

INTOLERÂNCIA AO ESFORÇO NO HIPOTIREOIDISMO SUBCLÍNICO: IMPLICAÇÕES PARA A PRESCRIÇÃO DE EXERCÍCIOS FÍSICOS

EMERSON FILIPINO COELHO^{1,2}; FRANCISCO ZACARON WERNECK^{1,2}; MIRIAM RAQUEL MEIRA MAINENTI^{1,2}; FÁTIMA PALHA OLIVEIRA² e MARIO VAISMAN¹

1- Endocrinologia Clínica, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho; 2-Escola de Educação Física/Laboratório de Fisiologia do Exercício, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil
emersoncoelho@hotmail.com

INTRODUÇÃO

O Hipotireoidismo é uma síndrome caracterizada por manifestações clínicas e bioquímicas decorrentes da deficiência dos hormônios da tireóide. O Hipotireoidismo Subclínico (HS) é uma disfunção mínima da tireóide em que o paciente apresenta elevado nível do hormônio tireoestimulante (TSH) e concentrações normais de triiodotironina (T₃) e tiroxina livre (T₄) (BIONDI & COOPER, 2008). Sua prevalência pode chegar a 20%, dependendo da população e da faixa etária investigada, sendo mais freqüente em mulheres idosas (SURKS et al., 2004). Uma das principais características de pacientes com HS é a intolerância ao esforço (KAHALY, 2000; KAHALY, KAMPMANN & MOHR-KAHALY, 2002). Revisões da literatura demonstram que mesmo alterações mínimas na função da tireóide podem ter conseqüências cardiovasculares relevantes, aumentando o risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares e de mortalidade (OCHS et al., 2008). Os efeitos do HS sobre o sistema cardiovascular estão bem documentados na literatura e a condição de eutireoidismo, alcançada pela reposição de Levotiroxina (L-T₄), consegue reverter, na maioria dos casos, os comprometimentos cardiovasculares observados nestes pacientes (KAHALY, 2000; KLEIN & DANZI, 2007; BIONDI & COOPER, 2008;). Por outro lado, poucos estudos investigaram a resposta ao exercício em pacientes com HS, especialmente em relação à análise da capacidade funcional e os efeitos da reposição hormonal, havendo resultados contraditórios (AREM, et al., 1996; KAHALY, 2000; BRENTA, et al., 2003; CARACCIO, et al., 2005; MAINENTI, et al., 2009).

O presente estudo examina as principais alterações cardiovasculares decorrentes do HS e sua implicação na capacidade funcional destes pacientes, provendo direções para futuras pesquisas. Para tanto, recorreu-se a busca de artigos na base de dados MEDLINE (palavras-chave: Hipotireoidismo Subclínico; Exercício Físico; Capacidade Funcional) e referências de artigos relevantes, livros e resumos, publicados entre Janeiro de 1995 e Junho de 2010.

Ação Fisiológica dos Hormônios Tireoidianos no Sistema Cardiovascular

Para facilitar o entendimento do impacto do hipotireoidismo na capacidade funcional, é necessário entender a ação dos hormônios tireoidianos no sistema cardiovascular. Os hormônios tireoidianos controlam a expressão de certos genes do miocárdio, regulando a disponibilidade de cálcio, que afeta tanto a função sistólica quanto a diastólica. As principais transcrições gênicas reguladas por esses hormônios estão relacionadas às proteínas do retículo sarcoplasmático: ATP-ase Cálcio Ativadora (Ca²⁺-ATP-ase – SERCA2) e Fosfolamban, que são imprescindíveis na regulação do transiente de cálcio na sístole (liberação de cálcio) e na diástole (retomada de cálcio) do miocárdio (MOOLMAN, 2002). O Fosfolamban regula a ação da SERCA2 (inibindo), mecanismo pelo qual os agonistas beta-adrenérgicos exercem uma função inotrópica positiva no coração (KLEIN & DANZI, 2007). Essa fosforização é importante tanto para o acontecimento da diástole quanto para disponibilizar a quantidade de cálcio necessária para sua subsequente liberação na sístole (MOOLMAN, 2002). Os hormônios tireoidianos também agem direta e indiretamente no tônus do músculo liso vascular periférico,

inibindo o mecanismo de agregação plaquetária in vitro. Como decorrência da ação direta desses hormônios, tem-se a vasodilatação capilar, que leva à diminuição da resistência periférica, o aumento do débito cardíaco e a manutenção da pressão arterial média, favorecendo o metabolismo celular e interferindo, conseqüentemente, nas trocas gasosas pulmonares. Na presença do hipotireoidismo, há inversão desses efeitos fisiológicos.

Portanto, os hormônios tireoidianos atuam diretamente sobre o sistema cardiovascular, regulando a contratilidade e relaxamento cardíaco (mecanismo central) assim como o tônus vascular (mecanismo periférico). Uma vez que a capacidade funcional é o reflexo da ação integrada dos sistemas pulmonar, cardiovascular e muscular em resposta ao exercício, qualquer alteração nessa engrenagem acarreta impacto em sua resposta (WASSERMAN et al., 2005).

Disfunções Orgânico-Funcionais em Pacientes com Hipotireoidismo Subclínico e Implicações na Capacidade Funcional

Como visto anteriormente, o fenótipo cardíaco é extremamente sensível às mudanças no nível dos hormônios da tireóide. No HS, ele é resultante de uma ação reduzida dos hormônios tireoidianos tanto no coração quanto na vias vasculares periféricas (KLEIN & DANZI, 2007). Neste caso, os níveis alterados de T₃ e T₄ promovem disfunções em diversos parâmetros fisiológicos, conforme observado na Tabela 1.

Tabela 1: Disfunções presentes em pacientes com Hipotireoidismo Subclínico

Alterações	Disfunções Orgânico-Funcionais
Cardiovasculares e Hemodinâmicas	↓ Contratilidade Cardíaca (Disfunção Sistólica Ventricular Esquerda) ↓ Frequência Cardíaca ↓ Débito Cardíaco ↑ Resistência Vascular Periférica ↓ Pressão Arterial Sistólica ↓ Variabilidade da Frequência Cardíaca ↑ Período de pré-ejeção (Disfunção Diastólica Ventricular Esquerda) ↑ Maior rigidez arterial
Metabólicas e musculares	↓ Atividade enzimática mitocondrial ↓ Capacidade do metabolismo oxidativo ↓ Sensibilidade à insulina ↑ Nível de colesterol sérico (Dislipidemia)

Adaptado de BIONDI et al., 1999; KAHALY, 2000; PALMIERI et al., 2004; REUTERS et al., 2006; MAINNENTI et al., 2007; BIONDI & COOPER, 2008; CABRAL et al., 2009

A menor contratilidade miocárdica, a reduzida função sistólica, a disfunção diastólica e o aumento da resistência vascular sistêmica são as principais alterações orgânico-funcionais observadas em pacientes com HS. Em razão dessas alterações ocorre uma baixa oferta de oxigênio aos músculos ativos durante o exercício, devido ao menor débito cardíaco, associada à baixa extração do oxigênio entregue ao músculo, devido à resistência ao fluxo sanguíneo, comprometendo a eficiência das trocas gasosas no músculo. Segundo KAHALY et al. (2002), o inadequado suporte cardiovascular parece ser um dos principais fatores envolvidos na intolerância ao esforço no HS. Pode-se dizer que a resposta ao esforço reflete as alterações orgânico-funcionais já observadas em repouso nestes pacientes.

A avaliação clínica e da função muscular revela que pacientes com HS apresentam maior frequência e escores mais elevados para queixas de mialgia, além de fraqueza e redução da força da cintura escapular e pélvica, quando comparados ao grupo de indivíduos saudáveis (REUTERS et al., 2006). De fato, estudos transversais demonstram menor

desempenho durante o exercício e piores indicadores da capacidade funcional nos pacientes quando comparadas a pessoas saudáveis (Tabela 2).

Tabela 2: Estudos sobre a Resposta ao Exercício em Pacientes com Hipotireoidismo Subclínico

Estudo	Resposta ao Exercício no HS comparado a Grupo Controle	Resposta ao Exercício após Reposição com Levotiroxina
AREM et al. (1996)		↑ Função Sistólica (Pequena melhora)
MONZANI et al. (1997)	↓ Metabolismo Muscular, ↑ Acúmulo de Lactato	
KAHALY (2000)	↓ Função Sistólica, ↓ Pulso de O ₂ , ↓ $\dot{V}O_{2máx}$, ↓ Capacidade Vital, ↑ Acúmulo de Lactato, ↓ Capacidade de trabalho no LA	↑ Função Sistólica, ↑ Pulso de O ₂ , ↑ $\dot{V}O_{2máx}$, ↑ Capacidade Vital, ↑ Capacidade de Trabalho no LA
BRENTA et al. (2003)	↓ Função Diastólica	↑ Função Sistólica e Diastólica pico (não significativa)
CARACCIO et al. (2005)	↓ $\dot{V}O_{2pico}$, ↑ Acúmulo de Lactato, ↑ FC ↓ Tolerância ao esforço	Sem alteração
MAINENTI et al. (2007; 2009)	↓ Fração Expirada de O _{2pico} ↓ Duração no Teste de Esforço ↓ Amplitude de Variação da PAS ↓ Recuperação da PAD	↓ $\dot{V}O_2$, ↓ VE e ↓ FC para mesma intensidade submáxima
XIANG et al. (2009)	↑ Função endotelial, ↑ $\dot{V}O_{2máx}$ pós-treinamento	
AMATI et al. (2009)	↓ Sensibilidade a insulina Sem alteração no $\dot{V}O_{2pico}$ pós-treinamento	
AKCAKOYUN et al. (2009)	↓ Função Ventricular Esquerda Longitudinal de Reserva Sem alteração na PAS, PAD e FC.	
AKCAKOYUN et al. (2010)	Sem alteração na PAS e PAD, FC e Tolerância ao esforço ↑ Tempo de Recuperação Pós-Exercício ↓ Resposta Cronotrópica	

(PAS: Pressão Arterial Sistólica; PAD: Pressão Arterial Diastólica; FC: Frequência Cardíaca; LA: Limiar Anaeróbio; $\dot{V}O_2$: Consumo de Oxigênio)

Verifica-se que pacientes com HS quando comparados a pessoas saudáveis ou a controles eutireoideos apresentam como resposta ao exercício as seguintes características: menor consumo de oxigênio de pico ($\dot{V}O_{2pico}$), limiar anaeróbio (LA) precoce, menor $\dot{V}O_2$ e carga de trabalho no LA, maior acúmulo de lactato, maior frequência cardíaca (FC) e $\dot{V}O_2$ para mesma carga de trabalho, menor capacidade vital e menor eficiência do metabolismo oxidativo. Além disso, a recuperação dos parâmetros fisiológicos após o exercício é mais lenta nas pacientes. Estudos recentes utilizaram a ergoespirometria como método para medida da capacidade funcional, que fornece diferenciada informação relacionada à resposta ao exercício, possibilitando maior entendimento da intolerância ao esforço no HS. A despeito de sua importância, entretanto, sua utilização na avaliação destes pacientes é recente e carece de maior aprofundamento. Novos estudos são necessários, haja vista o reduzido tamanho de amostra e os diferentes protocolos de exercício utilizados. Além disso, apenas dois estudos investigaram o comportamento das variáveis fisiológicas durante a recuperação em pacientes com HS (MAINENTI et al., 2007 e AKCAKOYUN et al., 2010).

Efeito da Reposição Hormonal com Levotiroxina (L-T₄) na Capacidade Funcional

Uma das alternativas para reverter os comprometimentos cardiovasculares observados em pacientes com HS é a reposição hormonal com L-T₄. Segundo alguns autores, o retorno à condição de eutireoidismo reverte às alterações cardiovasculares observadas nestes

pacientes. Entretanto, não existe ainda um consenso na literatura sobre a prescrição geral da reposição de L-T₄, devendo ser analisado caso a caso, levando em conta o risco de progressão da doença e de complicações cardíacas (BIONDI & COOPER, 2008; PALMIERI et al., 2004 e SURKS et al., 2004). Os estudos revelam que a função diastólica e sistólica durante o esforço melhora após a terapia medicamentosa, uma vez que são corrigidas as anormalidades da função contrátil do ventrículo esquerdo e normalizada a função diastólica (AREM et al., 1996; KAHALY, 2000; BRENTA et al., 2003), podendo melhorar a função endotelial, prevenindo ou revertendo a aterosclerose e a doença arterial coronariana (BIONDI & COOPER, 2008). No entanto, existem poucos estudos randomizados e controlados, que utilizem controle-placebo e façam a comparação dos valores do desempenho cardíaco no exercício pré e pós-tratamento, além de reduzido número amostral e diferentes metodologias. Discute-se na literatura a capacidade da reposição de L-T₄ em melhorar a capacidade funcional e a tolerância ao esforço físico nos pacientes com HS. Alguns estudos confirmam essa hipótese (KAHALY, 2000), enquanto outros a rejeitam (CARACCIO et al., 2005) ou demonstram apenas ligeira melhora (AREM et al., 1996; BRENTA et al., 2003); terceiros ainda confirmam benefícios somente em esforço submáximo (MAINENTI et al., 2009). Por isso, novos estudos são necessários para elucidar o real impacto da levotiroxina na capacidade funcional de pacientes com HS.

Após o início do tratamento com L-T₄ dos pacientes com HS, a reavaliação varia de seis meses a um ano, contados a partir da normalização dos níveis hormonais (alcance do estado de eutireoidismo), pela reposição hormonal. Os principais processos fisiológicos que podem explicar um melhor desempenho no exercício após a normalização do TSH são o aumento da contratilidade miocárdica e a melhora da função vascular, provavelmente devido à regularização da atividade de algumas enzimas influenciadas por hormônios tireoidianos (MONZANI et al., 2001; RAZVI et al., 2007). Em suma, o impacto da reposição de L-T₄ sobre o desempenho cardiopulmonar ao exercício em pacientes com HS ainda é controverso. O tamanho amostral, a falta de um grupo controle e o uso de diferentes ergômetros bem como a gradação do nível TSH são possíveis causas para os resultados contraditórios encontrados nos artigos disponíveis.

Prescrição de Exercícios Físicos para Pacientes com Hipotireoidismo Subclínico

Na revisão bibliográfica realizada foi encontrado apenas um estudo sobre os efeitos do treinamento físico em pacientes com hipotireoidismo subclínico (XIANG et al., 2009). Após seis meses de treinamento aeróbio, as pacientes apresentaram melhoras na função endotelial. Partindo de algumas evidências levantadas no presente estudo, é possível identificar características e comprometimentos funcionais nestes pacientes que se assemelham a pacientes cardíacos e pulmonares. Neste sentido, no momento da prescrição de exercícios para pacientes com HS, os profissionais de Educação Física devem estar atentos às seguintes características do programa de exercícios: tipo: exercício aeróbio e/ou resistido; intensidade: moderada, podendo ser monitorada pela percepção subjetiva de esforço; frequência: 3 a 5 vezes por semana; duração: pelos menos 30 minutos por sessão. Atenção especial deve ser dada quanto a hidratação. Outro aspecto importante é que cerca de 40% dos pacientes com HS apresentam hipertensão diastólica, e dependendo dos níveis pressóricos por vezes tomam medicação anti-hipertensiva (SURKS et al., 2004). O profissional também deve estar atento ao risco de quedas devido a característica de fraqueza muscular e da maior resistência à insulina, o que pode provocar ligeira hipoglicemia.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Pacientes com Hipotireoidismo Subclínico apresentam uma série de comprometimentos cardiovasculares no repouso e durante o exercício, possuindo limitações semelhantes às

observadas em outras doenças crônicas, como a baixa tolerância ao esforço. Existem resultados promissores da reposição de levotiroxina na melhoria das alterações orgânico-funcionais observadas, porém a terapia medicamentosa parece não ser suficiente por si só para a melhoria da capacidade funcional destes pacientes. Sob o ponto de vista da saúde, a limitada capacidade funcional observada no HS pode restringir as atividades diárias ou até mesmo impedir que eles se tornem fisicamente ativos, comprometendo a qualidade de vida destes pacientes. Por isso, a prática de exercícios físicos deve ser estimulada nesta população, reconhecendo a importância do mapeamento da resposta dos parâmetros ventilatórios em esforço, que possibilita uma prescrição de treinamento mais ajustada, individualizada e adequada. Em relação a este aspecto, porém, a literatura disponível carece de informações relativas ao efeito do treinamento físico no HS, não havendo recomendações científicas para a prescrição de exercícios físicos para esta população especial. Neste sentido, recomenda-se a profissionais de Educação Física a utilização de diretrizes de prescrição similares àquelas para pacientes cardíacos. Novas pesquisas devem ser desenvolvidas procurando investigar os efeitos do treinamento físico na capacidade funcional de pacientes com HS, bem como a realização de estudos de acompanhamento destes pacientes ao longo do tempo, procurando investigar variáveis fisiológicas importantes para o diagnóstico e o prognóstico da doença.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AKCAKOYUN M.; et al. Abnormal Left Ventricular Longitudinal Functional Reserve Assessed by Exercise Pulsed Wave Tissue Doppler Imaging in Patients with Subclinical Hypothyroidism. **J Clin Endocrinol Metab.** 94 (8): 2979-83, 2009.
- AKCAKOYUN M.; et al. Heart rate recovery and chronotropic incompetence in patients with subclinical hypothyroidism. **PACE.** 33 (1): 2-5, 2010.
- AMATI F.; et al. Improvements in insulin sensitivity are blunted by subclinical hypothyroidism. **Med Sci Sports Exerc.** 41 (2): 265-9, 2009.
- AREM, R.; et al. Cardiac Systolic and Diastolic Function at Rest and Exercise in Subclinical Hypothyroidism: Effect of Thyroid Hormone Therapy. **Thyroid.** 6 (5): 397-402, 1996.
- BIONDI, B. & COOPER, D.S. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. **Endocr Rev.** 29(1): 76-131, 2008.
- BIONDI, B.; et al. Left ventricular diastolic dysfunction in patients with subclinical hypothyroidism. **J Clin Endocrinol Metab.** 84(6): 2064-7, 1999.
- BRENTA, G.; et al. Assessment of left Ventricular Diastolic Function by Radionuclide Ventriculography at Rest and Exercise in Subclinical Hypothyroidism, and Its Response to L-Thyroxine Therapy. **Am J Cardiol.** 91: 1327-1330, 2003.
- CABRAL, M.D.; et al. Marcadores de função endotelial no hipotireoidismo. **Arq Bras Endocrinol Metab.** 53(3): 303-9, 2009.
- CARACCIO, N.; et al. Muscle metabolism and exercise tolerance in subclinical hypothyroidism: a controlled trial of levothyroxine. **J Clin Endocrinol Metab.** 90(7): 4057-62, 2005.
- KAHALY, G.J. Cardiovascular and atherogenic aspects of subclinical hypothyroidism. **Thyroid.** 10: 665-79, 2000.
- KAHALY G.J.; KAMPMANN, C. & MOHR-KAHALY, S. Cardiovascular hemodynamic and exercise tolerance in thyroid disease. **Thyroid.** 12(6): 473-81. 2002
- KLEIN, I. & DANZI, S. Thyroid disease and the heart. **Circulation.** 116: 1725-35, 2007.
- MAIENTI, M.R.M. ; et al. Impact of subclinical hypothyroidism in cardiopulmonary response during effort and its recovery. **Arq Bras Endocrinol Metab.** 51: 1485-92, 2007.
- MAIENTI, M.R.M. ; et al. Effect of levothyroxine replacement on exercise performance in subclinical hypothyroidism. **J Endocr Investig.** 32(5): 470-73, 2009.
- MONZANI, F.; et al. Clinical and biochemical features of muscle dysfunction in subclinical hypothyroidism. **J Clin Endocrinol Metab.** 82: 3315-8, 1997.

MONZANI, F.; et al. Effect of levothyroxine on cardiac function and structure in subclinical hypothyroidism: a double blind, placebo-controlled study. **J Clin Endocrinol Metab.** 86(3):1110-5, 2001.

MOOLMAN, J. Thyroid hormone and the heart. **Cardiovasc J South Afr.** 13(4): 159-63, 2002.

OCHS, N.; et al. Meta-Analysis: Subclinical Thyroid Dysfunction and the Risk for Coronary Heart Disease and Mortality. **Ann Intern Med.** 148(11): 832-45, 2008.

PALMIERI, E.A.; et al. Subclinical hypothyroidism and cardiovascular risk: a reason to treat? **Treat Endocrinol.** 3(4): 233-44, 2004.

RAZVI, S.; et al. The beneficial effect of L-thyroxine on cardiovascular risk factors, endothelial function, and quality of life in subclinical hypothyroidism: randomized, crossover trial. **J Clin Endocrinol Metab.** 92(5): 1715-23, 2007.

REUTERS, V.S.; et al. Avaliação clínica e da função muscular em pacientes com hipotireoidismo subclínico. **Arq Bras Endocrinol Metab.** 50(3): 523-31, 2006.

SURKS, M.I.; et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. **JAMA.** 291(2): 228-38, 2004.

WASSERMAN, K.; et al. **Prova de esforço - princípios e interpretação.** 3ª ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2005.

XIANG, G.D.; et al. Regular aerobic exercise training improves endothelium-dependent arterial dilation in patients with subclinical hypothyroidism. **Eur J Endocrinol,** 161(5): 755-61, 2009.

Endereço: Rua Dr. Luiz Antônio Vieira Pena, n. 52/02 – São Mateus – Juiz de Fora – MG – 36026-300 Tel.: (32) 99884202 / emersoncoelho@hotmail.com