

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE MEDICINA CLÍNICA
HOSPITAL DAS CLÍNICAS

ALEXANDRA CAVALCANTI DE FREITAS

COMPARAÇÃO DO PERFIL LIPÍDICO DE PACIENTES
TIREOIDECTOMIZADOS EM HIPO E EUTIREOIDISMO

RECIFE - PE

2018

ALEXANDRA CAVALCANTI DE FREITAS

**COMPARAÇÃO DO PERFIL LIPÍDICO DE PACIENTES
TIREOIDECTOMIZADOS EM HIPO E EUTIREOIDISMO**

Dissertação de Mestrado a ser apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientadora: Profa. Dra. Simone Cristina Soares Brandão.

Coorientador: Prof. Dr. Marcelo Chiara Bertolami

RECIFE - PE

2018

Bibliotecária: Mônica Uchôa, CRB4-1010

F866c Freitas, Alexandra Cavalcanti de.
 Comparação do perfil lipídico de pacientes tireoidectomizados em
 hipo e eutireoidismo / Alexandra Cavalcanti de Freitas. – 2018.
 71 f.: il.; tab.; quad.; 30 cm.

Orientadora: Simone Cristina Soares Brandão.
Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco, CCS. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. Recife, 2018.
Inclui referências, apêndices e anexos.

1. Dislipidemia. 2. Hipercolesterolemia. 3. Hipotireoidismo. I. Brandão, Simone Cristina Soares (Orientadora). II. Título.

610 CDD (23.ed.)

UFPE (CCS2018-123)

ALEXANDRA CAVALCANTI DE FREITAS

**COMPARAÇÃO DO PERFIL LIPÍDICO DE PACIENTES
TIREOIDECTOMIZADOS EM HIPO E EUTIREOIDISMO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para a obtenção do título de MESTRE em CIÊNCIAS DA SAÚDE.

Aprovado em: 19/02/2018

BANCA EXAMINADORA

Profº Drº Brivaldo Markman Filho (Presidente)
Universidade Federal de Pernambuco

Profº Drº Ruy Lyra da Silva
(Examinador Externo)
Universidade Federal de Pernambuco

Profº Drº Lúcio Vilar Rabelo Filho
(Examinador Interno)
Universidade Federal de Pernambuco



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

REITOR

Prof. Dr. Anísio Brasileiro de Freitas Dourado

VICE-REITOR

Profa. Dra. Florisbela de Arruda Camara e Siqueira Campos

PRÓ-REITOR PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

Prof. Dr. Francisco de Sousa Ramos

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

DIRETOR

Prof. Dr. Nicodemos Teles de Pontes Filho

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE
COORDENADOR**

Prof. Dr. Emanuel Sávio Cavalcanti Sarinho

VICE- COORDENADOR

Prof. Dr. Brivaldo Markman Filho

CORPO DOCENTE

Profa. Ana Lúcia Coutinho Domingues

Profa. Ângela Luiza Branco Pinto Duarte

Prof. Ary Gomes Filho

Prof. Brivaldo Markman Filho

Prof. Bruno Severo Gomes

Profa. Cláudia Diniz Lopes Marques

Prof. Décio Medeiros Peixoto

Prof. Dinaldo Cavalcanti de Oliveira

Prof. Edgar Guimarães Victor

Prof. Edmundo Pessoa de Almeida Lopes Neto

Prof. Emanuel Sávio de Cavalcanti Sarinho

Prof. Emília Chagas Costa

Profa. Heloísa Ramos Lacerda de Melo

Prof. Hilton Justino de Oliveira

Prof. Jeymesson Raphael Cardoso Vieira

Profa. Lucila Maria Valente

Prof. José Ângelo Rizzo

Prof. Lucio Villar Rabelo Filho

Prof. Marcelo Renato Gruerino

Prof. Marcelo Tavares Viana

Prof. Paulo Sérgio Ramos Araújo

Profa. Patrícia Érika de Melo Marinho

Profa. Romualda Castro do Rêgo Barros

Prof. Sandro Gonçalves de Lima

Profa. Simone Cristina Soares Brandão

Dedico este trabalho ao meu pai (falecido), Rubem Rodrigues de Freitas, médico que tanto me inspirou na vida. E às minhas filhas, Alexia e Sabrina Stamford, para que de alguma forma este esforço possa significar uma fonte de inspiração.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Dra. Simone Brandão, que foi minha orientadora e entusiasta da pesquisa científica.

Agradeço ao Prof. Natal, que me orientou em toda a análise estatística.

Agradeço aos professores da Pós-graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco e especialmente aos coordenadores Dr. Emanuel Sarinho e Dr. Brivaldo Markman Filho.

Agradeço aos colegas desse Curso de Mestrado-2016, turma unida e na qual encontrei muitas amizades.

E agradeço às estagiárias do Serviço de Medicina Nuclear do Hospital das Clínicas, Taciana Cordeiro e Bianca Muniz, que colaboraram na coleta dos dados.

RESUMO

A dislipidemia é o fator de risco mais bem compreendido e estabelecido para a aterosclerose - principal responsável pelas doenças cardiovasculares (DCV), que são a primeira causa de morte no Brasil, com mais de 300 mil óbitos por ano. A glândula tireoide, secretando os hormônios triiodotironina (T3) e tetraiodotironina (T4), influencia o metabolismo dos lipídeos. O tratamento do adenocarcinoma diferenciado da tireoide (ADT) consiste em tireoidectomia total e radioiodoterapia (RIT) complementar. Para a administração do I131, os pacientes precisam suspender a reposição do hormônio tireoidiano até que se encontrem em hipotireoidismo franco. Dislipidemia secundária ao hipotireoidismo ocorre nesses pacientes, entretanto sua frequência e magnitude têm sido pouco relatadas. **Objetivo:** comparar o perfil lipídico de pacientes com ADT em preparação para RIT em franco hipotireoidismo e após esse procedimento, com a reposição hormonal de levotiroxina (LT4), em eutireoidismo. **Materiais e métodos:** estudo longitudinal, retrospectivo e observacional. Foram selecionados os prontuários de 147 pacientes tireoidectomizados por ADT encaminhados ao Serviço de Medicina Nuclear (SMN) do Hospital das Clínicas da UFPE para RIT no período de dezembro de 2013 até dezembro de 2016. Nesse serviço eram dosados rotineiramente TSH, T4 livre, colesterol total (CT), LDL-c, HDL-c, VLDL-c e triglicerídeos (TG) séricos em dois momentos: antes da RIT, quando o paciente estava em hipotireoidismo, e cerca de três meses após a restituição do hormônio tireoidiano. O teste *t* de *Student* para amostras pareadas foi utilizado para comparar as médias dos níveis séricos de CT, suas frações e de TG dos pacientes em hipotireoidismo e em eutireoidismo. Para avaliar a influência de idade, sexo, índice de massa corporal (IMC), função renal, comorbidades e medicações em uso na variação do perfil lipídico, foram ajustados modelos de regressão linear. E, para correlacionar a variação do perfil lipídico com a variação dos níveis séricos de TSH e T4 livre, foi utilizado o coeficiente de correlação de Pearson. **Resultados:** No hipotireoidismo, a média do TSH foi de 82,9 mcUI/mL e no eutireoidismo foi de 0,8 mcUI/mL. Houve aumento significativo do perfil lipídico de todos os valores séricos analisados (CT, suas frações e TG) no hipotireoidismo agudo e melhora após a restituição hormonal de LT4. As maiores variações foram para o CT (aumento de 29,5%), LDL-c (aumento de 38,1%) e TG (aumento de 23%). A menor variação foi do HDL-c (13,9%). Cento e vinte e quatro pacientes (84,9%) apresentaram aumento dos níveis séricos de CT, 126 (90,4%) de LDL-c, 110 (75,9%) de HDL-c e 85 (71,4%) de TG. O aumento dos níveis séricos de CT e LDL-c mostrou relação significativa com a variação da creatinina (piora da função renal). Não houve correlação da variação dos níveis de TSH e T4 livre com a variação do perfil lipídico no hipotireoidismo franco. **Conclusão:** Nosso estudo constatou aumento do perfil lipídico na maioria dos pacientes submetidos ao hipotireoidismo de curto prazo em preparação para RIT, com maior aumento dos níveis séricos de LDL-c.

Palavras-chave: Dislipidemia. Hipercolesterolemia. Hipotireoidismo.

ABSTRACT

Dyslipidemia is the best well-understood and well-established risk factor for atherosclerosis — the main responsible for cardiovascular diseases (CVDs), which are the number one death cause in Brazil, with more than 300,000 deaths a year. The thyroid gland, which secretes the hormones triiodothyronine (T3) and tetraiodothyronine (T4), influences the metabolism of lipids. The treatment of differentiated thyroid carcinoma (DTC) consists in total thyroidectomy and complementary radioiodinetherapy (RIT). For the administration of I131, the patients have to suspend the hormone replacement until they are in overt hypothyroidism. Dyslipidemia secondary to hypothyroidism occurs in these patients, however its frequency and magnitude have been scarcely reported. The **aim** of this study was to compare the lipid profile of patients with DTC in preparation for RIT in overt hypothyroidism as well as, after such procedure, with hormone replacement of levothyroxine (LT4), in euthyroidism. **Materials and methods:** longitudinal, retrospective and observational study. 147 medical records of patients who underwent thyroidectomy due to DTC that were referred to the Nuclear Medicine Service (NMS) of Hospital das Clínicas of the Federal University of Pernambuco in order to undergo RIT; from December 2013 to December 2016. The following variables were routinely measured at NMS: TSH, free T4, total cholesterol (TC), LDL-c, HDL-c, VLDL-c and serum triglycerides (TG) at two moments: before RIT, when the patient was in hypothyroidism; and at about three months after thyroid hormone replacement. The *t student* test for paired samples was used to compare the averages of serum levels of TC, its fractions; and of TG of patients while in hypothyroidism and in euthyroidism. In order to evaluate the influence of age, gender, body mass index (BMI), kidney function, comorbidities and medications in use in the variation of lipid profile, models of linear regression were adjusted. Pearson's coefficient was used to correlate the variation of lipid profile with the variation of serum level of TSH and free T4. **Results:** At the phase of hypothyroidism, the average TSH was 82,9 mcUI/mL and in euthyroidism, the average TSH was 0,8 mcUI/mL. There was a significant increase in all serum levels of the lipid profiles analysed: TC, its fractions and of TG in acute hypothyroidism and recovery after LT4 hormone replacement. The greatest variations were for TC (increased by 29.5%), LDL-c (increase by 38,1%) and TG (increase by 23%). The smallest variation was of HDL-c (increase by 13,9%). One hundred and twenty four (84,9%) patients presented with an increase in their serum levels of TC, 126 (90,4%) of LDL-c, 110 (75,9%) of HDL-c and 85 (71,4%) of TG. The increase of the serum levels of TC and LDL-c showed a significant relation with creatinine variation (worsening of kidney function). There was no correlation between levels of TSH and free T4 with the variation of the lipid profile in overt hypothyroidism. **Conclusion:** An increase of the lipid profile was noticed in most patients who were submitted to short term hypothyroidism in preparation for RIT, with LDL-c showing the greatest increase. **Keywords:** Dyslipidemia. Hypercholesterolemia. Hypothyroidism.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1 - Valores referências e de alvo terapêutico do perfil lipídico para adultos com mais de 20 anos	19
Figura 1 - Modelo explicativo teórico do hipotireoidismo na indução de dislipidemia.....	21
Figura 2 - Fluxograma	27
Quadro 2 - Definição dos termos	31
Quadro 3 - Operacionalização das Medidas e Categorização das Variáveis	32
Figura 3 - Gráfico de variação de médias das variáveis do perfil lipídico no hipo (pré) e eutireoidismo (3 meses).....	38

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Estatísticas descritivas e <i>effect size</i> das variáveis CT, LDL-c, HDL-c, TG, VLDL-c no hipotireoidismo (hipo) e no eutireoidismo (eut) em uma amostra de 99 pacientes	30
Tabela 2 - Tamanho da amostra para detectar o <i>effect size</i> postulado, em função das variáveis CT, LDL-c, HDL-c, TG e VLDL-c.	30
Tabela 3 - Características demográficas e clínicas da população do estudo.....	36
Tabela 4 - Comparações de médias de CT, LDL-c, HDL-c, triglicerídeos (TG) e VLDL-c em hipotireoidismo (hipo) e após três meses de reposição hormonal com LT4, em eutireoidismo (eut).....	37
Tabela 5 - Resultados do ajuste de modelos de regressão linear simples para avaliar a relação da variação do CT, LDL-c, HDL-c, triglicerídeos (TG) e VLDL-c com variáveis clínicas e demográficas.....	39
Tabela 6 - Correlação da variação dos níveis séricos de CT, LDL-c, HDL-c, triglicerídeos (TG) e VLDL-c com a variação dos níveis séricos de TSH no hipotireoidismo e no eutireoidismo	40
Tabela 7 - Correlação da variação dos níveis séricos de CT, LDL-c, HDL-c, triglicerídeos (TG) e VLDL-c com a variação dos níveis séricos de T4livre no hipotireoidismo e no eutireoidismo	40

LISTA DE SIGLAS

ADT	Adenocarcinoma diferenciado da tireoide
Apo	Apolipoproteínas
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CETP	Proteína de transferência de ésteres de colesterol
CT	Colesterol total
DAC	Doença arterial coronária
DCV	Doenças cardiovasculares
HC-UFPE	Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco
HDL-c	Colesterol ligado à lipoproteína de alta densidade
HL	Lipase hepática
HSC	Hipotireoidismo subclínico
I131	Iodo radioativo
IDL	Lipoproteína de densidade intermediária
IMC	Índice de massa corporal
LDL-c	Colesterol ligado à lipoproteína de baixa densidade
LDLR	Receptores de LDL
Lp (a)	Lipoproteína (a)
LPL	Lipoproteína lipase
LT4	Levotiroxina
MTP	Proteína microssomal de transferência
NPC1-L1	Niemann-PickC1-like1
OMS	Organização Mundial de Saúde
RIT	Radioiodoterapia
SMN	Serviço de Medicina Nuclear
T3	Triiodotironina
T4	Tetraiodotironina
TG	Triglicerídeos
TR	Receptores dos hormônios tireoidianos
TSH	Hormônio estimulante da tireoide
VE	Ventrículo esquerdo
VLDL-c	Colesterol ligado à lipoproteína de muito baixa densidade

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
1.1	REFERENCIAL TEÓRICO.....	14
1.1.1	Dislipidemias.....	14
1.1.1.1	Doenças cardiovasculares.....	14
1.1.1.2	Fatores de risco da DCV	15
1.1.1.3	Metabolismo dos lipídeos.....	16
1.1.1.4	Aterosclerose / Aterogênese.....	18
1.1.1.5	Avaliação laboratorial do perfil lipídico	18
1.1.1.6	Classificação das dislipidemias	19
1.1.1.7	Dislipidemia Secundária ao Hipotireoidismo.....	19
1.1.1.8	Efeitos metabólicos e cardiovasculares do hipotireoidismo clínico e subclínico	21
1.1.1.9	Perfil Lipídico dos Pacientes Tireoidectomizados em Preparação para Radioiodoterapia	23
1.2	JUSTIFICATIVA.....	25
1.3	OBJETIVOS.....	26
1.3.1	Objetivo Geral	26
1.3.2	Objetivos Específicos.....	26
1.4	HIPÓTESE	26
2	MATERIAIS E MÉTODOS.....	27
2.1	DELINEAMENTO DO ESTUDO	27
2.1.1	Desenho do estudo	27
2.1.2	Fluxograma	27
2.2	LOCAL DE REALIZAÇÃO DO ESTUDO	28
2.3	POPULAÇÃO DO ESTUDO	28
2.3.1	Critérios de inclusão.....	28
2.3.2	Critérios de exclusão	28
2.3.3	Tipo e processo de amostragem	29
2.4	DEFINIÇÃO DO TAMANHO DA AMOSTRA.....	29
2.5	DEFINIÇÃO E CATEGORIZAÇÃO DAS VARIÁVEIS	31

2.5.1	Definição dos Termos.....	31
2.5.2	Operacionalização das Medidas e Categorização das Variáveis.....	32
2.6	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	33
2.6.1	Planilhas e Forma de Entrada de Dados	33
2.6.2	Métodos Estatísticos para Análise dos Dados.....	33
2.7	LIMITAÇÕES METODOLÓGICAS DO ESTUDO.....	34
2.8	ASPECTOS ÉTICOS	34
3	RESULTADOS	36
3.1	CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS E CLÍNICAS DA POPULAÇÃO DO ESTUDO	36
3.2	INFLUÊNCIA DO HIPOTIREOIDISMO NO PERFIL LIPÍDICO.....	36
3.3	INFLUÊNCIA DE IDADE, SEXO, IMC, COMORBIDADES, MEDICAÇÕES EM USO E FUNÇÃO RENAL NO AUMENTO DO PERFIL LIPÍDICO NA FASE DE HIPOTIREOIDISMO	38
3.4	CORRELAÇÃO DA VARIAÇÃO DO PERFIL LIPÍDICO NO HIPOTIREOIDISMO	40
4	DISCUSSÃO	41
4.1	INFLUÊNCIA DO HIPOTIREOIDISMO NO PERFIL LIPÍDICO.....	41
4.2	INFLUÊNCIA DE IDADE, SEXO, IMC, FUNÇÃO RENAL, COMORBIDADES E MEDICAÇÕES EM USO NO AUMENTO DO PERFIL LIPÍDICO NA FASE DE HIPOTIREOIDISMO	42
4.3	CORRELAÇÃO DA VARIAÇÃO DO PERFIL LIPÍDICO NO HIPOTIREOIDISMO	44
5	CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS	45
	REFERÊNCIAS	46
	APÊNDICE A - Artigo original	51
	ANEXO A - Documento de encaminhamento do artigo original ao periódico...	66
	ANEXO B - Parecer do Comitê Ética em Pesquisa.....	67

1 INTRODUÇÃO

A dislipidemia é um fator de risco importante para a aterosclerose, que é a principal responsável pelas doenças cardiovasculares. A dislipidemia pode ser secundária a outras doenças¹, destacando-se o hipotireoidismo.² Pacientes com câncer de tireoide são submetidos à tireoidectomia total e posterior tratamento complementar com iodo radioativo para ablação de possíveis restos tireoidianos, persistência de doença ou focos metastáticos³. Na preparação para a radioidoterapia, é necessário suspender a reposição hormonal de levotiroxina (LT4) até os pacientes atingirem o hipotireoidismo franco, com TSH ≥ 30 mcUI/mL.^{4,5,6}

Nessa condição específica, tem-se a possibilidade de estudar a influência do hipotireoidismo franco, de curto prazo na variação do perfil lipídico, bem como observar com que frequência e magnitude a dislipidemia acontece. O presente estudo analisou os prontuários de 147 pacientes atendidos no Serviço de Medicina Nuclear (SMN) do Hospital das Clínicas (UFPE) para realizar tratamento complementar com Iodo 131 (I131) e comparou o perfil lipídico (níveis séricos de CT, suas frações e TG) dos pacientes em hipotireoidismo e depois em eutireoidismo, quando as taxas adequadas dos hormônios tireoidianos foram restabelecidas. Avaliou-se ainda a influência de idade, sexo, IMC, função renal, comorbidades e medicações em uso na variação do perfil lipídico no hipotireoidismo e a correlação dos níveis séricos de TSH e T4 livre com a variação do perfil lipídico desses pacientes.

O artigo original sobre a **Influência do Hipotireoidismo Induzido no Perfil Lipídico** de pacientes em preparação para radioterapia demonstrou que houve variação do perfil lipídico na maioria dos pacientes do estudo, com aumentos maiores no CT, LDL-c e TG. O artigo foi enviado para a revista de endocrinologia – *Internacional Journal of Endocrinology*, com fator de impacto 2,51 e Qualis B1 em Medicina 1.

1.1 REFERENCIAL TEÓRICO

1.1.1 Dislipidemias

1.1.1.1 Doenças cardiovasculares

As doenças cardiovasculares (DCV) são atualmente a principal causa de morte em todo o mundo, sendo responsáveis por cerca de 30% das mortes no planeta, chegando a quase 40% nos países desenvolvidos e a cerca de 28% nos países com renda baixa e média.⁷

O aumento global das DCV é resultado de uma grande transformação nas causas de morbidade e mortalidade ocorridas durante os séculos XX e XXI. Essa *transição epidemiológica* foi determinada pela industrialização, urbanização e pelas mudanças no estilo de vida e continua ocorrendo em todas as raças, grupos étnicos e culturas.⁸

Anualmente, as DCV provocam a morte de 17 milhões de pessoas no mundo, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS). No Brasil, as doenças cerebrovasculares e isquêmicas do coração são a primeira causa de morte, correspondendo a mais de 300 mil óbitos/ano e constituindo um problema grave de Saúde Pública.⁹ Em torno de 2025, a mortalidade cardiovascular provavelmente ultrapassará a mortalidade causada pelos principais grupos de doenças numa escala mundial, incluindo as doenças infecciosas, câncer e trauma.¹⁰

Apesar da evolução da cardiologia nessas duas últimas décadas, com o desenvolvimento de novas técnicas para detecção da viabilidade miocárdica; a evolução de novos procedimentos, como angioplastia coronária e implante de *stents*; o maior conhecimento da fisiopatologia da aterosclerose; o arsenal de medicamentos modernos; os adventos da biologia molecular e da engenharia genética, não se conseguiu ainda minimizar as consequências dessa doença.¹¹

As explicações para a taxa de mortalidade por DCV continuar elevada seriam a maior longevidade dos indivíduos, dando mais tempo para as doenças aparecerem, e a falta de programas intensos para prevenção primária (no indivíduo ou população que nunca apresentou DCV) e/ou secundária (nos indivíduos que já manifestaram algum evento cardiovascular). Para acontecerem resultados satisfatórios, é necessário intervir no controle dos fatores de risco da DCV.¹²

1.1.1.2 Fatores de risco da DCV

A base conceitual para considerar *fatores de risco cardiovasculares* passou a existir formalmente com as primeiras descobertas do *Framingham Heart Study* no início da década de 1960. Do ponto de vista epidemiológico, um *fator de risco* é uma característica de um indivíduo ou de uma população que pode estar presente já no início da vida e se associa a aumento do risco de desenvolver a doença no futuro.¹³ Os fatores de risco cardiovasculares contribuem estatisticamente para o desenvolvimento da doença e podem ainda ter interação e potencialização do risco para DCV quando aparecem associados.¹¹

Eles podem ainda ser classificados quanto à possibilidade de serem ou não modificáveis por intervenções do tipo mudança de hábitos de vida e/ou por medicamentos. São *fatores de risco não modificáveis*: idade, sexo e história familiar para doença arterial coronária (DAC). *Fatores de risco modificáveis*: dislipidemia (hiperlipidemia), diabetes, tabagismo, hipertensão arterial, obesidade, sedentarismo. E *parcialmente modificáveis*: lipoproteína de alta densidade (HDL-c) baixo — menor que 35 mg/dL—, lipoproteína(a) – Lp(a), fibrinogênio e homocisteína.¹¹

Os fatores de risco clássicos para as DCV são tabagismo, hipertensão arterial, hiperlipidemia. O tabagismo é o fator de risco isolado mais importante para as DCV.¹⁴ A hipertensão costuma ser um fator de risco silencioso e de prevalência crescente. A hiperlipidemia, as anormalidades nas lipoproteínas plasmáticas e os distúrbios no metabolismo lipídico são os fatores de risco mais bem compreendidos e estabelecidos para a aterosclerose.¹³

1.1.1.3 Metabolismo dos lipídeos

Os lipídeos biologicamente relevantes são os fosfolipídeos, o colesterol, os triglicerídeos (TG) e os ácidos graxos. Os fosfolipídeos formam a estrutura básica das membranas celulares. O colesterol é precursor dos hormônios esteroides, dos ácidos biliares e da vitamina D, sendo um componente essencial das membranas celulares, atuando ainda na ativação de enzimas. Os TG são uma das formas de armazenamento energético mais importantes do organismo, sendo depositados nos tecidos adiposo e muscular. A hidrólise dos TG pelas lipases gera os ácidos graxos livres.^{1,15}

As lipoproteínas são estruturas macromoleculares complexas, compostas por ésteres de colesterol e TG envolvidos por fosfolipídeos e colesterol livre. Elas promovem o transporte dos lipídeos, que são substâncias hidrofóbicas, no meio aquoso plasmático. As apolipoproteínas (Apo) correspondem à porção de proteína das lipoproteínas.^{1,15}

Existem quatro grandes classes de lipoproteínas, separadas em dois grupos: 1) as ricas em TG, representadas pelos quilomícrons, de origem intestinal, e pelas lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL), de origem hepática; 2) e as ricas em colesterol, incluindo as LDL e as HDL. Existem ainda, as lipoproteínas de densidade intermediária (IDL) e a Lp(a).¹

A via intestinal (exógena) do metabolismo das lipoproteínas permite o transporte dos lipídeos da dieta. Os TG representam a maior parte da gordura ingerida e são hidrolisados

por lipases pancreáticas e emulsificados pelos ácidos biliares, formando micelas. A proteína *Niemann-PickC1-like1* (NPC1-L1) está situada na membrana apical dos enterócitos e promove a passagem do colesterol através da borda em escova dessa célula, facilitando a absorção intestinal do colesterol.¹⁶ Particularmente os ácidos graxos absorvidos vão formar os quilomícrons, que também contém ApoB48, ApoCII e ApoE. Os quilomícrons formados são secretados pelas células intestinais no sistema linfático, de onde chegam à corrente sanguínea através do ducto torácico. Na circulação, os quilomícrons são hidrolisados pela lipoproteína lipase, enzima presente nos capilares, com redução de seu conteúdo em triglicerídeos e dando origem aos remanescentes de quilomícrons, que são retirados da circulação pelo fígado.¹

A via hepática (endógena) do metabolismo dos lipídeos inclui a secreção de lipoproteínas pelo fígado e o metabolismo dessas partículas nos tecidos periféricos. O transporte dos lipídeos de origem hepática ocorre por meio das VLDL, IDL e LDL. As VLDL são formadas e secretadas pelo fígado na circulação periférica, contendo TG e ApoB100. A formação das VLDL pelo fígado acontece pela ação da proteína microsomal de transferência de TG (MTP). Na circulação, os TG das VLDL são hidrolisados e os ácidos graxos liberados são distribuídos para os tecidos muscular e adiposo. Uma parte das VLDL dá origem às IDL. O fígado remove 40% a 60% das IDL por endocitose mediada pelo receptor de LDL, e o restante das IDL é remodelado pelas lipases hepáticas dando origem às LDL (50% do colesterol plasmático vem do colesterol das LDL). Durante a hidrólise das VLDL, por intermédio da ação da proteína de transferência de ésteres de colesterol (CETP), as VLDL trocam TG por ésteres de colesterol com as HDL e LDL.^{1,17}

A LDL tem conteúdo apenas residual de TG e é composta principalmente de colesterol e da ApoB100. As LDL se ligam às células hepáticas e periféricas através dos receptores de LDL (LDLR). A expressão dos LDLR é a principal responsável pelo nível de colesterol no sangue.^{1,15}

As partículas de HDL são formadas no fígado, no intestino e na circulação e são compostas principalmente pelas Apos AI e AII. O colesterol dos tecidos periféricos é transportado das membranas plasmáticas das células periféricas para o fígado por um processo denominado *transporte reverso do colesterol*, que é facilitado pelas HDL. E as HDL ainda contribuem com outras ações para a proteção do leito vascular contra a aterogênese.^{1,15}

1.1.1.4 Aterosclerose / Aterogênese

A aterosclerose é uma doença inflamatória crônica de origem multifatorial, causada pela agressão endotelial, principalmente à camada íntima de artérias de médio e grande calibre.¹⁸ Estudos sobre a aterosclerose humana sugerem que a lesão inicial seja a “estria gordurosa”, formada ainda na infância e caracterizada por acúmulo de colesterol nos macrófagos. A formação da placa aterosclerótica inicia-se com a agressão ao endotélio vascular pelos diversos fatores de risco, dentre eles a dislipidemia (hiperlipidemia)¹⁹. A disfunção endotelial aumenta a permeabilidade da camada íntima às lipoproteínas plasmáticas, favorecendo a retenção dessas partículas no espaço subendotelial. Retidas, as partículas de LDL sofrem oxidação, tornando-se imunogênicas. O depósito de lipoproteínas na parede arterial caracteriza o início da aterogênese^{1,19}. O acúmulo de leucócitos na superfície endotelial (monócitos e linfócitos) forma a placa aterosclerótica incipiente. Os monócitos se diferenciam em macrófagos ricos em lipídeos que são chamados de *células espumosas*. Os macrófagos ativados são os responsáveis pela progressão da placa aterosclerótica. Outras células inflamatórias participam do processo aterosclerótico, como os linfócitos T também produzindo citocinas que modulam a inflamação local.^{1,20}

A placa aterosclerótica desenvolvida é formada por elementos celulares, componentes da matriz extracelular e núcleo lipídico e necrótico. As placas estáveis têm predomínio de colágeno, células inflamatórias escassas e núcleo lipídico e necrótico menor.²¹ As placas instáveis apresentam grande atividade inflamatória, com atividade proteolítica intensa, núcleo lipídico e necrótico e fina capa fibrótica.²¹ A ruptura da placa expõe o material lipídico trombogênico. Esse processo de aterotrombose é o responsável pelas manifestações clínicas da aterosclerose¹.

1.1.1.5 Avaliação laboratorial do perfil lipídico

A Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemia e Prevenção da Aterosclerose 2017 sugere que os valores referenciais e de alvo terapêutico do perfil lipídico sejam apresentados de acordo com o estado metabólico e o risco cardiovascular de pacientes maiores de 20 anos, antes da coleta - sem jejum e com jejum de 12 horas.¹

Quadro 1 - Valores referências e de alvo terapêutico do perfil lipídico para adultos com mais de 20 anos

Lipídeos	Com jejum (mg/dL)	Sem jejum	Categoria referencial
Colesterol total	<190	<190	Desejável
HDL- c	>40	>40	Desejável
Triglicerídeos	<150	<175	Desejável
			Categoria de risco
LDL-c	<130 <100 <70 <50	<130 <100 <70 <50	Baixo Intermediário Alto Muito alto

Fonte: Alexandra Cavalcanti de Freitas (2017) adaptada de: Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose - 2017.¹

1.1.1.6 Classificação das dislipidemias

As dislipidemias podem ser classificadas em *hiperlipidemias* — que podem ocorrer pelo aumento na produção ou diminuição do clareamento dos lipídeos na corrente sanguínea¹³ — e *hipolipidemias* — quando os níveis plasmáticos de lipoproteínas são baixos.¹ São várias as classificações propostas, dentre elas as dislipidemias podem ser classificadas etiológicamente em: *primárias*, quando as alterações do metabolismo dos lipídeos são de origem genética; e *secundárias*, quando decorrentes do estilo de vida inadequado — por exemplo: sedentarismo e ingestão excessiva de gorduras *trans*, de medicamentos e de certas comorbidades, como diabetes, hepatopatia crônica e hipotireoidismo, entre outras.⁹

1.1.1.7 Dislipidemia Secundária ao Hipotireoidismo

O hipotireoidismo é uma doença comum na prática médica. Tem prevalência de 0,1 a 2% na população geral, aumenta com a idade e é cerca de dez vezes mais comum nas mulheres.²²

Trata-se de uma síndrome clínica na qual a produção ou ação dos hormônios tireoidianos está deficiente, resultando assim no prejuízo e na lentificação das funções orgânicas metabólicas. Ele é dito *primário* (95% dos casos de hipotireoidismo) quando a diminuição na síntese dos hormônios acontece por uma afecção que acomete diretamente a

glândula tireoidiana. Ocorrem ainda o hipotireoidismo *secundário*, que é de causa hipofisária, e o *terciário*, de causa hipotalâmica.²²

A deficiência de iodo continua sendo a causa mais comum do hipotireoidismo em todo o mundo. Nas regiões com suficiência de iodo, como o Brasil, a doença autoimune (tireoidite de Hashimoto) e as causas iatrogênicas (tratamento do hipertireoidismo) são as etiologias mais comuns.²³

A glândula tireoide produz os hormônios triiodotironina (T3) e tetraiodotironina (T4), que influenciam o metabolismo lipídico, incluindo síntese, mobilização e degradação.²⁴

Os hormônios tireoidianos penetram nas células por difusão passiva e através do transportador monocarboxilato 8 e têm atuação principal no núcleo celular. Ligam-se com alta afinidade aos receptores (TR) nucleares alfa e beta que se expressam na maioria dos tecidos. Os receptores TR nucleares beta têm expressão relativamente alta no fígado. O T3 se liga com maior afinidade aos receptores, o que explica sua maior potência hormonal.²³

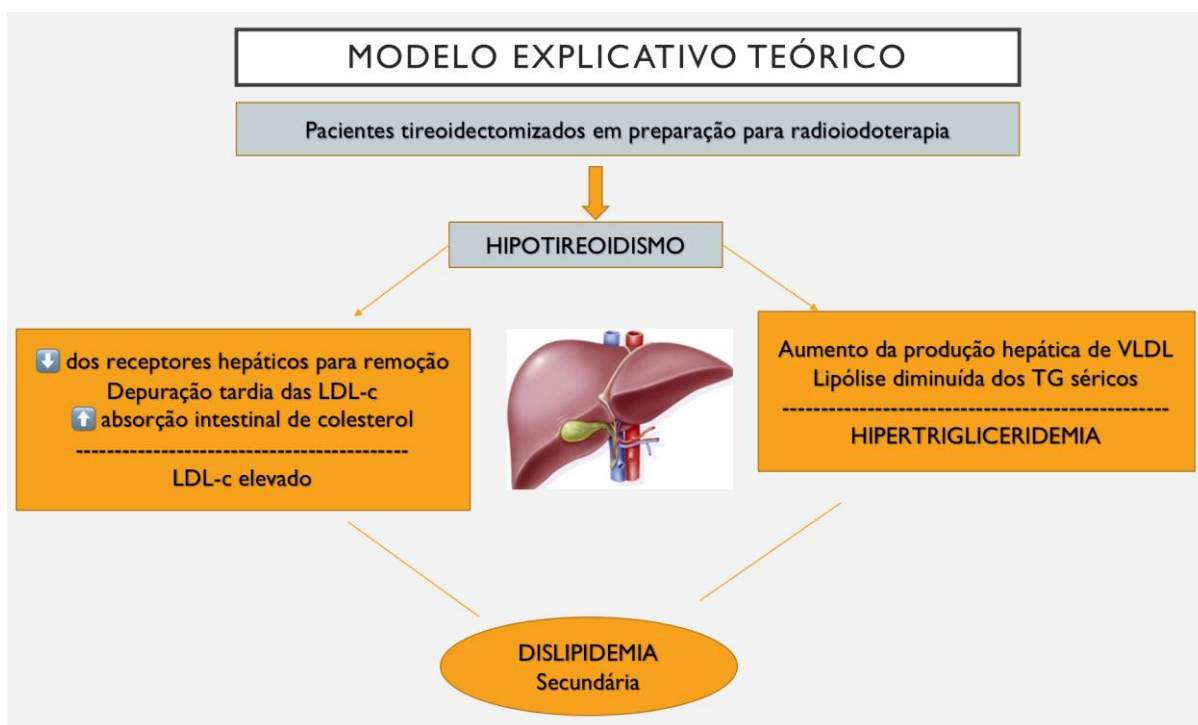
O T3 e T4 promovem regulação nos receptores de LDL, através do controle da ativação de seus genes. Além disso, influenciam o metabolismo da HDL, aumentando a atividade da proteína de transferência de éster de colesterol (CETP), a qual transfere colesterol da HDL para outras lipoproteínas, como LDL e VLDL. Os hormônios tireoidianos estimulam a lipoproteína lipase (LPL), que cataboliza lipoproteínas ricas em triglicerídeos, e a lipase hepática (HL), responsável por contribuir na conversão de IDL em LDL.²⁵

Os hormônios tireoidianos também regulam a apolipoproteína AI, atuando na redução dos níveis de TG, na diminuição da produção hepática de VLDL-TG e no aumento do nível plasmático e atividade da LPL.^{26,27}

A dislipidemia presente nos indivíduos com hipotireoidismo é caracterizada pelo aumento das concentrações plasmáticas do LDL-c, consequente primariamente do decréscimo do número de receptores hepáticos para remoção dessas partículas, da depuração tardia das LDL e do aumento da absorção intestinal do colesterol, devido à ação do hormônio tireoidiano na proteína NPC1-L1.¹ Além do mais, há níveis aumentados de IDL circulantes. Já a hipertrigliceridemia aparece em decorrência do aumento da produção hepática das partículas de VLDL (**Figura 1**). As alterações nos lipídeos plasmáticos ocorrem no hipotireoidismo franco, porém sua incidência no hipotireoidismo subclínico (HSC) apresenta dados divergentes na literatura, e a reposição hormonal no HSC pode ser benéfica ou não mostrar efeitos.¹ A dislipidemia induzida pelo hipotireoidismo clínico pode ser corrigida pela

reposição hormonal de LT4. Mesmo assim, alguns indivíduos permanecem dislipidêmicos, demonstrando a coexistência da dislipidemia primária.²⁸

Figura 1 - Modelo explicativo teórico do hipotireoidismo na indução de dislipidemia



Fonte: Alexandra Cavalcanti de Freitas (2017).

1.1.1.8 Efeitos metabólicos e cardiovasculares do hipotireoidismo clínico e subclínico

Estudos demonstram dislipidemia presente no HSC, aquele onde o TSH está relativamente elevado e o T4 continua em níveis normais no sangue²⁹ - síndrome clínico-laboratorial. Os resultados de estudos de pacientes com HSC e dislipidemia são ainda contraditórios quanto à influência do tratamento com a LT4.³⁰

Um ensaio clínico randomizado na China em 2016 acompanhou 369 pacientes com HSC leve por 15 meses. O grupo de intervenção realizou o tratamento com LT4, e o grupo controle ficou sem tratamento. Observou-se diminuição do CT e LDL-c no grupo que realizou o tratamento com LT4.³¹ O grupo tratado foi ainda estratificado de acordo com o nível de TSH basal, e todos os pacientes mostraram redução dos níveis de CT. O tratamento foi também benéfico para os pacientes independentemente do nível de CT basal. O estudo

concluiu assim que, para o HSC leve, há melhora no perfil lipídico com o tratamento, independentemente dos níveis basais de TSH e CT.³¹

Em estudo retrospectivo italiano com 1.756 pacientes, com seguimento médio de 6 anos, sendo 169 com hipotireoidismo clínico, 1.121 com HSC leve e 466 com HSC médio. A hipercolesterolemia foi reduzida em 28% nos pacientes com hipotireoidismo clínico com a terapia com LT4, mas nem sempre reduziu abaixo de 200 mg/dL. Entretanto, para o HSC, os níveis de colesterol dos pacientes variaram igualmente ao da população normal e o tratamento com LT4 não pôde reduzi-los.³²

Estudo brasileiro com 121 mulheres idosas com HSC correlacionou os níveis séricos de CT, suas frações e TG com o TSH, e os índices de Castelli I e II foram utilizados para avaliar risco cardiovascular. O grupo I com 76 mulheres idosas em HSC e o grupo II com 45 mulheres eutireoideas. O estudo demonstrou que quanto mais elevado o TSH, mais alterado o perfil lipídico e mais elevados os índices de Castelli I e II, com consequente aumento do risco cardiovascular.³³

O HSC é prevalente no Brasil, especialmente entre mulheres e idosos, e, embora um número crescente de estudos relate que o HSC está associado a aumento do risco de DAC e mortalidade, não têm aparecido estudos clínicos randomizados verificando o benefício do tratamento com LT4 em reduzir esse risco e a reposição hormonal permanece controversa. Em Consenso do Departamento de Tireoide da Sociedade Brasileira de Endocrinologia, foram apresentadas recomendações para o manejo clínico de pacientes adultos com HSC: o tratamento com LT4 foi recomendado para todos os pacientes com HSC persistente com valores de TSH > 10 mcUI/mL e para certos subgrupos de pacientes.³⁴

Sabendo que o hipotireoidismo pode estar associado ao aumento do risco para DAC, estudo americano de 2015 teve como objetivo determinar se existia relação entre disfunção endotelial microvascular e hipotireoidismo. Esse estudo mostrou que o hipotireoidismo clínico em mulheres com história de angina e DAC não obstrutiva (estenose menor que 40%) está associado à disfunção endotelial microvascular e pode explicar o risco cardiovascular aumentado nessas pacientes.³⁵

A espessura do tecido adiposo epicárdico (TAE) é um novo indicador de risco cardiovascular, e a espessura média íntima da carótida (EMIC) é um marcador conhecido. Estudo de 2015 mostrou que a espessura do TAE foi maior nos pacientes com hipotireoidismo subclínico, e a EMIC foi semelhante aos eutireoideos. A restauração do eutireoidismo com o tratamento com LT4 foi associada com diminuição significativa da espessura TAE e da

camada média íntima da carótida, assim como poderia reduzir o risco cardiovascular associado ao HSC.³⁶

Outro estudo demonstrou ainda que o tratamento com LT4 corrigindo as alterações do metabolismo dos lipídeos, melhora a função cardíaca em pacientes com hipotireoidismo franco, o que poderia explicar, em parte, o risco aumentado de morte e insuficiência cardíaca em pacientes hipotireoideos.³⁷

O hipotireoidismo ainda afeta a função renal, seja diretamente no rim ou através dos efeitos sistêmicos hemodinâmicos, metabólicos e cardiovasculares.³⁸ Hipotireoidismo está associado com aumento da creatinina sérica, diminuição da taxa de filtração glomerular e hiponatremia. Recentemente, pacientes com doença renal crônica e hipotireoidismo, principalmente T3 baixo, têm sido relatados com risco aumentado de DCV e de mortalidade.³⁹

Estudo de 2013 seguiu 2.225 pacientes com insuficiência cardíaca medindo o TSH no início e em intervalos de 6 meses, durante 5 anos e comparando eutireoideos (87%), hipotireoideos (12%) e hipertireoideos (1%). A maioria dos pacientes hipotireoideos eram idosos e incluíam mais mulheres e caucasianos. O objetivo do estudo era investigar se pacientes com insuficiência cardíaca e função tireoidiana anormal teriam risco maior de morte. Concluiu-se que a função tireoidiana anormal em pacientes com insuficiência cardíaca sintomática e fração de ejeção menor ou igual a 35% estava associada com aumento significativo do risco de morte, depois do controle para outros preditores de mortalidade conhecidos.⁴⁰

1.1.1.9 Perfil Lipídico dos Pacientes Tireoidectomizados em Preparação para Radioiodoterapia

O câncer de tireoide é a neoplasia endocrinológica mais prevalente⁴¹, correspondendo a 0,6% e 1,6% de todos os cânceres entre homens e mulheres, respectivamente.⁴² A incidência do câncer de tireoide é de cerca de 9 para 100 mil por ano e aumenta com a idade, atingindo um platô aos 50 anos.²³ Os tumores diferenciados, como o carcinoma papilífero e o folicular, representam mais de 90% das neoplasias tireoidianas⁴³ e são de fácil tratamento e bom prognóstico. Já o anaplásico é agressivo e não responde bem aos tratamentos.²³

Os pacientes com adenocarcinoma diferenciado de tireoide (ADT) são submetidos à tireoidectomia total e posterior tratamento com iodo radioativo para ablação de possíveis restos tireoidianos, persistência de doença ou focos metastáticos. No preparo para essa terapia,

esses pacientes precisam suspender a reposição do hormônio tireoidiano por, no mínimo, três semanas até que o nível sanguíneo de TSH esteja acima de 30 mcUI/mL^{5,6} quando podem ser considerados em hipotireoidismo franco.

O hipotireoidismo induzido pela suspensão do hormônio tireoidiano pode afetar múltiplos órgãos e sistemas, podendo impactar na qualidade de vida.³ Durante a preparação desses pacientes para a RIT, uma vez que eles são rigorosamente obrigados a suspender a reposição do hormônio tireoidiano (LT4) sendo levados ao hipotireoidismo, surge a oportunidade de se verificar a relação dessa doença com a dislipidemia. Nessa condição específica, tem-se a possibilidade de estudar o efeito do hipotireoidismo franco, de curto prazo na variação do perfil lipídico, bem como observar com que frequência e magnitude a dislipidemia acontece.

Em estudo com 354 pacientes com história de ADT, foram feitas medidas de vários parâmetros bioquímicos durante a suspensão do LT4 e alguns meses depois da restituição hormonal. Demonstrou-se aumento percentual intraindividual importante no CT, LDL-c, VLDL-c e TG e maior que o aumento do HDL-c; e ainda a creatinina sérica aumentou 30% nos pacientes submetidos ao hipotireoidismo agudo em preparação para o tratamento com I131.⁴⁴

A incidência do ADT em adultos jovens e mulheres é crescente no mundo. Foi realizado um estudo na Coreia em 2010 para investigar se o hipotireoidismo induzido durante a preparação para RIT estava associado à disfunção endotelial nos pacientes de baixo risco cardiovascular. Houve elevação do CT e LDL-c e piora de muitos parâmetros metabólicos no hipotireoidismo agudo, mas que não foram suficientes para induzir disfunção endotelial nos pacientes com baixo risco cardiovascular.⁴⁵ A suspensão breve da reposição hormonal de LT4 em pacientes com ADT causou mudanças bioquímicas importantes, como o aumento do perfil lipídico e aumento significativo dos níveis de creatinina, mas não mostrou alterações significativas na estrutura e função cardíaca.⁴⁶

Outro estudo mostrou disfunção sistólica do ventrículo esquerdo associada à resistência vascular periférica aumentada no hipotireoidismo agudo em 20 pacientes com ADT em preparação para dose terapêutica do I131.⁴⁷

Vários efeitos cardiovasculares adversos têm sido reportados nos pacientes com hipotireoidismo induzido: anormalidades eletrocardiográficas (prolongamento do intervalo QT), aumento da resistência vascular periférica, redução do volume diastólico final do

ventrículo esquerdo (VE). A massa do VE ficou aumentada depois de 5 semanas de suspensão do LT4 pelo mixedema intersticial precoce.³ No hipotireoidismo de curto prazo (6 semanas), também se observou prevalência aumentada de hipertensão arterial sistêmica (HAS).³ A elevação da homocisteína provavelmente está relacionada com as alterações da função renal no hipotireoidismo agudo.⁴⁸ E ainda, no metabolismo dos lipídeos, a proteína de transferência de ésteres de colesterol (CETP), enzima crucial no transporte reverso do colesterol está com a concentração diminuída, mas com função enzimática preservada.^{49,3}

Para minimizar os efeitos do hipotireoidismo induzido pela suspensão do hormônio tireoidiano em pacientes com ADT, que incluem, além do agravamento da doença coronária e risco de acidente vascular cerebral, a descompensação de quadro psiquiátrico e insuficiência pulmonar⁵⁰, existe na prática clínica a possibilidade de se usar o TSH recombinante, assim não seria necessário suspender a reposição de LT4. O TSH recombinante é particularmente recomendado para pacientes idosos com doenças cardíacas, HAS, aterosclerose severa, anemia e doenças psiquiátricas, em que a suspensão da LT4 causaria risco de vida.³

Estudo americano de 2008 comparou 28 pacientes tireoidectomizados com hipotireoidismo franco de curto prazo com 2.944 participantes da coorte de *Framingham Heart Study* e demonstrou que o CT e o LDL-c estavam aumentados no hipotireoidismo e que as subpartículas de colesterol aumentadas (LDL-grandes, VLDL-pequenas e HDL-grandes) eram as menos aterogênicas⁵¹, e isso poderia ajudar a melhorar o risco cardiovascular nos pacientes hipotireoídeos com dislipidemia.

1.2 JUSTIFICATIVA

A influência do hipotireoidismo no perfil lipídico afeta a qualidade de vida dos pacientes porque pode produzir vários efeitos cardiovasculares adversos e aumentar o risco para DCV⁴. Para realizar a radioiodoterapia, os pacientes tireoidectomizados por ADT precisam suspender a reposição do hormônio tireoidiano induzindo ao hipotireoidismo franco, o que causa várias alterações metabólicas, dentre elas a dislipidemia.

O SMN do Hospital das Clínicas-UFPE é referência para as regiões Norte e Nordeste do País no tratamento com iodo radioativo de pacientes com ADT. Anualmente, mais de 200 pacientes são tratados nesse setor, e, por isso, as equipes de Endocrinologia e Medicina Nuclear têm ampla experiência clínico-hospitalar.

Considerando o grande número de pacientes tratados com iodo radioativo na região Norte-Nordeste, a escassez de estudos relacionando hipotireoidismo pré-radioiodoterapia e alteração do perfil lipídico, principalmente no Brasil, e também a importância clínica de se aprimorar o entendimento entre essas duas doenças, o presente estudo pretende avaliar de forma retrospectiva a relação entre hipotireoidismo e dislipidemia, em pacientes com ADT tireoidectomizados, em preparação para radioiodoterapia (em franco hipotireoidismo) e após restituição da reposição hormonal (com restabelecimento das taxas adequadas dos hormônios tireoidianos).

1.3 OBJETIVOS

1.3.1 Objetivo Geral

Comparar o perfil lipídico de pacientes tireoidectomizados por ADT atendidos no Serviço de Medicina Nuclear do HC-UFPE em duas fases: 1) quando submetidos ao hipotireoidismo agudo durante a preparação para radioiodoterapia; e 2) após esse procedimento, com o restabelecimento das taxas adequadas dos hormônios tireoidianos pela reposição hormonal com LT4.

1.3.2 Objetivos Específicos

- Comparar a variação dos níveis séricos de colesterol total, suas frações e de triglicerídeos dos pacientes em hipotireoidismo franco e em reposição hormonal.
- Avaliar a influência da idade, do sexo, do índice de massa corporal (IMC), da função renal, de comorbidades e de medicações em uso na variação dos níveis séricos de colesterol total, suas frações e de TG nos pacientes em hipotireoidismo e eutireoidismo.
- Correlacionar a variação dos níveis séricos de colesterol total, suas frações e de TG com a variação dos níveis séricos de TSH e T4 livre.

1.4 HIPÓTESE

O hipotireoidismo franco, agudo, de curto prazo leva ao aumento dos níveis séricos de colesterol total, suas frações e de TG.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

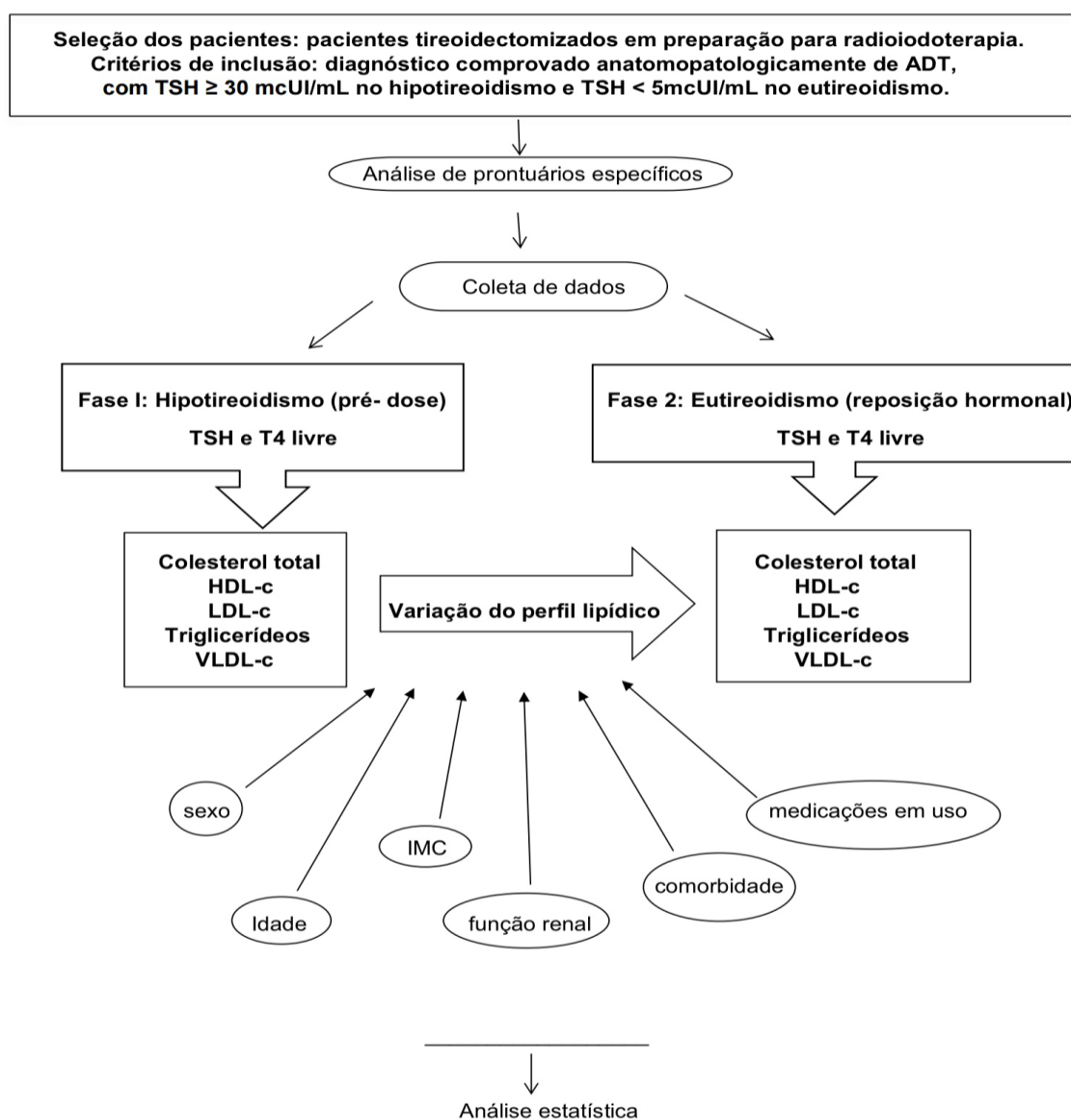
2.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

2.1.1 Desenho do estudo

Estudo longitudinal, observacional e retrospectivo.

2.1.2 Fluxograma

Figura 2 – Fluxograma



Fonte: Alexandra Cavalcanti de Freitas (2017).

2.2 LOCAL DE REALIZAÇÃO DO ESTUDO

O estudo foi realizado no Serviço de Medicina Nuclear (SMN) do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE). Foram utilizados registros coletados de prontuários específicos do SMN de pacientes atendidos de dezembro de 2013 até dezembro de 2016.

2.3 POPULAÇÃO DO ESTUDO

Todos os prontuários dos pacientes tireoidectomizados por ADT que foram atendidos no SMN do HC-UFPE para realizar radioiodoterapia entre dezembro de 2013 e dezembro de 2016.

2.3.1 Critérios de inclusão

Foram considerados para inclusão neste estudo:

- Todos os prontuários de pacientes com diagnóstico comprovado anatomopatologicamente de ADT que cumpriram o protocolo de 5 semanas de suspensão do hormônio LT4.
- Todos os prontuários dos pacientes que atingiram níveis séricos de TSH maiores ou iguais a 30mcUI/mL,^{5,6} quando foram considerados em hipotireoidismo franco e que após a RIT voltaram a fazer a reposição hormonal de LT4 usual, atingindo o eutireoidismo (TSH < 5mcUI/mL)^{51,52} e coletaram os exames sanguíneos laboratoriais de CT, suas frações e de TG nesses dois momentos.
- Os prontuários específicos do SMN selecionados deveriam conter os valores séricos do CT, LDL-c, HDL-c, VLDL-c, TG, TSH e T4 livre nas fases de hipo e eutireoidismo.

2.3.2 Critérios de exclusão

Foram considerados para exclusão neste estudo:

- Prontuários de pacientes que não cumpriram rigorosamente o protocolo de preparação para RIT e não atingiram o TSH maior ou igual a 30mcUI/mL na fase de hipotireoidismo e que, após restituição hormonal do LT4, não obtiveram TSH menor que 5mcUI/mL.

2.3.3 Tipo e processo de amostragem

Amostra por conveniência composta de pacientes tireoidectomizados por ADT encaminhados ao SMN do HC-UFPE para realizar RIT que tiveram seus valores séricos de CT, LDL-c, HDL-c, VLDL-c, TG, TSH e T4 livre registrados nos prontuários específicos do serviço no primeiro momento em hipotireoidismo (pré-dose) e posteriormente no eutireoidismo (cerca de 3 meses após terapia de reposição com LT4).

2.4 DEFINIÇÃO DO TAMANHO DA AMOSTRA

O tamanho da amostra foi calculado com o intuito de comparar as médias de CT, suas frações e de TG nos pacientes inicialmente em hipotireoidismo e posteriormente em eutireoidismo. Foram determinados tamanhos de amostras para CT, LDL-c, HDL-c, VLDL-c e TG. Para cada uma dessas características, considerou-se como hipótese nula a afirmação de que a média, na condição de hipotireoidismo, seria igual à média na condição de eutireoidismo. Como hipótese alternativa, considerou-se a afirmação de que a média, na condição de hipotireoidismo, seria diferente da média na condição de eutireoidismo. O nível de significância e o poder adotados foram, respectivamente, de 5% e de 80%. Para cada variável do perfil lipídico, o *effect size* (grau ou dimensão do efeito) considerado clinicamente relevante foi aquele obtido com os dados coletados em uma amostra inicial com 99 pacientes. O *effect size* foi escolhido para basear o tamanho amostral devido à marcante heterogeneidade na variação das características componentes do perfil lipídico, variação esta evidenciada pelas magnitudes dos desvios padrão (**Tabela 1**).

As **Tabelas 1 e 2** abaixo mostram os *effect sizes* observados (**Tabela 1**) e os respectivos tamanhos amostrais (**Tabela 2**). O tamanho amostral escolhido correspondeu ao valor máximo obtido, que foi de 90 participantes. Ou seja, uma amostra de 90 pacientes seria suficiente para alcançar um poder de 80%, a fim de detectar um *effect size* de 0.3, com o nível de significância de 5%, usando o teste t de Student bilateral para uma só amostra.

Tabela 1 - Estatísticas descritivas e *effect size* das variáveis CT, LDL-c, HDL-c, TG, VLDL-c no hipotireoidismo (hipo) e no eutireoidismo (eut) em uma amostra piloto de 99 pacientes

Variável	Média (DP) Hipo	Média (DP) Eut	Diferença de média (DP) (hipo – eut)	<i>Effect size</i> *
CT	243,6 (66,8)	193,8 (42,0)	49,8 (62,0)	0,8
LDL-c	154,9 (58,6)	118,3 (36,2)	36,6 (55,5)	0,7
HDL-c	53,4 (12,0)	47,5 (12,6)	5,9 (10,8)	0,5
TG	176,3 (90,4)	148,7 (75,2)	27,6 (79,0)	0,3
VLDL-c	37,2 (25,4)	29,7 (15,0)	7,5 (23,2)	0,3

$$* \text{Effect size} = \frac{\text{Diferença de médias}}{\text{DP da diferença de médias}}$$

Fonte: Alexandra Cavalcanti de Freitas (2017).

Tabela 2 - Tamanho da amostra para detectar o *effect size* postulado, em função das variáveis CT, LDL-c, HDL-c, TG e VLDL-c

Variável	<i>Effect size</i>	Nível de significância	Poder	Tamanho de amostra requerido
CT	0,8	0,05	0,80	15
LDL-c	0,7	0,05	0,80	19
HDL-c	0,5	0,05	0,80	34
TG	0,3	0,05	0,80	90
VLDL-c	0,3	0,05	0,80	90

Fonte: Alexandra Cavalcanti de Freitas (2017).

2.5 DEFINIÇÃO E CATEGORIZAÇÃO DAS VARIÁVEIS

2.5.1 Definição dos Termos

Quadro 2 - Definição dos termos

	Definição teórica	Definição operacional
Perfil lipídico	Grupo de testes laboratoriais normalmente solicitados em conjunto para determinar o risco da DAC.	Valores séricos do CT, LDL-c, HDL -c e TG.
Dislipidemia	Qualquer alteração dos lipídeos circulantes na corrente sanguínea.	Valores séricos diferentes dos valores de referência de CT, LDL-c, HDL-c e TG. ¹
Hipotireoidismo franco	Síndrome clínica na qual a produção ou ação dos hormônios tireoidianos está deficiente, resultando assim no prejuízo e na lentificação das funções orgânicas metabólicas.	Valores séricos de TSH ≥ 30 mcUI/mL. ^{5,6}
Hipotireoidismo agudo, de curto prazo ou induzido	Período de tempo mínimo necessário em hipotireoidismo franco, após suspensão do hormônio tireoidiano, pré-radioiodoterapia.	
Eutireoidismo	Estado normal da função tireoidiana.	Valores séricos de TSH < 5 mcUI/mL. ^{51,52}
Radioiodoterapia	Tratamento de medicina nuclear usando o radioisótopo Iodo-131 indicado para doenças benignas e malignas da tireoide, como: hipertireoidismo e câncer da tireoide, respectivamente.	Administração de dose oral de Iodo-131 após tireoidectomia total por ADT para ablação de possíveis restos tireoidianos, persistência de doença ou focos metastáticos.

Fonte: Alexandra Cavalcanti de Freitas (2017).

2.5.2 Operacionalização das Medidas e Categorização das Variáveis

Quadro 3 - Operacionalização das Medidas e Categorização das Variáveis

Variáveis independentes	Definição operacional	Categorização
TSH $\geq$ 30 mcUI/mL	Valor sérico assumido para considerar o paciente em hipotireoidismo franco	Variável numérica contínua coletada no período de suspensão da LT4
TSH $<$ 5 mcUI/mL	Valor sérico assumido para considerar o paciente em eutireoidismo	Variável numérica contínua coletada após restituição da LT4
Variáveis dependentes		
T4 livre	Valor sérico medido em ng/dL	Variável numérica contínua coletada na fase 1 de hipotireoidismo (pré-dose) e na fase 2 de eutireoidismo (reposição hormonal)
CT	Valores séricos (mg/dL), com jejum de 12 horas <190 Desejável ¹	Variável numérica contínua coletada na fase 1 de hipotireoidismo (pré-dose) e na fase 2 de eutireoidismo (reposição hormonal)
LDL-c	<130 Risco Baixo <100 Risco Intermediário <70 Risco Alto <50 Risco Muito alto ¹	Variável numérica contínua coletada na fase 1 de hipotireoidismo (pré-dose) e na fase 2 de eutireoidismo (reposição hormonal)
HDL-c	>40 Desejável ¹	Variável numérica contínua coletada na fase 1 de hipotireoidismo (pré-dose) e na fase 2 de eutireoidismo (reposição hormonal)
VLDL- c		Variável numérica contínua coletada na fase 1 de hipotireoidismo (pré-dose) e na fase de eutireoidismo (reposição hormonal)
TG	<150 Desejável ¹	Variável numérica contínua coletada na fase 1 de hipotireoidismo (pré-dose) e na fase 2 de eutireoidismo (reposição hormonal)
Covariáveis		
IDADE	Registrada em anos completos pela data de nascimento que consta do registro geral do paciente	Variável numérica contínua definida pela data de nascimento que consta do registro geral do paciente
SEXO	Variável categórica nominal dicotômica	Masculino Feminino
IMC	Calculada em kg/m ² do paciente	Variável numérica contínua
HAS	Variável categórica dicotômica - Pacientes que se declararam portadores de HAS	Sim Não

Diabetes Mellitus (DM)	Variável categórica dicotômica - Pacientes que se declararam portadores de DM	Sim Não
Cardiopatía	Variável categórica dicotômica - Pacientes que se declararam portadores de alguma cardiopatía	Sim Não
Anti-hipertensivo	Variável categórica dicotômica - Pacientes que declararam fazer uso de medicação	Sim Não
Hipoglicemiante	Variável categórica dicotômica - Pacientes que declararam fazer uso de medicação	Sim Não
Estatina	Variável categórica dicotômica - Pacientes que declararam fazer uso de medicação	Sim Não
Função renal (creatinina)	Valores séricos de creatinina mg/dL	Variável numérica contínua coletada nas fases 1 e 2 do estudo

Fonte: Alexandra Cavalcanti de Freitas (2017).

2.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

2.6.1 Planilhas e Forma de Entrada de Dados

Os dados foram coletados a partir de prontuários do Ambulatório de Radioiodoterapia do SMN do HC-UFPE. Em seguida, foram digitados em planilhas no software Microsoft Excel.

2.6.2 Métodos Estatísticos para Análise dos Dados

A análise descritiva da amostra estudada foi realizada através de medidas de tendência central (média ou mediana) e de dispersão (desvio padrão ou intervalo interquartil) para os dados numéricos e medidas de frequência (absoluta e relativa percentual) para os dados categóricos.

O teste *t* de *Student* para amostras pareadas foi utilizado para comparar as médias dos níveis séricos de CT, suas frações e de TG dos pacientes, inicialmente em franco hipotireoidismo e depois em eutireoidismo.

Para avaliar a influência de idade, sexo, IMC, função renal, presença das comorbidades DM, HAS e cardiopatía e uso de anti-hipertensivos, estatinas e hipoglicemiantes na variação dos níveis séricos de CT, suas frações e de TG nos pacientes

inicialmente em hipotireoidismo e posteriormente eutireoidismo, foram ajustados modelos de regressão linear.

Para avaliar a correlação entre a variação dos níveis séricos de CT, suas frações e de TG com a variação dos níveis séricos de TSH e T4 livre, foi utilizado o coeficiente de correlação de Pearson calculado com base em métodos estatísticos robustos que reduzem ou eliminam a influência de observações aberrantes (*outliers*).

2.7 LIMITAÇÕES METODOLÓGICAS DO ESTUDO

As limitações encontradas foram aquelas inerentes aos estudos retrospectivos de usar banco de dados com informações já reunidas, aferições já realizadas e período de seguimento já encerrado. Portanto, o controle é limitado sobre a natureza e qualidade das variáveis: 1) no estudo, os resultados de exames de sangue dos pacientes foram provenientes de laboratórios de análises clínicas diferentes; 2) dados de anamnese referentes à dislipidemia preexistente e referentes às comorbidades e medicações em uso não foram completamente registrados; 3) alguns prontuários não continham todos os registros dos valores séricos do perfil lipídico; 4) a maioria da amostra era de pacientes do sexo feminino; e 5) não obtivemos registros de exames laboratoriais (perfil lipídico e hormônios tireoidianos) dos pacientes antes da tireoidectomia total.

2.8 ASPECTOS ÉTICOS

O estudo só foi iniciado após aprovação pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) do Hospital das Clínicas (UFPE). Os pacientes da amostra deste estudo tiveram seus valores séricos de CT, suas frações e de TG colhidos dos prontuários específicos do SMN. Esses exames complementares já faziam parte da rotina de acompanhamento no ambulatório de RIT. O desenho do estudo não ofereceu riscos ao paciente, e, como benefício, já era tomada a providência de encaminhar os pacientes com exames de sangue alterados aos ambulatórios de endocrinologia e cardiologia do próprio hospital, quando eles vinham se consultar na Medicina Nuclear.

Além do mais, esse estudo veio propiciar maior entendimento sobre a dislipidemia secundária ao hipotireoidismo, bem como sua frequência e magnitude nos pacientes tireoidectomizados por ADT em preparação para radioiodoterapia.

CAAE: 68798417.0.0000.5208. Parecer de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da universidade: 2.176.522

3 RESULTADOS

3.1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS E CLÍNICAS DA POPULAÇÃO DO ESTUDO

Dos 602 pacientes que foram atendidos no SMN para tratamento com Iodo¹³¹ no período de dezembro de 2013 a dezembro de 2016, 147 prontuários preencheram os critérios de inclusão para este estudo. As características demográficas e clínicas da população são apresentadas na **Tabela 3**. A média de idade foi $48,3 \pm 13,7$ anos (mínima de 11 e máxima de 81 anos), sendo 133 (90,5 %) do sexo feminino. O IMC variou de 20 kg/m^2 a 57 kg/m^2 , com mediana de $29,2 \text{ kg/m}^2$. Sessenta e oito dos 147 pacientes estudados (46,3%) apresentaram $\text{CT} > 190 \text{ mg/dL}$, sendo classificados com dislipidemia no eutireoidismo.

Tabela 3 - Características demográficas e clínicas da população do estudo

Variáveis categóricas	N (%)
Sexo (N = 147)	
Masculino	14 (9,5)
Feminino	133 (90,5)
HAS (N* = 82)	33 (40,2)
Cardiopatía (N* = 83)	3 (3,6)
DM (N* = 83)	6 (7,2)
Anti-hipertensivo (N* = 82)	33 (40,2)
Estatina (N* = 83)	4 (4,8)
Hipoglicemiante (N* = 84)	4 (4,8)
Variáveis numéricas	média $\pm$ DP
Idade (anos)	$48,3 \pm 13,7$
IMC (Kg/m^2)	$28,7 \pm 6,4$
Creatinina no hipotireoidismo (mg/dL)	$0,9 \pm 0,3$
Creatinina no eutireoidismo (mg/dL)	$0,7 \pm 0,2$

*Número de pacientes com registros referentes às comorbidades e medicações em uso.

Fonte: Alexandra Cavalcanti de Freitas (2017).

3.2 INFLUÊNCIA DO HIPOTIREOIDISMO NO PERFIL LIPÍDICO

Na fase de hipotireoidismo, a média do TSH foi de $82,9 \pm 46,6 \text{ mcUI/mL}$ (mínimo de 30 mcUI/mL e máximo de $263,1 \text{ mcUI/mL}$) e do T4 livre foi de $0,4 \pm 0,14 \text{ ng/dL}$ (mínimo de $0,062 \text{ ng/dL}$ e máximo de $1,54 \text{ ng/dL}$). Na fase de eutireoidismo, a média do TSH foi de $0,8 \pm 1,1 \text{ mcUI/mL}$ (mínimo de $0,001 \text{ mcUI/mL}$ e máximo de $4,4 \text{ mcUI/mL}$), e do T4 livre foi de $1,7 \pm 0,6 \text{ ng/dL}$ (mínimo de $0,84 \text{ ng/dL}$ e máximo de $2,68 \text{ ng/dL}$).

Em relação ao perfil lipídico, 124 (84,9%) pacientes apresentaram aumento nos níveis séricos de CT, 126 (90,4%) de LDL-c, 110 (75,9%) de HDL-c, 85 (71,4%) de TG e 73 (75,3%) de VLDL-c, na fase de hipotireoidismo.

A magnitude do aumento do perfil lipídico no hipotireoidismo foi de 29,5 % para o CT, de 38,1 % para o LDL-c, de 13,9% para o HDL-c, de 23% para o TG e de 22,2 % para o VLDL-c.

Houve aumento significativo na variação de médias dos níveis séricos de todos os lipídeos. O efeito foi maior para CT, LDL-c e TG e menor para o HDL-c e VLDL-c (**Tabela 4 e Figura 3**).

Tabela 4 - Comparações de médias de CT, LDL-c, HDL-c, triglicerídeos (TG) e VLDL-c em hipotireoidismo (hipo) e após 3 meses de reposição hormonal com LT4, em eutireoidismo (eut)

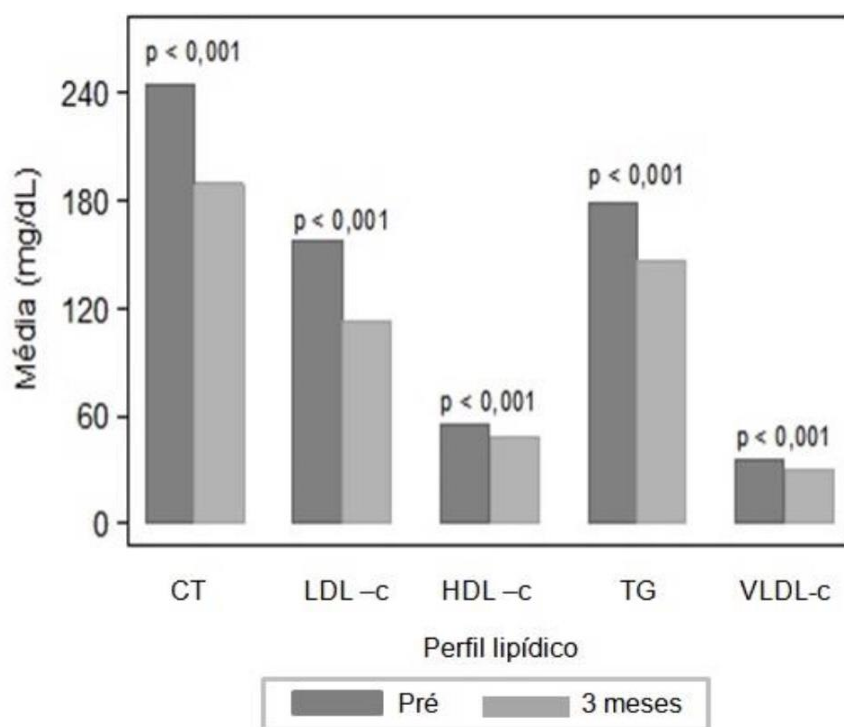
Variável (mg/dL)	N*	Média (DP) (hipo)	Média (DP) (eut)	Diferença de médias (IC95%) (hipo – eut)	Valor p**
CT	146	244,3 (59,9)	188,6 (45,1)	55,6 (46,7 a 64,7)	< 0,001
LDL-c	141	154,5 (53,5)	111,9 (38,5)	42,6 (34,9 a 50,3)	< 0,001
HDL-c	145	54,8 (14,2)	48,1 (14,4)	6,7 (4,4 a 9,0)	< 0,001
TG	119	178,6 (94,3)	145,2 (82,2)	33,4 (16,7 a 50,1)	< 0,001
VLDL-c	97	35,9 (18,5)	29,3 (17,1)	6,5 (2,9 a 10,2)	< 0,001

* Número de pacientes com registro referentes a cada lipídeo

**Teste t de Student para amostras pareadas.

Fonte: Alexandra Cavalcanti de Freitas (2017).

Figura 3 - Gráfico de variação de médias das variáveis do perfil lipídico no hipo (pré) e eutireoidismo (3 meses)



Fonte: Alexandra Cavalcanti de Freitas (2017).

3.3 INFLUÊNCIA DE IDADE, SEXO, IMC, COMORBIDADES, MEDICAÇÕES EM USO E FUNÇÃO RENAL NO AUMENTO DO PERFIL LIPÍDICO NA FASE DE HIPOTIREOIDISMO

Foram testados se a idade, o sexo, o IMC, a função renal, as comorbidades prévias (como HAS, cardiopatia e DM) e se o uso de medicações anti-hipertensivas, estatinas e hipoglicemiantes poderiam influenciar na variação do perfil lipídico no hipotireoidismo agudo.

Em relação aos fatores que poderiam influenciar o perfil lipídico, a **Tabela 5** apresenta os resultados do ajuste de modelos de regressão linear simples para avaliar a relação da variação do CT, LDL-c, HDL-c, TG e VLDL-c com as variáveis clínicas e demográficas. A variação do CT e do LDL-c mostraram relação estatisticamente significativa com a variação da creatinina ($p = 0,012$ e $p = 0,032$, respectivamente).

As variáveis sexo, idade e IMC não influenciaram na variação do perfil lipídico dos pacientes em hipotireoidismo induzido.

Dos pacientes que relataram comorbidades, 33 eram hipertensos. Houve relação discreta da HAS na variação do VLDL-c ($p = 0,050$). Somente 3 pacientes referiram cardiopatia e 6 pacientes referiram DM.

E ainda, dos pacientes que faziam uso de medicações, 33 usavam anti-hipertensivos. Não houve influência do uso de anti-hipertensivos na variação do perfil lipídico. Somente 4 usavam estatinas (apesar de 46,3% dos pacientes do estudo apresentarem CT elevado no eutireoidismo) e 4 usavam hipoglicemiantes.

Tabela 5 - Resultados do ajuste de modelos de regressão linear simples para avaliar a relação da variação do CT, LDL-c, HDL-c, triglicerídeos (TG) e VLDL-c com variáveis clínicas e demográficas

Variação do CT	N*	Beta (IC95%)	p
Sexo (masculino x feminino)	146	6,5 (-14,0 a 26,9)	0,532
Anti-hipertensivo (sim x não)	81	6,8 (-14,5 a 28,0)	0,527
HAS (sim x não)	82	4,4(-24,0 a 32,7)	0,761
Idade	126	-0,11 (-0,66 a 0,45)	0,707
IMC	121	-0,39 (-1,54 a 0,76)	0,504
Variação da creatinina	68	5,2 (1,2 a 9,2)	0,012
Variação do LDL-c	N*	Beta (IC95%)	p
Sexo (masculino x feminino)	141	-2,2 (-18,3 a 13,9)	0,786
Anti-hipertensivo (sim x não)	79	12,0 (-4,5 a 28,5)	0,151
HAS (sim x não)	77	4,2(-18,9 a 27,4)	0,716
Idade	121	-0,16 (-0,64 a 0,31)	0,501
IMC	116	-0,47 (-1,46 a 0,52)	0,350
Variação da creatinina	64	2,27 (0,20 a 4,35)	0,032
Variação do HDL-c	N*	Beta (IC95%)	p
Sexo (masculino x feminino)	145	8,8 (-0,7 a 18,3)	0,069
Anti-hipertensivo (sim x não)	80	-1,8 (-8,4 a 4,8)	0,583
HAS (sim x não)	81	-0,7(-7,8 a 6,3)	0,838
Idade	125	-0,04 (-0,19 a 0,11)	0,604
IMC	120	0,05 (-0,26 a 0,35)	0,765
Variação da creatinina	67	1,27 (-0,48 a 3,02)	0,153
Variação do TG	N*	Beta (IC95%)	p
Sexo (masculino x feminino)	119	13,6 (-37,7 a 64,9)	0,601
Anti-hipertensivo (sim x não)	55	12,7 (-42,7 a 68,2)	0,647
HAS (sim x não)	65	-37,5(-91,8 a 17,4)	0,178
Idade	113	0,05 (-1,11 a 1,21)	0,927
IMC	96	0,69 (-1,62 a 2,99)	0,555
Variação da creatinina	46	8,2 (-1,5 a 17,9)	0,095
Variação do VLDL-c	N*	Beta (IC95%)	p
Sexo (masculino x feminino)	97	4,6 (-6,4 a 15,7)	0,407
Anti-hipertensivo (sim x não)	38	-6,3 (-19,9 a 7,2)	0,349
HAS (sim x não)	46	-13,8 (-27,6 a -0,0)	0,050
Idade	89	-0,03 (-0,28 a 0,22)	0,816
IMC	75	-0,17 (-0,60 a 0,27)	0,446
Variação de creatinina	27	1,81 (-0,45 a 4,07)	0,112

*Número de observações utilizadas no ajuste de cada modelo de regressão.

3.4 CORRELAÇÃO DA VARIAÇÃO DO PERFIL LIPÍDICO NO HIPOTIREOIDISMO

Foi também analisada a existência de correlação entre a variação dos níveis séricos de TSH e T4 livre com a variação do perfil lipídico no hipotireoidismo usando o coeficiente de correlação de Pearson. Houve apenas uma correlação fraca da variação do TSH e do T4 livre com o aumento do HDL-c (**Tabelas 6 e 7**).

Tabela 6 - Correlação da variação dos níveis séricos de CT, LDL-c, HDL-c, triglicerídeos (TG) e VLDL-c com a variação dos níveis séricos de TSH no hipotireoidismo e no eutireoidismo

Variação	Coeficiente de correlação	p
CT	0,027	0,836
LDL-c	-0,031	0,840
HDL-c	0,172	0,028
TG	-0,071	0,992
VLDL-c	0,006	0,908

Fonte: Alexandra Cavalcanti de Freitas (2017).

Tabela 7 - Correlação da variação dos níveis séricos de CT, LDL-c, HDL-c, triglicerídeos (TG) e VLDL-c com a variação dos níveis séricos de T4 livre no hipotireoidismo e no eutireoidismo

Variação	Coeficiente de correlação	p
CT	-0,24	0,001
LDL-c	-0,12	0,284
HDL-c	0,27	0,001
TG	-0,10	0,148
VLDL-c	-0,02	0,940

Fonte: Alexandra Cavalcanti de Freitas (2017).

4 DISCUSSÃO

4.1 INFLUÊNCIA DO HIPOTIREOIDISMO NO PERFIL LIPÍDICO

Neste estudo, houve variação ou aumento significativo do perfil lipídico de todos os valores séricos analisados: CT, suas frações e de TG no hipotireoidismo agudo. Houve hipercolesterolemia às custas principalmente do aumento do LDL-c e do aumento de TG. As maiores diferenças de médias dos lipídeos no hipotireoidismo foram para o LDL-c e TG; e a menor diferença de média foi para o HDL-c. A dislipidemia secundária ao hipotireoidismo se caracteriza pelo aumento principalmente do LDL-c, consequente do decréscimo do número de receptores para remoção das partículas LDL, da depuração tardia das LDL e do aumento da absorção intestinal do colesterol, devido à ação do hormônio tireoidiano na proteína NPC1-L1.⁵³ A hipertrigliceridemia acontece pelo aumento da produção hepática das partículas de VLDL.¹

Estudos de 2010, 2008 e 2006 também demonstraram que o CT e LDL-c estavam aumentados no hipotireoidismo de curto prazo.^{45,51,46} Esses estudos avaliaram o perfil lipídico de pacientes em hipotireoidismo induzido e tiveram objetivos diferentes: o estudo de 2010 investigava se existia disfunção endotelial em 15 pacientes do sexo feminino, com risco cardiovascular baixo, tireoidectomizadas e em hipotireoidismo induzido e vários parâmetros clínicos, bioquímicos e cardiovasculares foram avaliados.⁴⁵ O estudo clínico prospectivo (2008) com 28 pacientes tireoidectomizados, em hipotireoidismo agudo e transversal com uma coorte do *Framingham Study* também observou hipercolesterolemia, com maior aumento do LDL-c e teve o objetivo principal de determinar as subpartículas das lipoproteínas que estavam aumentadas no hipotireoidismo.⁵¹ E o estudo de 2006 acompanhou pacientes com ADT durante hipotireoidismo induzido medindo parâmetros bioquímicos, hormonais e a função cardíaca, e encontrando aumento significativamente estatístico dos níveis séricos de CT, LDL-c, TG e HDL-c e para a função cardíaca não encontrou alterações significativas no período de suspensão da LT4.⁴⁶

É importante ressaltar que mais 90% dos pacientes do nosso estudo apresentaram aumento do perfil lipídico no hipotireoidismo induzido, mostrando que a dislipidemia aconteceu com frequência nos pacientes submetidos a essa condição transitória. E ainda houve aumento percentual significativo dos níveis séricos do CT de 29,5%, do LDL-c de 38,1% e do TG de 23% no hipotireoidismo franco. Para o HDL-c, o aumento foi de 13%. No

estudo do grupo de Papadakis⁴⁴, com pacientes com ADT em hipotireoidismo induzido, também se observou aumento percentual intraindividual do CT, LDL-c e TG maiores do que do HDL-c.

Mostrou-se ainda, no nosso estudo, melhora do perfil lipídico (diminuição de todos os níveis séricos de CT, suas frações e de TG) após a restituição hormonal de LT4 quando os pacientes atingiram o eutireoidismo. Outros estudos com pacientes em hipotireoidismo franco também demonstraram melhora do perfil lipídico após restituição da LT4^{44,32} e também um ensaio clínico randomizado chinês de 2016 com 369 pacientes em HSC³¹ encontrou diminuição do CT e LDL-c no grupo de pacientes que realizou tratamento com LT4 em comparação com o grupo controle que ficou sem tratamento.

No nosso estudo ainda tivemos 68 pacientes que permaneceram apresentando CT maior que 190 mg/dL quando os níveis de TSH foram menores que 5mcUI/ mL, atingindo o eutireoidismo. Somente a melhora do hipotireoidismo nesses pacientes não foi suficiente para normalizar os níveis séricos do CT. Estudo de 2014 de Sampaolo et al³² encontrou que a hipercolesterolemia foi reduzida em 28% nos pacientes com hipotireoidismo franco após a terapia com LT4, mas nem sempre reduziu os níveis séricos de CT abaixo de 200 mg/dL. A simples reposição hormonal da LT4 pode corrigir a dislipidemia secundária ao hipotireoidismo franco, mas mesmo assim, alguns pacientes podem permanecer dislipidêmicos sugerindo coexistência de dislipidemia primária¹.

4.2 INFLUÊNCIA DE IDADE, SEXO, IMC, FUNÇÃO RENAL, COMORBIDADES E MEDICAÇÕES EM USO NO AUMENTO DO PERFIL LIPÍDICO NA FASE DE HIPOTIREOIDISMO

O hipotireoidismo agudo induzido pela suspensão do hormônio tireoidiano nos pacientes com ADT afeta múltiplos órgãos e sistemas, impactando na qualidade de vida dos pacientes.³ Causa vários efeitos cardiovasculares adversos, sendo perigoso nos pacientes com DCV preexistentes, agrava a hipertensão arterial e ainda altera o perfil lipídico³ e prejudica a função renal⁴¹.

Nosso estudo apresentou variação da função renal, com piora dos níveis séricos de creatinina de $0,1 \pm 0,3$ mg/dL. Observou-se relação significativa da queda da função renal no hipotireoidismo com a variação ou aumento dos níveis séricos do CT e do LDL-c. Pode-se notar ainda que esses lipídeos foram os que se apresentaram mais aumentados no

hipotireoidismo agudo. Estudos de 2006 e 2015 analisaram vários parâmetros bioquímicos nos pacientes com ADT em hipotireoidismo franco e encontraram elevação significativa do perfil lipídico e aumento dos níveis séricos de creatinina.^{46,44}

O hipotireoidismo tem sido associado a níveis séricos de creatinina aumentados e taxa de filtração glomerular diminuída; e a maioria das manifestações renais causadas pela disfunção tireoidiana são reversíveis com o tratamento com LT4.³⁹ Da mesma forma, os pacientes com doença renal também podem apresentar disfunção tireoidiana: síndrome nefrótica se associa com alterações nas concentrações dos hormônios tireoidianos e o hipotireoidismo também é prevalente em pacientes com doença renal crônica.³⁹

Os hormônios tireoidianos influenciam o desenvolvimento, estrutura e hemodinâmica renal, influenciam a função de muitos sistemas de transporte ao longo da néfron e a homeostase de sódio e água. Os efeitos dos hormônios tireoidianos são, em parte, devido a ações renais diretas e, em parte, são mediados por efeitos hemodinâmicos cardiovasculares e sistêmicos que influenciam a função renal.³⁸

Estudo que acompanhou 17 pacientes com hipotireoidismo induzido e mostrou hipercolesterolemia e alteração da função renal, esta última provavelmente ainda explicando a elevação da homocisteína (marcador moderno de risco cardiovascular) nesses pacientes.⁴⁸ E por fim, estudo prospectivo brasileiro de 2015 com 28 pacientes que foram randomizados para realizar preparo para RIT: 14 deles receberam TSH recombinante e 14 foram submetidos a quatro semanas de suspensão hormonal tireoidiana. Foi encontrada piora da função renal, com queda de 18,5% da filtração glomerular, no grupo de pacientes submetido à suspensão da LT4.⁵⁴

Quanto à influência dos fatores demográficos idade, sexo e IMC na variação do perfil lipídico no hipotireoidismo de curto prazo, o nosso estudo não demonstrou influência significativa. Esperávamos encontrar alterações maiores do perfil lipídico, pelo menos, nos pacientes mais idosos e obesos, entretanto, prevaleceu a atuação do hipotireoidismo no aumento do perfil lipídico, independentemente das características demográficas da nossa amostra – que era composta principalmente por mulheres, devido à maior incidência do câncer de tireoide nesse sexo, com sobrepeso e de meia-idade.

Outros estudos mostram relação da melhora do perfil lipídico com o emagrecimento como o estudo de 2017, com 101 pacientes com IMC de $42,6 \pm 5,9$ Kg/m² que perderam peso após realizar cirurgia bariátrica, quando houve melhora dos níveis séricos de TG, HDL-c e

CT. Não houve mudança significativa nos níveis séricos de LDL-c.⁵⁵ E ainda, estudo relacionando idade, sexo e risco cardiovascular mostrou que a prevalência de risco cardiovascular elevado é pequena em mulheres com menos de 50 anos e em homens com menos de 40 anos, sem história conhecida de DCV.⁵⁶

4.3 CORRELAÇÃO DA VARIAÇÃO DO PERFIL LIPÍDICO NO HIPOTIREOIDISMO

Nosso estudo demonstrou apenas uma correlação fraca do aumento dos níveis séricos do HDL-c com o aumento do TSH e a diminuição do T4 livre nos pacientes, dos estados de eutireoidismo para o de hipotireoidismo. Portanto, podemos dizer que não encontramos correlação da variação dos níveis de TSH e T4 livre com a variação do perfil lipídico no hipotireoidismo franco. Em estudo brasileiro de 2012 com mulheres idosas em HSC, foi evidenciado que quanto mais elevado o TSH, mais alterado o perfil lipídico.³³ Os pacientes do nosso estudo apresentaram níveis de TSH muito altos na fase de hipotireoidismo, valores entre 30mcUI/mL e 263 mcUI/mL, portanto sempre bem maiores do que o limite inferior assumido de 30mcUI/mL e observamos que, a partir desses valores tão elevados de TSH não havia mais correlação direta com o aumento da dislipidemia.

5 CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

De acordo com o estudo feito, dados levantados e resultados obtidos, observou-se que os pacientes tireoidectomizados por ADT, induzidos ao hipotireoidismo franco, agudo, de curto prazo durante preparação para RIT, quanto ao perfil lipídico, apresentaram os seguintes resultados:

- 1) Houve variação ou aumento do perfil lipídico de todos os valores séricos analisados: CT, suas frações e de TG, no hipotireoidismo agudo.
- 2) Houve melhora do perfil lipídico (diminuição dos valores séricos de CT, suas frações e de TG) após a restituição hormonal de LT4, quando os pacientes atingiram o eutireoidismo.
- 3) A maioria dos pacientes apresentou aumento do perfil lipídico no hipotireoidismo induzido. Houve hipercolesterolemia às custas do aumento nos níveis séricos de LDL-c e TG.
- 4) A variação ou aumento dos níveis séricos de CT e LDL-c mostrou relação significativa com a variação da creatinina (piora da função renal).
- 5) As variáveis idade, sexo e IMC não influenciaram a variação do perfil lipídico dos pacientes submetidos ao hipotireoidismo agudo.
- 6) Não houve correlação da variação dos níveis de TSH e T4 livre com a variação do perfil lipídico no hipotireoidismo franco.

Devemos considerar que o estudo mostrou alteração do perfil lipídico durante o período de hipotireoidismo agudo na preparação para RIT. No entanto, não se conhece se há importância disso no desenvolvimento da aterosclerose e da ocorrência de eventos aterotrombóticos nesse período e a longo prazo.

REFERÊNCIAS

- 1 ATUALIZAÇÃO da diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 109, n. 1, ago. 2017.
- 2 YONGFENG, S.; XIUJUAN, Z; WENBIN, C. et al. Cholesterol Synthesis Increased in the MMI-Induced Subclinical Hypothyroidism Mice Model. **International Journal of Endocrinology**, v. 2, 2017.
- 3 DUNTAS, L. H.; BIONDI, B. Short-term Hypothyroidism after Levothyroxine-Withdrawal in Patients with Differentiated Thyroid Cancer: clinical and quality of life consequences. **European Journal of Endocrinology**, v. 156, p. 13-19, 2007.
- 4 EDMONDS C. J; HAYES S.; KERMODE J.C.; THOMPSON B.D. Measurement of serum TSH and thyroid hormones in the management of treatment of thyroid carcinoma with radioiodine. **Br J Radiol**, v. 50, p. 799-807, 1977.
- 5 VRACHIMIS, A.; RIEMANN, B.; MÄDER, U. et al. Endogenous TSH levels at time of ¹³¹I ablation do not influence ablation success, recurrence-free survival or differentiated thyroid cancer-related mortality. **Eur J Nucl Med Mol Imaging**, v 43, p. 224-31, 2016.
- 6 GIOVANELLA, L; PICCARDO, A. A “New/old method” for TSH stimulation: could a third way to prepare DTC pacientes for ¹³¹I remnant ablation possibly exist? **Eur J Nucl Med Mol Imaging** v. 43, p. 221-3, 2016.
- 7 LOPEZ, A.D.; MATHERS, C.D.; EZZATI, M. et al. Global Burden of Disease and Risk Factors, Oxford, England, Oxford University Press and Washington, DC. **The World Bank**, 2006.
- 8 OMRAN, A.R. The Epidemiologic Transition. A Theory of the Epidemiology of Population Change. **Milbank Mem Fund Q** v.49, p. 509, 1971.
- 9 FILGUEIRA, N. A.; MENDES, J. M. Pinto. Condutas em clínica médica do HC-UFPE. 4ª ed. p. 438-53 (T.C.C. Dislipidemias), 2007.
- 10 YUSUF, S.; HAWKEN, S.; OUNPUU, S. et al. Effect of Potentially Modifiable Risk Factors Associated with Myocardial Infarction in 52 Countries (the INTERHEART study): caso-control study. **Lancet**, v. 364 (9438), p. 937-52, 2004.
- 11 TIMERMAM, A.; CÉSAR L. A. M. **Manual de Cardiologia Socesp**. São Paulo: Atheneu, p. 99-102, 2000.
- 12 QUINTÃO, E. C. R.; NAKANDAKARE, E. R.; PASSARELLI M. **Lípides: do metabolismo à aterosclerose**. São Paulo: Elsevier, 2011.
- 13 RIDKER, P.M.; LIBBY, P. Tratado de Doenças Cardiovasculares. 8. ed. In: FATORES de Risco da Doença Aterotrombótica. Rio de Janeiro: Elsevier, v.1, p.1003-26, 2010.

- 14 CENTERS for Disease Control and Prevention (CDC): Annual Smoking-attributable mortality, Years of Potential Life Lost, and Economic Costs – United States, 1995-1999. **MMWR Morb Mortal Wkly Rep**, v.51, p. 300, 2002.
- 15 GENEST, J.; LIBBY, P. Tratado de doenças cardiovasculares. 8. ed. **Distúrbios das lipoproteínas e doenças cardiovasculares**. Rio de Janeiro: Elsevier, v.1, p. 1071-92, 2010.
- 16 ALTMANN, S.W.; DAVIS, H.R.; ZHU, L.J. et al. Niemann-Pick C1 like 1 protein is Critical for Intestinal Cholesterol Absorption. **Science**, v. 303, n. 5661, p. 1201-4, 2004.
- 17 TALL, A.R. CETP Inhibitors to Increase HDL Cholesterol Levels. **N. Engl. J. Med.**, v. 356 (13), p. 1364-6, 2007.
- 18 ROSS, R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. **N. Engl. J. Med.**, v.340 (2), p.115-26, 1999.
- 19 LIBBY, P. Medicina Interna de Harrison. **Patogenia, prevenção e tratamento da aterosclerose**. São Paulo: AMGH, v.2, p. 1983-92, 2013.
- 20 LIBBY, P. Inflammation in Atherosclerosis. **Nature**, v.420(6917), p.868-74, 2002.
- 21 LIBBY, P; THEROUX, P. Pathophysiology of Coronary Artery Disease. **Circulation** v.111 (25), p. 3481-8, 2005.
- 22 FILGUEIRA, N. A.; VASCONSELOS, R. S; ARRUDA, P. T. K. Condutas em clínica médica do HC-UFPE. **Hipotireoidismo e hipertireoidismo**. 4. ed. p. 406-21, 2007.
- 23 JAMESON, J. L.; WEETMAN, P. A. Medicina Interna de Harrison, v. 2. **Distúrbios da glândula tireoide**. São Paulo: AMGH, p. 2911-39, 2013.
- 24 HOPKINS, J. **Medicine: digestive weigh lost center**. Lutherville: [s.n.]. Disponível em: <<http://www.hopkinsmedicine.org/>>. Acesso em: 15 abr. 2015.
- 25 KUUSI, T.; SAARINEN, P.; NIKKILA, E. A. Evidence for the Role of Hepatic Endothelial Lipase in the Metabolism of Plasma High Density Lipoprotein2 in Man. **Atherosclerosis**, Finland, v. 36, p. 589-593, Aug. 1980. Disponível em: <[http://www.atherosclerosis-journal.com/article/0021-9150\(80\)90251-8/abstract](http://www.atherosclerosis-journal.com/article/0021-9150(80)90251-8/abstract)>. Acesso em: 25 abr. 2015.
- 26 RENSEN, P. C.; VAN DIJK K. W.; HAVEKES, L. M. Apolipoprotein AV: Low concentration, high impact. **Arterioscler Thromb Vasc Biol.**, Minneapolis, v. 25, p. 2445–7, nov. 2005. Disponível em: <<http://atvb.ahajournals.org/content/25/12/2445>>. Acesso em: 10 abr. 2016.
- 27 TEIXEIRA, P. F.; REUTERS V. S.; FERREIRA, M. M. et al. Lipid profile in different degrees of hypothyroidism and effects of levothyroxine replacement in mild thyroid failure. **Transl Res**, v. 151, p. 224–31, Apr. 2008. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18355770>>. Acesso em: 20 ago. 2016.

- 28 V DIRETRIZ Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. Arquivos Brasileiros de Cardiologia. Sociedade Brasileira de Cardiologia, v. 101, n. 4, supl.1, out. 2013.
- 29 UFION, A.; ZULFIQAR, B.; HASSAN, A. et al. Subclinical hypothyroidism and its association with increased cardiovascular mortality. **Hindawi Cardiology Research and Practice**, 2017.
- 30 BUDNEVSKY, A.; KRAVCHENKO, A.; DROBYSHEVA, E. et. al. Subclinical Hypothyroidism as a causa of dyslipidemia. **Klin Med, Mosk**, v. 93(1), p. 13-17, 2015.
- 31 ZHAO, M.; LIU, L.; WANG, F.; YUAN, Z. et al. A Worthy Finding: Decrease in total cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol in treated mild subclinical hypothyroidism. **Thyroid**, jun, 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27270263>>. Acesso em: 30 jun. 2016.
- 32 SAMPAOLO, G.; CAMPANELLA, N.; CATOZZO, V. et al. Relationship between hypothyroidism and cholesterol out of the records of 1756 patients. **Recenti Prog Med**, v. 105 (2), p.79-82, fev. 2014.
- 33 PETERSON, J. C. B. **Hipotireoidismo subclínico e risco cardiovascular em mulheres idosas**. 2012. 120 f. Tese (Doutorado em Clínica Médica) - Universidade Estadual de Campinas, São Paulo, 2012.
- 34 SGARBI, J. A.; TEIXEIRA, P.; MACIEL, L. et al. The Brazilian Consensus for the Clinical Approach and Treatment of Subclinical Hypothyroidism in Adults: recommendations of the thyroid Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism. *Arq. Bras. Endocrinol Metabol.*, v. 57(3), p. 166-83, abr. 2013.
- 35 SARA, J.; ZHANG, M.; GHARIB, H. et al. Hypothyroidism is associated with coronary endothelial dysfunction in women. **Journal of the American Heart Association.**, v. 29; 4(8): e002225, jul. 2015.
- 36 YAZICI, D.; ÖZBEN, B.; TOPRAK, A. et al. Effects of restoration of the euthyroidism state on epicardial adipose tissue and carotid intima media thickness in subclinical hypothyroid patients. **Endocrine**, v. 48(3), p. 909-15, abr. 2015.
- 37 SCHERER T.; WOLF, P.; WINHOFER, Y.; DUAN, H. et al. Levothyroxine Replacement in Hypothyroid Humans Reduces Myocardial Lipid Load and Improves Cardiac Function. **J Clin Endocrinol Metab.**, v. 99 (11), p. 2341-46, nov. 2014.
- 38 MARIANI, LH; BERNS, JS. The Renal manifestations of Thyroid disease. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 23(1), p. 22-6, jan. 2012.
- 39 IGLESIAS, P; BAJO, MA; SELGAS, R; DÍEZ, JJ. Thyroid dysfunction and kidney disease: An uptake. **Rev. Endocr. Metab. Disord**, v.8(1), p. 131- 44, mar. 2017.
- 40 MITCHELL, J. E.; HELLKMAP, A. S.; MARK, D. B. et al. Thyroid Function in Heart Failure and Impact on Mortality. **JJAC Heart Fall**, v.1 (1), p. 48-55, fev. 2013.

- 41 KILFOY, B. A, et al. International Patterns and Trends in Thyroid Cancer incidence, 1973-2002. **Cancer Causes Control.**, v. 20(5), p. 525-31, 2009.
- 42 SILVERBERG, E; LUBERA, J.A.: Cancer Statistic,1989. **CA**, v.39(3), 1989.
- 43 GIRARD, F.M, Thyroid Carcinoma Pattern Presentation According to Age. **Int Arch Otorhinolaryngol.**, v. 21(1), p. 38-41, 2017.
- 44 PAPADAKIS, G.; KALAITZIDOU, S.; TRIANTAFILOU, E. et al. Biochemical Effects of Levothyroxine Withdrawal in Patients with Differentiated Thyroid Cancer. **Anticancer Res.**, v. 35 (12), p. 6933-40, dez. 2015.
- 45 CHANG, H. J.; KIM, K. W.; CHOI, S. H. et al. Endothelial Function is Not Changed During Short-term Withdrawal of Thyroxine in Patients with Differentiated Thyroid Cancer and Low Cardiovascular Risk. **Yonsei Med J.**, v. 51(4), p. 492-8, jul. 2010.
- 46 CHISOULIDOU, A.; PAZAUTOU-PANAVIOTOU, K.; KAPRARA, A. et al. Effects of thyroxine withdrawal in biochemical parameters and cardiac function and structure in patients with differentiated thyroid cancer. **Minerva Endocrinol**, v. 31 (2), p. 173-8, jun. 2006.
- 47 REGALBUTO C.; ALAGONA, C.; MAIORANA, R.; et al. Acute Changes in Clinical Parameters and Thyroid Function Peripheral Markers Following L-T4 withdrawal in Patients Totally Thyroidectomized for Thyroid Cancer. **J Endocrinol Invest**, v. 29 (1), p. 32-40, jan.2006.
- 48 LIEN, E. A.; NEDEBRO, B. G.; VARHAUG, J. E. et al. Plasma Total Homocysteine Levels During Short-term Iatrogenic Hypothyroidism. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 85 (3), p. 1049-53, mar. 2000.
- 49 DEDECJUS, M.; MASSON, D.; GAUTIER, T. et al. Low Cholesteryl Ester Transfer Protein (CETP) Concentration but Normal CETP Activity in Serum from Patients with Short-term Hypothyroidism Lack of Relationship to Lipoprotein Abnormalities. **J Clin Endocrinol**, Oxf, v. 58(5), p. 581-8, maio, 2003.
- 50 JONKLAAS, J. et al. Guidelines for the Treatment of Hypothyroidism: prepared by the American Thyroid Association task force on Thyroid hormone replacement. **Thyroid**, v. 24(12), p. 1670- 751, 2014.
- 51 PEARCE, E.; WILSON, P.; YANG, Q.; VASAN, R. et al. Thyroid function and Lipid Subparticle Sizes in Patients with Short-term Hypothyroidism and a Population-based cohort. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 93 (3), p. 888-94, mar. 2008.
- 52 ARQUIVOS BRASILEIROS DE ENDOCRINOLOGIA E METABOLOGIA, São Paulo, v.57, n. 4, jun. 2013.
- 53 PEARCE, E.N. Uptake in Lipid Alterations in Subclinical Hypothyroidism. **J Clin Endocrinol Metab.**, v. 97(2), p.326-54, 2012.

- 54 COURA-FILHO, G. B, et al. Effects of Thyroid Hormone Withdrawal and Human Thyrotropin on Glomerular Filtration Rate Radioiodine Therapy for Well-Differentiated **Thyroid Cancer**. **Thyroid**, v. 25(12), p. 1291-6, 2015.
- 55 OOI, G.J.; EARNEST. A.; DOYLE, L.; LAURIE, C. et al. Detailed Description of Change in Serum Cholesterol Profile with Incremental Weight Loss after Restrictive Bariatric Surgery. **Obes Surg**, v.21, nov. 2017.
- 56 PATEL, K.K.; TAKSLER, G.B.; HU, B. et al. Prevalence of Elevated Cardiovascular Risks in Young Adults: A Cross-sectional Analysis of National Health and Nutrition Examination. **Ann Intern Med.**, v. 166(12), p. 876-82, jun. 2017.

APÊNDICE A - Artigo original

Influência do Hipotireoidismo Induzido no Perfil Lipídico

Alexandra Cavalcanti de Freitas,¹ Marcelo Chiara Bertolami² e Simone Cristina Soares Brandão¹

¹ Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco, Brasil

² Instituto Dante Pazzanese, Universidade de São Paulo, Brasil

E-mails devem ser enviados à Alexandra Cavalcanti de Freitas: alexandrafreitas@live.com

Objetivo: avaliar mudanças no perfil lipídico secundárias ao hipotireoidismo induzido. **Materiais e métodos:** estudo longitudinal, retrospectivo e observacional, compreendendo os prontuários de 147 pacientes tireoidectomizados por adenocarcinoma diferenciado da tireoide (ADT) em preparação para radioiodoterapia (RIT), no período de dezembro de 2013 a dezembro de 2016. Os valores séricos de TSH, T4 livre, colesterol total (CT), LDL-c, HDL-c, e de triglicerídeos (TG) de cada paciente foram comparados em dois momentos: antes da RIT, quando o paciente estava em hipotireoidismo induzido ($TSH \geq 30 \text{ mcUI/mL}$), e após 3 meses da reposição do hormônio tireoidiano ($TSH < 5 \text{ mcUI/mL}$). **Resultados:** no hipotireoidismo a média de TSH foi de 82,9 mcUI/mL e no eutireoidismo foi de 0,8 mcUI/mL. A maioria dos pacientes (90,4%) apresentou aumento significativo dos níveis séricos dos lipídeos no hipotireoidismo induzido. As maiores variações foram do CT (aumento de 29,5%), do LDL-c (aumento de 38,1%) e de TG (aumento de 23%). A menor variação foi do HDL-c. O aumento dos níveis séricos de CT e LDL-c também mostrou relação significativa com a piora da função renal. **Conclusão:** o hipotireoidismo induzido aumenta os níveis séricos de CT, suas frações e de TG na maioria dos casos, principalmente do LDL-c.

Palavras-chave: Dislipidemia. Hipercolesterolemia. Hipotireoidismo.

1. Introdução

A dislipidemia é o fator de risco mais bem compreendido e estabelecido para a aterosclerose [1], que é a principal responsável pelas doenças cardiovasculares (DCV) [2,3]. Os hormônios tireoidianos regulam várias funções metabólicas [4] e influenciam o metabolismo dos lipídeos [5]. Pode ocorrer dislipidemia secundária ao hipotireoidismo [2,6]

Pacientes com adenocarcinoma diferenciado da tireoide (ADT) são submetidos à tireoidectomia total e posterior tratamento complementar com iodo radioativo para ablação de possíveis restos tireoidianos, persistência de doença ou focos metastáticos [7,8]. Na preparação para a radioiodoterapia (RIT) é necessário suspender a reposição hormonal de levotiroxina (LT4) até os pacientes atingirem o hipotireoidismo, com $TSH \geq 30 \text{ mcUI/mL}$ [7,9,10].

Nesse contexto, é possível estudar a influência do hipotireoidismo franco na variação do perfil lipídico, bem como observar com que frequência e magnitude a dislipidemia acontece. O objetivo desse estudo foi comparar os níveis séricos de colesterol total (CT), suas frações e de triglicerídeos (TG) de pacientes tireoidectomizados por ADT em dois momentos: em hipotireoidismo induzido durante o preparo para RIT e após o restabelecimento da reposição de LT4. E ainda, avaliar a influência de alguns fatores clínicos e demográficos na variação do perfil lipídico desses pacientes.

2. Materiais e Métodos

Estudo longitudinal, retrospectivo e observacional. Foram selecionados os prontuários de 147 pacientes tireoidectomizados por ADT encaminhados ao Serviço de Medicina Nuclear (SMN) do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) para RIT, no período de dezembro de 2013 a dezembro de 2016.

Critérios de inclusão: todos os prontuários de pacientes com diagnóstico comprovado anatomopatologicamente de ADT que atingiram níveis séricos de $TSH \geq 30 \text{mcUI/mL}$ [9,10], quando foram considerados em hipotireoidismo franco e coletaram os exames sanguíneos laboratoriais de CT, suas frações e de TG nesse momento. Os pacientes voltaram a fazer a reposição hormonal de LT4 usual, atingindo o eutireoidismo ($TSH < 5 \text{mcUI/mL}$) [11,12] quando novos exames sanguíneos foram coletados. Todos os prontuários selecionados deveriam conter os valores séricos do CT, LDL-c, HDL-c, VLDL-c, TG, TSH e T4 livre coletados nesses dois momentos.

Outras variáveis como idade, sexo, índice de massa corporal (IMC), função renal (creatinina sérica), comorbidades com hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes mellitus (DM) e cardiopatia; e medicações em uso (anti-hipertensivos, hipoglicemiantes e estatinas) também foram coletadas.

Prontuários de pacientes que não atingiram o $TSH \geq 30 \text{mcUI/mL}$ na fase de hipotireoidismo e que, após restituição hormonal do LT4, não obtiveram $TSH < 5 \text{mcUI/mL}$ foram excluídos.

O teste *t de Student* para amostras pareadas foi utilizado para comparar as médias dos níveis séricos de CT, suas frações e de TG dos pacientes em hipotireoidismo e em eutireoidismo. Para avaliar a influência da idade, sexo, IMC, função renal, comorbidades e medicações em uso na variação do perfil lipídico foram ajustados modelos de regressão linear.

O estudo não ofereceu riscos aos pacientes, uma vez que os dados foram coletados de prontuários e só foi iniciado após a sua aprovação pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) do Hospital das Clínicas - UFPE.

* Parecer de aprovação do CEP da UFPE, Centro de Ciências da Saúde: 2.176.522

3. Resultados

3.1 Características demográficas e clínicas da população do estudo

Dos 602 pacientes atendidos no SMN para tratamento com I^{131} no período de dezembro de 2013 a dezembro de 2016, 147 prontuários preencheram os critérios de inclusão para este estudo. As características demográficas e clínicas da população são apresentadas na Tabela 1. A média de idade foi $48,3 \pm 13,7$ anos (mínima de 11 e máxima de 81 anos), sendo 133 (90,5 %) do sexo feminino. O IMC variou de 20 kg/m^2 a 57 kg/m^2 , com mediana de $29,2 \text{ kg/m}^2$. Sessenta e oito dos 147 pacientes estudados (46,3%) apresentaram $CT > 190 \text{ mg/dL}$ sendo classificados com dislipidemia no eutireoidismo.

Tabela 1: Características demográficas e clínicas da população do estudo

Variáveis categóricas	N (%)
Sexo (N = 147)	
Masculino	14 (9,5)
Feminino	133 (90,5)
HAS (N* = 82)	33 (40,2)
Cardiopatia (N* = 82)	3 (3,6)

DM (N* = 83)	6 (7,2)
Anti-hipertensivo (N* = 82)	33 (40,2)
Estatina (N* = 83)	4 (4,8)
Hipoglicemiante (N* = 84)	4 (4,8)
Variáveis numéricas	média ± DP
Idade (anos)	48,3 ± 13,7
IMC (m ² /Kg)	28,7 ± 6,4
Creatinina no hipotireoidismo (mg/dL)	0,9 ± 0,3
Creatinina no eutireoidismo (mg/dL)	0,7 ± 0,2

*Número de pacientes com registros referentes às comorbidades e medicações em uso.

3.2 Influência do hipotireoidismo induzido no perfil lipídico

Na fase de hipotireoidismo induzido, a média do TSH foi de $82,9 \pm 46,6$ mcUI/mL (mínimo de 30 mcUI/mL e máximo de 263,1 mcUI/mL) e do T4 livre foi de $0,4 \pm 0,14$ ng/dL (mínimo de 0,062 ng/dL e máximo de 1,54 ng/dL). Na fase de eutireoidismo, a média do TSH foi de $0,8 \pm 1,1$ mcUI/mL (mínimo de 0,001 mcUI/mL e máximo de 4,4 mcUI/mL) e do T4 livre foi de $1,7 \pm 0,6$ ng/dL (mínimo de 0,84 ng/dL e máximo de 2,68 ng/dL).

Em relação ao perfil lipídico, 124 (84,9%) pacientes apresentaram aumento nos níveis séricos de CT, 126 (90,4%) de LDL-c, 110 (75,9%) de HDL-c, 85 (71,4%) de TG e 73 (75,3%) de VLDL-c, na fase de hipotireoidismo induzido.

Houve aumento significativo na variação de médias dos níveis séricos de todos os lipídeos. O efeito foi maior para CT, LDL-c e TG e menor para o HDL-c e VLDL-c (Tabela 2 e Figura 1).

A magnitude do aumento do perfil lipídico no hipotireoidismo foi de 29,5 % para o CT, de 38,1 % para o LDL-c, de 13,9% para o HDL-c, de 23% para o TG e de 22,2 % para o VLDL-c

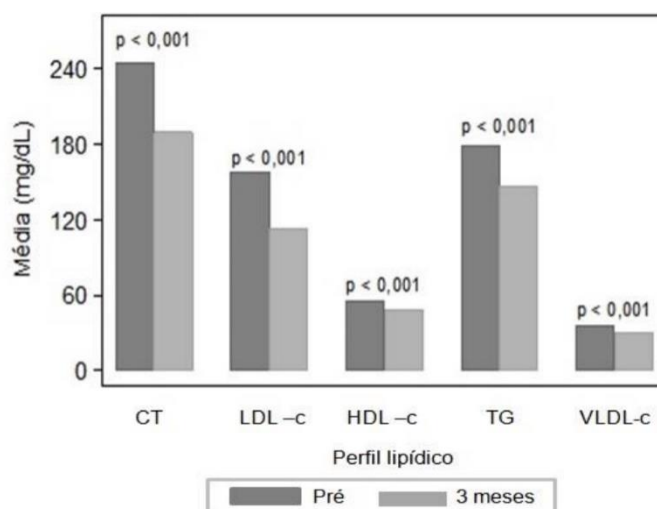
Tabela 2: Comparações de médias de CT, LDL-c, HDL-c, triglicerídeos (TG) e VLDL-c em hipotireoidismo (hipo) e após três meses de reposição hormonal com LT4, em eutireoidismo (eut).

Variável (mg/dL)	N*	Média (DP) (hipo)	Média (DP) (eut)	Diferença de médias (IC95%) (hipo – eut)	Valor p**
CT	146	244,3 (59,9)	188,6 (45,1)	55,6 (46,7 a 64,7)	< 0,001
LDL-c	141	154,5 (53,5)	111,9 (38,5)	42,6 (34,9 a 50,3)	< 0,001
HDL-c	145	54,8 (14,2)	48,1 (14,4)	6,7 (4,4 a 9,0)	< 0,001
TG	119	178,6 (94,3)	145,2 (82,2)	33,4 (16,7 a 50,1)	< 0,001
VLDL-c	97	35,9 (18,5)	29,3 (17,1)	6,5 (2,9 a 10,2)	< 0,001

*Número de pacientes com registros referentes a cada lipídeo

**Teste t de Student para amostras pareadas

Figura 1: Gráfico de variação de médias das variáveis do perfil lipídico no hipo (pré) e eutireoidismo (3 meses)



3.3 Influência da idade, sexo, IMC, função renal, comorbidades e medicações em uso no aumento do perfil lipídico no hipotireoidismo induzido

Foram testados se a idade, sexo, IMC, função renal, comorbidades prévias como HAS, diabetes e cardiopatia; e se o uso de medicações anti-hipertensivas, hipoglicemiantes e estatinas poderiam influenciar na variação do perfil lipídico no hipotireoidismo induzido.

A variação ou aumento dos níveis séricos do CT e do LDL-c mostraram relação estatisticamente significativa com a variação da creatinina ($p = 0,012$ e $p = 0,032$, respectivamente).

As variáveis idade, sexo e IMC não influenciaram na variação do perfil lipídico dos pacientes estudados.

Dos pacientes que relataram comorbidades prévias houve relação da HAS somente na variação do VLDL-c ($p = 0,050$). E ainda, não houve influência do uso de anti-hipertensivos na variação do perfil lipídico.

4 Discussão

4.1 Influência do hipotireoidismo induzido no perfil lipídico

Nosso estudo mostrou que o hipotireoidismo franco leva ao aumento significativo dos níveis séricos do CT, suas frações e de TG. As maiores diferenças de variação foram para o CT, LDL-c e TG; e a menor variação foi para o HDL-c. A dislipidemia secundária ao hipotireoidismo se caracteriza pelo aumento principalmente do LDL-c e hipertrigliceridemia [2]. Estudos de 2010 e 2008 também demonstraram que o CT e LDL-c estavam aumentados no hipotireoidismo induzido [13,11]. No estudo de 2010, 15 mulheres com risco cardiovascular baixo, tireoidectomizadas e em hipotireoidismo induzido tiveram vários parâmetros clínicos, bioquímicos e cardiovasculares avaliados [13] e o estudo clínico prospectivo (2008) com 28 pacientes e transversal com uma coorte de *Framingham Study* teve o objetivo principal de determinar as subpartículas das lipoproteínas que estavam associadas com o hipotireoidismo [11].

É importante ressaltar que 70 a 90% dos pacientes do nosso estudo apresentaram aumento do perfil lipídico no hipotireoidismo induzido mostrando que a dislipidemia é frequente nesse grupo de pacientes. A magnitude do aumento foi de quase 40% para o LDL-c, 30% para o CT e 20% para os TG no estado de hipotireoidismo. Para o HDL-c, o aumento foi de 13%, observando-se assim que houve mais aumento dos componentes lipídicos maléficos do que dos benéficos. No estudo de Papadakis et al. [14] também houve aumento percentual intraindividual do CT, LDL-c e TG maiores do que do HDL-c.

Mostrou-se ainda, neste estudo, melhora significativa do perfil lipídico (diminuição dos níveis séricos de CT, suas frações e de TG) após a restituição hormonal de LT4 quando os pacientes atingiram o eutireoidismo. Embora, 68 pacientes (43,6%) mantiveram CT maior que 190 mg/dL no eutireoidismo. Estudo de Sampaolo et al. [15] encontrou que a hipercolesterolemia foi reduzida nos pacientes com hipotireoidismo franco após a terapia com LT4, mas nem sempre abaixo de 200 mg/dL. A simples reposição hormonal pode corrigir a dislipidemia secundária ao hipotireoidismo, mas alguns pacientes podem permanecer dislipidêmicos sugerindo coexistência de dislipidemia primária [2].

4.2 Influência da idade, sexo, IMC, função renal, comorbidades e medicações em uso no aumento do perfil lipídico no hipotireoidismo induzido

O hipotireoidismo franco induzido pela suspensão do hormônio tireoidiano nos pacientes com ADT afeta múltiplos órgãos e sistemas causando efeitos cardiovasculares adversos, sendo de risco nos pacientes com DCV preexistentes. Ele pode agravar a hipertensão arterial, alterar o perfil lipídico [8] e prejudicar a função renal [16].

Os resultados deste estudo mostraram que houve variação da função renal - a creatinina sérica variou de $0,1 \pm 0,3$ mg/dL. Houve relação significativa da piora da função renal com o aumento dos níveis séricos dos lipídeos - CT e LDL-c. Estudos de 2006 e 2015 analisaram vários parâmetros bioquímicos nos pacientes com ADT em hipotireoidismo franco e encontraram elevação significativa nos níveis de creatinina sérica [17], na ordem de 30% [14]. Hipotireoidismo induzido tem sido associado a níveis séricos de creatinina aumentados e taxa de filtração glomerular diminuída [18], assim como pacientes portadores de doença renal podem apresentar alterações nos hormônios tireoidianos [19]. E ainda, estudo randomizado brasileiro de 2015 encontrou piora da função renal (queda de 18,5% da filtração glomerular renal) nos pacientes em suspensão induzida da LT4 [20].

Nosso estudo não mostrou influência de idade, sexo e IMC no perfil lipídico no hipotireoidismo induzido. A maioria dos pacientes deste estudo eram mulheres, devido a maior incidência do câncer de tireoide nesse sexo, com sobrepeso e de meia-idade; e independentemente das características demográficas da nossa amostra, prevaleceu a atuação do hipotireoidismo no aumento do perfil lipídico. Outro estudo recente mostrou que a prevalência de risco cardiovascular elevado é pequena em mulheres com menos de 50 anos e em homens com menos de 40 anos, sem história conhecida de DCV [21]. E noutro estudo de 2017, com 101 pacientes com IMC de $42,6 \pm 5,9$ Kg/m² que perderam peso após realizar cirurgia bariátrica houve melhora dos níveis séricos de TG, HDL-c e CT. Não houve mudança significativa nos níveis séricos de LDL-c [22].

As limitações encontradas foram aquelas inerentes aos estudos retrospectivos que usam banco de dados com informações já reunidas, aferições já realizadas e período de seguimento já encerrado. Portanto, o controle é limitado sobre a natureza e qualidade das variáveis: nesse estudo, principalmente, os dados de anamnese referentes às comorbidades e medicações em uso não foram completamente registrados e alguns prontuários não continham todos os registros dos valores séricos do perfil lipídico.

5. Conclusão

O hipotireoidismo franco, induzido durante preparação para RIT causa aumento significativo do perfil lipídico, de todos os valores séricos analisados: CT, suas frações e de TG, na maioria dos pacientes estudados, com maior aumento dos níveis séricos de LDL-c (38,1%). Há melhora do perfil lipídico após a restituição hormonal de LT4. E ainda, o aumento dos níveis séricos de CT e de LDL-c mostra relação significativa com a variação da creatinina sérica (piora da função renal).

Conflitos de interesse

Os autores declararam não haver quaisquer conflitos de interesse.

Referências

- [1] RIDKER, P.M.; LIBBY, P. Tratado de Doenças Cardiovasculares, 8. ed. **Fatores de Risco da Doença Aterotrombótica**. Rio de Janeiro: ELSEVIER, v.1, p. 1003-26, 2010.
- [2] ATUALIZAÇÃO da diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose - 2017. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 109, n.1, ago. 2017.
- [3] V DIRETRIZ Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**. Sociedade Brasileira de Cardiologia, v. 101, n. 4, supl.1, out. 2013.
- [4] UFION, A.; ZULFIQAR, B.; HASSAN, A. et al. Subclinical hypothyroidism and its association with increased cardiovascular mortality. **Hindawi Cardiology Research and Practice**, v. 2017.
- [5] HOPKINS, J. Medicine. Digestive weight lost center. Disponível em: <<http://www.hopkinsmedicine.org/>>. Acesso em: 15 abr. 2015.
- [6] YONGFENG, S.; XIUJUAN, Z; WENBIN, C. et al. Cholesterol Synthesis Increased in the MMI-Induced Subclinical Hypothyroidism Mice Model. **International Journal of Endocrinology**, v. 2, 2017.
- [7] EDMONDS C.J.; HAYES S.; KERMODE J.C; THOMPSON B.D. Measurement of serum TSH and thyroid hormones in the management of treatment of thyroid carcinoma with radioiodine. **Br J Radiol**, v. 50, p. 799-807, 1977.
- [8] DUNTAS, L. H.; BIONDI, B. Short-term Hypothyroidism after Levothyroxine-Withdrawal in Patients with Differentiated Thyroid Cancer: Clinical and quality of life consequences. **European Journal of Endocrinology**, v. 156, p. 13-19, 2007.
- [9] VRACHIMIS, A.; RIEMANN, B.; MÄDER, U.; REINERS, C.; VERBURG, F.A. Endogenous TSH levels at time of ¹³¹I ablation do not influence ablation success, recurrence-free survival or differentiated thyroid cancer-related mortality. **Eur J Nucl Med Mol Imaging**, v.43, p. 224-31, 2016.

- [10] GIOVANELLA, L; PICCARDO, A. A “new/old method” for TSH stimulation: could a third way to prepare DTC pacientes for ¹³¹I remnant ablation possibly exist? **Eur J Nucl Med Mol Imaging** v. 43, p. 221-3, 2016.
- [11] PEARCE, E.; WILSON, P.; YANG, Q.; VASAN, R. S.; BRAVERMAN, L. E. Thyroid Function and Lipid Subparticle Sizes in Patients with Short-term Hypothyroidism and a Population-based Cohort. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 93 (3), p. 888-94, mar, 2008.
- [12] ARQUIVOS BRASILEIROS DE ENDOCRINOLOGIA E METABOLOGIA, São Paulo, v. 57, n.4, jun. 2013.
- [13] CHANG, H. J.; KIM, K. W.; CHOI, S. H. et al. Endothelial Function is Not Changed During Short-term Withdrawal of Thyroxine in Patients with Differentiated Thyroid Cancer and Low Cardiovascular Risk. **Yonsei Med J.**, v. 51(4), p. 492-8, jul. 2010.
- [14] PAPADAKIS, G.; KALAITZIDOU, S.; TRIANTAFILOU, E. et al. Biochemical Effects of Levothyroxine Withdrawal in Patients with Differentiated Thyroid Cancer. **Anticancer Res.**, v. 35 (12), p. 6933-40, dez. 2015.
- [15] SAMPAOLO G.; CAMPANELLA, N.; CATOZZO, V.; FERRETTI, M.; VICHI, G., MOROSINI, P. Relationship between Hypothyroidism and Cholesterol Out of the Records of 1756 Pacients. **Recenti Prog Med**, v. 105 (2), p.79-82, fev. 2014.
- [16] LIEN, E. A.; NEDEBRO, B. G.; VARHAUG, J. E. et al. Plasma Total Homocysteine Levels During Short-term Iatrogenic Hypothyroidism. **J Clin Endocrinol Matab**, v. 85 (3), p. 1049-53, mar.2000.
- [17] CHISOULIDOU, A.; PAZAUTOU-PANAVIOTOU, K.; KAPRARA, A. et al. **Minerva Endocrinol**, v. 31 (2), p. 173-8, jun.2006.
- [18] IGLESIAS, P; BAJO, MA; SELGAS, R; DÍEZ, JJ. Thyroid dysfunction ansd kidney disease: An uptake. **Rev. Endocr. Metab. Disord.**, v.8(1), p. 131- 44, mar. 2017.
- [19] MARIANI, LH; BERNIS, JS. The renal manifestations of thyroid disease. **Journal of the American Society of Nephrology**, v.23(1), p. 22-6, jan. 2012.
- [20] COURA-FILHO, G.B, et al. Effects of Thyroid Hormone Withdrawal and Human Thyrotropin on Glomeruar Filtration Rate Radioiodine Therapy for Well-Differentiated Thyroid Cancer. **Thyroid**, v. 25(12), p. 1291-6, 2015.
- [21] PATEL, K.K.; TAKSLER, G.B.; HU, B.; ROTHBERG, M.B. Prevalence of Elevated Cardiovascular Risks in Young Adults: A Cross-sectional Analysis of National Health and Nutrition Examination. **Ann Intern Med.** V. 166(12), p. 876-82, jun. 2017.
- [22] OOI, G.J.; EARNEST, A.; DOYLE, L.; LAURIE, C. et al. Detailed Description of Change in Serum Cholesterol Profile with Incremental Weight Loss after Restrictive Bariatric Surgery. **Obes Surg.** v.21, nov 2117.

Research Article

Influence of Induced Hypothyroidism on the Lipid Profile

Alexandra Cavalcanti de Freitas¹; Bianca Coutinho Muniz²; Taciana Cordeiro de Souza²; Marcelo Chiara Bertolami³; Simone Cristina Soares Brandão¹

¹ Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco, Brazil

² Instituto Federal de Pernambuco, Brazil

³ Instituto Dante Pazzanese, Universidade de São Paulo, Brazil

Correspondence should be addressed to e-mail: alexandrafreitas@live.com

Abstract

Objective. The present study evaluated changes in the lipid profile secondary to induced hypothyroidism. **Methods.** longitudinal, retrospective and observational study comprehending medical records of 147 thyroidectomized patients due to differentiated thyroid carcinoma (DTA) in preparation for radioiodinetherapy (RIT), from December 2013 to December 2016. The serum levels of TSH, free T4, total cholesterol (TC), LDL-c, HDL-c, VLDL-c and triglycerides (TG) of each patient were assessed at two moments: before RIT, when the patient was in induced hypothyroidism ($TSH \geq 30 \text{ mcUI/mL}$), and three months after thyroid hormone replacement ($TSH < 5 \text{ mcUI/mL}$); and then compared. **Results.** At the phase of induced hypothyroidism, the average TSH was 82.9 mcUI/mL and in euthyroidism, the average TSH was 0.8 mcUI/mL . The most of the patients (90.4%) presented significant increased lipid serum levels during induced hypothyroidism. The greatest variations were of TC (increased by 29.5%), of LDL-c (increased by 38,1%) and of TG (increased by 23%). The smallest variation was in HDL-c. The increased serum levels of TC and LDL-c also showed significant relation to the worsening in renal function. **Conclusion.** Induced hypothyroidism increases lipid profile in most cases, mainly LDL-c.

Keywords: Dyslipidemia. Hypercholesterolemia. Hypothyroidism.

1. Introduction

Dyslipidemia is the best well-understood and well-established risk factor for atherosclerosis [1], the main responsible for cardiovascular diseases (CVDs) [2, 3]. Thyroid hormones regulate a number of metabolic functions [4] and influence lipids metabolism [5]. Therefore, dyslipidemia secondary to hypothyroidism may occur [2, 6]. Patients with differentiated thyroid adenocarcinoma (DTA) are submitted to total thyroidectomy followed by complementary treatment with radioiodine for the ablation of possible thyroid remains, persistence disease or metastatic foci [7, 8]. During the preparation for radioiodonetherapy (RIT) it is necessary to suspend the replacement of levothyroxine hormone (LT4) until patients have reached hypothyroidism, with $TSH \geq 30 \text{ mcUI/mL}$ [7, 9, 10].

In this context, it is possible to study the influence of overt hypothyroidism on the variation of the lipid profile, as well as to observe the frequency and magnitude of dyslipidemia. This study aims at comparing the serum levels of total cholesterol (TC), its fractions and of triglycerides (TG) of thyroidectomized patients due to DTA at two moments: when in induced hypothyroidism during preparation for RIT and after recontinuing LT4 replacement. As well as evaluating the influence of some clinical and demographical factors on the lipid profile of these patients.

2. Material and Methods

2.1. Subjects and Study Design

A longitudinal, retrospective and observational study where medical records of 147 patients who were thyroidectomized due to DTA and referred to the Service of Nuclear Medicine (SNM) of Hospital das Clínicas of the UFPE (Federal University of Pernambuco) in order to undergo RIT from December 2013 to December 2016.

Inclusion criteria: all the medical records of patients with anatomopathologically attested diagnosis of DTA who had reached serum levels of $TSH \geq 30 \text{ mcUI/mL}$ [9,10], when they were considered in overt hypothyroidism and had laboratory blood samples collected of TC, its fractions as well as of TG. Afterwards, the patients had their usual LT4 hormone replacement recontinued, and then reached euthyroidism ($TSH < 5 \text{ mcUI/mL}$) [11,12] by that time, new blood samples were collected. Every promptuary selected should contain serum levels of TC, LDL-c, HDL-c, VLDL-c, TG, TSH and free T4, collected at those two distinct moments. Other variables such as age, gender, body mass index (BMI), renal function (serum creatinine), as well as data regarding comorbidities such as systemic arterial hypertension (SAH), diabetes mellitus (DM) and cardiopathy; and medications being used (antihypertensives, hypoglicemiantes and statines) were also collected.

Medical records of patients who did not reach $TSH \geq 30 \text{ mcUI/mL}$ during the hypothyroidism phase and who did not reach $TSH < 5 \text{ mcUI/mL}$, after LT4 hormone restitution were excluded.

T-student test for paired samples was used in order to compare the averages of the TC serum levels, its fractions, and TG of patients in hypothyroidism and in euthyroidism. Models of linear regression were adjusted to evaluate how age, gender, BMI, renal function, comorbidities and medications being used influenced lipid profile variations.

This study did not offer risk to the patients, since data were collected from medical records and it was only initiated after its approval by the Research Ethics Committee (CEP) of Hospital das Clínicas of the UFPE (Federal University of Pernambuco). Approval from CEP of that University: 2.176.522.

3. Results

a. Demographic and clinical characteristics of the studied population

Of the 602 patients attended by SNM for treatment with I^{131} from December 2013 to December 2016, 147 promptuaries met the inclusion criteria for this study. The demographic and clinical characteristics of the population are described in **Table 1**. The average age was 48.3 ± 13.7 years (minimum 11 and maximum 81 years), where 133 (90.5 %) were female

patients. The BMI ranged from 20 kg/m² to 57 kg/m², with median of 29.2 kg/m². Sixty eight of the 147 studied patients (46.3%) presented with TC > 190 mg/dL being classified with dyslipidemia in euthyroidism.

Table 1: Demographic and clinical characteristics of the studied population.

Categorical variables	N (%)
Gender (N = 147)	
Male	14 (9.5)
Female	133 (90.5)
SAH (N* = 82)	33 (40.2)
Cardiopathy (N* = 82)	3(3.6)
DM (N* = 83)	6(7.2)
Antihypertensive (N* = 82)	33(40.2)
Statin (N* = 83)	4(4.8)
Hypoglicemiant (N* = 84)	4(4.8)
Numeric variables	average $\pm$ SD
Age (age)	48.3 $\pm$ 13.7
BMI (Kg/m²)	28.7 $\pm$ 6.4
Creatinine in hypothyroidism (mg/dL)	0.9 $\pm$ 0.3
Creatinine no euthyroidism (mg/dL)	0.7 $\pm$ 0.2

*Number of patients with records relative to comorbidities and medications being used.

b. Influence of induced hypothyroidism on the lipid profile

At the phase of induced hypothyroidism, the average TSH was 82.9 $\pm$ 46.6 mcUI/mL (minimum of 30 mcUI/mL and maximum of 263.1 mcUI/mL) and the average free T4 was 0.4 $\pm$ 0.14 ng/dL (minimum of 0.062 ng/dL and maximum of 1.54 ng/dL).

At the phase of euthyroidism, the average TSH was 0.8 $\pm$ 1.1 mcUI/mL (minimum of 0.001 mcUI/mL and maximum of 4.4 mcUI/mL) and the average free T4 was 1.7 $\pm$ 0.6 ng/dL (minimum of 0.84 ng/dL and maximum of 2.68 ng/dL).

Regarding their lipid profile, 124 (84.9%) patients presented with an increase in their serum levels of TC, 126 (90.4%) of LDL-c, 110 (75.9%) of HDL-c, 85 (71.4%) of TG and 73 (75.3%) of VLDL-c, at the phase of induced hypothyroidism.

There was significant increase of the average variations of the serum levels of all lipids. The largest effect was in TC, LDL-c and TG and the smallest was in HDL-c and VLDL-c (**Table 2** and **Figure 1**).

The magnitude of the increase of the lipid profile during hypothyroidism was of 29.5 % for TC, of 38.1 % for LDL-c, of 13.9% for HDL-c, of 23% for TG and of 22.2 % for VLDL-c.

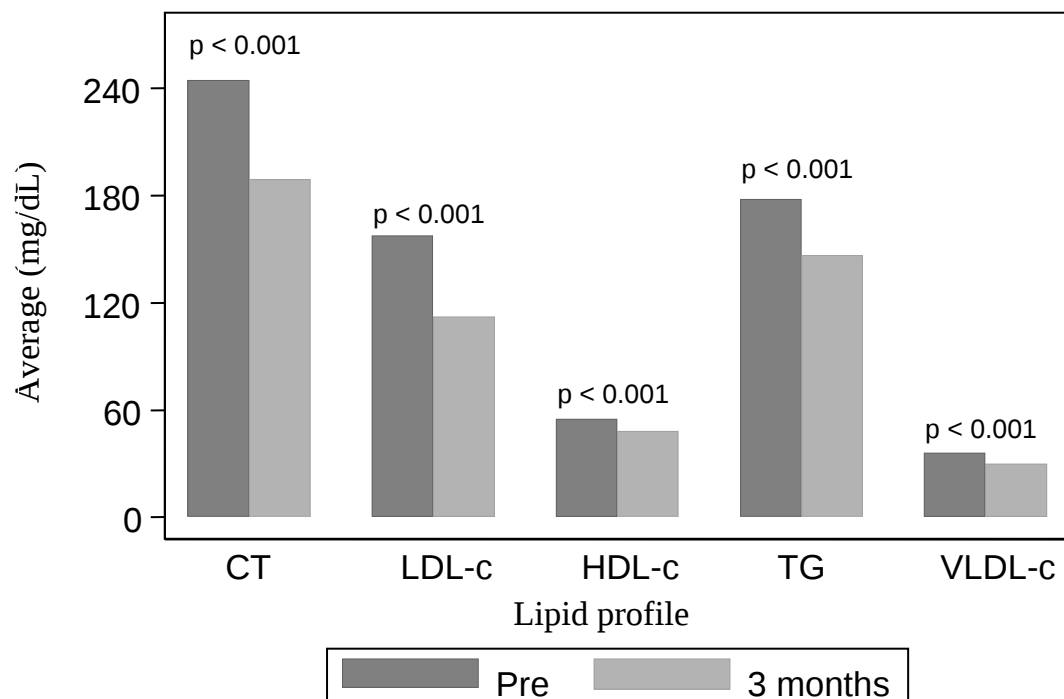
Table 2: Comparisons between the averages TC, LDL-c, HDL-c, triglycerides (TG) VLDL-c when in hypothyroidism (hypo); and after three months of hormone replacement with LT4, in euthyroidism (euth).

Variable (mg/dL)	N*	Average (SD) (hypo)	Average (SD) (euth)	Difference between averages (95% CI)	p value**
TC	146	244.3 (59.9)	188.6 (45.1)	55.6 (46.7 – 64.7)	< 0.001
LDL-c	141	154.5 (53.5)	111.9 (38.5)	42.6 (34.9 – 50.3)	< 0.001
HDL-c	145	54.8 (14.2)	48.1 (14.4)	6.7 (4.4 – 9.0)	< 0.001
TG	119	178.6 (94.3)	145.2 (82.2)	33.4 (16.7 – 50.1)	< 0.001
VLDL-c	97	35.9 (18.5)	29.3 (17.1)	6.5 (2.9 – 10.2)	< 0.001

* Number of patients with records relative to each lipid.

**T-Student test for paired samples

Figure 1: Chart of the variations of the averages of the lipid profile in hypothyroidism (pre) and when in euthyroidism (3 months).



- c. Influence of age, gender, BMI, renal function, comorbidities and medications being used on the increase of lipid profile in induced hypothyroidism.

It was tested whether age, gender, BMI, renal function, previous comorbidities (SAH, diabetes, cardiopathy), as well as whether the use of antihypertensive medications, hypoglicemiant and statins could influence the variation of lipid profile in induced hypothyroidism.

The variation or increase of serum levels of TC and of LDL-c showed statistically significant relation to the creatinine variation ($p = 0.012$ e $p = 0.032$, respectively)

The variables age, gender, BMI did not influence the variation of the lipid profile of the patients of the present study.

Of the studied patients who reported previous comorbidities, there was only a tendency of relation between SAH and the variation in VLDL-c ($p=0.050$). The use of antihypertensive medications did not influence the variation of the lipid profile.

4. Discussion

- a. Influence of induced hypothyroidism on the lipid profile

The present study has shown that overt hypothyroidism leads to increased serum levels of TC, its fractions and TG. The greatest variations were in TC, LDL-c and TG; and the smallest variation was in HDL-c. Dyslipidemia secondary to hypothyroidism is characterized by an elevation especially in LDL-c and hypertriglyceridemia [2]. Studies 2010 and 2008 have also demonstrated that TC and LDL-c were also increased in induced hypothyroidism [11,13]. In the 2010 study, 15 women with low cardiovascular risk, thyroidectomized and in induced hypothyroidism had their clinical, biochemical parameters evaluated [13]. The prospective clinical and transversal 2008 study with 28 patients and with *Framingham Study* cohort had as its principal objective to determine the subparticles of lipoproteins which were associated with hypothyroidism [11].

It is important to emphasize that 70 to 90% of the patients in this study presented with an increase of the lipid profile in induced hypothyroidism which have shown that dyslipidemia is frequent among this group of patients. The magnitude of the increase, during the state of hypothyroidism, was by almost 40% for LDL-c; 30% for TC and by 20% for the TG. The increase in HDL-c was by 13%, which made it noticeable a greater increase in harmful lipidic components than benefic ones. In Papadakis' et al. [14] there was also a percentual intraindividual increase in TC, LDL-c and TG greater than in HDL-c.

An improvement of the lipid profile was also seen in this study (reduction of the serum levels of TC, its fractions and of TG) after LT4 hormone restitution when patients reached euthyroidism. However, 68 patients (43.6%) maintained TC greater than 190 mg/dL in euthyroidism. Sampaolo's et al. [15] study has found that hypercholesterolemia was reduced in patients with overt hyperthyroidism after therapy with LT4, not always under 200 mg/dL though. The mere hormone replacement may correct dyslipidemia secondary to hypothyroidism, but some patients may remain dyslipidemic which suggests the coexistence of primary dyslipidemia [2].

- b. Influence of age, gender, BMI, renal function, comorbidities and medications being used in the increase of the lipid profile while in induced hypothyroidism.

Overt hypothyroidism induced by the suspension of thyroid hormone in patients with DTA affects multiple organs and systems causing adverse cardiovascular effects, presenting risk to patients with preexisting CVD. It may aggravate arterial hypertension, alter lipid profile [8] and affect renal function [16].

The results of this study have shown variation of the renal function, and the serum creatinine ranged from 0.1 ± 0.3 mg/dL. There was a significant relation between the worsening of the renal function and the increase in the serum levels of lipids – TC and LDL-c. Studies from 2006 and 2015 analyzed a number of biochemical parameters of patients with DTA in overt hypothyroidism and found a significant elevation of creatinine serum levels [17] in the order of 30% [14]. Induced hypothyroidism has been associated to increased serum levels of creatinine and reduced glomerular filtration rate [18], just like patients bearers of renal disease may present with changes in thyroid hormones [19]. In addition to that, a randomized 2015 Brazilian study found a worsening in renal function (a fall of 18.5% in the glomerular filtration rate) of patients in induced suspension of LT4 [20].

The present study has shown that there was no influence of age, gender and BMI on the lipid profile in induced hypothyroidism. Most patients in this study were women, due to the greater incidence of thyroid cancer among this gender, overweight and middle-aged; and regardless of demographic characteristics of the our sample, the hypothyroidism prevailed in the increase of the lipid profile. Another recent study has shown that the prevalence of elevated cardiovascular risk is small in women under 50 and in men under 40, without a known history of CVD [21]. In another study, of 2017, with 101 patients with BMI 42.6 ± 5.9 Kg/m² who lost weight after undergoing bariatric surgery there was improvement in the serum levels of TG, HDL-c and TC. There was no significant change in the serum levels of LDL-c [22].

The limitations encountered were those inherent to retrospective studies which use databasis with previously gathered information, measurements already made and follow-up period already complete. Therefore, the control is limited in terms of the nature and quality of the variables: in this study, principally, data of anamnesis related to the comorbidities and medications being used were not entirely registered and some of the promptuaries did not contain all the records of the lipid profile.

5. Conclusion

Overt hypothyroidism during preparation for RIT leads to a significant increase on lipid profile, of all the serum levels analyzed: TC, its fractions and TG, in most studied patients, with greater increase of the serum levels of LDL-c (38.1%). There is improvement of the lipid profile after LT4 restitution. In addition to that, the increase of the serum levels of TC and LDL-c shows a significant relation with variation of serum creatinine (worsening in renal function).

Conflicts of Interest

The authors declare that there is no conflict of interest regarding the publication of this paper.

Acknowledgements

The authors would like to thank the members of the Service of Nuclear Medicine (SNM) of Hospital das Clínicas of the UFPE (Federal University of Pernambuco) for the information given along the development of this research work. The present study was not funded by any external sources.

References

- [1] P.M. Ridker, P. Libby, Tratado de doenças cardiovasculares, v.1, 8. ed. **Fatores de risco da doença aterotrombótica**. Rio de Janeiro. Elsevier, p. 1003-26, 2010.
- [2] Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose, **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.109, n.1, ago, 2017.
- [3] V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose, **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**. Sociedade Brasileira de Cardiologia, v. 101, n. 4, supl.1, out. 2013.
- [4] A. A. Ufion et al., “Subclinical hypothyroidism and its association with increased cardiovascular mortality,” **Hindawi Cardiology Research and Practice**, 2017.
- [5] J. Hopkins. Medicine: digestive weigh lost center. Lutherville: [s.n.], 2015. Disponível em: <<http://www.hopkinsmedicine.org/>>. Acesso em: 15 abr. 2015.
- [6] S. Yongfeng et al., “Cholesterol synthesis increased in the MMI-induced subclinical hypothyroidism mice model,” **International Journal of Endocrinology**, 2017.
- [7] C.J. Edmonds, S. Hayes, J.C. Kermode, B.D. Thompson. Measurement of serum TSH and thyroid hormones in the management of treatment of thyroid carcinoma with radioiodine. **Br J Radiol**, [S.l.], v. 50, p. 799-807, 1977.
- [8] L. H. Duntas, B. Biondi, “Short-term hypothyroidism after levothyroxine-withdrawal in patients with differentiated thyroid cancer: clinical and quality of life consequences,” **European Journal of Endocrinology**, v. 156, pp. 13-19, 2007.
- [9] A. Vrachimis, B. Riemann, U. Mäder, C. Reiners, F.A. Verburg. Endogenous TSH levels at time of ¹³¹I ablation do not influence ablation success, recurrence-free survival or differentiated thyroid cancer-related mortality. **Eur J Nucl Med Mol Imaging**, v. 43, p. 224-31, 2016.
- [10] L. Giovanella, A. A. Piccardo, “new/old method” for TSH stimulation: could a third way to prepare DTC patients for ¹³¹I remnant ablation possibly exist?” **Eur J Nucl Med Mol Imaging**, vol. 43, pp. 221-3, 2016.
- [11] E. N. Pearce; P.W.F. Wilson; Q. Yanq, R.S. Vasan, L.E. Braverman. Thyroid function and lipid subparticle sizes in patients with short-term hypothyroidism and a population-based cohort. **J ClinEndocrinolMetab**, v. 93 (3): p. 888-94, mar. 2008.

- [12] ARQUIVOS Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia, v. 57, n. 4, São Paulo, jun. 2013.
- [13] H. J. Chang, K. W, Kim, S.H. Choi et al. Endothelial function is not changed during short-term withdrawal of thyroxine in patients with differentiated thyroid cancer and low cardiovascular risk, **YonseiMed J.** v. 51 (4), p. 492-8, Jul. 2010.
- [14] G. Papadakis, S. Kalaitzidou, E. Triantafilou et al., “Biochemical effects of levothyroxine withdrawal in patients with differentiated thyroid cancer,” **Anticancer Res.**, v. 35 (12), p. 6933-40, dec. 2015.
- [15] G. Sampaolo, N. Campanella, V. Catozzo, M. Ferretti, G. Vichi, P. Morosini, “Relationship between hypothyroidism and cholesterol out of the records of 1756 patients,” **Recenti Prog Med**, [S.l.], vol. 105 (2), pp.79-82, Feb. 2014.
- [16] E. A. Lien, B. G. Nedebo, J.E. Varhaug et al., “Plasma total homocysteine levels during short-term iatrogenic hypothyroidism,” *J ClinEndocrinolMatab*, vol. 85 (3), pp. 1049-53, Mar. 2000.
- [17] A. Chisoulidou, K. Pazautou-Panvioutou, A. Kaprara et al., *Minerva Endocrinol*, vol. 31 (2), pp. 173-8, Jun. 2006.
- [18] P. Iglesias, M. A. Bajo, R. Selgas, J.J. Díez, Thyroid dysfunction and kidney disease: an uptake. **Rev. Endocr. Metab. Disord.**, v. 18 (1), p. 131- 44, Mar. 2017.
- [19] H. Laura, L.H. Mariani, J.S. Berns. The renal manifestations of thyroid disease. **Journal of the American Society of Nephrology**, v.23 (1), p. 22-6, jan. 2012.
- [20] G. B. Coura-Filho et al. Effects of thyroid hormone withdrawal and human thyrotropin on glomerular filtration rate radioiodine therapy for well-differentiated thyroid cancer, **Thyroid**. 2015; v. 25 (12), p. 1291-6, 2015.
- [21] K. K. Patel, G. B. Taksler, B. Hu, M.B. Rotheberg, “Prevalence of elevated cardiovascular risks in young adults: a cross-sectional analysis of national health and nutrition examination. **Ann Intern Med.** v. 166 (12), p. 876-82, jun. 2017.
- [22] G. J. Ooi et al., Detailed description of change in serum cholesterol profile with incremental weight loss after restrictive bariatric surgery, **Obes Surg.** nov. 21, 2017.

ANEXO A - Documento de encaminhamento do artigo original ao periódico



Manuscript Tracking System

By using this website, you consent to the use of cookies as described in our [Privacy Policy](#)

X

ALEXANDRA FREITAS Update Account Logout

International Journal of Endocrinology

Submit a Manuscript Author Activities

Impact Factor 2.510

Thank You for Submitting Your Manuscript

Your manuscript has been successfully submitted to "International Journal of Endocrinology" and assigned the manuscript number 8041365.

An acknowledgement email will be sent to alexandrafreitas@live.com, bianca.cm95@gmail.com, brancaacordeiro.2@gmail.com, bertolami@uol.com.br, sbrandaonuclearupe@gmail.com when our system has finished processing the submission. At that point, you will be able to track the status of your submission. Please note, this may take a few minutes.

[Click here](#) to return to your account in the Manuscript Tracking System.

TIGO DISLIPID....docx ^

Terms of Service | Privacy Policy

ANEXO B - Parecer do Comitê Ética em Pesquisa



UNIVERSIDADE FEDERAL DE
PERNAMBUCO CENTRO DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE / UFPE



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: INFLUÊNCIA DO HIPOTIREOIDISMO NO PERFIL LIPÍDICO DE PACIENTES TIREOIDECTOMIZADOS EM PREPARAÇÃO PARA RADIOIODOTERAPIA

Pesquisador: Alexandra Freitas

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 68798417.0.0000.5208

Instituição Proponente: Universidade Federal de Pernambuco - UFPE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.176.522

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um projeto de qualificação a ser apresentado ao colegiado do Programa de Pós-graduação do Centro de Ciências da Saúde, a nível de Mestrado, da pós-graduanda Alexandra Cavalcanti de Freitas, orientada pela Profª Drª Simone Cristina Soares Brandão e co-orientada pelo Prof. Dr. Marcelo Chiara Bertolami.

O estudo será longitudinal, observacional, tipo coorte, com coleta de dados retrospectiva.

O projeto pretende comparar o perfil lipídico dos pacientes tireoidectomizados por adenocarcinoma diferenciado da tireoide (ADT) quando são submetidos ao hipotireoidismo agudo durante a preparação para radioiodoterapia (RIT) e após a restituição da reposição hormonal com levotiroxina (LT4), em eutireoidismo.

A glândula tireoide produz os hormônios triiodotironina (T3) e tetraiodotironina (T4), que influenciam o metabolismo lipídico, incluindo síntese, mobilização e degradação.

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do Centro de Ciências da Saúde

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 50.740-600

UF: PE

Município: RECIFE

Telefone: (81)2126-8588

E-mail: cepccs@ufpe.br

Página 062 de 05



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE / UFPE

A influência do hipotireoidismo no perfil lipídico impacta na qualidade de vida dos pacientes porque aumenta o risco para as doenças cardiovasculares. Para realizar a radioiodoterapia, os pacientes tireoidectomizados por ADT precisam suspender a reposição do hormônio tireoideano chegando ao hipotireoidismo, o que causa várias alterações metabólicas, dentre elas a dislipidemia.

O local da pesquisa será o Serviço de Medicina Nuclear (SMN) do Hospital das Clínicas HC-UFPE. O estudo utilizará registros coletados de prontuários específicos do SMN de pacientes atendidos desde novembro de 2013 até dezembro de 2016.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo geral:

Comparar o perfil lipídico de pacientes tireoidectomizados por ADT, em preparação para radioiodoterapia no Serviço de Medicina Nuclear do HC-UFPE em duas fases: no hipotireoidismo franco e após esse procedimento, com o restabelecimento das taxas adequadas dos hormônios tireoideanos pela reposição hormonal.

Objetivos específicos:

Comparar a variação dos níveis séricos de colesterol total e frações e de triglicerídeos dos pacientes em hipotireoidismo franco e em reposição hormonal.

Avaliar a influência da idade, do sexo e do índice de massa corporal na variação dos níveis séricos de colesterol total, suas frações e de triglicerídeos em pacientes em hipotireoidismo e eutireoidismo.

Correlacionar os níveis séricos de colesterol total, suas frações e de triglicerídeos com os de TSH e T4 livre.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos (e forma de minimizá-los) e benefícios não foram bem avaliados. Como a pesquisa será elaborada a partir de dados de prontuário (dados secundários), os riscos seriam extravio de prontuários ou eventualmente quebra de sigilo. Quanto aos benefícios, estes não seriam diretos e sim indiretos, ou seja, para a sociedade.

"O desenho do estudo não oferece riscos ao paciente, e, como benefício, já é tomada a providência de encaminhar os pacientes com exames de sangue alterados aos ambulatórios de endocrinologia e cardiologia do próprio hospital".

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do Centro de Ciências da Saúde

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 50.740-600

UF: PE

Município: RECIFE

Telefone: (81)2126-8588

E-mail: cepccs@ufpe.br



Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um estudo relevante, uma vez que propiciará um maior entendimento sobre a dislipidemia secundária ao hipotireoidismo, bem como sua magnitude e prevalência em pacientes tireoidectomizados por ADT em preparação para radioiodoterapia.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apresenta a documentação exigida.

Recomendações:

Nenhuma.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

As exigências foram atendidas e o protocolo está APROVADO, sendo liberado para o início da coleta de dados. Informamos que a APROVAÇÃO DEFINITIVA do projeto só será dada após o envio do Relatório Final da pesquisa. O pesquisador deverá fazer o download do modelo de Relatório Final para enviá-lo via "Notificação", pela Plataforma Brasil. Siga as instruções do link "Para enviar Relatório Final", disponível no site do CEP/CCS/UFPE. Após apreciação desse relatório, o CEP emitirá novo Parecer Consubstanciado definitivo pelo sistema Plataforma Brasil.

Informamos, ainda, que o (a) pesquisador (a) deve desenvolver a pesquisa conforme delineada neste protocolo aprovado, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao voluntário participante (item V.3., da Resolução CNS/MS Nº 466/12).

Eventuais modificações nesta pesquisa devem ser solicitadas através de EMENDA ao projeto, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas.

Para projetos com mais de um ano de execução, é obrigatório que o pesquisador responsável pelo Protocolo de Pesquisa apresente a este Comitê de Ética relatórios parciais das atividades desenvolvidas no período de 12 meses a contar da data de sua aprovação (item X.1.3.b., da Resolução CNS/MS Nº 466/12). O CEP/CCS/UFPE deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (item V.5., da Resolução CNS/MS Nº 466/12). É papel do/a pesquisador/a assegurar todas as medidas imediatas e adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e ainda, enviar notificação à ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária, junto com seu posicionamento.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do Centro de Ciências da Saúde

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 50.740-600

UF: PE

Município: RECIFE

Telefone: (81)2126-8588

E-mail: cepccs@ufpe.br



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE
PERNAMBUCO CENTRO DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE / UFPE**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_703721.pdf	13/07/2017 10:38:32		Aceito
Outros	CARTADERESPOSTAPENDENCIAS.pdf	13/07/2017 10:34:01	Alexandra Freitas	Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	projetoPesquisacorrigido.pdf	13/07/2017 10:33:19	Alexandra Freitas	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	AlexandraProjetoPesquisa.pdf	25/05/2017 10:51:09	Alexandra Freitas	Aceito
Outros	curriculomestranda.pdf	24/05/2017 13:17:03	Alexandra Freitas	Aceito
Outros	curriculocoorientador.pdf	24/05/2017 13:16:25	Alexandra Freitas	Aceito
Outros	curriculoorientadora.pdf	24/05/2017 13:15:34	Alexandra Freitas	Aceito
Outros	vinculodecurso.pdf	24/05/2017 13:14:05	Alexandra Freitas	Aceito
Outros	termodeconfidencialidade.pdf	24/05/2017 13:13:12	Alexandra Freitas	Aceito
Outros	cartadeanuencia.pdf	24/05/2017 13:11:29	Alexandra Freitas	Aceito
Folha de Rosto	folhaderosto.pdf	24/05/2017 13:09:45	Alexandra Freitas	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Recife, 18 de julho de 2017

**Assinado por:
LUCIANO TAVARES MONTENEGRO
(Coordenador)**

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do Centro de Ciências da Saúde

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 50.740-600

UF: PE

Município: RECIFE

Telefone: (81)2126-8588

E-mail: cepccs@ufpe.br

Página 04 de 05