

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE NUTRIÇÃO**

TAYNNAR HELLEN TAVARES DE LIMA

**POTENCIAIS RISCOS METABÓLICOS EM ADULTOS COM HIPOTIREOIDISMO
SUBCLÍNICO: UMA REVISÃO DE ESCOPO**

João Pessoa

2025

TAYNNAR HELLEN TAVARES DE LIMA

**POTENCIAIS RISCOS METABÓLICOS EM ADULTOS COM HIPOTIREOIDISMO
SUBCLÍNICO: UMA REVISÃO DE ESCOPO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Departamento de Nutrição da Universidade Federal da Paraíba, como requisito obrigatório para aquisição do título de Bacharel em Nutrição.

Orientadora: Profa. Dra. Renata Adrielle Lima Vieira

João Pessoa

2025

Catálogo na publicação
Seção de Catalogação e Classificação

L732p Lima, Taynnar Hellen Tavares de.

Potenciais riscos metabólicos em adultos com hipotireoidismo subclínico : uma revisão de escopo / Taynnar Hellen Tavares de Lima. - João Pessoa, 2025. 40 f. : il.

Orientação : Renata Adrielle Lima Vieira.
TCC (Graduação) - UFPB/CCS.

1. Hipotireoidismo subclínico. 2. Metabolismo. 3. Doenças não transmissíveis. 4. Adultos. I. Vieira, Renata Adrielle Lima. II. Título.

UFPB/CCS

CDU 616.441-008.64

TAYNNAR HELLEN TAVARES DE LIMA

**POTENCIAIS RISCOS METABÓLICOS EM ADULTOS COM HIPOTIREOIDISMO
SUBCLÍNICO: UMA REVISÃO DE ESCOPO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Departamento de Nutrição da Universidade Federal da Paraíba, como requisito obrigatório para aquisição do título de Bacharel em Nutrição, com linha específica em Nutrição Clínica.

Aprovado em 25 de Abril de 2025.

BANCA EXAMINADORA



Documento assinado digitalmente
RENATA ADRIELLE LIMA VIEIRA
Data: 29/04/2025 07:55:09-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dra. Renata Adrielle Lima Vieira

Orientador

UFPB

Prof. Dra. Sônia Cristina Pereira de Oliveira Ramalho Diniz

Examinador

UFPB



Documento assinado digitalmente
FLAVIA NUNES DE LIMA BARROSO
Data: 29/04/2025 11:37:24-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Ma. Flávia Nunes de Lima Barroso

Examinador

Dedico este trabalho à minha primeira paciente,
vó Zefinha (*in memoriam*). Sua memória é luz
que me acompanha e inspira nesta caminhada.

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, a Deus, por me dar forças e coragem para continuar aprendendo e crescendo todos os dias.

À minha orientadora, professora Renata Adrielle, por acreditar no meu potencial e por sua paciência e dedicação.

Aos meus pais, Edneide e Antônio, por acreditarem em mim, por cada gesto de amor, carinho e cuidado.

À minha irmã, Maria Clara, pela parceria de vida.

À minha prima Amanda, pela constante demonstração de solidariedade nos momentos em que senti medo e insegura.

Aos amigos que a vida acadêmica me presenteou — em especial, Bruna e Thaysa — que se tornaram família durante o curso, obrigada por cada conversa, risada e apoio.

A todos que, de alguma forma, contribuíram para a realização deste trabalho, deixo o meu mais sincero agradecimento.

O sucesso nasce do querer, da determinação e persistência em se chegar a um objetivo. Mesmo não atingindo o alvo, quem busca e vence obstáculos, no mínimo fará coisas admiráveis.

(José de Alencar)

RESUMO

O hipotireoidismo subclínico (HSC) é uma disfunção endócrina caracterizada por elevação do TSH com níveis normais de triiodotironina (T3) e tiroxina (T4 livres. Apesar de muitas vezes assintomático, o HSC tem sido associado a importantes alterações metabólicas e cardiovasculares, sendo considerado um fator de risco para o desenvolvimento de doenças crônicas. Este trabalho tem como objetivo discutir os principais riscos metabólicos relacionados ao HSC em adultos. Trata-se de uma revisão de escopo seguindo as diretrizes do PRISMA-ScR, com inclusão de artigos originais (2019–2025) em português ou inglês. A estratégia de busca foi baseada na População, Conceito e Contexto (PCC), onde a população era adultos, o conceito eram riscos metabólicos e o contexto referia-se ao HSC. A busca dos artigos foi realizada nas bases LILACS, SciELO, MEDLINE/PubMed e Science Direct, utilizando os seguintes descritores: “hipotireoidismo”, “hipotireoidismo subclínico”, “metabolismo”, “doenças não transmissíveis”, “diabetes mellitus”, “doenças cardiovasculares”, “adultos”. Foram excluídos estudos que não respondiam à pergunta de pesquisa, duplicados, não originais, experimentais, publicados em idiomas diferentes do português e inglês, além de estudos com crianças, adolescentes, idosos, mulheres com síndrome dos ovários policísticos, indivíduos com câncer ou infectados por COVID-19. Após triagem manual, os dados foram extraídos e analisados qualitativamente. Dos 9.314 registros encontrados, 8.748 foram descartados por critérios de exclusão, sendo selecionados 39 para leitura completa. Foram excluídas 34 publicações por não responderem à questão da pesquisa, sendo selecionados 5 estudos para a revisão. Os achados revelam que indivíduos com HSC apresentam maior propensão à dislipidemia, resistência à insulina, fibrose hepática, progressão da doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) e ao desenvolvimento de diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), os estudos apontam a presença de um ou mais riscos relacionados a doenças crônicas não transmissíveis nos grupos HSC. Portanto, a literatura revisada destaca que o HSC pode ter implicações sistêmicas e reforça a importância do monitoramento e manejo adequado dessa condição em diferentes contextos clínicos e populacionais

Palavras-chave: hipotireoidismo subclínico; metabolismo; doenças não transmissíveis; adultos.

ABSTRACT

Subclinical hypothyroidism (SCH) is an endocrine disorder characterized by elevated TSH levels with normal free T3 and T4. Although often asymptomatic, SCH has been associated with significant metabolic and cardiovascular changes and is considered a risk factor for the development of chronic diseases. This study aims to discuss the main metabolic risks related to SCH in adults. It is a scoping review conducted according to PRISMA-ScR guidelines, including original articles (2019–2025) published in Portuguese or English. The search strategy was based on the Population, Concept, and Context (PCC) framework, where the population was adults, the concept was metabolic risks, and the context referred to SCH. The article search was conducted in the LILACS, SciELO, MEDLINE/PubMed, and Science Direct databases using the following descriptors: “hypothyroidism,” “subclinical hypothyroidism,” “metabolism,” “non-communicable diseases,” “diabetes mellitus,” “cardiovascular diseases,” and “adults.” Studies were excluded if they did not address the research question, were duplicates, non-original, experimental, published in languages other than Portuguese or English, or involved children, adolescents, the elderly, women with polycystic ovary syndrome, individuals with cancer, or those infected with COVID-19. After manual screening, the data were extracted and analyzed qualitatively. Of the 9,314 records identified, 8,748 were excluded based on the exclusion criteria, and 39 articles were selected for full-text reading. Thirty-four publications were excluded for not addressing the research question, resulting in five studies included in the review. Findings reveal that individuals with SCH show a higher propensity for dyslipidemia, insulin resistance, liver fibrosis, progression of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), and the development of type 2 diabetes mellitus (T2DM). The studies indicated the presence of one or more risks related to non-communicable chronic diseases in SCH groups. Therefore, the reviewed literature highlights that SCH may have systemic implications and reinforces the importance of appropriate monitoring and management of this condition in various clinical and population contexts.

Keywords: subclinical hypothyroidism; metabolism; non-communicable diseases; adults.

LISTA DE ABREVIATURAS

AST	Aspartato Aminotransferase
ATP	Adenosina Trifosfato
CC	Circunferência da Cintura
CQ	Circunferência do Quadril
CT	Colesterol Total
DM2	Diabetes <i>Mellitus</i> Tipo 2
fT3	Triiodotironina Livre
fT4	Tiroxina Livre
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HbA1c	Hemoglobina Glicada
HDL-c	Lipoproteína de Alta Densidade
HL	Lipase Hepática
HOMA-IR	Modelo de Avaliação da Homeostase da Resistência à Insulina
HSC	Hipotireoidismo Subclínico
HTs	Hormônios Tiroidianos
IGF-1	Fator de Crescimento Semelhante à Insulina Tipo 1
IMC	Índice de Massa Corporal
LDL-c	Lipoproteína de Baixa Densidade
NPV	Núcleo Paraventricular do Hipotálamo
PAD	Pressão Arterial Diastólica
PAS	Pressão Arterial Sistólica
RCQ	Relação Cintura-Quadril
RI	Resistência à Insulina
SM	Síndrome Metabólica
SREBP-1	Elemento Regulador de Esterol 1
T3	Triiodotironina
T4	Tiroxina
TBG	Globulina Ligadora de Tiroxina
TMB	Taxa Metabólica Basal
TG	Triglicerídeos
TGs	Triglicerídeos
TRH	Hormônio Liberador de Tirotropina

TRs	Receptores de Hormônios Tireoidianos
TSH	Hormônio Estimulador da Tireoid
TSHR	Receptor do Hormônio Estimulador da Tireoide
TTGO	Teste de Tolerância à Glicose Oral

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	8
2 REFERENCIAL TEÓRICO.....	9
2.1 HORMÔNIO TIREOESTIMULANTE (TSH): SÍNTESE E PRODUÇÃO DE HORMÔNIOS TIREOIDIANOS.....	9
2.2 HORMÔNIOS TIREOIDIANOS E METABOLISMO.....	11
2.3 HIPOTIREOIDISMO SUBCLÍNICO.....	13
2.4 NÍVEIS SÉRICOS DE TSH.....	15
3 METODOLOGIA.....	16
4 RESULTADOS.....	18
5 DISCUSSÃO.....	23
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	27
REFERÊNCIAS.....	29

1 INTRODUÇÃO

A tireoide é considerada a maior glândula endócrina do corpo humano, sendo ela composta por dois tipos celulares: as células C, que secretam calcitonina, e as células foliculares, que sintetizam a tireoglobulina e enzimas responsáveis pela secreção dos hormônios tireoidianos (HTs): tri-iodotironina (T3) e tiroxina (T4) (Silverthorn, 2017; Branca *et al.*, 2022). Esses hormônios apresentam efeitos de longo prazo no metabolismo humano, dessa maneira, alterações na síntese e secreção podem resultar em diversas disfunções metabólicas no organismo (Pagnin *et al.*, 2021).

Os HTs têm diversas funções fisiológicas, sendo elas: aumento da transcrição de genes, aumento da atividade metabólica celular, efeitos gerais e específicos no crescimento e desenvolvimento de crianças, taxa de metabolismo basal (TMB) e o metabolismo dos carboidratos, proteínas, lipídios e vitaminas. Além dos efeitos em funções corporais específicas, como no peso corporal, fluxo sanguíneo e débito cardíaco, motilidade gastrointestinal, atividade cerebral, função muscular e na função de outras glândulas endócrinas (Barrett *et al.*, 2014; Tortora, 2019).

A secreção dos HTs é mediada pelo hormônio tireoestimulante (TSH), liberado na hipófise anterior. Assim, TSH promove a proteólise da tireoglobulina e estimula a liberação de T3 e T4 na corrente sanguínea (Jonklaas *et al.*, 2021). Quando os níveis séricos de T3/T4 aumentam, a secreção do hormônio liberador de tireotropina (TRH) no hipotálamo e a de TSH pela adeno-hipófise são inibidas. O hipotálamo, juntamente com a hipófise anterior, determinam o nível de atividade da glândula tireoide via *feedback* negativo, de modo que a secreção dos HTs ocorra em um nível ideal (Guyton; Hall, 2017; Silverthorn, 2017).

Na ocasião de inadequações na produção de HTs pela glândula tireoide, ou pela insuficiência de estímulos pelo hipotálamo, ou hipófise ocorre o hipotireoidismo (Wilson; Stem; Bruchlman, 2021). Dessa maneira, pode ser classificado em: hipotireoidismo primário, caracterizado por uma falha na secreção tireoidiana, na qual ocorre o decréscimo do nível sérico de T4 livre em conjunto a um elevada produção de TSH sérico; hipotireoidismo secundário, oriundo de disfunção hipotalâmica ou hipofisária resultando em níveis baixos de T4 sérico sem nível aumentado de TSH, podendo esse se encontrar em níveis normais ou até baixos (Churilov; Sobolevskaia; Stroev, 2019); e hipotireoidismo subclínico (HSC), sendo este definido como níveis normais de T4 livre acompanhado de elevação de TSH (Hughes; Eastman, 2021).

Entre os principais sintomas do hipotireoidismo se destacam a fadiga crônica, sensibilidade ao frio, ganho de peso, descamação da pele, fraqueza muscular, disfunção sexual, mialgias e constipação (Burns *et al.*, 2016). A dosagem de TSH é a avaliação mais usada para a avaliação da função tireoidiana. Atualmente, o valor de referência para níveis normais de TSH em adultos é de 0,4 a 4,5 $\mu\text{UI/ml}$, podendo haver pequenas variações a depender dos diferentes ensaios de TSH (Nogueira *et al.*, 2011). Já para o diagnóstico do HSC, os níveis de TSH estão entre $> 4,0 \mu\text{UI/ml}$ a $10\mu\text{UI/ml}$ com níveis normais de T4, e em casos mais severos o valor de TSH podem ser maiores que $10\mu\text{UI/ml}$ (Pearce *et al.*, 2013).

Embora o HSC possa ser assintomático nos estágios iniciais, estudos estabelecem que essa condição clínica é um fator de risco para doenças cardiovasculares, estando associado ao aumento do colesterol sérico, da lipoproteína de baixa densidade (LDL) e triglicerídeos, ao desenvolvimento da hipertensão arterial sistêmica (HAS) e aumento do tecido epicárdio, disfunção endotelial e alteração na coagulação sanguínea, além de resistência à insulina (RI) (Silva; Costa, 2013; Su *et al.*, 2022; Ross, 2021).

Diante das possíveis alterações clínicas que o HSC pode causar, percebe-se a necessidade de compreender melhor os potenciais riscos metabólicos associados ao HSC, uma vez que essa condição pode passar despercebida por anos, enquanto seus efeitos comprometem a qualidade de vida e aumentam o risco de complicações crônicas. Além disso, a falta de consenso sobre o manejo ideal do HSC, especialmente em adultos assintomáticos, gera incertezas entre os profissionais de saúde e pode levar a condutas inadequadas ou tardias.

Desse modo, o presente trabalho tem o objetivo de discutir os potenciais riscos metabólicos em adultos com HSC.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 HORMÔNIO TIREOESTIMULANTE (TSH): SÍNTESE E PRODUÇÃO DE HORMÔNIOS TIREOIDIANOS

O TSH, também conhecido como tireotropina, é um hormônio glicoproteico que consiste em 211 resíduos de aminoácidos secretados por basófilos especializados na adeno-hipófise, glândula localizada na base do encéfalo (Silva, 2021).

Em seres humanos, o TSH apresenta uma meia-vida relativamente curta, de aproximadamente 60 minutos, decomposto principalmente nos rins e em menor grau no

fígado. A taxa de secreção diária normal é de 100 µg e o nível plasmático médio é de 2 µg/mL (Guyton; Hall, 2017).

A secreção do TSH é regulada pelo hormônio liberador de tireotropina (TRH) e pelos efeitos inibitórios dos HTs. O TRH, neuro-hormônio sintetizado pelos neurônios situados nos núcleos paraventriculares do hipotálamo (NPVs), possui sua atividade regulada pelos efeitos de *feedback* negativo, da mesma forma como o TSH (Babic *et al.* 2001; Fekete; Lechan, 2014).

Os neurônios do NPV secretam TRH em resposta a uma baixa concentração de T3/T4 circulante. Por sua vez, a sinalização de TRH estimula a secreção de TSH pelos tireotrófos na adeno-hipófise, desse modo, na superfície basolateral das células foliculares da tireoide, o TSH se liga e ativa seu receptor (TSHR) (Mendoza; Hollenberg, 2017; Pirahanchi; Toro; Jialal, 2023). O TSHR está ligado às proteínas Gs e Gq, que acionam, respectivamente, a adenilato-ciclase, a cAMP e as cascatas de sinalização do segundo mensageiro fosfoinositol/cálcio (Figura 1). A proteína Gs é responsável pela captação de iodeto, liberação de hormônio tireoidiano e pelo crescimento e diferenciação das glândulas, estimulando a hipertrofia e hiperplasia das células foliculares (Rousset; Dupuy; Miot, 2015). Enquanto a via Gq é restritiva à síntese hormonal, estimulando a incorporação do iodeto às moléculas de tireoglobulina para a ativação da atividade da tireoperoxidase (TPO) e formação de T3/T4 (Mendoza; Hollenberg, 2017). O TSH estimula os tireócitos a produzirem os hormônios finais T3/T4, transportados no sangue pela globulina ligadora de hormônios da tireoide (TBG) (Pirahanchi; Toro; Jialal, 2023).

Na circulação sanguínea, os HTs que se encontram em suas formas livres, exercem um *feedback* negativo na hipófise anterior. De maneira que, os HTs passam a regular a secreção e liberação de TRH e TSH, garantindo a homeostase dos principais hormônios do eixo hipotalâmico-hipofisário-tireoidiano (Mendoza; Hollenberg, 2017). Nesse contexto, quando T3/T4 se encontram em excesso na circulação, os níveis de TRH e TSH diminuem. Por outro lado, quando os níveis de T3/T4 se encontram reduzidos, os níveis de TRH e TSH aumentam (Mariotti; Beck-peccoz, 2016).

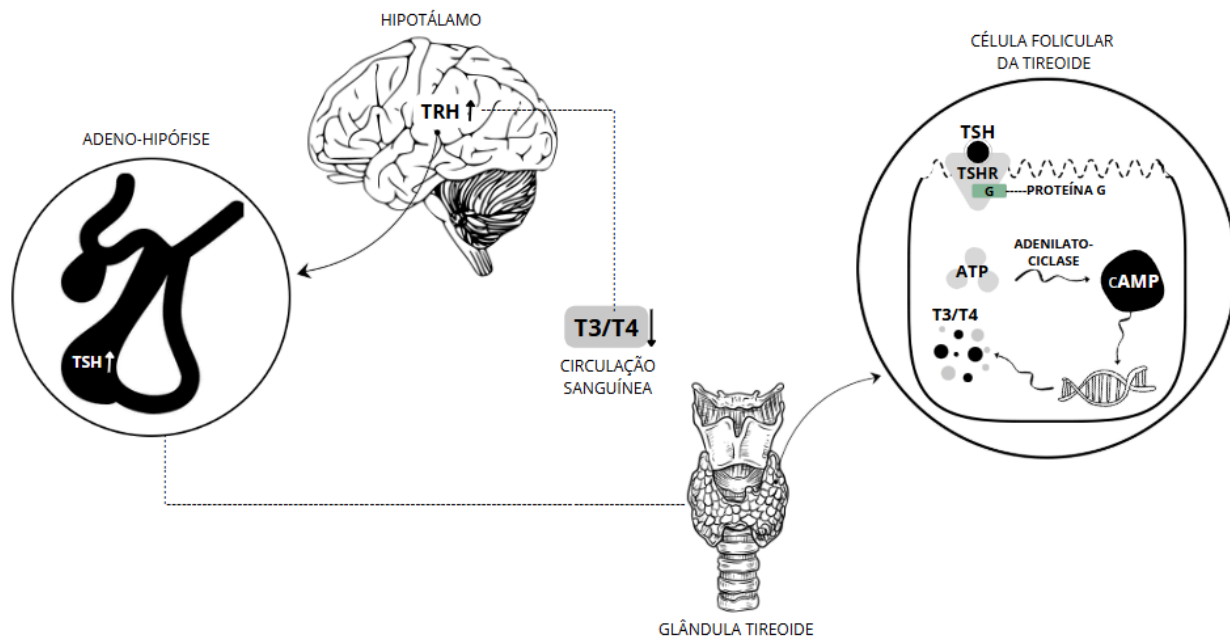


Figura 1- Ação do hormônio estimulador da tireoide (TSH) no tireócito.

Fonte: Autoria própria (2025).

Apesar de ocorrer a liberação simultânea de T3 e T4 pela tireoide, aproximadamente 80% de T3 é proveniente da conversão periférica de T4. Quando liberada na circulação sanguínea, T4 é transformado em T3 por meio de um processo conhecido como desiodação, no qual a enzima deiodinase da célula alvo remove o iodo de T4 (Nóbrega, 2019). O TGB se liga preferencialmente a T4 e grande parte é deiodada para T3 livre, a qual é ativada e se liga aos receptores de hormônios tireoidianos (TRs) nas células-alvo.

Os HT exercem um papel crucial no controle do metabolismo, influenciando processos como a produção de energia, o consumo de oxigênio e a regulação da temperatura corporal, garantindo o funcionamento adequado das células e tecidos. Sendo assim, a regulação da secreção desses hormônios ocorre de forma complexa, envolvendo várias interações hormonais essenciais para manter-se o equilíbrio do metabolismo e a homeostase do organismo em todos os ciclos da vida humana (Guyton; Hall, 2017).

2.2 HORMÔNIOS TIREOIDIANOS E METABOLISMO

O TSH desempenha um papel crucial na regulação do metabolismo humano por sua alta influência sobre a tireoide (Reis *et al.*, 2021). É um importante regulador da TMB, ao se correlacionar com o aumento da produção de adenosina trifosfato (ATP) para processos metabólicos, como síntese e degradação de ácidos graxos, carboidratos e proteínas, massa

magra e níveis de hormônio da tireoide (Haber; Loeb, 1986; Silva, 2006; Johnstone *et al.*, 2005).

O hormônio ativo, T3 livre, estimula a gliconeogênese e auxilia no controle glicêmico, em decorrência da presença de TRs nas ilhotas pancreáticas, sendo essencial para o desenvolvimento normal das ilhotas, para secreção de insulina e metabolismo da glicose (Comte *et al.*, 1990). Além disso, T3 atua na regulação dos lipídios estimulando a produção local de noradrenalina, aumentando a lipólise e reduzindo a gordura corporal (Oppenheimer *et al.*, 1991; Webb, 2010).

Os HTs também exercem impacto no sistema cardiovascular, ao modular o tônus vascular sistêmico e ocasionar remodelação da circunferência dos vasos vasculares. T3 apresenta, especificamente, efeitos na frequência cardíaca, débito cardíaco, pressão diastólica e sistólica. Consequentemente, alterações nos níveis dos HTs podem ocasionar hipertensão sistólica, hipertrofia ventricular esquerda, miocardiopatia, angina e a insuficiência cardíaca, especialmente na condição níveis altos de TSH (Sgarbi; Ward, 2020; Yildiz *et al.*, 2019). Relacionando-se a doença cardiovascular aterosclerótica, devido à expressão de TRs no miocárdio e no tecido vascular (Goyal *et al.*, 2020; Razvi *et al.*, 2018).

O TSH pode influenciar indiretamente a motilidade gastrointestinal por meio de seus efeitos sobre a função tireoidiana (Nakazawa *et al.*, 2021). Essa relação se dá pela possível presença de TR no trato gastrointestinal e ação dos HTs nesse tecido, assim como na musculatura lisa vascular. Contudo, esse mecanismo ainda não foi bem estabelecido na literatura (Sarkis; Hohl, 2023).

Os HTs também atuam diretamente no desenvolvimento e funcionalidade cerebral. Incluindo a maturação de neurônios, sinaptogênese, mielinização, proliferação, migração e diferenciação celular (Roman *et al.*, 2015). O T3 aumenta a expressão da apolipoproteína E2 (ApoE2), proteína secretada pela micróglia e astrócitos no cérebro, induzindo subunidades receptoras capazes de auxiliar a integridade das áreas cerebrais relacionadas à memória e ao aprendizado (Moncayo; Ortner, 2015). O T4 tem influência no metabolismo energético cerebral, aumentando a síntese de ATP no hipocampo e no córtex frontal ao aumentar a atividade mitocondrial (Fu; Zhou; Chen, 2010; Tan; Vasan, 2009). Em vista disso, os HTs desempenham um papel essencial na formação e no desenvolvimento do cérebro, especialmente durante a gestação e os primeiros anos de vida. Alterações na concentração sérica estão associadas com comprometimento da formação cerebral do feto, déficits cognitivos, dificuldades de aprendizado e problemas na coordenação motora, além de desenvolvimento de doenças neurodegenerativas (Roman *et al.*, 2015).

No músculo esquelético, os HTs têm ações na função contrátil, regeneração, transporte, bem como a oxidação de ATP e eliminação de glicose. Sabe-se que a estimulação dos HTs favorecem a transição de fibras de contração rápida e aumento dos genes da miosina em músculos específicos (Simonides *et al.*, 2001; Simonides; Van Hardeveld, 2008).

Os HTs são essenciais para a progressão coordenada em processos de crescimento e desenvolvimento ósseo. Nesse contexto, estes estimulam os genes responsáveis por controlarem a maturação dos condrócitos, a síntese da matriz cartilaginosa, estimulando a ossificação intramembranosa e endocondral, além da mineralização e degradação da matriz óssea (Basset; Williams, 2016). Sabe-se que T3 é um determinante primário para o crescimento pós-natal, por promover a diferenciação e proliferação da matriz óssea, por meio da interação com o fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1). Em adição à ação direta sobre a placa de crescimento, os HTs parecem ter efeito permissivo na secreção do hormônio de crescimento (GH) pela hipófise (Williams; Basset, 2017), interações funcionais entre o receptor do TSH e do IGF-1, capazes de ativar vias de sinalização intracelular e amplificar a proliferação celular do IGF-1. Isso mostra o papel crítico e a importância da regulação da expressão adequada dos HT no desenvolvimento linear do crescimento, além da renovação e manutenção óssea na fase adulta (Krieger; Neumann; Gershengorn, 2020; Manzella *et al.*, 2019).

Quando há insuficiência na produção dos HTs é caracterizado o hipotireoidismo. Nessa situação, ocorre uma resposta adaptativa no eixo hipotálamo-hipófise-tireoide para normalizar os níveis séricos dos HTs (Chiovato; Magri; Carlé, 2019). Essa resposta é um mecanismo de retroalimentação negativa que visa manter os níveis adequados dos HTs no organismo. Quando os níveis de T3 e T4 estão baixos, o hipotálamo secreta TRH, que estimula a hipófise a liberar o TSH. O TSH, por sua vez, induz a tireoide a produzir e liberar mais T3 e T4. Quando os níveis desses hormônios se elevam, eles inibem a liberação de TRH e TSH, reduzindo sua própria produção. Esse ciclo de retroalimentação garante o equilíbrio hormonal, essencial para a manutenção do metabolismo e da homeostase do organismo (Eaton; Pooler, 2016).

Dessa forma, os níveis de TSH são utilizados como parâmetro avaliativo da função tireoidiana, sendo considerado o principal marcador clínico no diagnóstico do hipotireoidismo (Gouveia *et al.*, 2016).

2.3 HIPOTIREOIDISMO SUBCLÍNICO

O HSC, condição geralmente assintomática e de alta prevalência, é caracterizado pela elevação compensatória dos níveis de TSH (superior a 4,0 mU/ L) e valores normais de T3 e T4 (Casis *et al.*, 2024). De modo geral, sendo mais comum em idosos e mulheres, as principais causas para o desenvolvimento de HSC são a tireoidite autoimune, estilo de vida, deficiência de iodo, mutações genéticas que levam a perda de função do TSHR ou aumento da resistência periférica aos hormônios tireoidianos, principalmente em idosos (Bosignoli; Balarini; Cunha, 2023).

Os sinais e sintomas do HSC, quando presentes, bem como no hipotireoidismo primário, são inespecíficos, sendo os mais comuns a xerodermia, perda da memória, raciocínio lento, fraqueza muscular, fadiga, câimbras, aumento da sensibilidade ao frio, rouquidão, dificuldade de perda de peso, edema palpebral e constipação (Bensensor, 2019; Brenta *et al.*, 2013; Pearce *et al.*, 2013; Chaker *et al.*, 2017).

O diagnóstico se dá pelos níveis de TSH sérico, podendo ser classificado em: HSC leve (4,0mU/mL-10,0mU/mL) e HSC grave (>10,0mU/mL) (Pearce, 2013). Cerca de 75% da população mundial portadora de HSC apresenta o quadro leve da doença, enquanto 5% podem apresentar o quadro grave (Biondi *et al.*, 2022).

Sabe-se que o HSC pode progredir para hipotireoidismo manifesto, especialmente em indivíduos com níveis de TSH elevado e fatores de risco como a presença de anticorpos anti-tireoperoxidase (anti-TPO), sexo feminino e níveis de T4 livre no limite inferior do intervalo de referência. Contudo, a literatura mostra haver a possibilidade de recuperação espontânea da função tireoidiana em indivíduos com níveis de THS <10mU/mL nos primeiros anos após o diagnóstico (Nygaard, 2014; Sue; Leung, 2020).

O HSC é amplamente associado a fatores de risco cardiovasculares, como hipertensão, dislipidemia, aumento do tecido adiposo epicárdico, aumento da espessura da íntima-média da carótida e disfunção endotelial (Biondi, 2010; Sue; Leung, 2020; Yao *et al.*, 2018), além das associações a disfunção renal como risco maior de lesão renal aguda e alterações na creatinina sérica (Tsuda *et al.*, 2021; Zhou *et al.*, 2017). Análises mostram ainda possíveis relações entre o HSC e o aumento da RI, diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) e exacerbação das complicações do diabetes, como a retinopatia e nefropatia diabética, contudo os dados dessas análises são conflitantes (Alwan *et al.*, 2022; Han *et al.*, 2015; Wu *et al.*, 2015). Em consequência disso, as alterações nos níveis dos HTs têm implicações diretas no metabolismo

humano. A identificação e a compreensão integral dessas alterações se torna fundamental para o tratamento efetivo do HSC (Silva, 2023).

Quanto ao tratamento do HSC ainda não existe um consenso a respeito do manejo ideal, embora seja um quadro comum, sobretudo entre os idosos. Dessa maneira, recomenda-se iniciar a reposição com levotiroxina em casos em que TSH se encontra persistentemente ≥ 10 mU/mL ou ≥ 7 mU/mL em pacientes com risco cardiovascular elevado. Para níveis de TSH entre 4,5 mU/mL e 9,9 mU/mL, o tratamento deve ser indicado somente na presença de anticorpos antitireoidianos (Bosignoli; Moura; Cunha, 2023).

Ainda existem diversas questões em aberto sobre o HSC, como seu impacto no risco e na mortalidade cardiovascular, sua influência sobre parâmetros metabólicos.

2.4 NÍVEIS SÉRICOS DE TSH

O TSH sérico é o marcador mais sensível para a avaliação da função tireoidiana e consequentemente indicar possível disfunção na glândula (Sheehan, 2016). Logo, os níveis séricos de TSH são a principal análise usada na clínica para alterações tireoidianas, e para a tomada de decisão e intervenção médica (Brenta *et al.*, 2013).

Os níveis de intervalo de referência para TSH são obtidos pela média dos valores séricos de TSH para uma população sem doenças tireoidianas, em um intervalo de confiança de 95%. Desse modo, os valores considerados normais variam de 0,4 a 4,5 μ UI/ml, podendo ter uma pequena mudança dependendo do método de análise. Algumas diretrizes estabelecem o limite inferior de TSH entre 0,2–0,4 μ UI/ml e o limite superior entre 4,0–5,0 μ UI/ml. O limite superior do intervalo de referência desse parâmetro é o indicador para o desenvolvimento e evolução do hipotireoidismo e detecção do HSC em adultos (Chan; Iu; Shek, 2011; Park *et al.*, 2018; Xing *et al.* 2021). Para pacientes pediátricos e idosos recomenda-se a avaliação dos valores conforme os intervalos de normalidade propostos para cada faixa etária (Sgarbi, *et al.*, 2013).

O HSC pode apresentar duas classificações dependendo dos níveis séricos de TSH. Quando os níveis de TSH se encontram entre a faixa limite superior do intervalo de referência e 9,9 μ UI/ml, pode-se classificar como de grau um ou leve. Enquanto, quando os níveis de TSH é igual ou superior a 10 μ UI/ml é classificado como de grau dois ou grave (Peeters, 2017; Salerno; Improda; Capalbo, 2020).

Atualmente, uma discussão na literatura sobre o limite superior dos níveis séricos de TSH, Xing *et al.* (2021), defende a redução de 4,5 μ UI/ml para 2,5 μ UI/ml. Além disso,

Rodondi *et al.* (2010), indica que os níveis de TSH entre 2,5-4,5 μ UI/ml podem identificar HSC precoce e até mesmo indivíduos com suspeita de tireoidite de Hashimoto. Outro fator que envolve discussão sobre a redução do limite superior dos níveis de TSH, é que essa alteração pode aumentar a taxa de prevalência do hipotireoidismo manifesto. Um estudo populacional desenvolvidos nos Estados Unidos, mostrou que 35% dos idosos com mais de 65 anos poderiam ser diagnosticados com hipotireoidismo caso tivesse a redução do limite superior para 2,5 μ UI/ml, enquanto com valores de 0,4-4,5 μ UI/ml, houve o diagnóstico de hipotireoidismo em apenas 9,7%-12,9% dessa população (Surks; Hollowell, 2007).

O consenso brasileiro para o diagnóstico e tratamento do hipertireoidismo aponta a necessidade de mais estudos acerca da redução do valor de corte dos níveis de TSH para 2,5 μ UI/ml. Recomendando que haja o acompanhamento de pacientes assintomáticos com TSH entre 3,0-4,4 mUI/, em especial aqueles que positivem para anticorpos antitireoidianos. Visto que, a presença desses anticorpos é maior em indivíduos com TSH acima de 2,5 μ UI/ml, em comparação ao aqueles com TSH menores que esse valor (Carvalho; Perez; Ward, 2013).

Apesar da apresentação dessas evidências, não se pode negar que indivíduos com valores de TSH entre 2,5 μ UI/mL- 4,0 μ UI/mL são considerados grupo de risco para o desenvolvimento de hipotireoidismo. Estudos em grupos de mulheres na pós-menopausa mostram que valores a partir de 2,5 μ UI/mL elevam o risco do desenvolvimento de doenças cardiovasculares, além de predizer maior risco para hipotireoidismo manifesto e mortalidade cardiovascular (Åavold *et al.*, 2012; Gouvea, 2023).

Portanto, discutir os potenciais riscos metabólicos em adultos com HSC é fundamental para nortear os profissionais da área da saúde, evitando a progressão para o hipotireoidismo manifesto e/ou a reversão reduzida para eutireoidismo. Ademais, contribui para a prevenção das complicações associadas ao hipotireoidismo, como o ganho de peso, alterações metabólicas, problemas gastrointestinais e cardiovasculares.

3 METODOLOGIA

O presente estudo constituiu-se de uma revisão de escopo elaborado de acordo com o *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis Extension for Scoping Reviews* (PRISMA-ScR) (Arksey; O'Malley, 2005; Matos; Cestari; Moreira, 2023). Inicialmente foi formulada a seguinte pergunta condutora da pesquisa: “Quais são os potenciais riscos metabólicos associados ao HSC em adultos?” e, posteriormente, foi elaborada a estratégia de busca baseada na População, Conceito e Contexto (PCC) (Arksey;

O'Malley, 2005). Deste modo, a população era adultos, o conceito era os potenciais riscos metabólicos, e cujo contexto era HSC.

A seleção dos artigos científicos, foi realizada por meio das bases de dados Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciência e Saúde (LILACS), *Scientific Eletronic Library Online* (SciELO), *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE) via PubMed e *Science Direct* (via plataforma Scopus). Para a busca foram utilizados os descritores indexados nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): “hipotireoidismo”, “hipotireoidismo subclínico”, “metabolismo”, “doenças não transmissíveis”, “diabetes mellitus”, “doenças cardiovasculares”, “adultos”, e seus respectivos sinônimos em inglês. As buscas nas bases de dados foram realizadas utilizando os operadores booleanos AND e OR.

A estratégia de busca completa nas respectivas bases de dados foi realizada utilizando os seguintes cruzamentos: Lilacs (("subclinical hypothyroidism") OR (hypothyroidism) AND (metabolism) OR ("non-communicable diseases") OR ("diabetes mellitus") OR ("cardiovascular diseases") AND (adults)); SciELO (("hipotireoidismo subclínico") OU (hipotireoidismo) E (metabolismo) OU ("doenças não transmissíveis") OU ("diabetes mellitus") OU ("doenças cardiovasculares") E (adults)); MEDLINE (((("subclinical hypothyroidism") OR (hypothyroidism)) AND (metabolism)) OR ("non-communicable diseases")) OR ("diabetes mellitus")) OR ("cardiovascular diseases")) AND (adults)); Scopus (((("subclinical hypothyroidism") OR (hypothyroidism)) AND (metabolism)) OR ("non-communicable diseases")) OR ("diabetes mellitus")) OR ("cardiovascular diseases")) AND (adults)).

Foram incluídos artigos científicos originais, artigos publicados em português e inglês, disponíveis na íntegra, publicados entre os anos de 2019–2025. Os critérios de exclusão foram: artigos que não respondam à pergunta condutora e aos objetivos, artigos em outro idioma que não o português e inglês, artigos repetidos nas bases de dados, dissertações de mestrado, teses de doutorado, trabalhos de conclusão de curso, resumos simples e expandidos, estudos experimentais e revisões de literatura, estudos que envolvam: crianças, adolescentes, idosos, mulheres com síndrome do ovário policístico, casos de câncer, portadores de COVID-19.

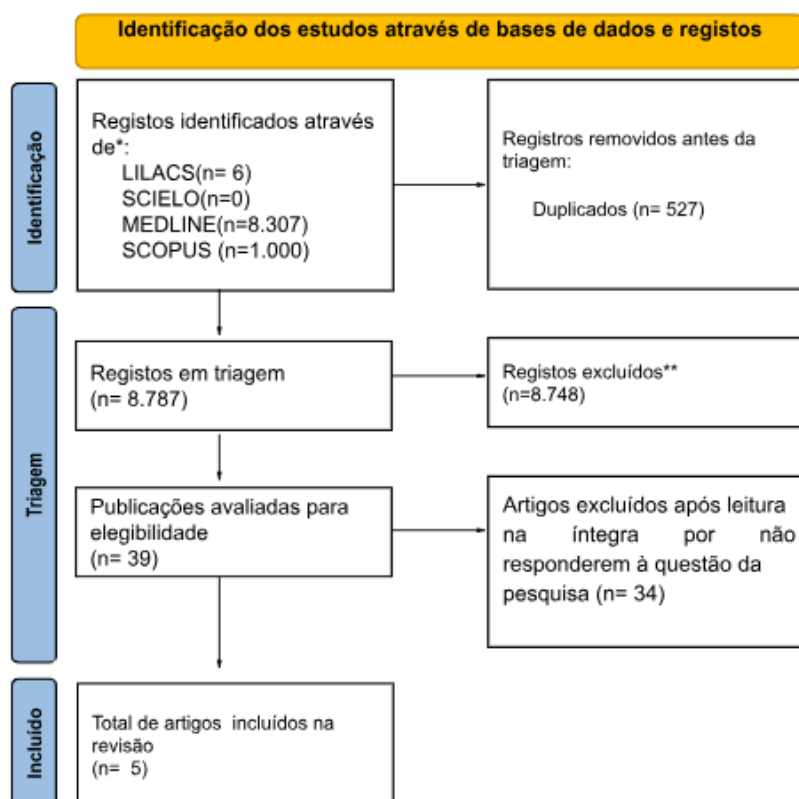
Os títulos e resumos dos artigos encontrados foram organizados em planilha desenvolvida especificamente para este estudo. Após a reunião dos artigos de acordo com a estratégia de busca, foi realizada a triagem manual através da leitura dos títulos e resumos, a fim de identificar aqueles relevantes para responder à pergunta condutora do estudo. Os artigos selecionados conforme os critérios de elegibilidade foram lidos na íntegra por um

pesquisador (THTL) e as hesitações analisadas por um segundo pesquisador (RALV), para obter a amostra final da revisão. As informações dos artigos sobre autoria, ano das publicações, tipo de estudo, objetivo, caracterização da amostra, e os principais resultados foram extraídas e apresentadas qualitativamente.

4 RESULTADOS

As buscas nas bases selecionadas, com aplicação de todos os filtros conforme os critérios de inclusão, resultaram 9.314 artigos no total. Com o auxílio da ferramenta on-line *Rayyan-Intelligent Systematic Review* foram excluídos 527 artigos duplicados. Estes estudos foram submetidos a uma análise de seus títulos e resumos, dos quais 8.748 foram excluídos manualmente. Desse modo, 39 artigos foram lidos na íntegra, dos quais 34 foram considerados inelegíveis, por não atenderem aos objetivos da pesquisa. Dessa forma, 5 artigos compuseram a amostra final deste estudo. O fluxograma da seleção das evidências está detalhado na Figura 2.

Figura 2- Fluxograma de seleção dos artigos segundo critérios do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA-ScR, 2020).



Fonte: elaborado pelo autor (2024).

Os artigos incluídos na revisão foram publicados em 2019 (n= 2), 2021 (n= 2), 2024 (n= 1). Quanto ao país de origem, a metade dos estudos tem origem asiática, sendo os países o Japão (n= 1), China (n= 1) e Sri Lanka (n= 1), enquanto os outros dois têm origem europeia e americana, sendo esse da Chéquia (n= 1) e Estados Unidos (n= 1). Entre os artigos selecionados, todos apresentaram delineamento do tipo transversal.

O quadro 1 apresenta os resultados de cinco estudos transversais com o objetivo de investigar a relação entre a função tireoidiana e diferentes condições metabólicas e clínicas. Entre as amostras dos estudos, foram incluídos participantes de ambos os sexos, com idades entre 27 e 69 anos. No entanto, os resultados analisados referem-se exclusivamente à população adulta (até 59 anos).

Foram avaliados os hormônios TSH, T3 e T4, com os valores de ponto de corte mínimo e máximo para o TSH variou de $\geq 0,27-0,33 \mu\text{IU/mL}$ a $> 4,0-4,5 \mu\text{IU/mL}$, respectivamente. Além disso, os estudos incluídos nesta revisão evidenciaram uma associação entre o HSC e diversas alterações metabólicas, como dislipidemia, resistência insulínica, obesidade, aumento da pressão arterial e alterações na função hepática.

Os estudos de Takami *et al.* (2019) e Hewage, Wijesekar e Perera (2024) identificaram que os participantes com HSC apresentaram níveis elevados de LDL (137 mg/dL e 165,35 mg/dL, respectivamente), em comparação com o grupo eutireoideo (118 mg/dL e 97,60 mg/dL, respectivamente). A relação entre HSC e pressão arterial foi avaliada por He *et al.* (2021) e por Hewage, Wijesekar e Perera (2024), que observaram que os participantes com HSC apresentaram valores dentro da normalidade para a pressão arterial sistólica (PAS) (126,44 mmHg e 117,57 mmHg) e pressão arterial diastólica (PAD) (78,83 mmHg e 73,24 mmHg) assim como os grupos eutireoideos PAS (PAS: 124,91 mmHg e 116,55 mmHg, respectivamente; PAD: 77,98 mmHg e 71,96 mmHg, respectivamente). Por sua vez, os níveis de triglicérides foram mais elevados no grupo com HSC (142,6 mg/dL e 171,03 mg/dL, respectivamente), enquanto os níveis de HDL foram mais baixos (56,8 mg/dL e 41,38 mg/dL, respectivamente).

A associação entre HSC e resistência insulínica foi investigada por Štěpánek *et al.* (2021). Os resultados mostraram que os pacientes com HSC apresentaram os valores após o teste oral de tolerância à glicose de duas horas (TTOG) foram de 113 mg/dL no grupo com HSC e 112,8 mg/dL no grupo eutireoideo, além de níveis mais elevados de glicose (103,3 mg/dL) e insulina (7,12 $\mu\text{IU/mL}$) do que aqueles do grupo eutireoideo (101,3 e 6,70 $\mu\text{IU/mL}$, respectivamente), semelhante os resultados do índice HOMA-IR que foi superior no

Quadro 1- Síntese descritiva dos estudos incluídos na amostra final referente as evidências científicas sobre os potenciais riscos metabólicos em adultos com HSC.

AUTOR/ ANO	PAÍS	TIPO DE ESTUDO	OBJETIVO	AMOSTRA	HORMÔNIOS	MÉDIA DE IDADE (ANOS)	PONTO DE CORTE TSH	RESULTADOS
Takami <i>et al.</i> , 2019.	Japão	Transversal	Identificar marcadores bioquímicos úteis para a suspeita de HSC, na prática clínica.	n= 939 Divididos em: Grupo Eutireoideo (n= 688) Grupo com HSC (n=85)	TSH, fT3/fT4	54	Eutireoide: ≥ 0,33 – 4,05 μIU/mL HSC: > 4,05 μIU/mL	Grupo Eutireoideo (< 65 anos): TSH= 1,54 μU/ml LDL-c= 118 mg/dl AST= 18,0 U/I Grupo com HSC (< 65 anos): ↑TSH= 5,04 μU/ml ↑LDL-c= 137 mg/dl ↑AST= 20,5 U/I
He <i>et al.</i> , 2021.	China	Transversal	Examinar a relação entre o status da função tireoidiana e a prevalência da síndrome metabólica na população chinesa.	n= 62.408 Divididos em: Grupo Eutireoideo (n=52.755) Grupo com HSC (n=199)	TSH, fT3/fT4	Grupo Eutireoideo: 41,87 Grupo com HSC: 45,29	Eutireoide: ≥ 0,27 – 4,20 μIU/mL HSC: > 4,20 μIU/mL	Grupo Eutireoideo: TSH = 2,21 μU/ml IMC= 23,92 kg/m ² CC= 83,02 cm PAS= 124,91mmHg PAD= 77,98 mmHg TGs = 137,3 mg/dL HDL-c= 57,2 mg/dL TTOG= 115,5 mg/dL HbA1c= 5,42 % Grupo com HSC: ↑TSH= 6,14 μU/ml ↑IMC= 24,03 kg/m ² ↓CC= 82,14 cm ↑PAS= 126,44 mmHg

								<p>↑PAD= 78,83 mmHg ↑TGs=142,6 mg/dL ↓HDL-c= 56,8 mg/dL ↓TTOG= 114,1 mg/dL ↑HbA1c= 5,44 %</p>
Štěpánek <i>et al.</i> , 2021.	Chéquia	Transversal	Investigar a associação entre a resistência insulínica com distúrbios da tireoide e parâmetros da função tireoidiana.	<p>n= 1.425</p> <p>Divididos em: Grupo Eutireoideo (n=1.036)</p> <p>Grupo com HSC (n=76)</p>	TSH, fT3/fT4	43,94	<p>Eutireoide: > 0,4 – 4,0 μIU/mL</p> <p>HSC: > 4,0 μIU/mL</p>	<p>Grupo Eutireoideo: TSH= 1,91 μIU/mL Insulina= 6,70 μIU/mL Glicose= 101,3 mg/dL TTOG=112,8 mg/dL HOMA-IR= 1,68 IMC= 31,17kg/m² CC= 109,69 cm</p> <p>Grupo com HSC: ↑TSH= 5,32 μIU/mL ↑Insulina= 7,12 μIU/mL ↑Glicose= 103,3 mg/dL ↑TTOG= 113,0 mg/dL ↑HOMA-IR= 1,82 ↑IMC= 32,98kg/m² ↓CC= 108,22 cm</p>
Kim <i>et al.</i> , 2019.	Estados Unidos	Transversal	Examinar a associação entre a função tireoidiana com a fibrose hepática avançada na população estadunidense.	<p>n= 7.259</p> <p>Divididos em: Grupo Eutireoideo (n= 5.681)</p> <p>Grupo com HSC (n= 279)</p>	TSH, fT4	46	<p>Eutireoide: 0,45– 4,5 μIU/mL</p> <p>HSC: > 4,5 μIU/mL</p>	<p>Grupo Eutireoideo: TSH: 2,8 μIU/mL</p> <p>Grupo com HSC: ↑TSH= 5,4 μIU/mL ↑ Risco de fibrose avançada</p>

Hewage; Wijesekar; Perera, 2024.	Sri Lanka	Transversal	Avaliar a influência do HSC na resistência à insulina, risco cardiometabólico e obesidade em mulheres em idade fértil.	n= 282 Divididos em: Grupo Eutireoideo (n= 168) Grupo com HSC (n= 114)	TSH, fT4, T3	27,21	Eutireoide: 0,38–4,94 mUI/mL HSC: > 4,94 mUI/mL	Grupo Eutireoideo: HOMA-IR: 2,41 HDL: 50,32 mg/dL LDL: 97,60 mg/dL CT: 164,79 mg/dL TGs: 99,61 mg/dL PAS: 116,55 mmHg PAD: 71,96 mmHg IMC: 22,24 kg/m ² CC: 75,66 cm CQ: 92,15 cm RQC: 0,80 Grupo com HSC: ↑HOMA-IR: 3,72 ↓HDL: 41,38 mg/dL ↑LDL: 165,35 mg/dL ↑CT: 212,35 mg/dL ↑TGs: 171,03 mg/dL ↑PAS: 117,57 mmHg ↑PAD: 73,24 mmHg ↑IMC: 26,43 kg/m ² ↑CC: 83,07 cm ↑CQ: 95,78 cm ↑RQC: 0,83
---	--------------	-------------	--	--	--------------	-------	--	---

Fonte: Autor (2025).

HSC: hipotireoidismo subclínico; fT3: triiodotironina livre; fT4: tiroxina livre; LDL-c: lipoproteína de baixa densidade; HDL-c: lipoproteína de alta densidade; CT: colesterol total; TG: triglicérides; AST: aspartato aminotransferase; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; TTGO: teste oral de tolerância à glicose; HbA1c: hemoglobina glicada; HOMA-IR: modelo de avaliação da homeostase da resistência à insulina; IMC: índice de massa corporal; CC: circunferência da cintura; CQ: circunferência do quadril; RCQ: relação cintura-quadril.

grupo com HSC (1,82 vs 1,68). Achados esses similares aos de Hewage, Wijesekar e Perera, (2024) ao analisarem do HSC na RI, risco cardiometabólico e obesidade em mulheres adultas em idade fértil, o qual o grupo de mulheres com HSC mostram maior índice HOMA-IR em comparação ao grupo eutireoideo (3,72 vs 2,41).

He *et al.* (2021), ao analisar uma grande amostra populacional chinesa de 62.408 indivíduos, mostraram que participantes com HSC apresentaram elevação nos níveis de hemoglobina glicada (HbA1c) (5,44% vs 5,42% no grupo eutireoideo), enquanto os valores após o teste oral de tolerância à glicose de duas horas (TTOG) foram de 114,1mg/dL no grupo com e 115,5 mg/dL no grupo eutireoideo.

O impacto do HSC no peso corporal e na distribuição de gordura também foi analisado nos estudos incluídos. He *et al.* (2021) encontraram um leve aumento no índice de massa corporal (IMC) em indivíduos com HSC (24,03 kg/m²) em comparação ao grupo eutireoideo (23,92 kg/m²). Por outro lado, Štěpánek *et al.* (2021) e Hewage, Wijesekar e Perera (2024), identificaram um aumento mais expressivo no IMC entre os pacientes com HSC (32,98 kg/m² e 26,43 kg/m², respectivamente) em relação ao grupo eutireoideo (31,17 kg/m² e 22,24 kg/m², respectivamente). Quanto à circunferência da cintura (CC), Štěpánek *et al.* (2021) e He *et al.* (2021) não identificaram diferenças significativas entre os grupos. Já Hewage, Wijesekar e Perera (2024), mostraram que o grupo com HSC apresentaram medidas maiores para CC do que o grupo eutireoideo (83,07 cm vs 75,66 cm). Esses autores apontaram ainda a diferença entre a circunferência do quadril (CQ) e a relação da cintura-quadril (RQC) dos grupos, no qual as mulheres com HSC apresentaram maior RQC em comparação às eutireoideas (0,83 vs 0,80).

Por fim, Kim *et al.* (2019) analisaram a associação entre HSC e fibrose hepática avançada em uma amostra de 7.259 indivíduos nos Estados Unidos. Os resultados mostraram que o grupo com HSC apresentou um risco aumentado de desenvolver fibrose hepática, evidenciado por níveis elevados de TSH (5,4 µIU/mL vs 2,8 µIU/mL no grupo eutireoideo). Com relação à função hepática, Takami *et al.* (2019) observaram uma elevação nos níveis de AST (aspartato aminotransferase) no grupo HSC.

5 DISCUSSÃO

No presente estudo, foram analisados os resultados com base na hipótese de que o HSC está associado a diversas alterações metabólicas adversas, como dislipidemia, resistência insulínica, obesidade, pressão arterial maior e risco aumentado para doenças hepáticas. Em vista disso, compreender tal relação é crucial para o direcionamento de estratégias de

prevenção e manejo, e dessa forma reduzir potenciais complicações em pacientes com HSC e melhorar sua qualidade de vida.

A associação entre o HSC e a síndrome metabólica (SM) é bastante discutida na literatura devido aos diversos efeitos dos HTs, na homeostase energética e metabólica. Evidências indicam o aumento significativo do risco de SM em indivíduos com HSC, sendo os principais componentes a obesidade, hipertensão, níveis de triglicerídeos (TGs) aumentados e níveis baixos de HDL-c (Ding *et al.*, 2021; Haghi; Solhjoo; Tavakoli, 2017), alteração do metabolismo da glicose e aumento da RI (Huang *et al.*, 2025).

Neste estudo, é possível notar que os valores de LDL-c, TGs e colesterol total (CT) estão no limite da normalidade no grupo HSC, com exceção dos valores de HDL-c, que apesar de níveis menores, se encontram na faixa de normalidade. Diferentemente de outros estudos que apontam pacientes com HSC apresentam maior risco para doenças cardiovasculares, por apresentarem valores aumentados de LDL-c, CT, TGs, PAS, PAD e níveis menores de HDL-c (Decandia, 2018; Lopez, *et al.* 2007; Ebrahimpour *et al.*, 2018; Ding *et al.*, 2021). Isso pode ser explicado pela influência direta dos HTs na ativação do gene do receptor de LDL-c e na modulação da expressão da proteína de ligação ao elemento regulador de esterol (SREBP-2), um fator de transcrição envolvido na expressão do receptor de LDL-c no tecido hepático. Associado a isso, o T3 pode inibir a proteína ABCA-1 (*ATP-Binding Cassette Transporter A1*), reduzindo a formação do HDL-c. Outrossim, pacientes com HSC apresentam relaxamento vascular prejudicado, disfunção endotelial, aumento da rigidez arterial e pressão arterial aumentada (Biondi, 2023).

Os achados desse estudo também apontam uma possível contribuição do HSC para o aumento da RI e da HbA1c, indicando possível impacto do HSC no controle glicêmico a longo prazo, que pode resultar no aumento do risco para o desenvolvimento de DM2. Vyakaranam *et al.* 2015, também destacaram a tendência desses indivíduos à hiperinsulinemia e resistência insulínica. Isso pode ser explicado pela diminuição das taxas de transporte da glicose, devido à translocação prejudicada dos transportadores de glicose tipo 4 (GLUT-4) na superfície basolateral dos adipócitos e tecido muscular de indivíduos com HSC. Além disso, os HTs antagonizam a insulina no fígado, aumentando a produção de glicose por maior gliconeogênese e glicogenólise, enquanto níveis mais baixos de T3 livre (fT3) e T4 livre (fT4) na circulação sanguínea diminuem a sensibilidade à insulina nos tecidos (Maratou *et al.*, 2009; Vyakaranam *et al.* 2015). Outro estudo, investigando a relação da RI com os HTs, mostram que fT4 se correlaciona inversamente com o HOMA-IR, ou seja, quanto menor o

ft4 maior a RI (Roos *et al.*, 2007).

Esses achados reforçam a hipótese de que o HSC pode estar associado a um maior risco de alterações metabólicas associados a RI como SM, problemas cardiovasculares e esteatose hepática, em indivíduos com função tireoidiana normal-baixa, contribuindo para o desenvolvimento de DM2, reforçando os relatos da sua alta prevalência entre os indivíduos com HSC (Alsulami *et al.*, 2023; Araki *et al.*, 2009; Díez; Iglesias, 2023; Maratou *et al.*, 2009; Roos *et al.*, 2007). No entanto, a relação entre HSC e metabolismo da glicose pode ser influenciada por outros fatores que devem ser considerados, como idade, hábitos de vida e composição corporal (Alsulami *et al.*, 2023; Han *et al.*, 2015).

Os resultados desse estudo, sugerem que o HSC pode estar envolvido na progressão de doenças hepáticas em associação a maior risco para o desenvolvimento de fibrose hepática avançada, níveis elevados de AST (aspartato aminotransferase) e aumento do CT. Outros estudos evidenciam que a associação entre níveis elevados de TSH e fibrose hepática avançada foi observada ao longo de todo o espectro do hipotireoidismo — inclusive em indivíduos em estado eutireoidiano — com destaque para pacientes com hipotireoidismo que apresentam mais distúrbios cardiometabólicos (Du *et al.*, 2024; Fan *et al.*, 2023; Kim *et al.*, 2018). Além da fibrose hepática avançada, o HSC também foi associado a maior prevalência para o risco de doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) e esteatose hepática (Chung *et al.*, 2012; Fan *et al.*, 2023; Kim *et al.*, 2018).

Isso pode ser explicado pelo fato de que portadores de HSC apresentam menor β -oxidação hepática favorecendo o acúmulo de TGs e lipotoxinas, como diacilgliceróis, esfingomielinas e ceramidas, RI e maior estímulo para lipogênese de novo (DNL), acelerando o acúmulo de lipídios hepatocelulares (Araki *et al.*, 2009). Esses efeitos ocorrem devido à presença de receptores de TSH e de HTs no tecido hepático. Assim, o aumento do TSH promove o acúmulo de TGs ao diminuir a atividade das enzimas lipoproteína lipase (LPL) e lipase hepática (LH), ativando a via dos receptores ativados por proliferadores de peroxissoma (PPARs) e da proteína de ligação ao elemento regulador de esterol 1 (SREBP-1), e diminuindo a fosforilação da 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A redutase (HMG-CoA). Enquanto, a diminuição dos níveis de ft3/ft4 leva ao acúmulo de TGs pela regulação diminuída da transcrição da carnitina palmitoiltransferase I (CPT1) e redução da HL pela via SREBP-1 no fígado (Hatziagelaki *et al.*, 2022; Sinha, *et al.*, 2020). Assim, esses mecanismos de regulação lipídica no tecido hepático podem favorecer o acúmulo de gordura pelos hepatócitos, aumentando os níveis intra-hepáticos de TGs e CT (Hatziagelaki *et al.*, 2022;

Zhang *et al.*, 2015).

Como abordado anteriormente, há uma maior prevalência de RI em indivíduos com HSC, condição essa que pode impactar significativamente o metabolismo lipídico, já que a RI promove aumento da lipogênese hepática, diminuição da oxidação de ácidos graxos e aumento do estresse oxidativo (Asrih; Jornayvaz *et al.*, 2015; Jelenik *et al.*, 2017). Por esse mesmo motivo, a RI está fortemente associada ao desenvolvimento de esteatose hepática, fibrose hepática e DHGNA (Huang; Yang; Ye, 2020; Jelenik *et al.*, 2017). Assim, o HSC pode desencadear um efeito cascata de complicações metabólicas.

De modo que, o impacto do HSC na composição corporal também foi analisado nos estudos incluídos. Sugere-se que o HSC pode estar relacionado ao aumento do IMC reforçando a possível ligação entre o sobrepeso e a obesidade, especialmente em populações predispostas (Biondi, 2010; Biondi; Kahaly; Robertson, 2019). No entanto, estudos que correlacionam medidas antropométricas, como IMC e CC, com as disfunções tireoidianas são muito escassos e conflitantes. Yao *et al.* (2021) e Malik *et al.* (2023), apontam que a obesidade seria um fator de risco para HSC, sem haver evidências para o contrário, ou seja, HSC como fator de risco para obesidade. Reforçando essa hipótese, Bjergved *et al.* (2014), em seu estudo longitudinal, notaram que a elevação do TSH sérico pode ser um efeito secundário, em vez de um fator determinante para o desenvolvimento da obesidade, já que um ganho de peso de 0,6 kg em mulheres e 0,7 kg em homens foi associado a um aumento de 1 mUI/L nos níveis de TSH. Essa teoria é reforçada pela redução e normalização dos níveis de TSH com a perda de peso, seja por cirurgia bariátrica ou por dietas hipocalóricas (Khan *et al.*, 2020; Marzullo *et al.*, 2010).

Uma das explicações para essas observações é que indivíduos obesos apresentam níveis mais elevados de TSH (hipertirotropinemia), associados à hiperleptinemia, já que a leptina controla a liberação de TRH no NPV e no núcleo arqueado do hipotálamo e é um regulador neuroendócrino essencial no do eixo hipotálamo-hipófise-tireoide. Dessa forma, um *feedback* positivo entre a liberação da leptina e do TSH, que resulta no aumento da gordura corporal, promove maior liberação de leptina pelos adipócitos, e estimula a secreção de TSH (Biondi; Kahaly; Robertson, 2019; Marzullo *et al.*, 2010).

Acerca dos valores de referência de TSH, estudos mostram que para níveis a partir de 2,5µUI/ml já indicam HSC precoce e a longo prazo suspeita de doença de Hashimoto (Rondoni *et al.*, 2010; Xing *et al.*, 2021). Assim, pode ser considerado pacientes com níveis de TSH entre 2,5 µUI/mL- 4,0 µUI/ mL grupo de risco para o desenvolvimento de hipotireoidismo manifesto, doenças cardiovasculares e mortalidade cardiovascular no futuro

(Åavold *et al.*, 2012; Carvalho; Perez; Ward, 2013; Gouvea, 2023; Xing *et al.*, 2021). Além disso, recomenda-se o acompanhamento de indivíduos assintomáticos com níveis de TSH entre 3,0 e 4,4 mUI/mL, principalmente aqueles que possuam anticorpos antitireoidianos. No entanto, mais estudos são necessários acerca da redução do valor de corte de TSH (Carvalho; Perez; Ward, 2013).

Este estudo apresenta limitações que devem ser reconhecidas, especialmente no que diz respeito à heterogeneidade dos estudos analisados, como a variabilidade dos critérios de diagnósticos de HSC, a caracterização das amostras e a variação metodológica. Além disso, o caráter descritivo da revisão de escopo limita a profundidade da análise sobre relações de causa e efeito, baseada apenas em associações entre o HSC e doenças metabólicas. Por outro lado, os achados deste estudo sistematizam as evidências referentes aos riscos metabólicos associados ao HSC, fornecendo embasamento científico para a relevância do rastreamento e da intervenção precoce no contexto do manejo clínico.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os principais riscos metabólicos HSC são dislipidemia, RI, fibrose hepática, maior risco para a progressão da DHGNA e DM2. A maioria dos estudos analisados indica que indivíduos com HSC, apresentam um ou mais riscos relacionados a doenças crônicas não transmissíveis em comparação com adultos eutireoideos.

Sugere-se que sejam realizados estudos longitudinais que investiguem a progressão do HSC e sua relação com o desenvolvimento de distúrbios metabólicos. Além disso, estudos futuros devem explorar o papel de fatores modificáveis, como dieta, nível de atividade física e composição corporal, na modulação dos efeitos metabólicos do HSC.

Há convergência nos achados de que o HSC está associado a desfechos metabólicos negativos, independentemente da população estudada. Esses achados indicam que, além das alterações hormonais, o HSC pode ter implicações sistêmicas, reforçando a importância do monitoramento e manejo adequado dessa condição em diferentes contextos clínicos e populacionais. Assim, os efeitos adversos do HSC não devem ser negligenciados, sendo necessário o rastreamento dessas implicações, mesmo que as diretrizes ainda não incluam tal recomendação.

REFERÊNCIAS

- ALWAN, H. *et al.* Subclinical thyroid dysfunction and incident diabetes: a systematic review and an individual participant data analysis of prospective cohort studies. **Eur. J. Endocrinol.**, v.187, n.5, p. S35–S46, 2022.
- ARAKI, O. *et al.* Distinct dysregulation of lipid metabolism by unliganded thyroid hormone receptor isoforms. **Molecular endocrinology**, v. 23, n. 3, p. 308-315, 2009.
- ARKSEY, H; O'MALLEY; L. Scoping studies: towards a methodological framework. **Int J Soc. Res. Methodol.**, v.8, n. 1, p.19–32, 2005.
- ASRIH, M; JORNAYVAZ, F. Metabolic syndrome and nonalcoholic fatty liver disease: Is insulin resistance the link?. **Mol. and Cell. Endocrinol.**, v. 418, p. 55-65, 2015.
- ASVOLD, B. *et al.* The association between TSH within the reference range and serum lipid concentrations in a population-based study. **Eur. J. Endocrinol.**, 156, n. 2, p. 181-186, Feb 2007.
- AZIM, S.; NASR C. Subclinical hypothyroidism: When to treat. **Clev. Clin. J. of Med.**, v.86, n. 2, p. 101-110, 2019.
- BABIĆ, L. *et al.* Environmental Factors Affecting Thyroid-Stimulating Hormone and Thyroid Hormone Levels. **Int. J. Mol. Sci.**, v. 22, n. 12, p.1-62, 2021.
- BARRETT, K. *et al.* **Fisiologia Médica de Ganong**. 24. ed. Porto Alegre: AMGH, 2014.
- BASSET, J.; WILLIAMS, G. Role of Thyroid Hormones in Skeletal Development and Bone Maintenance. **Endocrine Reviews**, v. 37, n. 2, p.135-87, 2016.
- BENSENOR, M. Thyroid disorders in Brazil: the contribution of the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). **Braz. J. Med. Biol. Res.**, v. 52, n. 2, p. 1-11, 2019.
- BIONDI, B. Hipotireoidismo subclínico em pacientes com obesidade e síndrome metabólica: uma revisão narrativa. **Nutrientes**, , v. 16, n. 1, p. 87, 2023.
- BIONDI, B. *et al.* Thyroid and obesity: an intriguing relationship. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 95, n. 8, p. 3614-3617, 2010.
- BIONDI, B; CAPPOLA, A. Subclinical hypothyroidism in older individuals. **Lancet Diabetes Endocrinol.**, v. 10, n. 2, p. 129-141, 2022.
- BOSIGNOLI, R; BALARINI, M; CUNHA, C. Hipotireoidismo subclínico-Revisão e atualização. **Medicina, Ciência e Arte**, v. 2, n. 1, p. 7-15, 2023.
- BOUCAI, L.; HOLLOWELL, J.; SURKS, M. An approach for development of age-, gender-, and ethnicity-specific thyrotropin reference limits. **Thyroid**, v. 21, v. 1, p. 5–11, 2011.
- BUCCI, I.; GIULIAN, C.; NAPOLITANO, G. Thyroid-Stimulating Hormone Receptor Antibodies in Pregnancy: Clinical Relevance. **Front. Endocrinol.**, v. 30, n. 8, p. 137, 2017.

BURNS, R. *et al.* Should we treat for subclinical hypothyroidism?: Grand Rounds Discussion From Beth Israel Deaconess Medical Center. **Annals of Internal Medicine**, v. 164, n. 11, p. 764–770, 2016.

BJERGVED, L. *et al.* Thyroid function and body weight: a community-based longitudinal study. **Eur. Thyroid J.**, v. 3, n. 4, p. 221–227, 2014.

BRANCA, J. *et al.* The Thyroid Gland: A Revision Study on Its Vascularization and Surgical Implications. **Medicina**, v. 58, n. 1, p. 137, 2022.

BRAUNSTEIN, G. Hipotireoidismo (Mixedema). **Manual MSD**, 2022. Disponível em: <https://www.msdmanuals.com/pt-br/profissional>

BRENTA, G. *et al.* Diretrizes clínicas práticas para o manejo do hipotireoidismo. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, v. 57, n.4, p. 265-99, 2013.

CASIS, O. *et al.* Deciphering the roles of triiodothyronine (T3) and thyroid-stimulating hormone (TSH) on cardiac electrical remodeling in clinical and experimental hypothyroidism. **J. Physiol. Biochem.**, v. 80, n. 1, p. 1-9, 2024.

CARVALHO, G.; PEREZ, C.; WARD, L. Utilização dos testes de função tireoidiana na prática clínica. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, v. 57, n. 3, p. 193–204, 2013.

CHAKER, L. *et al.* Thyroid Function Characteristics and Determinants: The Rotterdam Study. **Thyroid**, v. 26, n. 9, p. 1195–1204, 2016.

CHAKER, L. *et al.* Hipotireoidismo. **Lancet**, Londres, v. 390 , p. 1550-1562, 2017.

CHAN, O.; IU, P.; SHEK, C. O intervalo de referência do hormônio estimulador da tireoide em chineses de Hong Kong. **J. Clin. Pathol.**, v. 64, n. 5, p. 433-436, 2011.

CHIOVATO, L.; MAGRI, F.; CARLÉ, A. Hypothyroidism in Context: Where We've Been and Where We're Going. **Adv. Ther.**, v. 36, n. 2, p. 47-58, 2019.

CHUNG, G. *et al.* Non-alcoholic fatty liver disease as a risk factor for insulin resistance among patients with euthyroid status. **J. Hepatol.**, v. 57, n. 4, p. 843–849, 2012.

CHURILOV, L.; SOBOLEVSKAIA, P.; STROEV, Y. Thyroid gland and brain: Enigma of Hashimoto's encephalopathy. **Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metabolism.**, v. 33, n. 6, e101364, 2019.

DA SILVA, K. *et al.* Influência da nutrição no manejo do hipotireoidismo. **Revista Saúde Dos Vales**, v. 7, n. 1, p. 18, 2023.

DECANDIA, F. *et al.* Thyroid function and obesity: a complex interplay. **J. Endocrinol. Invest.**, v. 41, n. 1, p. 1–9, 2018.

DÍEZ, J.; IGLESIAS, P. Prevalencia de diabetes en personas con disfunción tiroidea. **Medicina Clínica**, v. 160, n. 8, p. 333-340, 2023.

DING, X. *et al.* Thyroid hormones and metabolic syndrome: a meta-analysis. **Endocr. J.**, v. 68, n. 9, p. 1025–1036, 2021.

DU, M. *et al.* Association between thyroid function and body mass index: a systematic review and meta-analysis. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 109, n. 2, p. e100–e108, 2024.

EATON, C.; POOLER, P. **Fisiologia Renal de Vander**. 8. ed. Porto Alegre: AMGH, 2016.

EBRAHIMPOUR, M. *et al.* The relationship between thyroid function and body mass index in euthyroid individuals: a systematic review and meta-analysis. **Diabetes Metab. Syndr. Clin. Res. Rev.**, v. 12, n. 6, p. 969–976, 2018.

ELSHIMY, G.; CHIPPA, V; CORREA, R. **Myxedema**. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024.

FAN, Y. *et al.* Thyroid function and obesity: a cross-sectional study in a Chinese population. **Front. Endocrinol.**, v. 14, p. 661160, 2023.

FEKETE, C.; LECHAN, R. Central regulation of hypothalamic-pituitary-thyroid axis under physiological and pathophysiological conditions. **Endocr. Rev.**, v. 35, n. 2, p. 159–194, 2014.

FU, L.; ZHOU, Y.; CHEN X. Thyroid hormone prevents cognitive deficit in a mouse model of Alzheimer's disease. **Neuropharmacol**, v. 58, n.4-5, p. 722-9, 2010.

FREAKE, C.; SCHWARTZ, L.; OPPENHEIMER H. The regulation of lipogenesis by thyroid hormone and its contribution to thermogenesis. **Endocrinology**, n. 125, v. 6, p. 2868–2874, 1989.

FREAKE, C.; LECHAN, M. Central regulation of hypothalamic-pituitary-thyroid axis under physiological and pathophysiological conditions. **Endocr. Rev.**, v. 35, n. 2, p. 159–194, 2013.

GOUVEIA, S. *et al.* Fatores de interferência no estudo da função tiroideia. **Rev. Port. Endocrinol. Diabetes Metab.**, v. 11, n. 2, p. 277-286, 2016.

GOUVEIA, T. **Associação de níveis séricos de TSH com fatores de risco cardiovascular em mulheres na pós-menopausa**. 2023. 49 f. Monografia (Graduação em Nutrição) - Escola de Nutrição, Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro Preto, 2023.

GOYAL, G. *et al.* Subclinical Hypothyroidism and Associated Cardiovascular Risk Factor in Perimenopausal Females. **J. Midlife Health**, v. 11, n. 1, p. 6-11, 2020.

GUYTON, A.; HALL J. **Tratado de Fisiologia Médica**. 13. ed. [S.l.]: Editora Elsevier, 2017.

HABER, S.; LOEB, N. Stimulation of potassium efflux in rat liver by a low dose of thyroid hormone: evidence for enhanced cation permeability in the absence of Na,K-ATPase induction. **Endocrinology**, v.118, n. 1, p. 207–211, 1986.

- HAGHI, A; SOLHJOO, M; TAVAKOLI, M. Correlation between subclinical hypothyroidism and dyslipidemia. **Iranian Journal of Pathology**, v. 12, n. 2, p. 106, 2017.
- HAN, C. *et al.* Subclinical hypothyroidism and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. **PLoS One**, v.10, n.8, p. e0135233, 2015.
- HAN, C. *et al.* Thyroid function and obesity: a meta-analysis of studies in Asia. **Thyroid**, [s.l.], v. 25, n. 10, p. 1153–1164, 2015.
- HATZIAGELAKI, E. *et al.* Thyroid dysfunction and metabolic syndrome: a narrative review. **Trends Endocrinol. Metab.**, v. 33, n. 5, p. 312–321, 2022.
- HE, J. *et al.* The relationship between thyroid function and metabolic syndrome and its components: a cross-sectional study in a Chinese population. **Front. Endocrinol.**, v. 12, p. 661160, 2021.
- HERNANDEZ, R. Elementos básicos para el diagnóstico y manejo terapéutico del hipotiroidismo primario en el paciente adulto. **Rev. Cubana. Med. Gen. Integr.**, Ciudad de La Habana, v. 38, n. 4, e2003, 2022.
- HEWAGE, N; WIJESKARA, U; PERERA, R. Prevalence of Subclinical Hypothyroidism in a Non-Diabetic Young Female Population and Its Impact on Diabetes and Cardiometabolic Risk. **Endocrinology and Metabolism**, v. 39, n. 6, p. 864-876, 2024.
- HUANG, B; YANG, S; YE, S. Association between thyroid function and nonalcoholic fatty liver disease in euthyroid type 2 diabetes patients. **Journal of Diabetes Research**, v. 2020, n. 1, p. 6538208, 2020.
- HUANG, X. *et al.* Associations between indicators of lipid and glucose metabolism and hypothyroidism. **Lipids in Health and Disease**, v. 24, n. 1, p. 58, 2025.
- HUGHES, K.; EASTMAN, C. Thyroid disease: Long-term management of hyperthyroidism and hypothyroidism. **Clinical**, v. 50, n. 1–2, p. 36-42, 2021.
- IKEJIMA, Kenichi *et al.* The role of leptin in progression of non-alcoholic fatty liver disease. **Hepatology research**, v. 33, n. 2, p. 151-154, 2005.
- JELENIK, Tomas *et al.* Mechanisms of insulin resistance in primary and secondary nonalcoholic fatty liver. **Diabetes**, v. 66, n. 8, p. 2241-2253, 2017.
- JOHNSTONE, M. *et al.* Factors influencing variation in basal metabolic rate include fat-free mass, fat mass, age, and circulating thyroxine but not sex, circulating leptin, or triiodothyronine. **Am. J. Clin. Nutr.**, v. 82, n. 5, p. 941–948, 2005.
- JONKLAAS J. *et al.* Evidence-based use of levothyroxine/liothyronine combinations in treating hypothyroidism: a consensus document. **Thyroid**, v. 31, n. 2, p.156–182, 2021.
- KIM, D. *et al.* Low-normal thyroid function is associated with advanced fibrosis among adults in the United States. **Clin. Gastroenterol. Hepatol.**, v. 17, n. 11, p. 2379, 2018.

- KIM, D. *et al.* Subclinical hypothyroidism and low-normal thyroid function are associated with nonalcoholic steatohepatitis and fibrosis. **Clinical gastroenterology and hepatology**, v. 16, n. 1, p. 123-131. e1, 2018.
- KHAN, W. *et al.* Outcome of bariatric surgery on hypothyroidism: experience from a tertiary care center in India. **Surg. Obes. Relat. Dis.**, v. 16, n. 9, p. 1297-1301, 2020.
- KLEIN, I.; DANZI, S. Thyroid disease and the heart. **Circulation**, v. 116, n. 15, p. 1725-1735, 2007.
- KRIEGER, C.; NEUMANN, S.; GERSHENGORN, C. TSH/IGF1 receptor crosstalk: Mechanism and clinical implications. **Pharmacol. Ther.**, v. 209, e. 107502, 2020.
- LOPEZ, D. *et al.* Activation of the hepatic LDL receptor promoter by thyroid hormone. **Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell Biol. Lipids**, v. 1771, n. 9, p. 1216-1225, 2007.
- MALIK, Saqib *et al.* Exploring the link between obesity and hypothyroidism. **J. Ayub Med. Coll. Abbottabad**, v. 35, n. 4, p. 608-611, 2023.
- MANZELLA, L. *et al.* Activation of the IGF Axis in Thyroid Cancer: Implications for Tumorigenesis and Treatment. **Inter. J. of Mol. Scienc.**, v. 20, n. 13, p. 3258, 2019.
- MARATOU, Eirini *et al.* Studies of insulin resistance in patients with clinical and subclinical hypothyroidism. **Eur. Jour. Endocrinol.**, v. 160, n. 5, p. 785-790, 2009.
- MARIOTTI, S.; BECK-PECCOZ, P. **Physiology of the Hypothalamic-Pituitary-Thyroid Axis**. South Dartmouth (MA): MDText.com, 2016.
- MARZULLO, P. *et al.* Investigations of thyroid hormones and antibodies in obesity: leptin levels are associated with thyroid autoimmunity independent of bioanthropometric, hormonal, and weight-related determinants. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 95, n. 8, p. 3965-3972, 2010.
- MATHEW, V. *et al.* Myxedema coma: a new look into an old crisis. **J. Thyroid Res.**, v. 2011, e493462, 2011.
- MATTOS, S; CESTARI, V; MOREIRA, T. Scoping protocol review: PRISMA-ScR guide refinement. **Rev. Enferm. UFPI**, v. 12, n. 1, 2023.
- MENDOZA, A.; HOLLENBERG, N. New insights into thyroid hormone action. **Pharmacol. Ther.**, v. 173, p. 135-145, 2017.
- MONCAYO, R.; ORTNER, K. Multifactorial determinants of cognition - thyroid function is not the only one. **BBA. Clin.**, v. 22, n. 3, p. 289-98, 2015.
- MURTHY, A. *et al.* Myxoedema coma in adults: Experience from a tertiary referral hospital intensive care unit. **Indian. J. Anaesth.**, v. 59, n. 5, p. 315-7, 2015.

- NAKAZAWA, N. *et al.* Thyroid hormone activated upper gastrointestinal motility without mediating gastrointestinal hormones in conscious dogs. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, p. 9975, 2021.
- NÓBREGA, A. Micronutrient Influencia in Thyroid Function. **Int. J. Nutrol.**, v. 12, n. 2, p. 52-60, 2019.
- NOGUEIRA, C. **Hipotireoidismo: tratamento**. [S.l.]: Associação Médica Brasileira, 2011.
- NYGAARD, Birte. Hypothyroidism (primary). **BMJ Clinical Evidence**, v. 2014, n. 21, 2014.
- OPPENHEIMER, H. *et al.* Functional relationship of thyroid hormone-induced lipogenesis, lipolysis, and thermogenesis in the rat. **J. Clin. Invest.**, v. 87, n. 1, p. 125-32, 1991.
- ÖNSESVEREN, I. *et al.* Childhood thyroid function reference ranges and determinants: a literature overview and a prospective cohort study. **Thyroid**, v. 27, n. 11, p. 1360-1369, 2017.
- PAGE, M., *et al.* The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **Pan. Am. J. Public Health**, v. 46 e112, 2022.
- PAGNIN, M. *et al.* Role of thyroid hormones in normal and abnormal central nervous system myelination in humans and rodents. **Front. Neuroendocrinol.**, Austrália, v. 61, e100901, 2021.
- PARK, Y. *et al.* “Age- and gender-specific reference intervals of TSH and free T4 in an iodine-replete area: Data from Korean National Health and Nutrition Examination Survey IV (2013-2015).” **PLoS One**, v. 13, n.2 e0190738, 2018.
- PEARCE, S. *et al.* 2013 ETA guideline: management of subclinical hypothyroidism. **Eur. Thyroid J.**, v. 2, n. 4, p. 215-228, 2013.
- PEETERS, P. Subclinical Hypothyroidism. **N. Engl. J. Med.**, v. 376, n. 26, p. 2556-2565, 2017.
- PIRAHANCI, Y.; TORRO, F.; JIALAL, I. Physiology, Thyroid Stimulating Hormone. Treasure Island (FL): **StatPearls Publishing** , 2023.
- RAVUSSIN, E. *et al.* Reduced rate of energy expenditure as a risk factor for body-weight gain. **N. Engl. J. Med.**, v. 318, n. 8, p. 467–472, 1988.
- RAZVI, S. *et al.* Thyroid hormones and cardiovascular function and diseases. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v. 71, n. 16, p. 1781-1796, 2018.
- REIS, L. *et al.* The influence of Zinc, Selenium and Iodine on dietary supplementation in people with Hypothyroidism. **Res. Soc. Dev.**, v. 10, n. 16, p. e268101623719, 2021.
- RETHLEFSEN, L. *et al.* PRISMA-S: an extension to the PRISMA statement for reporting literature searches in systematic reviews. **J. Med. Libr. Assoc.**, v. 109, n. 2, p. 174–200, 2021.

ROCHA, Z.; LIBBY, P. The multiple facets of the fat tissue. **Thyroid**, v. 18, n. 2, p. 175–183, 2008

ROMAN, C. *et al.* Thyroid hormones upregulate apolipoprotein E gene expression in astrocytes. **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, v. 468, n. 1-2, p. 190-5, 2015.

RONDONDI, N. *et al.* Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. **JAMA**, v. 304, n. 12, p. 1365-74, 2010.

ROUSSET, B. *et al.* **Chapter 2 Thyroid Hormone Synthesis And Secretion**. In: Feingold R, *et al.*, eds. Endotext. South Dartmouth: MDText.com, 2015.

ROOS, Annemieke *et al.* Thyroid function is associated with components of the metabolic syndrome in euthyroid subjects. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 92, n. 2, p. 491-496, 2007.

ROSS, D. Treating hypothyroidism is not always easy: When to treat subclinical hypothyroidism, TSH goals in the elderly, and alternatives to levothyroxine monotherapy. **J. Intern. Med.**, v. 291, n.2, p. 128-140, 2021.

SALERNO, M.; IMPRODA, N.; CAPALBO, D. Subclinical hypothyroidism in children. **J. Eur. J. Endocrinol.**, Bristol, v. 183, n. 2, p. 13-28, 2020.

SAMUELS, H. Hyperthyroidism in Aging. Endotext [**Internet**]. South Dartmouth, 2021.

SARKIS M., HOHL L. **Síndromes da tireoide**. Editora Científica Digital, 2023. p. 213-220.

SILVA, A.; COSTA, T. Hipotireoidismo subclínico: uma revisão para o médico clínico. **Rev Bras. Clin. Med.**, v. 11, n. 3, p.289-295, 2013.

SIMONIDES, S.; VAN HARDEVELD, C. Thyroid hormone as a determinant of metabolic and contractile phenotype of skeletal muscle. **Thyroid**, v. 18, n. 2, p. 205–216, 2008.

SILVA, E. Thermogenic mechanisms and their hormonal regulation. **Physiol. Rev.**, v. 86, n. 2, p. 435–464, 2006

SILVA, L. B. S. **O Hipotireoidismo no ciclo de vida da mulher: A importância do diagnóstico assertivo e os impactos na saúde feminina durante as fases de crescimento e envelhecimento**. 2021. 45p. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia Bioquímica – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2021.

SILVERTHORN, D. **Fisiologia humana: Uma Abordagem Integrada**. 7. ed. Porto Alegre: Artmed, 2017.

SIMONIDES, S. *et al.* Mechanism of thyroid-hormone regulated expression of the SERCA genes in skeletal muscle: implications for thermogenesis. **Biosci. Rep.**, v. 21, n. 2, p. 139–154, 2001.

SINHA, R. *et al.* Nonalcoholic fatty liver disease and hypercholesterolemia: roles of thyroid hormones, metabolites, and agonists. **Thyroid**, v. 29, n. 9, p. 1173-1191, 2019.

SUE, Y.; LEUNG, M. Levothyroxine for the treatment of subclinical hypothyroidism and cardiovascular disease. **Frontiers in Endocrinology**, v. 11, p. 591588, 2020.

SU, X. Hyperlipidemia and hypothyroidism. **Clin. Chim. Acta.**, v. 527, n. 15, p.61-70, 2022.

SURKS, I.; HOLLOWELL, G. Age-specific distribution of serum thyrotropin and antithyroid antibodies in the US population: implications for the prevalence of subclinical hypothyroidism. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 92, n. 12, p. 4575-82, 2007.

SGARBI, 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. Metabol.**, v. 57, n. 3, p. 166–183, 2013.

SGARBI, J; WARD, L. A practical contemporary approach to decision-making on subclinical hypothyroidism. **Arch. Endocrinol. Metab.**, v. 65, p. 32-39, 2020.

ŠTĚPÁNEK, L. *et al.* Free triiodothyronine/free thyroxine (FT3/FT4) ratio is strongly associated with insulin resistance in euthyroid and hypothyroid adults: a cross-sectional study. **Endokrynologia Polska**, v. 72, n. 1, p. 8-13, 2021.

TAKAMI, M. *et al.* Aging-related Characteristics of Subclinical Hypothyroidism Detected in General Practice. **Okayama University Medical School**, v. 76, p.7-15, 2023.

TAN, S.; VASAN, S. Thyroid function and Alzheimer's disease. **J. Alzheimers. Dis.**, v. 16, n. 3, p. 503-7, 2009.

TORTORA, G. **Princípios de Anatomia e Fisiologia**. 14. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019.

TSUDA, S. *et al.* Subclinical hypothyroidism is independently associated with poor renal outcomes in patients with chronic kidney disease. **Endocrine**, v.73, n.1, p.141–150, 2021.

VILAR, L. **Endocrinologia Clínica**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan Ltda, 2016.

VYAKARANAM, S. *et al.* Study of insulin resistance in subclinical hypothyroidism. **Int. J. Health Sci. Res.**, v. 4, n. 9, p. 147, 2014.

WEBB, P. Thyroid hormone receptor and lipid regulation. **Curr. Opin. Invest. Drugs.**, v. 11, n. 10, p. 1135–1142, 2010.

WILLIAMS R.; BASSETT, D. Thyroid diseases and bone health. **J. Endocrinol. Invest.**, Berlin, v. 41, n. 1, p. 99-109, 2017.

WILSON, S; STEM, L; BRUEHLMAN, R. Hypothyroidism: Diagnosis and Treatment. **Am. Fam. Physician.**, v. 103, n. 10, p. 605-613, 2021.

WU, J. *et al.* Relationship between diabetic retinopathy and subclinical hypothyroidism: a meta-analysis. **Sci. Rep.**, v. 5, p. 12212, 2015.

XING, D. *et al.* Factors influencing the reference interval of thyroid-stimulating hormone in healthy adults: A systematic review and meta-analysis. **Clinical Endocrinology**, v. 95, n. 3, p. 378-389, 2021.

YAO, K. *et al.* Non-invasive markers of cardiovascular risk in patients with subclinical hypothyroidism: A systematic review and meta-analysis of 27 case control studies. **Sci. Rep.**, v. 8, n. 1, p. 4579, 2018.

YAO, J. *et al.* Obesity rather than metabolic syndrome is a risk factor for subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity. **Biomed. Environ. Sci.**, v. 34, n. 10, p. 819-823, 2021.

YILDIZ, C. *et al.* Arterial stiffness in hyperthyroid patients is deteriorated due to thyroid hormones. **Arch. Endocrinol. Metab.**, v. 63, p. 258-264, 2019.

ZHANG, Xiujuan *et al.* Thyroid-stimulating hormone decreases HMG-CoA reductase phosphorylation via AMP-activated protein kinase in the liver. **J. Lipid Res.**, v. 56, n. 5, p. 963-971, 2015.

ZHONG, F. *et al.* Association of longitudinal changes in serum lipids with the natural history of subclinical hypothyroidism: A retrospective cohort study using data from the REACTION study. **EClinicalMedicine**, v. 53, 2022.

ZHOU J. *et al.* Subclinical hypothyroidism and the risk of chronic kidney disease in T2D subjects: a case-control and dose-response analysis. **Medicine**, v. 96, n.15, p. e6519, 2017.