

# DOENÇA CARDIOVASCULAR PODERÁ SER CAUSADA POR PATOLOGIA DA TIROIDE?

## CAN CARDIOVASCULAR DISEASE BE CAUSED BY THYROID PATHOLOGY?

Tatiana Bento<sup>1,3</sup>, Mariana Santos Miranda<sup>1,3</sup>, Raquel Landeiro<sup>2,3</sup>

1 – Interna de Formação Específica em Medicina Geral e Familiar; 2 – Especialista em MGF; 3 – USF Vale do Sorraia

Contactos da 1ª autora:

USF Vale do Sorraia, Estrada da Lamarosa N° 11 Santo Antonino 2100-042 Coruche.

E-mail: [tatiana.bento@arsvt.min-saude.pt](mailto:tatiana.bento@arsvt.min-saude.pt)

<https://doi.org/10.58043/rphrc.104>

### Resumo

**Introdução:** Patologia da tiroide e doença cardiovascular (DCV) são ambas muito prevalentes na população em geral. Alguns estudos demonstram associação entre disfunção tiroideia e DCV. Tendo em conta que a DCV pode aumentar o risco de eventos e mortalidade, é importante conhecer fatores de risco modificáveis e atuar nestes.

**Objetivo:** Com este trabalho pretende verificar-se se patologia tiroideia se associa a DCV na população adulta.

**Material e Métodos:** Revisão baseada na evidência de revisões sistemáticas (RS), metanálises (MA) e ensaios clínicos randomizados (RCT), nas línguas portuguesa e inglesa, publicados nos últimos 10 anos, na base de dados PubMed, utilizando os termos MeSH “cardiovascular diseases” e “thyroid diseases”. Para avaliação do nível de evidência e atribuição de força de recomendação foi utilizada a escala Strenght of Recommendation Taxonomy (SORT) da American Family Physician.

**Resultados:** Foram encontrados 99 artigos, dos quais foram excluídos 73 após leitura do título, 12 após leitura do abstract e 4 após leitura integral, tendo sido selecionados 10 para análise (4 MA, 2 RS e 4 MA+RS). Segundo Smedegaard et al., hipertiroidismo subclínico pode causar fibrilhação auricular (FA) e insuficiência cardíaca (IC), Ding e Gong et al. mencionaram associação a síndrome metabólico (aumento do risco de obesidade, hipertensão, nível de triglicéridos, colesterol total e de lipoproteína de baixa densidade e baixo nível de lipoproteína de alta densidade), e Srisawat associação entre hipertiroidismo e tromboembolismo venoso. Huang referiu que hipotiroidismo subclínico se associa a FA, e Collet mencionou associação com doença coronária independente da presença de anticorpos. Floriani et al. referiu que hipotiroidismo subclínico com TSH ≥ 10 mIU/L e hipertiroidismo subclínico com TSH < 0,1 mIU/L aumentam o risco de mortalidade, pelo que devem ser tratados. Kostopoulos et al. referiu associação entre carcinoma diferenciado da tiroide e maior risco de desenvolver FA.

**Conclusão:** A maioria dos estudos mostra associação entre patologia tiroideia e DCV, nomeadamente FA, outras arritmias e IC, aumento do risco CV e da mortalidade. Pelo que alguns estudos referem importância de rastrear e tratar disfunção, mesmo que subclínica. Contudo esta associação permanece controversa, sendo importante realizar mais estudos e mais robustos.

### Abstract

**Introduction:** Thyroid pathology and cardiovascular disease (CVD) are very prevalent in the general population. Some studies demonstrate an association between thyroid dysfunction and CVD. Taking into account that CVD can increase the risk of events and mortality, it's important to know modifiable risk factors and act on them.

**Objective:** The aim of this study is to verify whether thyroid pathology is associated with CVD in the adult population.

**Material and Methods:** Evidence-based review of systematic reviews (SR), meta-analyses (MA) and randomized clinical trials (RCT), in Portuguese and English, published in the last 10 years, in the PubMed database using the MeSH terms “cardiovascular diseases” and “thyroid diseases”. The Strength of Recommendation Taxonomy (SORT) Scale from the American Family Physician was used to assess the level of evidence and recommendation strength.

**Results:** 99 articles were found of which 73 were excluded after reading the title, 12 after reading the abstract and 4 after reading the full article, being selected 10 for analysis (4 MA, 2 RS e 4 MA+RS). According to Smedegaard et al., subclinical hyperthyroidism can cause atrial fibrillation (AF) and heart failure (HF), Ding and Gong et al. mentioned an association with metabolic syndrome (increased risk of obesity, hypertension, high level of triglycerides and total and low-density cholesterol, low level of high-density lipoprotein), and Srisawat referred association between hyperthyroidism and venous thromboembolism. Huang mentioned that subclinical hypothyroidism is associated with AF, and Collet stated an association with coronary disease regardless the presence of antibodies. Floriani et al. reported that subclinical hypothyroidism with TSH ≥ 10 mIU/L and subclinical hyperthyroidism with TSH < 0,1 mIU/L increase the risk of mortality so should be treated. Kostopoulos et al. mentioned an association between differentiated thyroid carcinoma and a higher risk of developing AF.

**Conclusion:** Most studies show an association between thyroid pathology and CVD, as AF and other arrhythmias, HF, increased CV risk and mortality. Therefore, some studies refer to the importance of tracking and treating dysfunction, even if it is subclinical. However, this association remains controversial and it's important to carry out more studies and more robust ones.

### Palavras-chave:

doença cardiovascular, patologia da tiroide, hipotiroidismo, hipertiroidismo.

### Keywords:

cardiovascular disease, thyroid pathology, hypothyroidism, hyperthyroidism.



## Introdução

Patologia da tiroide e doença cardiovascular (DCV) são ambas muito prevalentes na população em geral. Estima-se que em Portugal cerca de 7,4% da população tenha patologia da tiroide, podendo a disfunção tiroideia não diagnosticada atingir os 5%. O hipotiroidismo é a doença da tiroide mais frequentemente encontrada, tendo uma prevalência de 4,9%.<sup>1</sup>

A disfunção subclínica da tiroide define-se por alteração do valor da *thyroid-stimulating hormone* (TSH) com valor normal de tiroxina livre (T4l) em doentes assintomáticos, e parece associar-se a alterações dinâmicas cardíacas. Hipotiroidismo subclínico apresenta TSH aumentada e T4l normal, por sua vez hipertiroidismo subclínico define-se por TSH diminuída e T4l normal.<sup>1</sup>

A associação entre patologia da tiroide e DCV tem sido discutida, referindo-se que hipotiroidismo e hipertiroidismo podem causar alterações do ritmo e contractilidade cardíacos, da resistência vascular e da pressão arterial, e que patologia da tiroide poderá causar síndrome metabólico e fibrilhação auricular (FA).<sup>2</sup> No entanto, o hipertiroidismo como fator de risco independente para eventos permanece controverso.<sup>3</sup>

A FA é uma doença muito frequente que pode associar-se a insuficiência cardíaca (IC), acidente vascular cerebral (AVC) e mortalidade.

Tendo em conta que várias patologias cardiovasculares

aumentam o risco de eventos cardiovasculares e a mortalidade<sup>4</sup>, conhecer os fatores de risco modificáveis pode revelar oportunidades para a prevenção.

## Objetivo

Com este trabalho pretende-se verificar se patologia tiroideia se associa a DCV na população adulta (idade  $\geq 18$  anos).

## Material e Métodos

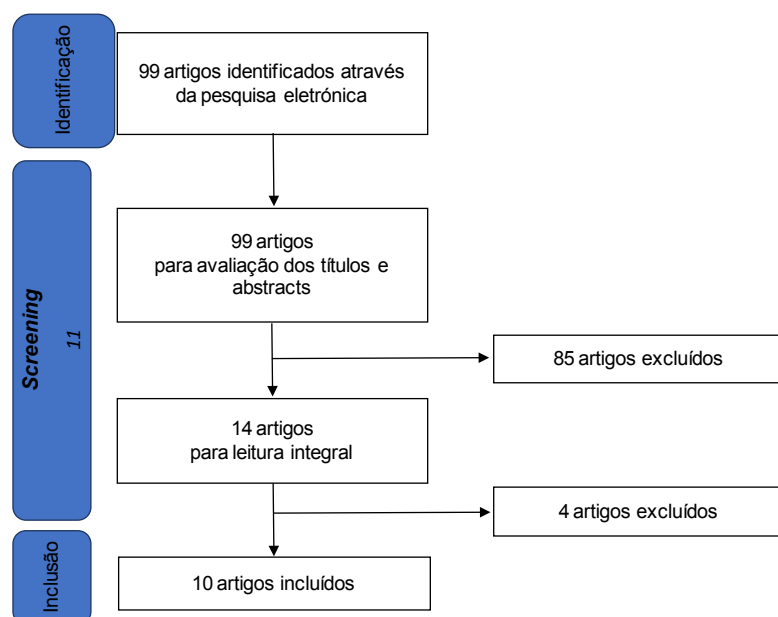
Foi realizada uma revisão baseada na evidência, efetuando-se uma pesquisa bibliográfica de revisões sistemáticas (RS), metanálises (MA) e ensaios clínicos randomizados (RCT), nas línguas portuguesa e inglesa, publicados entre 1 de Janeiro de 2013 e 1 de Janeiro de 2023, na base de dados PubMed, utilizando os termos MeSH “cardiovascular diseases” e “thyroid diseases”.

Foram selecionados artigos de acordo com a pergunta de investigação, efetuada usando o acrónimo PICO:

- População: homens e mulheres com idade  $\geq 18$  anos
- Intervenção: presença de patologia da tiroide
- Comparador: ausência de patologia da tiroide
- Outcome: doença cardiovascular.

Foram excluídos os artigos que incluíam grávidas e aqueles que não cumpriam os critérios de inclusão definidos (Figura 1).

Para avaliação do nível de evidência e atribuição de força



**Figura 1** - Diagrama de etapas no processo de seleção dos artigos

de recomendação dos artigos científicos foi utilizada a escala *Strenght of Recommendation Taxonomy* (SORT) da *American Family Physician*.

### Resultados

Da pesquisa de artigos científicos realizada obteve-se 99 artigos, dos quais foram excluídos 85 após leitura do título e abstract, e 4 excluídos após leitura integral, tendo sido incluídos 10 artigos na revisão: 4 MA, 2 RS e 4 MA+RS.

A tabela seguinte resume as principais características dos artigos selecionados.

Ning et al.<sup>6</sup> mencionou, em 2017, numa metanálise com 1.898.314 participantes, haver associação entre hipotireoidismo e enfarte agudo do miocárdio (RR: 1,15; IC 95% 1,05-1,25), doença coronária isquémica (RR:

1,13; IC 95% 1,01-1,26), mortalidade cardiovascular (RR: 1,96; IC 95% 1,38-2,80) e mortalidade por todas as causas (RR: 1,25; IC 95% 1,13-1,39). No seguimento desta metanálise, em 2018, Floriani et al.<sup>7</sup> acrescentou que hipotireoidismo subclínico com TSH  $\geq 10$ mlU/L e hipertireoidismo subclínico com TSH  $< 0,1$ mlU/L aumentam o risco de mortalidade por doença coronária (HR 1,58 para TSH  $\geq 10$  mIU/L, IC 95% 1,10-2,27), pelo que quando estes valores estão presentes deve ser iniciada terapêutica. Mencionou também que a maioria das *guidelines* recomenda realizar rastreio da função tiroideia em doentes com risco de hipotireoidismo, nomeadamente idade superior a 60 anos, história de doença coronária ou insuficiência cardíaca. Previamente, em 2014, Collet et al.<sup>5</sup> mencionou, numa revisão sistemática, haver associação entre hipotireoidismo

Referência	Tipo de Estudo	Nacionalidade da População e Metodologia
Collet et al. (2014) <sup>5</sup>	RS	10 artigos (4 EC, 6 ECP), n=71.668
Ning et al. (2017) <sup>6</sup>	MA	55 artigos (EC), n=1.898.314
Floriani et al. (2018) <sup>7</sup>	RS+MA	18 artigos (ECP), n=73.00
Gong et al. (2019) <sup>8</sup>	MA	29 artigos (ECC), n=5117
Srisawat et al. (2019) <sup>9</sup>	RS+MA	5 artigos (ECR), n=237.667
Smedegaard et al. (2020) <sup>10</sup>	RS	33 artigos (4 ECC, 25 EC, 4 ECS), n=1.296.831
Sohn et al. (2020) <sup>3</sup>	RS+MA	37 artigos (EC), n=1.626.005
Ding et al. (2021) <sup>11</sup>	MA	18 artigos (14 ECS, 3 ECC, 1 EC), n=79.727
Kostopoulos et al. (2021) <sup>12</sup>	MA	6 artigos (estudos observacionais), n=387.524
Huang et al. (2022) <sup>4</sup>	RS+MA	13 artigos, n=649.293

**Legenda:** MA – metanálise; RS – revisão sistemática; EC – estudo de coorte; ECP – estudo de coorte prospetivo; ECR – estudo de coorte retrospectivo; ECC – estudo de caso-controlo; ECS – estudo cross-sectional.



subclínico e doença coronária e que esta não depende da presença de anticorpos anti-TPO [HR 1,16 (IC 95% 0,87-1,56) vs HR 1,26 (IC 95% 1,02-1,56), valor  $p=0,65$ ], concluindo que os marcadores de autoimunidade da tiroide não acrescentam informação de prognóstico na doença coronária. Em 2019, Gong et al.,<sup>8</sup> reforçou estes factos mencionando associação entre hipotiroidismo subclínico e aterosclerose (valor  $p<0.001$ ), o que poderá dever-se ao facto de o aumento da TSH levar a disfunção endotelial, hipertensão arterial e dislipidemia. No entanto ainda não é conhecido o impacto do tratamento com levotiroxina nestes mecanismos e patologias. No mesmo ano, Srisawat et al.<sup>9</sup> referiu ainda existir associação entre hipertiroidismo e tromboembolismo venoso [RR: 1,332 (IC 95% 1,275-1,391)]. Em 2020, Sohn et al.,<sup>3</sup> reforçou a existência de associação entre hipertiroidismo com doença cardíaca isquémica [RR: 1,11 (IC 95% 1,03-1,19)], acidente vascular cerebral [RR: 1,35 (IC 95% 1,03-1,75)] e mortalidade cardiovascular [RR: 1,20 (IC 95% 1,00-1,46)]. Smedegaard et al.,<sup>10</sup> numa revisão sistemática em 2020, referiu ainda que hipertiroidismo subclínico pode causar fibrilhação auricular [HR: 1,52 (1,11-2,08)] e insuficiência cardíaca [HR: 2,07 (1,30-3,29)], e contrapôs referindo que não se associa a enfarte agudo do miocárdio ou aumento da mortalidade cardiovascular. Em 2021, Ding et al.,<sup>11</sup> mencionou associação entre hipertiroidismo subclínico e síndrome metabólica, através do aumento do risco de obesidade e hipertensão arterial, aumento dos níveis de triglicéridos, colesterol total e lipoproteína de baixa densidade (LDL) e baixo nível de lipoproteína de alta densidade (HDL) [(OR = 1,28, IC 95% 1,18-1,40)]. Huang et al.,<sup>4</sup> em 2022, reforçou existir associação entre hipotiroidismo subclínico (RR: 1,23; IC 95% 1,05-1,44), hipertiroidismo subclínico (RR 1,70; IC 95% 1,11-2,62) e hipotiroidismo clínico (RR 2,35; IC 95% 1,07-5,16) com fibrilhação auricular (valor  $p=0,0391$ ). No único estudo que menciona neoplasia da tiroide, Kostopoulos et al.<sup>12</sup> referiu associação entre carcinoma diferenciado da tiroide, a neoplasia da tiroide mais frequente, e maior risco de desenvolver fibrilhação auricular [RR: 1,54 (IC 95% 1,44-1,65)], mencionando que isto se poderia dever a um estado de hipertiroidismo iatrogénico provocado pela terapêutica de supressão da tirotropina, pelo que é importante nestes doentes rastrear fibrilhação auricular.

## Conclusão

A maioria dos estudos demonstra associação estatisticamente significativa entre patologia tiroideia e doença cardiovascular, nomeadamente fibrilhação auricular, insuficiência cardíaca, doença coronária, aterosclerose, tromboembolismo venoso e, em alguns, aumento do risco cardiovascular e da mortalidade. Os estudos demonstraram que o hipertiroidismo se associa particularmente a doença cardíaca isquémica, acidente vascular isquémico, tromboembolismo venoso e mortalidade cardiovascular. Enquanto o hipotiroidismo é fator de risco para doença cardíaca isquémica, mortalidade cardiovascular e por todas as causas. Alguns estudos referem importância de rastrear disfunção tiroideia, através do doseamento de TSH, em doentes com risco acrescido de hipotiroidismo (idade  $>60$  anos, história de doença coronária ou insuficiência cardíaca) e recomendam tratar disfunção tiroideia (incluindo subclínica). O único estudo que aborda neoplasia da tiroide demonstrou que os doentes com carcinoma diferenciado da tiroide têm maior risco de desenvolver fibrilhação auricular, pelo que é recomendado rastrear FA nestes doentes. Contudo, em todos os artigos é mencionado que é importante serem realizados mais estudos e estudos mais robustos para reforçar estes resultados e apresentarem novas recomendações.

## Bibliografia:

1. Freitas, C. *et al.* Documento de Consenso da Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo (SPEDM) e do Grupo de Estudos da Tiroide (GET) sobre Diagnóstico, Tratamento e Seguimento do Hipotiroidismo Primário no Adulto. *Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo* **14**, 167–179 (2019).
2. Omidi, N., Khorgami, M., Tajrishi, F. Z., Seyedhoseinpour, A. & Pasbakhsh, P. The Role of Thyroid Diseases and their Medications in Cardiovascular Disorders: A Review of the Literature. *Curr Cardiol Rev* **16**, 103–116 (2020).
3. Sohn, S. Y., Lee, E., Lee, M. K. & Lee, J. H. The Association of Overt and Subclinical Hyperthyroidism with the Risk of Cardiovascular Events and Cardiovascular Mortality: Meta-

- Analysis and Systematic Review of Cohort Studies. *Endocrinology and Metabolism* **35**, 786–800 (2020).
4. Huang, M., Yang, S., Ge, G., Zhi, H. & Wang, L. Effects of Thyroid Dysfunction and the Thyroid-Stimulating Hormone Levels on the Risk of Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis from Cohort Studies. *Endocrine Practice* **28**, 822–831 (2022).
  5. Collet, T. H. *et al.* Thyroid antibody status, subclinical hypothyroidism, and the risk of coronary heart disease: An individual participant data analysis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* **99**, 3353–3362 (2014).
  6. Ning, Y. *et al.* What is the association of hypothyroidism with risks of cardiovascular events and mortality? A meta-analysis of 55 cohort studies involving 1,898,314 participants. *BMC Med* **15**, (2017).
  7. Floriani, C., Gencer, B., Collet, T. H. & Rodondi, N. Subclinical thyroid dysfunction and cardiovascular diseases: 2016 update. *European Heart Journal* vol. 39 503–507 Preprint at <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx050> (2018).
  8. Gong, N., Gao, C., Chen, X., Fang, Y. & Tian, L. Endothelial Function in Patients with Subclinical Hypothyroidism: A Meta-Analysis. *Hormone and Metabolic Research* vol. 51 691–702 Preprint at <https://doi.org/10.1055/a-1018-9564> (2019).
  9. Srisawat, S., Sitasuwan, T. & Ungprasert, P. Increased risk of venous thromboembolism among patients with hyperthyroidism: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Eur J Intern Med* **67**, 65–69 (2019).
  10. Med, D. *et al.* Systematic Review Subclinical hyperthyroidism and the risk of Subclinical hyperthyroidism and the risk of developing cardiovascular disease—a developing cardiovascular disease—a systematic review systematic review. *J* vol. 67 [https://ugeskriftet.dk/files/a12190701\\_supplementary.pdf](https://ugeskriftet.dk/files/a12190701_supplementary.pdf) (2020).
  11. Ding, X. *et al.* The association between subclinical hypothyroidism and metabolic syndrome: an update meta-analysis of observational studies.
  12. Kostopoulos, G. *et al.* Incident atrial fibrillation in patients with differentiated thyroid cancer: a meta-analysis. *Endocr Relat Cancer* **28**, 325–335 (2021).