



CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA - CEUB
PROGRAMA DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA

Ana Flávia Silva de Souza
Gabriela Muniz Carneiro

“O Sistema Nervoso Autônomo no Hipotireoidismo Subclínico”

BRASÍLIA

2021

Ana Flávia Silva de Souza

Gabriela Muniz Carneiro

“O Sistema Nervoso Autônomo no Hipotireoidismo Subclínico”

Relatório final de pesquisa de Iniciação Científica apresentado à Assessoria de Pós-Graduação e Pesquisa.

Orientação: Antoinette de Oliveira Blackman

BRASÍLIA

2021

AGRADECIMENTOS

Gostaríamos de agradecer, primeiramente, a nossa orientadora Prof^a. Dra. Antoinette Oliveira Blackman pelo apoio incondicional, pela força nos momentos de dificuldades e por nos incentivar a dar nosso melhor na pesquisa. Também gostaríamos de agradecer a colaboração do Dr. Sobral e Dr. Márcio, sem eles não conseguiríamos concluir nosso trabalho. Ademais, gostaríamos de agradecer a Assessoria do Programa de Iniciação Científica do CEUB, por sempre estarem à disposição e nos ajudarem quando precisamos. E por fim, aos nossos amigos e familiares pelas palavras de encorajamento durante este ano de projeto.

RESUMO

O Hipotireoidismo Subclínico (HS) está associado a disfunções autonômicas cardíacas, com aumento da atividade simpática e diminuição da atividade parassimpática. Este desequilíbrio no Sistema Nervoso Autônomo (SNA) pode gerar instabilidade elétrica cardíaca, sendo assim, fator de risco para eventos cardiovasculares fatais, como fibrilação e taquicardia ventricular. Dessa forma, o presente estudo propôs analisar o SNA de pacientes diagnosticados com HS, através da análise da Variabilidade da Frequência Cardíaca e Duração do Intervalo QT. Os indivíduos foram submetidos a avaliação eletrocardiográfica domiciliar por 24 horas, com registros em 12 canais, através do gravador Holter DMS 300-12. A função autonômica cardíaca foi avaliada pelos parâmetros: SDNN (Standard Deviation of all normal NN interval), SDANN (Standart Deviation of the Average NN Interval), pNN50 (Percent of normal-normal NN intervals whose difference exceeds 50 ms) e a duração e duração do intervalo QT em milissegundos. A pesquisa qualitativa incluiu 3 pacientes com o seguinte perfil clínico: feminino; média idades 53 anos; IMC médio 30,1; TSH médio 5,5; T4L médio 1. Constatou-se, que $\frac{2}{3}$ dos indivíduos apresentaram aumento da duração do intervalo QT (554 e 534 ms) e restante dos parâmetros de inicial interesse normais, considerando os critérios de risco pré-estabelecidos. Contudo, observaram-se outros achados significativos na avaliação cardiológica dos pacientes como: bloqueio atrioventricular de 1º grau (PR até 0,24 seg) durante o sono, pausas sinusais com até 4.2 seg de duração, períodos de infradesnívelamento de ST (-1,5MM) de V4 a V6, durante taquicardia sinusal e bloqueio de ramo esquerdo intermitente com alteração de repolarização ventricular. Apesar dos achados expressivos, não se pode afirmar que estes estão correlacionados ao HS, devendo-se primeiramente excluir outras patologias prévias. Ademais, se faz necessário o acompanhamento cardiológico meticoloso desses indivíduos, devido aos riscos que podem advir dessas condições. Infelizmente, devido a pandemia, a pesquisa encontrou dificuldades na execução do projeto, principalmente devido ao fechamento prolongado da clínica responsável pelo exame cardiológico e pelo receio de contaminação dos pacientes e profissionais, motivos que limitaram o desdobramento da pesquisa. Além disso, a maioria dos portadores de HS são assintomáticos, o que prejudica o diagnóstico e recrutamento. Ainda são poucos os estudos que abordam esse tema, tanto na literatura nacional, quanto internacional. Portanto, é de interesse dos pesquisadores dar continuidade ao projeto objetivando-se recrutar um número maior de participantes, a fim de evitar fatores confundidores, visto que alguns trabalhos internacionais já demonstraram disfunção autonômica nesses indivíduos, sendo necessário o acompanhamento da função cardíaca, considerando que as doenças cardiovasculares são a maior causa de mortalidade no mundo.

Palavras-chave: hipotireoidismo subclínico; variabilidade da frequência cardíaca; duração do intervalo QT; função autonômica cardíaca.

LISTAS DE FIGURAS, TABELAS, QUADROS, GRÁFICOS, SÍMBOLOS E ABREVIações

1. Tabela 1 -----	16
2. Tabela 2 -----	17

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	7
2	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	8
3	MÉTODO	14
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	15
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS	19
	REFERÊNCIAS	20

1. INTRODUÇÃO

O hipotireoidismo subclínico (HS) é um distúrbio endócrino tireoidiano definido, bioquimicamente, pela concentração elevada do hormônio estimulador da tireoide (TSH) associado a uma concentração normal de tiroxina (T4) livre (PEETERS, 2017). É uma disfunção comum na população geral, mais prevalente em idosos, mulheres e em pacientes com doença de Hashimoto e Doença de Graves pós intervenção cirúrgica ou pós-iodo radioativo (SAHIN et al., 2005).

O sistema cardiovascular é um importante alvo de ação dos hormônios tireoidianos. Eles atuam no fluxo sanguíneo, débito cardíaco, frequência cardíaca, contratilidade miocárdica e pressão arterial (HOSHI et al., 2019).

O controle da frequência cardíaca também é realizado em parte pelo Sistema Nervoso Autônomo (SNA). Este por sua vez está dividido em SNA simpático e SNA parassimpático. A atuação dessas vias configura-se de forma antagônica: a ação simpática proporciona o aumento da frequência cardíaca, já a ação parassimpática promove a sua diminuição (HOSHI et al., 2019).

Conseqüentemente, disfunções tireoidianas estão associadas a um desequilíbrio do SNA, inclusive em pacientes com HS (HOSHI et al., 2019). Geralmente é encontrado nesses pacientes, maior atividade do sistema simpático em detrimento do parassimpático. Sendo assim, este desequilíbrio é considerado um marcador de instabilidade elétrica e fator de risco para arritmias ventriculares (GALETTA et al., 2006).

O equilíbrio do SNA pode ser avaliado através da Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC) que é definida pela medida da variação da frequência cardíaca entre os intervalos RR dos batimentos cardíacos num determinado intervalo de tempo (STEINBERG et al., 2017)

Uma baixa VFC é um frequente indicador de comprometimento na saúde, pois é caracterizado por adaptação anormal a estímulos fisiológicos e ambientais, ou seja, mecanismos autonômicos insuficientes (LOPES et al., 2013).

Outra ferramenta capaz de avaliar a modulação autonômica cardíaca é o intervalo QT. Este pode estar alterado no paciente com HS, devido a heterogeneidade do tempo de recuperação ventricular, resultando em variabilidade do intervalo QT. (GALETTA et al., 2006)

Portanto, o estudo do Sistema Nervoso Autônomo Cardíaco, analisado através da VFC e da duração do intervalo QT utilizando-se o Eletrocardiograma Holter-24 horas, exame não invasivo e de fácil utilização, permite identificar eventos arrítmicos em pacientes com HS, sendo este o foco desta pesquisa.

2. OBJETIVOS

O objetivo do presente estudo foi analisar o Sistema Nervoso Autônomo Cardíaco nos pacientes com diagnóstico de Hipotireoidismo Subclínico através da avaliação da Variabilidade da Frequência Cardíaca e a duração do intervalo QT a partir do exame Eletrocardiograma Holter 24 horas.

3. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

O eixo hipotálamo-hipófise-tireóide regula a produção dos hormônios tireoidianos via hormônio estimulador da tireóide (TSH). A tiroxina e a tri-iodotironina, hormônios tireoidianos T4 e T3 respectivamente, atuam intensamente no metabolismo do organismo. Cerca de 93% dos metabólitos ativos secretados pela glândula tireóide consistem em T4, e 7% em T3. A produção de TSH pela hipófise anterior é normalmente inibida por altas concentrações séricas de T3 e T4 (HALL e GUYTON, 2017).

O TSH é mensurado rotineiramente como uma ferramenta de *screening* para disfunções tireoidianas e os níveis séricos dos hormônios T3 total e T4 livre são utilizados para quantificar a disfunção tireoidiana (DAVIS e KOVAR, 2020).

O hipotireoidismo subclínico (HS), uma das disfunções tireoidianas existentes, é bioquimicamente definido pela concentração elevada do hormônio estimulador da tireóide associado a uma concentração normal de tiroxina livre, de acordo com o valor de referência populacional específico (KALRA et al., 2016).

Estudos sugerem a existência de limites específicos de estimulação do eixo hipotálamo-hipófise-tireóide para cada indivíduo, o que poderia explicar um nível de TSH alto acompanhando um nível normal de T4 livre em um indivíduo com HS. Idosos, mulheres e indivíduos com anticorpos antiperoxidase tireoidianas (TPO) positivos possuem uma relação fortemente intrínseca entre TSH e T4 livre em que, um pequeno decréscimo de T4, ainda que dentro dos valores de referência, acarreta um aumento relativamente alto de TSH no sangue, ultrapassando a referência populacional (PEETRS, 2017).

O diagnóstico do HS deve ser realizado laboratorialmente, pois a maioria dos indivíduos é assintomático, oligossintomático ou portadores de sintomas inespecíficos (LEFREVE, 2015). O Estudo de Prevalência de Doenças da Tireóide do Colorado, por Canaris *et al.*, mensurou os níveis séricos de TSH e analisou a incidência de sintomas em mais de 2.336 indivíduos diagnosticados com HS. Foi observado que os sintomas mais comumente relatados foram pele seca (28%), falta de memória (24%), pensamento lento (22%), fraqueza muscular (22%), câibras musculares (17%), intolerância ao frio (15%), olhos inchados (12%), constipação (8%) e rouquidão (7%) (CANARIS *et al.*, 2010).

A progressão do HS para o hipotireoidismo clínico é acompanhada por aumento progressivo dos níveis de TSH, enquanto os de T4 decrescem para abaixo dos valores de referência. O risco de progressão é de aproximadamente 2 a 6% ao ano, sendo maior entre mulheres, aqueles com altos níveis de TPO e com T4 livre próximo ao limite inferior da normalidade (PEETRS, 2017).

O rastreamento para o diagnóstico precoce do HS é motivo de controvérsia nas principais entidades médicas. A Força-Tarefa dos serviços preventivos dos EUA de 2015 concluiu que os estudos recentes eram insuficientes para avaliar o benefício e o malefício da triagem para disfunções tireoidianas em adultos assintomáticos, devido a falta de estudos randomizados com desfechos clínicos elucidativos (LEFREVE, 2015). Contudo, a American Thyroid Association recomenda que adultos sejam rastreados quanto à disfunção tireoidiana, a partir dos 35 anos e a cada 5 anos, como uma medida de evitar outras comorbidades associadas as tireoidites (LADENSON *et al.*, 2000).

No Brasil, a Sociedade Brasileira de Endocrinologia recomenda a investigação apenas em grupos específicos de indivíduos, como mulheres em idade fértil acima de 35 anos,

pacientes com história prévia ou familiar de doença tireoidiana submetidos à cirurgia de tireoide ou terapia radioativa no pescoço; doenças autoimunes, tratamento com lítio ou amiodarona, depressão e dislipidemia (SGARBI et.al, 2013).

O sistema cardiovascular é um importante alvo de ação dos hormônios tireoidianos. Eles atuam no fluxo sanguíneo, débito cardíaco, frequência cardíaca, contratilidade miocárdica e pressão arterial (HOSHI et al., 2019).

Alguns estudos prospectivos têm mostrado que pacientes com função tireóidea anormal, como indivíduos com HS, possuem elevado risco de comorbidades cardiovasculares (DAVIS e KOVAR, 2020).

Kalra et al. demonstrou a existência de disfunção no Sistema Nervoso Autônomo (SNA) em pacientes com HS em que, há um aumento da atividade simpática e um redução da atividade parassimpática sobre o coração (KALRA et al., 2016).

O SNA é responsável, em parte, pelo controle da frequência cardíaca. Este por sua vez está dividido em SNA simpático, em que os nervos distribuem-se por todas as porções do coração, com forte representação no músculo ventricular e SNA parassimpático cuja atuação dos nervos (vagos) se dá majoritariamente para os nodos sinoatrial (SA) e atrioventricular (AV) e pouco menos para a musculatura atrial e músculo ventricular (GORDAN et al., 2015).

A atuação dessas vias configura-se de forma antagônica. A estimulação simpática leva à liberação de norepinefrina pelas terminações nervosas, elevando a frequência cardíaca e aumentando a contratilidade do miocárdio. A estimulação parassimpática provoca liberação de acetilcolina pelas terminações vagais, diminuindo a frequência cardíaca. Na ausência da atuação autonômica, a frequência cardíaca seria estável em cerca de 100 batimentos por minuto (bpm) (GORDAN et al., 2015).

A frequência cardíaca (FC) e o débito cardíaco devem variar em resposta às diferentes necessidades do organismo. Sendo assim, mudanças na FC são esperadas como respostas normais a estímulos fisiológicos e ambientais. Durante exercícios, situações de estresse físico/mental e sobre condições patológicas, como insuficiência cardíaca, o SNA simpático é

ativado. Já durante repouso, sono e situações de tranquilidade física e emocional o SNA parassimpático predomina (GORDAN et al., 2015).

O equilíbrio do SNA pode ser avaliado através da Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC) que é definida pela medida da variação da frequência cardíaca entre os intervalos RR dos batimentos cardíacos num determinado intervalo de tempo (STEINBERG et al., 2017).

O desequilíbrio simpátovagal observado em pacientes portadores de HS reflete em uma baixa Variabilidade da Frequência Cardíaca (HOSHI et al., 2019). A diminuição da VFC é um frequente indicador de comprometimento na saúde, pois é caracterizado por adaptação anormal a esses estímulos fisiológicos e ambientais, ou seja, mecanismos autonômicos insuficientes (LOPES et al., 2013).

O eletrocardiograma é um importante instrumento de análise da VFC. Possibilita uma avaliação fácil, sensível e não invasiva do sistema autonômico cardíaco. A VFC pode ser determinada durante registros eletrocardiográficos de curta duração associados a testes provocativos como manobras respiratórias, testes posturais, exercício isométrico e dinâmico, estimulação carotídea, provas farmacológicas, entre outros. Também pode ser determinada a partir de registros eletrocardiográficos de 24 horas (ex: Holter) com o objetivo de avaliar o indivíduo durante suas atividades diárias habituais (LOPES et al., 2013).

A VFC é analisada principalmente a partir de métodos lineares e podem ser executadas em função de dois parâmetros: domínio de tempo e domínio de frequência. Na análise do domínio de tempo os intervalos entre as ondas R normais adjacentes (intervalos NN) são medidos ao longo do período de registro. As medidas mais comumente utilizadas são: SDNN (Standard Deviation of all normal NN interval) que consiste em um desvio padrão de todos os intervalos RR normais gravados em um intervalo de tempo, SDANN (Standart Deviation of the Average NN Interval) representa o desvio padrão das médias dos intervalos RR normais, a cada 5 minutos e pNN50 (Percent of normal-normal NN intervals whose difference exceeds 50 ms) determina a porcentagem dos intervalos RR adjacentes com diferenças de duração maior que 50ms. Na análise do domínio de frequência utiliza-se registros da intensidade das ondas verificadas e seus componentes são HF (High Frequency) uma variação de 0,15 a 0,4Hz que corresponde à modulação respiratória e é um indicador da

atuação do nervo vago sobre o coração; LF (Low Frequency) uma variação entre 0,04 e 0,15Hz, decorrente da ação conjunta dos componentes parassimpático e simpático sobre o coração, com predominância do simpático; e a relação LF/HF reflete as alterações absolutas e relativas entre os componentes simpático e parassimpático do SNA, caracterizando o balanço simpato-vagal sobre o coração (SHAFFER e GINSBERG, 2017; CYGANKIEWICZ e ZAREBA, 2013).

O estudo prospectivo, internacional e multicêntrico ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction), registrou 1284 pacientes com infarto do miocárdio recente (<28 dias) e quantificou a VFC pelo Holter 24 horas através do parâmetro SDNN. Observou-se que os pacientes com baixa VFC (SDNN < 70 ms) possuíam alto risco de mortalidade cardíaca após infarto do miocárdio. Assim, baixos valores de SDNN mostram que pacientes isquêmicos possuem uma redução da atividade vagal, quase sempre acompanhada de um aumento concomitante da atividade simpática, desequilíbrio autonômico suficiente para facilitar o risco de morte por causas cardíacas (LA ROVERE et al., 1998).

Hillebrand et.al em sua meta-análise observou que indivíduos sem doenças cardíacas conhecidas e com baixa VFC também possuíam risco de eventos cardiovasculares fatais ou não fatais (aproximadamente 40%) em comparação com indivíduos com alta VFC. Sugeriu-se assim, que a análise da VFC poderia ser útil na identificação de risco cardíaco em indivíduos sem comorbidades cardiovasculares prévias (HILLEBRAND et a., 2013).

No estudo utilizando ratos, Carnevali et al. observou que uma baixa VFC acarretavam em um maior número de batimentos ectópicos ventriculares após estimulação farmacológica β -adrenérgica com isoproterenol (0,02 mg / kg). Após a administração de isoproterenol, um modelo com baixa VFC em repouso desenvolveu taquicardia ventricular sustentada que o levou à morte. Os resultados obtidos por ele mostram a utilidade potencial da medição da VFC na predição de arritmias ventriculares, particularmente durante condições de forte ativação simpática, em populações sem doença cardíaca conhecida (CARNEVALI et al., 2019).

Hoshi et al. analisou um grupo de 44 funcionários públicos diagnosticados com HS, com idades entre 35 a 74 anos, de 6 instituições de 6 cidades brasileiras diferentes. Avaliou-se a VFC nesses indivíduos nas posições supina e ortostática. Foi constatado uma maior atuação do sistema simpático em detrimento do parassimpático (HOSHI et al., 2019).

Kalra et al. em seu estudo de caso-controle com 58 mulheres entre 18 e 50 anos diagnosticadas com HS observou um aumento da relação LF/HF nessas pacientes sugerindo uma maior atuação simpática sobre o coração (KALRA et al., 2016).

Estudos semelhantes realizados por Galetta et al. avaliou 42 pacientes, sendo 29 mulheres e 13 homens, com idade média de 54 anos. Os indivíduos com HS apresentaram os parâmetros SDNN, SDANN e pNN50 menor que o grupo controle, sugerindo diminuição da VFC. O desequilíbrio simpátovagal encontrado nesses pacientes foi considerado marcador de instabilidade elétrica cardíaca e fator de risco para arritmias ventriculares (GALETTA et al., 2006).

Outra ferramenta capaz de avaliar a modulação autonômica cardíaca é o intervalo QT que representa a duração do início da despolarização ventricular à completa repolarização dentro do ciclo cardíaco. A modulação autonômica da frequência cardíaca pode estar alterada no paciente com HS, o que pode levar à heterogeneidade do tempo de recuperação ventricular, resultando em variabilidade do intervalo QT. Galetta et. al identificou desregulação autonômica cardíaca e anormalidades da repolarização ventricular, que resultaram na duração do QT mediante a baixa da VFC (GALETTA et al., 2006). Corroborando este estudo, Karla et al também observou um aumento do índice de variabilidade do QT, demonstrando a predominância da atividade simpática em pacientes com HS (KALRA et al., 2016). Dessa forma, conclui-se que o HS pode alterar a modulação autonômica da frequência cardíaca e também causar inhomogeneidade do ventrículo, detectado pela duração do QT, ambos predisponentes para arritmias ventriculares (GALETTA et al., 2006).

Por fim, a maioria dos indivíduos com HS é assintomático, necessitando-se assim, de diagnóstico laboratorial pela mensuração sérica do TSH e T4 livre (LEFREVE, 2015). Além disso, não há consenso a respeito do rastreio desses pacientes, dificultando ainda mais o diagnóstico dos indivíduos sem sintomas (LEFREVE, 2015; LADENSON et al., 2000; SGARBI et.al, 2013). Estudos mostram que pacientes com HS possuem um desequilíbrio no SNA cardíaco revelando aumento da atividade simpática e diminuição da atividade parassimpática/vagal, resultando em baixa VFC, frequente indicador de comprometimento na saúde (HOSHI et al., 2019; KALRA et al., 2016; GALETTA et al., 2006). Estudos mostram que a diminuição da VFC está relacionado com alto risco de eventos cardiovasculares fatais

em portadores de doenças cardiovasculares prévias ou em indivíduos sem comorbidades cardíacas (HILLEBRAND et al., 2013; LA ROVERE et al., 1998). Assim, pacientes com disfunção autonômica possuem instabilidade elétrica cardíaca e fator de risco para arritmias ventriculares (GALETTA et al., 2006). A VFC pode ser avaliada através do eletrocardiograma convencional (ECG), possibilitando análise fácil, sensível e não invasiva do sistema autonômico cardíaco. O Holter 24 horas, um tipo de ECG, é capaz de avaliar o SNA do indivíduo durante suas atividades diárias habituais (STEINBERG et al., 2017; LOPES et al., 2013).

Entretanto, há poucos estudos na literatura internacional acerca da VFC e da duração do intervalo QT em pacientes com Hipotireoidismo Subclínico quando comparados às outras disfunções tireoidianas, além de apenas um trabalho a respeito na literatura nacional. Portanto, faz-se necessário o presente estudo para identificação de indivíduos com HS, análise do SNA cardíaco e detecção precoce de possíveis eventos arrítmicos.

4. MÉTODO

Foi realizado um estudo observacional qualitativo envolvendo pacientes com Hipotireoidismo Subclínico (HS) diagnosticados na Atenção Básica em Saúde da Região Norte do Distrito Federal (Brasil).

Os critérios de inclusão utilizados foram pacientes com HS e cujo exame laboratorial demonstrou níveis de TSH sérico entre 4,5 e 10 mU/L ou limite superior do valor de referência do laboratório e níveis normais de T4 livre, de ambos os sexos e de idade entre 18 e 65 anos.

Os pacientes recrutados da Atenção Básica em Saúde assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para participação na pesquisa bem como a autorizaram a utilização de dados clínicos coletados em prontuários eletrônicos.

Posteriormente, foram excluídos da pesquisa aqueles gestantes ou amamentando, com diabetes mellitus, índice de massa corporal (IMC) > 40 kg/m², em uso de reposição hormonal tireoidiana, betabloqueadores, amiodarona, lítio, bloqueadores de canal de cálcio (verapamil e diltiazem), inibidores da monoamina oxidase (IMAO). Pacientes com comorbidades pulmonares e cardíacas também foram excluídos do estudo.

Após satisfazerem os critérios supracitados, os participantes foram orientados pelos pesquisadores a comparecerem à clínica colaboradora para serem submetidos à realização do exame eletrocardiograma da marca Micromed Wincardio de 12 derivações para avaliação de possíveis alterações cardíacas previamente desconhecidas.

Em seguida, realizaram avaliação eletrocardiográfica domiciliar por 24 horas, com registros em 12 canais, através do gravador Holter DMS 300-12. Os registros foram interpretados com a utilização do programa Sistema Análise de Holter Digital Premier XII/Suprema 12/CardioScan.

O laudo cardiológico ficou a cargo da clínica Centrocard - Centro de Avaliação Cardiológico SS que, em conjunto com as pesquisadoras, foram discutidos os resultados.

Os parâmetros de inicial interesse para avaliação foram SDNN (Standard Deviation of all normal NN interval), SDANN (Standart Deviation of the Average NN Interval), pNN50 (Percent of normal-normal NN intervals whose difference exceeds 50 ms) e a duração do intervalo QT em milissegundos.

Ademais, os critérios de risco para eventos cardiovasculares previamente estabelecidos pela pesquisa foram: SDNN < 70 ms, SDANN < 70 ms, pNN50 < 1,5%, duração do intervalo QT > 490 ms e a duração do intervalo QT > 80 ms.

Os dados foram tabulados em planilha Excel e analisados qualitativamente pelas pesquisadoras.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Características Clínicas

Foram encaminhadas 3 pacientes da Atenção Básica em Saúde do Distrito Federal, para participação no presente estudo, de acordo com os critérios de inclusão e exclusão pré-estabelecidos. Utilizou-se um questionário para avaliar as características clínicas dos pacientes, abrangendo dados como sexo, idade, altura, peso, IMC e comorbidades. Além disso, os valores séricos de TSH e T4L também foram tabulados. Os dados obtidos estão resumidos na **Tabela 1**.

Ademais, foi questionado aos participantes acerca dos principais sinais e sintomas presentes no HS, descritos por Canaris *et al.* em sua pesquisa Estudo de Prevalência de

Doenças da Tireóide do Colorado, sendo eles pele seca, falta de memória, pensamento lento, fraqueza muscular, câibras musculares, intolerância ao frio, olhos inchados, constipação e rouquidão. Todos os sintomas foram negados pelos pacientes estando, por tanto, assintomáticos.

Tabela 1: Características clínicas e hormonais dos pacientes com HS

Características	Paciente 01	Paciente 02	Paciente 03
Sexo	F	F	F
Idade (anos)	56	53	51
Peso (kg)	65	86	80
Altura (m)	1,49	1,60	1,70
IMC (kg/m ²)	29,28	33,59	27,68
TSH (UI/mL)	5,71	6,27	4,69
T4L (ng/dl)	1,01	1,03	0,96
Comorbidades	HAS	AUSÊNCIA	HAS

F: feminino; IMC: índice de massa corporal, TSH: hormônio estimulador da tireóide, T4L: tiroxina livre, HAS: hipertensão arterial sistêmica.

Foram encontrados como características clínicas e perfil tireoidiano os seguintes dados: 100% da amostra foi do sexo feminino, com idade variando entre 51 a 56 anos; IMC médio de 30,1 kg/m²; TSH médio de 5,5 (UI/mL), T4L médio de 1,0 (ng/dl). Duas pacientes são portadoras da comorbidade Hipertensão Arterial Sistêmica Grau 1 em uso de apenas um anti-hipertensivo, de acordo com as Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial de 2020 (BARROSO, 2021). Hoshi et. al, também identificou perfil clínico semelhante ao da atual pesquisa, com amostra de 59,1% do sexo feminino, idade média de 55 anos, IMC médio de 29,6, TSH médio de 4,8 e T4L de 1,1, identificando-se um perfil epidemiológico dos pacientes mais propícios a desenvolver HS.

5.2 Resultados VFC e duração do intervalo QT

Em relação aos parâmetros utilizados para avaliar a VFC e a duração do intervalo QT corrigido, foram identificados os seguintes resultados (**Tabela 2**):

Tabela 2: Parâmetros avaliados na VFC

Parâmetros	Paciente 01	Paciente 02	Paciente 03
SDNN (ms)	183	200	109
SDANN (ms)	179	194	93
pNN50 (%)	12	15	38
rMSSD (ms)	40	40	66
QTc (ms)	448	554	534

SDNN: Standard Deviation of all normal NN interval; SDANN: Standart Deviation of the Average NN Interval; pNN50: Percent of normal-normal NN intervals whose difference exceeds 50 ms; QTc: duração intervalo QT corrigido em milissegundos.

A duração do QT corrigida para a frequência cardíaca (QTc) emergiu como um importante preditor de morte cardíaca. De acordo com os dados analisados, observamos que $\frac{2}{3}$ das pacientes apresentaram aumento da duração do intervalo QTc (VR: > 490 ms), com valores de 554 ms na paciente 2 e 534 ms na paciente 3. Bakiner et al. demonstrou que intervalos QTcmin e QTcmax médios de seu grupo de estudo foram significativamente maiores do que os do grupo controle ($p = 0,001$, $p = 0,000$, respectivamente). Estes achados também corroboram com os descritos por Kalra et al. e Galetta et al.

Os demais parâmetros acerca da VFC não apresentaram alterações de acordo com os critérios de risco para eventos cardiovasculares estabelecidos na metodologia do estudo. Estes achados confrontam os encontrados na literatura, em que há diminuição do SDNN, SDANN e pNN50%, como relatados por Hoshi. et. al. e Galetta. et. al. Portanto, não foi

possível correlacionar a presença de HS com alterações do SNA através dos parâmetros da Variabilidade da Frequência Cardíaca identificados nestes outros estudos.

No entanto, foi possível identificar outros achados significativos na avaliação cardiológica, descritos a seguir:

Paciente 1: Períodos de Bloqueio Atrioventricular de 1º grau, com intervalo PR de até 0,24 segundos (VR: 0,12 a 0,20), durante o período do sono, associado a frequentes pausas sinusais com até 4,2 segundos de duração, determinando assim uma FC mínima de 26 bpm.

Paciente 2: Períodos de infradesnivelamento do intervalo ST (-1,5 MM), nas derivações de V4 e V6, durante a taquicardia sinusal.

Paciente 3: Bloqueio de ramo esquerdo intermitente com alteração de repolarização ventricular (ARV).

Observou-se ainda que apresentando clínica assintomática, as participantes obtiveram disfunções cardíacas consideráveis, com riscos de eventos cardiovasculares relevantes. Cita-se pausas sinusais maiores do que 4,0 segundos de duração, sugerindo apneia obstrutiva do sono, períodos de infradesnivelamento do intervalo ST (-1,5 MM), indicando isquemia silenciosa e bloqueio de ramo esquerdo intermitente, não podendo excluir Doença de Chagas. Assim, não é possível afirmar que as alterações encontradas estão correlacionadas ao HS ou com outras possíveis doenças prévias desconhecidas pelas pacientes da pesquisa.

Como limitações do estudo, incluímos as conjunturas relacionadas à pandemia da COVID-19. A pesquisa encontrou dificuldades na sua execução, em razão do fechamento prolongado da clínica responsável pela realização do exame Holter-24 horas e, também, pelo resguardo e segurança dos pacientes e da equipe de pesquisa.

O HS é uma disfunção tireoidiana comum na população geral, porém muitas vezes subdiagnosticado devido ao quadro clínico inespecífico ou assintomático (PEETERS, 2017; LEFREVE, 2015; LADENSON et al., 2000; SGARBI et.al, 2013), como observado na amostra clínica da atual pesquisa. Assim, foram encontradas dificuldades para diagnóstico e

recrutamento desses indivíduos e, conseqüentemente, uma amostra significativa para a pesquisa. Portanto, é necessário prolongar o tempo deste estudo, visando maior amostragem.

Esta pesquisa se faz necessária e se diferencia, por atualmente existirem poucos estudos nacionais e internacionais que abordam essa temática. A literatura mais recente acerca do tema é da pesquisa brasileira realizada por Hoshi e colaboradores, em julho de 2020, que objetivou analisar os efeitos da presença conjunta de HS e Diabetes Mellitus sobre o Sistema Nervoso Autônomo Cardíaco, utilizando a base de dados do "Brazilian Longitudinal Study of Adult Health" (HOSHI et al., 2020). Os principais estudos a respeito do tema enfatizam a necessidade do diagnóstico de HS e avaliação da função cardíaca destes pacientes devido ao risco de eventos cardíacos intrínsecos à disfunção autonômica. Logo, é de interesse dos pesquisadores dar continuidade ao projeto, objetivando maior amostra, a fim de minimizar possíveis variáveis confundidoras, e advertir a comunidade científica quanto à importância do diagnóstico precoce e acompanhamento clínico desses indivíduos, considerando que as doenças cardiovasculares são a maior causa de mortalidade no mundo.

5.3 Observação do Estudo

Os pacientes foram notificados via telefone e tiveram acesso ao laudo dos exames. Aqueles que apresentaram alterações significativas e com risco à saúde, foram orientadas pelas pesquisadoras a retornar a Atenção Básica para melhor investigação, juntamente ao médico assistente.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O estudo não conseguiu alcançar os resultados desejados, devido a amostra pouco expressiva. No entanto, observou-se que embora assintomáticas, as participantes apresentaram disfunções cardiológicas consideráveis, não sendo possível concluir que as alterações encontradas estão relacionadas ao HS e/ou outras doenças prévias desconhecidas. Portanto, são necessários mais estudos nacionais e internacionais que abordem essa temática e enfatizem a necessidade da avaliação da função cardíaca desses pacientes.

REFERÊNCIAS

1. BARROSO, Weimar Kunz Sebba et al. Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial–2020. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 116, p. 516-658, 2021.
2. Bakiner, O.; Ertorer, M.E.; Haydardedeoglu, F. E.; Bozkirli, E. et al. Subclinical hypothyroidism is characterized by increased QT interval dispersion among women. **Med Princ Pract**. 2008;17(5):390-4. doi: 10.1159/000141503. Epub 2008 Aug 6. PMID: 18685279.
3. CANARIS, G. J.; MANOWITZ, N. R.; MAYOR, G.; RIDGWAY, E. C. The Colorado thyroid disease prevalence study. **Arch Intern Med**, 160, n. 4, p. 526-534, Feb 2000.
4. CARNEVALI, L.; STATELLO, R.; SGOIFO, A. Resting Heart Rate Variability Predicts Vulnerability to Pharmacologically-Induced Ventricular Arrhythmias in Male Rats. **J Clin Med**, 8, n. 5, May 2019.
5. CYGANKIEWICZ, I.; ZAREBA, W. Heart rate variability. **Handbook of Clinical Neurology**, 379–393. doi:10.1016/b978-0-444-53491-0.00031-6, 2013
6. DAVIS, J. D.; KOVAR, A. J. The Cardiovascular Effects of Subclinical Thyroid Dysfunction. **J Cardiothorac Vasc Anesth**, 34, n. 1, p. 35-38, Jan 2020.
7. GALETTA, F.; FRANZONI, F.; FALLAHI, P.; ROSSI, M. *et al.* Heart rate variability and QT dispersion in patients with subclinical hypothyroidism. **Biomed Pharmacother**, 60, n. 8, p. 425-430, Sep 2006.
8. GORDAN, R.; GWATHMEY, J. K.; XIE, L. H. Autonomic and endocrine control of cardiovascular function. **World J Cardiol**, 7, n. 4, p. 204-214, Apr 2015.
9. HALL, John Edward; GUYTON, Arthur C. **Guyton & Hall tratado de fisiologia médica**. 13. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2017.
10. HILLEBRAND, S.; GAST, K. B.; DE MUTSERT, R.; SWENNE, C. A. *et al.* Heart rate variability and first cardiovascular event in populations without known cardiovascular disease: meta-analysis and dose-response meta-regression. **Europace**, 15, n. 5, p. 742-749, May 2013.
11. HOSHI, R. A.; ANDRE, O, R. V.; SANTOS, I. S.; DANTAS, E. M. *et al.* Linear and nonlinear analyses of heart rate variability following orthostatism in subclinical hypothyroidism. **Medicine (Baltimore)**, 98, n. 4, p. e 14140, Jan 2019.

12. HOSHI, R. A.; SANTOS, I. S.; DANTAS, E.M; ANDREAO, R.V. *et al.* Diabetes and subclinical hypothyroidism on heart rate variability. **Eur J Clin Invest.** 2020 Dec;50(12):e13349. doi: 10.1111/eci.13349. Epub 2020 Jul 31. PMID: 32654127.
13. KALRA, P.; YERAGANI, V. K.; PRASANNA KUMAR, K. M. Cardiac autonomic function and vascular profile in subclinical hypothyroidism: Increased beat-to-beat QT variability. **Indian J Endocrinol Metab**, 20, n. 5, p. 605-611, 2016 Sep-Oct 2016.
14. LA ROVERE, M. T.; BIGGER, J. T.; MARCUS, F. I.; MORTARA, A. *et al.* Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. **Lancet**, 351, n. 9101, p. 478-484, Feb 1998.
15. LADENSON, P. W.; SINGER, P. A.; AIN, K. B.; BAGCHI, N. *et al.* American Thyroid Association guidelines for detection of thyroid dysfunction. **Arch Intern Med**, 160, n. 11, p. 1573-1575, Jun 2000.
16. LEFEVRE, M. L.; FORCE, U. S. P. S. T. Screening for thyroid dysfunction: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. **Ann Intern Med**, 162, n. 9, p. 641-650, May 2015.
17. LOPES, P. F. F. *et al.* Aplicabilidade Clínica da Variabilidade da Frequência Cardíaca. **Rev Neurocienc** 21, n.4, p. 600-603, 2013.
18. PEETERS, R, P. Subclinical Hypothyroidism. **New England Journal of Medicine.** Volume 376 - Issue 26 p. 2556- 2565, 2017.
19. SAHIN, I.; TURAN, N.; KOSAR, F.; TASKAPAN, C. *et al.* Evaluation of autonomic activity in patients with subclinical hypothyroidism. **J Endocrinol Invest**, 28, n. 3, p. 209-213, Mar 2005.
20. SGARBI, J. A. *et al.* . Consenso brasileiro para a abordagem clínica e tratamento do hipotireoidismo subclínico em adultos: recomendações do Departamento de Tireoide da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. **Arq Bras Endocrinol Metab**, São Paulo , v. 57, n. 3, p. 166-183, Apr. 2013
21. SHAFFER, F.; GINSBERG, J. P. An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms. **Front Public Health**, 5, p. 258, 2017.
22. STEINBERG, J. S.; VARMA, N.; CYGANKIEWICZ, I.; AZIZ, P. *et al.* 2017 ISHNE-HRS expert consensus statement on ambulatory ECG and external cardiac monitoring/telemetry. **Ann Noninvasive Electrocardiol**, 22, n. 3, 05 2017.

