein levels in subclinical hypothyroidism. Effect of levothyroxine therapy. *Arch Intern Med* 1990; 150(10):2097-100.
15. Pazos F, Alvarez JJ, Prat JR, Varela C, Lasunción MA. Long-term thyroid replacement therapy and levels of lipoprotein (a) and other lipoproteins. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80(2):562-6.
16. Packard CJ, Shepherd J, Lindsay GM, Gaw A, Taskinen MR. Thyroid replacement therapy and its influence on postheparin plasma lipases and apolipoprotein-B metabolism in hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76(5):1209-16.
17. De Bruin TW, Barlingen HV, Trip MVLS, de Vries A.RVV, Akveld MJ, Erkelens DW. Lipoprotein(a) and apolipoprotein B plasma concentrations in hypothyroid, euthyroid, and hyperthyroid subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76(1):121-6.
18. Sundaram V, Hanna AN, Koneru L, Newman HA, Falko JM. Both hypothyroidism and hyperthyroidism enhance low density lipoprotein oxidation. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82(10):3421-4.

19. Kung AW, Pang RW, Janus ED. Elevated serum lipoprotein(a) in subclinical hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 43(4):445-9.
20. Kuusi T, Taskinen MR, Nikkilä EA. Lipoproteins, lipolytic enzymes, and hormonal status in hypothyroid women at different levels of substitution. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66(1):51-6.
21. Engler H, Riesen WF. Effect of thyroid hormones on Lp(a) and lipid metabolism. *Clin Chem Lab Med* 1998; 36(9):731-5.
22. O'Brien T, Katz K, Hodge D, Nguyen TT, Kottke BA, Hay ID. The effect of the treatment of hypothyroidism and hyperthyroidism on plasma lipids and apolipoproteins AI, AII and E. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997; 46(1):17-20.
23. Sauter G, Weiss M, Hoermann, R. Cholesterol 7 alpha-hydroxylase activity in hypothyroidism and hyperthyroidism in humans. *Horm Metab Res* 1997; 29(4):176-9.
24. Diekman T, Demacker PN, Kastelein JJ, Stalenhoef AF, Wiersinga WM. Increased oxidizability of low-density lipoproteins in hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83(5):1752-5.
25. Bruckert E, Giral P, Chadarevian R, Turpin G. Low free-thyroxine levels are a risk factor for subclinical atherosclerosis in euthyroid hyperlipidemic patients. *J Cardiovasc Risk* 1999; 6(5):327-31.
26. Bardin, C. Thyroid disease. In: *Current therapy in endocrinology and metabolism*. Gaitan, E. Cooper, DS. 5th ed. Mosby; 1997; p.71-137.
27. Staels B, Tol AV, Chan L, Will H, Verhoeven G, Auwerx J. Alterations in thyroid status modulate apolipoprotein, hepatic triglyceride lipase, and low density lipoprotein receptor in rats. *Endocrinology* 1990; 127(3):1144-52.

28. Morreale, HFE, Obregón, MJ, del Rey, FE, de Escobar, GM.. Replacement therapy for hypothyroidism with thyroxine alone does not ensure euthyroidism in all tissues, as studied in thyroidectomized rats. *J Clin Invest* 1995; 96(6):2828-38.

NORMAS ADOTADAS

Esse trabalho foi digitado segundo as normas da resolução nº 001/99 do colegiado do curso de graduação em medicina da Universidade Federal de Santa Catarina.

RESUMO

O objetivo deste estudo foi avaliar o efeito do tratamento do hipotireoidismo primário sobre os níveis de lipídios séricos e o tipo de dislipidemia associada. Foram avaliados 68 pacientes (60 F: 8 M) com hipotireoidismo primário na avaliação inicial, 6 e 12 meses de tratamento. A etiologia mais prevalente foi a tireoidite de Hashimoto (84%). Na avaliação inicial, 83% dos pacientes apresentavam dislipidemia, sendo a do tipo IIa da classificação de Fredrickson a mais comum. Nos períodos de tempo estudados, os valores de TSH ($X \pm \text{epm}$) foram $22,6 \pm 1,2$; $2,9 \pm 1,4$; $1,8 \pm 1,4$ mUI/ml, respectivamente. Foi observado uma redução significativa do colesterol e do LDL aos 6 meses de tratamento ($p < 0,05$). Além disso, os valores de colesterol e LDL foram significativamente mais elevados nos portadores de TSH maior que 30 mUI/ml. Não foi encontrado correlações significativas entre as concentrações individuais de TSH e os respectivos valores de lipídios séricos. Na amostra estudada, a disfunção tireoidiana não interferiu significativamente nas concentrações séricas de triglicerídeos. Estes resultados confirmam que o tratamento do hipotireoidismo exerce efeito modulatório sobre o metabolismo lipídico, sendo a dislipidemia um achado comum em pacientes com esta desordem.

SUMMARY

The aim of this study was to evaluate whether the treatment of the primary hypothyroidism would modify the levels of serum lipids as well as the prevalence of dyslipidemia in a group (n = 68) of hypothyroid patients (60 F: 8 M). Data were obtained from the records of each patient at the initial evaluation and during 6 and 12 months of treatment. The most prevalent etiology was Hashimoto thyroiditis (84%). At the initial evaluation, 83% of the patients presented dyslipidemia, being the type IIa of Fredrickson classification the most common. TSH values ($X \pm \text{sem}$) were $22,6 \pm 1,2$; $2,9 \pm 1,4$; $1,8 \pm 1,4$ mUI/ml, respectively, on the different studied periods of time. A significant reduction of both cholesterol and LDL levels were observed 6 months after ($p < 0.05$). However, no change in the serum levels of both lipids in comparison to those obtained at the initial evaluation were observed 12 months after treatment. Higher values of cholesterol, LDL and triglycerides values were observed in those patients with TSH higher than 30 mUI/ml in comparison to those with TSH values smaller than 30 mUI/ml. In addition, the hypothyroid state did not significantly change the levels of triglycerides and HDL. No statistical correlation was found between TSH concentration of each patient with the respective value of analyzed lipid. These results confirm that thyroid hormone elicit a modulator effect on the lipid metabolism, which is triggered during hypothyroid state.

**TCC
UFSC
CM
0443**

N.Cham. TCC UFSC CM 0443

Autor: Zilli, Renato Wilb

Título: Influência do tratamento do hipo



972809197

Ac. 253592

Ex.1

Ex.1 UFSC BSCCSM