

Disfunção Tireoidiana Subclínica não foi Associada com Arritmias Cardíacas em Análise Transversal do Estudo ELSA-Brasil

Subclinical Thyroid Dysfunction was not Associated with Cardiac Arrhythmias in a Cross-Sectional Analysis of the ELSA-Brasil Study

Kamilla Maria Araújo Brandão Rajão,¹ Antônio Luiz Pinho Ribeiro,^{2,3} Valéria Maria Azeredo Passos,² Isabela Judith Martins Benseñor,⁴ Pedro Guatimosim Vidigal,⁵ Cleber Pinto Camacho,⁶ Maria de Fátima Haueisen Sander Diniz^{1,2}
Serviço de Endocrinologia e Metabologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG),¹ Belo Horizonte, MG – Brasil
Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (FM-UFMG),² Belo Horizonte, MG – Brasil
Serviço de Cardiologia e Cirurgia Cardiovascular - Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG),³ Belo Horizonte, MG – Brasil
Centro de Pesquisa Clínica e Epidemiológica da Universidade de São Paulo (USP),⁴ São Paulo, SP – Brasil
Departamento de Propeidética da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG),⁵ Belo Horizonte, MG – Brasil
Universidade Nove de Julho (UNINOVE),⁶ São Paulo, SP – Brasil

Resumo

Fundamento: A associação de disfunção tireoidiana subclínica (DST) com arritmias cardíacas permanece controversa, particularmente na população não idosa.

Objetivo: Investigar se a DST está associada a arritmias cardíacas em uma coorte de adultos de meia-idade e idosos.

Métodos: Dados da linha de base do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto, ELSA-Brasil (35-74 anos) foram coletados de 2008 a 2010. Após exclusão de hipo e hipertireoidismo clínicos, os participantes foram categorizados como eutireoidismo (TSH = 0,4 a 4,0 µU/mL), hipotireoidismo subclínico (TSH > 4,0 µU/mL; T4L = 0,8-1,9 ng/dL) e hipertireoidismo subclínico (TSH < 0,4 µU/mL; T4L = 0,8 a 1,9 ng/dL). As prevalências de taquicardia (Frequência cardíaca [FC] > 100) e bradicardia (FC < 60), fibrilação atrial/flutter, distúrbios de condução, extrasístoles, baixa voltagem do QRS, intervalos QT prolongados e ritmo supraventricular persistente foram comparadas entre os grupos após ajuste por idade, sexo, comorbidades, estilo de vida, índice de massa corporal e uso de medicamentos.

Resultados: Foram analisados os dados da FC de 13.341 participantes (52% do sexo feminino; idade média de 51 anos) e das leituras de 11.795 ECG; 698 participantes (5,23%) foram classificados como hipotireoidismo subclínico, 193 (1,45%) como hipertireoidismo subclínico e 12.450 (93,32%) como eutireoidismo. A prevalência de distúrbios de ritmo e condução foi semelhante, assim como as médias de FC, mesmo nos subgrupos com TSH < 0,01 UI/mL ou > 10,0 UI/mL ou em idosos. Distúrbios de condução foram menos prevalentes em idosos com hipotireoidismo subclínico (OR ajustado = 0,44; IC95% 0,24-0,80).

Conclusão: Neste grande estudo multicêntrico e transversal, a DST não foi associada a arritmias cardíacas, mas uma avaliação longitudinal é necessária. (Arq Bras Cardiol. 2019; 112(6):758-766)

Palavras-chave: Doenças da Glândula Tireoide/complicações; Processos Patológicos; Tireotropina (TSH); Arritmias Cardíacas; Adultos.

Abstract

Background: The association of subclinical thyroid dysfunction (STD) with cardiac arrhythmias remains controversial, particularly in the non-elderly population.

Objective: To investigate whether STD was associated with cardiac arrhythmias in a cohort of middle-aged and older adults.

Methods: Baseline data of the Longitudinal Study of Adult Health, ELSA-Brasil (35–74 years) were collected from 2008 to 2010. After exclusion of clinical hypothyroidism and hyperthyroidism, participants were categorized as euthyroidism (TSH = 0.4–4.0 µU/mL), subclinical hypothyroidism (TSH > 4.0 µU/mL; FT4 = 0.8–1.9 ng/dL), and subclinical hyperthyroidism (TSH < 0.4 µU/mL; FT4 = 0.8–1.9 ng/dL). The prevalence rates of tachycardia (HR > 100) and bradycardia (HR < 60), atrial fibrillation/flutter, conduction disorders, extrasystoles, low QRS voltage, prolonged QT intervals, and persistent supraventricular rhythms were compared between groups after adjusting for age, sex, comorbidities, lifestyle, body mass index and medications.

Results: The HR data of 13,341 participants (52% female; median age, 51 years) and the electrocardiogram readings of 11,795 were analyzed; 698 participants (5.23%) were classified as subclinical hypothyroidism, 193 (1.45%) as subclinical hyperthyroidism, and 12,450 (93.32%) as euthyroidism. The prevalence of rhythm and conduction disorders was similar, as were HR medians, even in the subgroups with TSH < 0.01 UI/mL or > 10.0 UI/mL or in older adults. Conduction disorders were less prevalent in older adults with subclinical hypothyroidism (adjusted OR = 0.44; 95% CI 0.24 to 0.80).

Conclusion: In this large, multicenter and cross-sectional study, STD was not associated with cardiac arrhythmias, but a longitudinal assessment is necessary. (Arq Bras Cardiol. 2019; 112(6):758-766)

Keywords: Thyroid Diseases/complications; Pathologic Processes; Thyroropin (TSH); Arrhythmias, Cardiac; Adults.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Kamilla Maria Araújo Brandão Rajão •

Rua Rubens Carvalho de Andrade, 60/502. CEP 30575-810, Burity, Belo Horizonte, MG – Brasil

E-mail: kamillarajao@gmail.com

Artigo recebido em 27/05/2018, revisado em 17/10/2018, aceito em 17/10/2018

DOI: 10.5935/abc.20190037

Introdução

As disfunções tireoidianas subclínicas (DTS), que incluem hipotireoidismo subclínico (HipoTS) e hipertireoidismo subclínico (HiperTS), são caracterizadas por uma elevação ou supressão do hormônio estimulante da tireoide (TSH), sem alterações clínicas ou anormalidades nos níveis dos hormônios tireoidianos.¹ O diagnóstico de DTS tem aumentado com a disseminação de exames de TSH ultrasensíveis; no entanto, as repercussões clínicas das DTS e os benefícios associados à detecção de disfunções tireoidianas ainda são objeto de debate científico, sendo necessárias novas pesquisas.

A prevalência de HiperTS varia de 1% a 16% em grandes estudos de base populacional, enquanto a de HipoTS varia de 4% a 20%.^{1,2} Essas taxas de prevalência podem variar de acordo com o sexo, a idade, o grau de suficiência de iodo e os valores de referência de TSH adotados em cada estudo.³ No Brasil, estudos populacionais mostraram taxas de prevalência de HiperTS variando entre 2,4% em adultos idosos⁴ e 6,2% em nipo-brasileiros com mais de 30 anos de idade,⁵ enquanto o HipoTS variou entre 6,5% em adultos idosos⁴ e 12,3% em mulheres com mais de 35 anos.⁶

Não há evidências consistentes da relevância clínica das DTS, particularmente com relação ao sistema cardiovascular. Embora algumas meta-análises e estudos de coorte populacional tenham indicado um maior risco cardiovascular e mortalidade associados às DTS, outros estudos^{5,7} não corroboram esses resultados.⁸⁻¹⁰ Com relação às arritmias, o HiperTS tem sido associado a um risco duas a três vezes maior de taquiarritmias, especialmente taquicardia sinusal, fibrilação atrial (FA) e flutter atrial; extra-sístoles, arritmias supraventriculares e ventriculares,¹¹⁻¹⁷ e intervalo QT (iQT) prolongado.¹⁸ Ainda menos numerosos são os estudos que exploraram a relação entre HipoTS e arritmias cardíacas. Evidências fracas, principalmente na forma de relatos de casos, sugerem que o HipoTS pode levar a bradiarritmias, incluindo bradicardia sinusal e bloqueios atrioventriculares, arritmias atriais, intervalo QT prolongado e arritmias ventriculares graves.^{19,20} A maioria dos estudos relacionados concentrou-se em adultos idosos.

O objetivo do presente estudo foi investigar se a DTS estava associada a arritmias cardíacas em uma coorte de adultos de meia-idade e idosos na linha de base do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil), a maior coorte de população adulta brasileira realizada até o momento.

Métodos

População do estudo

A presente investigação é um subprojeto do ELSA-Brasil, no qual a coorte de base compreendia 15.105 funcionários públicos com idades entre 35 e 74 anos, de seis cidades brasileiras, inscritos entre agosto de 2008 e dezembro de 2010. A maioria dos participantes eram adultos jovens (78% com menos de 60 anos), sendo 54% do sexo feminino. O protocolo do ELSA-Brasil segue as diretrizes éticas da Declaração de Helsinki de 1975, e foi aprovado pelos comitês de ética em pesquisa de todos os seis centros. Todos os participantes forneceram um consentimento informado escrito.²¹

Os participantes eram excluídos se estivessem usando medicações que pudessem interferir nas análises laboratoriais de TSH ou tiroxina livre (T4L) (levodopa, carbidopa, metoclopramida, haloperidol, ácido valpróico, propranolol, heparina, prazosina, rifampicina, carbamazepina, primidona, fenitoína e furosemida).²² Participantes com alterações séricas de TSH e T4L, indicando disfunção tireoidiana clínica, incluindo aqueles que apresentavam níveis normais de T4L sérico e TSH > 20 μ U/mL, ou se estivessem utilizando levotiroxina ou antitireoidianos (tiamazol ou propiltiouracil), foram excluídos. Todos os participantes que não apresentavam critérios de exclusão foram incluídos.

Protocolo do estudo

Entrevistas padronizadas foram realizadas com os participantes em seus locais de trabalho e no centro de pesquisa. Exames clínicos e laboratoriais foram realizados conforme protocolos padronizados desenvolvidos para o estudo. Os participantes foram instruídos a apresentar todas as prescrições médicas e medicamentos que haviam utilizado no mês anterior.²¹

A cor da pele foi autodeclarada. Os parâmetros antropométricos, incluindo altura e peso, foram medidos por meio de técnicas e materiais padronizados. A frequência cardíaca de repouso (FCRep) e a pressão arterial (PA) foram medidas três vezes, sendo os valores médios da segunda e terceira medição considerados para análise.²³

Eletrocardiogramas (ECGs) de repouso de 12 derivações padrão foram registrados e analisados segundo os critérios do código de Minnesota,²⁴ utilizando um dispositivo digital (Atria 6100, Burdick, Cardiac Science Corporation, Bothel, WA, EUA) com leituras automatizadas de FC; duração, amplitude e eixos das ondas P, QRS e T; intervalos QT e QTc (correção de Bazett). Os traçados de ECG foram analisados no Centro de Leitura de ECG do ELSA-Brasil em Minas Gerais. No total, 11.795 ECGs foram disponibilizados para análise.

Amostras de sangue foram coletadas após jejum de uma noite. Os participantes eram instruídos a reagendar sua consulta no centro de pesquisa caso apresentassem febre ou desenvolvessem sintomas de doenças agudas. Todas as análises laboratoriais foram centralizadas em um único centro de pesquisa (Universidade de São Paulo).²⁵ A qualidade e o gerenciamento da coleta e armazenamento de dados foram assegurados por meio de treinamentos, certificações e renovação de certificações dos entrevistadores e técnicos responsáveis pelos exames clínicos e testes laboratoriais do protocolo do estudo.²¹

Os métodos, reagentes e equipamentos utilizados nos testes realizados no laboratório central foram os seguintes: 1) TSH: técnica imunoenzimática com microesferas, Siemens L2KTS2, sensibilidade analítica de 0,004 mU/L, realizada para todos os participantes; 2) T4L: técnica imunoenzimática com microesferas, sensibilidade analítica de 0,3 ng/dL, somente para pacientes com níveis anormais de TSH (os testes de TSH e T4L foram realizados com o sistema de imunossaios Siemens IMMULITE 2000 Immunoassay System[®] – Siemens Healthcare Diagnostics, Deerfield, IL, USA); 3) Colesterol total: método colorimétrico enzimático, reagente Siemens

(código 99301390); 4) Triglicérides: método colorimétrico enzimático com glicerol fosfato peroxidase conforme Trinder; colesterol HDL: método colorimétrico enzimático homogêneo sem precipitação; 6) colesterol LDL: equação de Friedewald para triglicérides < 400 mg/dL; caso contrário, medido diretamente, utilizando-se um ensaio colorimétrico enzimático homogêneo sem precipitação; 7) glicose no sangue sérico: método de hexoquinase enzimática; 8) Hemoglobina A1C: cromatografia líquida de alta pressão (HPLC), Bio-Rad D-10 Hemoglobin A1c Program (Bio-Rad Laboratories, Inc., Hercules, CA, EUA); e 9) sorologia para doença de Chagas: método ELISA, utilizando-se uma microplaca em fase sólida (CHAGATEST, Wiener Laboratorios S.A.I.C., Rosário, Argentina).²⁵ Todos os testes bioquímicos foram analisados utilizando-se o ADVIA 1200 Chemistry System (Siemens Healthcare Diagnostics, Deerfield, IL, EUA).

Definição de casos

Os participantes foram alocados em um destes três grupos: eutireoidismo (TSH = 0,4-4,0 μ U/mL), HipoTS (TSH > 4,0 e \leq 20 μ U/mL com T4L = 0,8-1,9 ng/dL) e HiperTS (TSH < 0,4 μ U/mL e T4L = 0,8-1,9 ng/dL).

As anormalidades no ECG foram categorizadas em distúrbios do ritmo cardíaco (FA e flutter: códigos de Minnesota 8.3.1, 8.3.2, 8.3.3, 8.3.4; extra-sístoles supraventriculares (ESV): 8.1.1; extra-sístoles ventriculares (EV): 8.1.2 ritmo supraventricular persistente: 8.4.1) e bloqueios ou distúrbios de condução (bloqueio completo dos ramos direito e esquerdo: 7.2.1, 7.2.2, 7.1.1, 7.1.2; bloqueio incompleto dos ramos direito e esquerdo: 7.3 e 7.6 bloqueio intraventricular inespecífico: 7.4; e bloqueios atrioventriculares: 6.1; 6.2,1; 6.2,2; 6.2,3; 6.3). Também se investigou a presença de iQT longo (> 115%) e baixa voltagem do complexo QRS (9,1).^{24,26}

As anormalidades na frequência cardíaca medidas por exame clínico foram classificadas como bradicardia (FC < 60 ou < 50 batimentos por minuto [bpm]) e taquicardia (FC > 100 ou > 110 bpm).

O diabetes mellitus foi definido por achados laboratoriais anormais segundo os critérios da American Diabetes Association (glicemia em jejum \geq 126 mg/dL, glicemia duas horas após sobrecarga de 75 g de glicose anidra \geq 200 mg/dL ou hemoglobina A1c \geq 6,5%) ou o uso de insulina ou hipoglicemiantes orais/subcutâneos. A hipertensão arterial foi definida por diagnóstico médico autodeclarado de hipertensão, uso de agentes anti-hipertensivos ou pressão arterial \geq 140/90 mmHg. Dislipidemia foi definida como colesterol sérico total \geq 200 mg/dL, ou triglicérides \geq 150 mg/dL, ou colesterol LDL \geq 130 mg/dL, ou pelo uso de medicação hipolipemiante. A insuficiência cardíaca congestiva, a doença arterial coronariana e a doença pulmonar obstrutiva crônica foram definidas por diagnóstico médico autodeclarado. A doença de Chagas foi definida por sorologia positiva no teste de Chagas - ELISA. O uso excessivo de álcool foi definido como sendo a ingestão de mais de 140 g de álcool por semana para as mulheres e mais de 210 g de álcool por semana para os homens.

Os medicamentos considerados para fins de ajustes estatísticos foram aqueles que poderiam interferir na função tireoidiana ou cardíaca, e incluíam medicações antiarrítmicas,

betabloqueadores diferentes do propranolol (que já havia sido excluído anteriormente), beta-agonistas, agonistas adrenérgicos e bloqueadores dos canais de cálcio não-diidropiridínicos, carbonato de lítio, iodeto de potássio, amiodarona, interferon alfa, glicocorticoides sistêmicos, agonistas dopaminérgicos, carbamazepina e oxcarbazepina.^{27,28}

Análise estatística

A análise estatística foi realizada utilizando o software STATA®, v. 12.0. Os dados são descritos como medianas e intervalos interquartílicos ou proporções, uma vez que não apresentaram distribuição normal, segundo o teste de Shapiro-Wilk. Os testes não paramétricos de Mann-Whitney e Kruskal-Wallis foram utilizados para comparar as medianas, os testes do qui-quadrado de Pearson e o exato de Fisher para comparar proporções, e o coeficiente de correlação de Spearman para estimar as correlações entre variáveis contínuas. Foi delineada a análise de regressão logística entre HiperTS ou HipoTS e os níveis séricos de TSH e T4L e a presença de arritmias/anormalidades eletrocardiográficas. Idade, sexo, cor da pele, índice de massa corporal (IMC), tabagismo, uso excessivo de álcool, comorbidades (dislipidemia, diabetes, hipertensão, doença coronariana, insuficiência cardíaca congestiva, doença pulmonar obstrutiva crônica e doença de Chagas) e uso de medicamentos foram considerados para fins de ajuste. Considerou-se o valor de $p < 0,20$ para o modelo multivariado, e a significância estatística foi de $p < 0,05$. Foram realizadas análises de subgrupos para indivíduos idosos (com idades entre 65 e 74 anos) e para aqueles com valores extremos de TSH (< 0,1 μ U/mL ou > 10 μ U/mL).

Resultados

Este estudo incluiu 13.341 (88,32%) dos 15.105 participantes inscritos na linha de base do estudo ELSA-Brasil. Os 1.764 participantes excluídos são mostrados na Figura 1.

O perfil dos participantes da população geral do estudo, categorizados por grupo de função tireoidiana, é mostrado na Tabela 1.

Identificou-se DTS em 891 (6,68%) participantes, com maior prevalência de HipoTS (5,23%) em relação ao HiperTS (1,45%). O HipoTS foi ligeiramente associado à idade avançada (razão de possibilidade [OR] 1,03, intervalo de confiança de 95% [IC] = 1,02-1,04), sexo feminino (OR 1,18, IC 95% 1,01-1,38), IMC mais elevado (OR 1,03, IC 95% 1,01-1,04) e cor da pele branca (OR 1,30; IC 95% 1,10-1,55) em comparação ao eutireoidismo. A cor da pele negra (OR 0,56, IC 95% 0,41-0,75) e o tabagismo (OR 0,72, IC 95% 0,56-0,94) mostraram-se independentemente e negativamente correlacionados com HipoTS.

O HiperTS mostrou-se ligeiramente associado à idade avançada (OR 1,02; IC95% 1,01-1,04), sexo feminino (OR 1,71, IC 95% 1,26-2,31) e cor da pele negra (OR 1,61; IC95% 1,11-2,33). A cor da pele branca (OR 0,71, IC 95% 0,50-0,99) e o não-tabagismo (OR 0,65, IC 95% 0,49-0,88) mostraram-se independentemente e negativamente associados ao HiperTS. O aumento do IMC mostrou-se associado ao HiperTS apenas na análise univariada (OR 1,03, IC 95% 1,01-1,04) (Tabela 1).

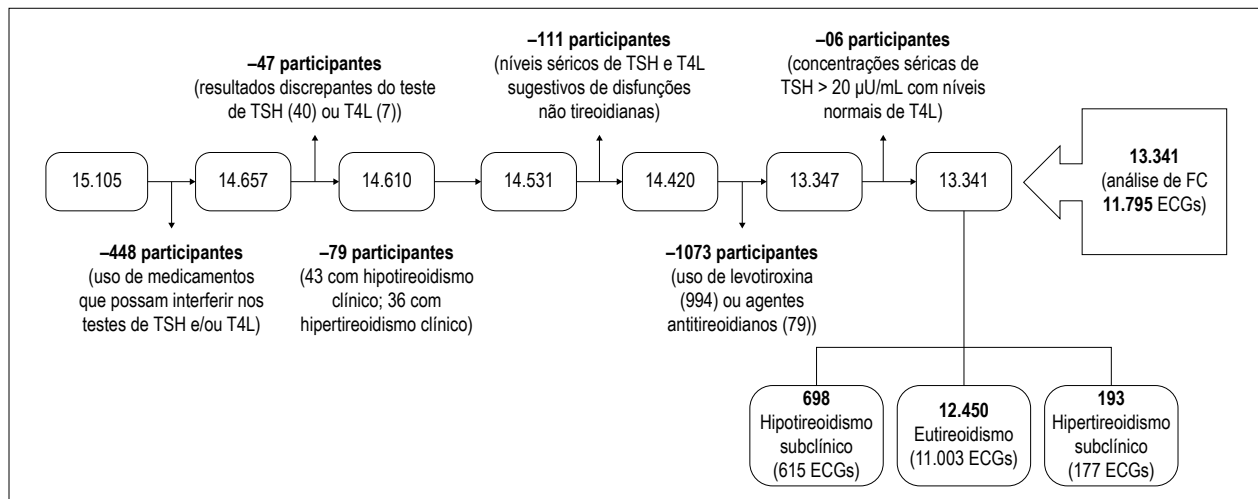


Figura 1 – Inclusão de participantes da linha de base do estudo ELSA-Brasil, 2008-2010. TSH: hormônio estimulante da tireoide; T4L: tiroxina livre; ECG: eletrocardiograma.

Tabela 1 – Características dos participantes categorizados por grupo de função tireoidiana, Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto, ELSA-Brasil, 2008-2010

	Hipotireoidismo subclínico	Eutireoidismo	Hipertireoidismo subclínico	Total
N (%)	698 (5,23%)	12.450 (93,32%)	193 (1,45%)	13.341 (100%)
Idade, y *	54 (47-61) †	51 (45-58)	53 (46-59) †	51 (45-58)
Sexo feminino (%)	381 (54,58%)‡	6,433 (51,67%)	123 (63,73%)‡	6,937 (52,00%)
IMC (kg/m ²)*	26,80 (24,03-29,96) §	26,27 (23,63-29,48)	26,16 (23,55-29,39) †	26,30 (23,65-29,52)
Escolaridade ≥ segundo grau completo (%)	589 (84,38%)	10,887 (87,45%)	163 (84,46%)	11,639 (87,24%)
Cor da pele (%)				
Branco	426 (61,03%)§	6,283 (50,47%)	72 (37,30%)§	6,781 (50,82%)
Pardo	177 (25,36%)	3,547 (28,49%)	54 (27,98%)	3,778 (28,32%)
Negro	60 (8,60%)§	2,032 (16,32%)	54 (27,98%)§	2,146 (16,09%)
Outros	35 (5,01%)	588 (4,72%)	13 (6,74%)	636 (4,77%)
Hipertensão (%)	243 (34,81%)	4,258 (34,20%)	87 (45,08%)§	4,588 (34,39%)
Diabetes mellitus (%)	145 (20,77%)	2,493 (20,02%)	46 (23,83%)	2,684 (20,12%)
Dislipidemia (%)	547 (78,37%)†	9,338 (75,00%)	138 (71,50%)	10,023 (75,13%)
LDL > 130	395 (56,59%)	7,059 (56,70%)	112 (58,03%)	7,566 (56,71%)
TGC > 150	254 (36,39%)§	3,850 (30,92%)	58 (30,05%)	4,162 (31,20%)
Coronariopatia (%)	44 (6,30%)†	531 (4,27%)	10 (5,18%)	585 (4,39%)
ICC (%)	14 (2,01%)	170 (1,37%)	4 (2,07%)	188 (1,41%)
DPOC (%)	17 (2,44%)†	241 (1,94%)	6 (3,11%)	264 (1,98%)
Doença de Chagas (%)	9 (1,29%)	112 (0,90%)	0 (0,00%)	121 (0,91%)
Consumo excessivo de álcool (%)	43 (6,16%)	992 (7,97%)	10 (5,18%)	1,045 (7,83%)
Tabagismo				
Fumante atual	66 (9,46%)§	1,689 (13,56%)	38 (19,69%)§	1,793 (13,43%)
Ex-fumante	247 (35,39%)§	3,639 (29,23%)	64 (33,16%)	3,950 (29,61%)
Não fumante	385 (55,16%)	7,122 (57,21%)	91 (47,15%)§	7,598 (56,96%)
TSH (μU/mL)*	5,065 (4,43-6,26) §	1,48 (1,04-2,18)	0,28 (0,17-0,34) §	1,53 (1,04-2,32)
T4L (ng/dl)*	1,10 (1,0-1,2)	1,145 (1,05-1,235)	1,20 (1,10-1,40) §	1,10 (1,00-1,24)

IMC: índice de massa corporal; LDL: lipoproteína de baixa densidade; TGC: triglicérides; ICC: insuficiência cardíaca congestiva; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; Doença de Chagas: sorologia positiva no teste de Chagatest - ELISA; TSH: hormônio estimulante da tireoide; T4L: tiroxina livre; * Mediana (intervalo interquartil); † Diferença estatisticamente significante ($p < 0,05$) sem ajuste, em comparação com eutireoidismo; ‡ $p < 0,05$ após ajuste pela idade; § $p < 0,05$ após ajuste por idade e sexo.

Não houve diferenças significativas nas medianas de FC dos participantes com função tireoidiana normal (35-130 bpm, mediana 70), HipoTS (42,5-111 bpm, mediana 70; $p = 0,087$) e HiperTS (42-104 bpm, mediana 71,5, $p = 0,084$).

Nenhuma correlação foi encontrada entre a FC e os valores séricos de TSH ou T4L, quer para a população total do estudo ou dentro de cada grupo de DTS. A regressão linear multivariada indicou uma relação entre os níveis de TSH e a FC nos participantes com HipoTS ($p = 0,001$, após ajuste). Não foi encontrada relação entre os níveis de TSH e FC no grupo HiperTS, ou entre os níveis de T4L e FC em nenhum dos grupos.

Verificou-se taquicardia em 3,10% dos participantes, não estando associada a DTS, mesmo entre idosos ou nos indivíduos com valores extremos de TSH, como mostra a Tabela 2. Da mesma forma, não se verificou associação significativa entre bradicardia (14,72%) e DTS, mesmo nesses subgrupos.

A relação entre os níveis de TSH e T4L e a frequência cardíaca é exibida na Tabela 3. Os níveis medianos de TSH mostraram-se significativamente mais elevados para indivíduos com taquicardia, em comparação àqueles com FC normal, mesmo após ajustes, e as medianas dos níveis de T4L mostraram-se significativamente mais elevadas em indivíduos com taquicardia.

Considerando os 11.795 ECGs analisados neste estudo, não se verificou nenhuma anormalidade associada a DTS (Tabela 4), mesmo no subgrupo de idosos ou naqueles com valores extremos de TSH. A única correlação encontrada foi uma frequência menor de bloqueios de ramos em adultos mais velhos com HipoTS, em comparação com indivíduos eutireoidianos (14,29% vs. 26,13%; OR ajustado 0,44, IC 95% 0,24-0,80; $p = 0,007$).

Realizou-se uma análise de sensibilidade, excluindo todos os participantes que faziam uso de medicações antiarrítmicas,

betabloqueadores, beta 2 agonistas, agonistas adrenérgicos e não-diidropiridina, bloqueadores dos canais de cálcio, carbonato de lítio, iodeto de potássio, amiodarona, interferon alfa, glicocorticoides sistêmicos, agonistas dopaminérgicos, carbamazepina e oxcarbazepina, e a maioria dos resultados foi a mesma, sem qualquer associação entre DTS e anormalidades no ECG, e não se verificou nenhuma correlação ou relação entre a FC e os valores séricos de TSH ou T4L, seja para a população total do estudo ou dentro de cada grupo de DTS. A única associação encontrada foi uma menor frequência de bradicardia (FC <60 bpm) nos participantes com HiperTS, em comparação com indivíduos eutireoidianos (8,23% vs. 13,54%; OR ajustado 0,62; IC95% 0,41-0,93; $p = 0,021$).

Discussão

A presente análise transversal de 13.341 indivíduos desta coorte brasileira não encontrou qualquer associação entre DTS e FC, alterações de ritmo ou distúrbios de condução, o que sugere uma influência limitada das DTS no ritmo e condução cardíacos. A única associação encontrada foi uma frequência inesperadamente menor de distúrbios de condução entre os participantes idosos com HipoTS em comparação com os participantes eutireoidianos, a qual pode ser devida a algum fator de confusão desconhecido não estimado ou controlado.

É importante ressaltar que nenhum estudo de base populacional avaliou a associação entre anormalidades eletrocardiográficas, como distúrbios de condução, baixa voltagem do complexo QRS, iQT longo e ritmos supraventriculares persistentes e a presença de DST, particularmente HipoTS. A maioria dos estudos sobre o assunto são relatos de casos ou relacionam tais anormalidades ao hipotireoidismo clínico, e não ao subclínico.

Tabela 2 – Associação entre Frequência Cardíaca e Disfunção Tireoidiana Subclínica, ELSA-Brasil, 2008-2010

	Hipotireoidismo Subclínico			Eutireoidismo		Hipertireoidismo Subclínico	
	Prevalência N (%)	OR (IC 95%)	"p"	Prevalência N (%)	Prevalência N (%)	OR (IC 95%)	"p"
Taquicardia > 100 bpm 413 (3,10%)	23 (3,76%)	1,04 (0,67-1,59)	0,874	385 (3,63%)	5 (2,89%)	0,79 (0,32-1,93)	0,604
> 110 bpm 344 (2,58%)	17 (2,81%)	0,91 (0,56-1,50)	0,715	323 (3,07%)	4 (2,33%)	0,75 (0,28-2,04)	0,576
Bradicardia < 60 bpm 1,964 (14,72%)	86 (12,74%)	0,80 (0,64-1,01)	0,062	1,858 (15,40%)	20 (10,64%)	0,65 (0,41-1,04)	0,074
< 50 bpm 211 (1,58%)	12 (2,00%)	1,07 (0,59-1,92)	0,830	195 (1,87%)	4 (2,33%)	1,25 (0,46-3,39)	0,667

Tabela 3 – Relação entre a frequência cardíaca e os níveis de TSH e T4L, ELSA-Brasil, 2008-2010

	TSH		T4L	
	Mediana (μ U/ml)	Valor-p*	Mediana (ng/dl)	Valor de p*
Taquicardia (> 100 bpm)	1,63	0,004	1,20	0,021
FC normal (60-100bpm)	1,52		1,10	
Bradicardia (< 60 bpm)	1,54	0,311	1,10	0,233

TSH: hormônio estimulante da tireoide; T4L: tiroxina livre; FC: frequência cardíaca; * após o ajuste.

Tabela 4 – Associação entre anormalidades nos ECGs e disfunção subclínica da tireoide, ELSA-Brasil, 2008-2010

	Hipotireoidismo subclínico (615 ECGs)			Eutireoidismo (11.003 ECGs)	Hipertireoidismo subclínico (177 ECGs)		
	Prevalência N (%)	OR (IC 95%)	"p"	Prevalência N (%)	Prevalência N (%)	OR (IC 95%)	"p"
FA/Flutter 42 (0,36%)	2 (0,33%)	0,89 (0,22-3,70)	0,878	40 (0,36%)	0 (0%)	-----	0,422
Ritmo supraventricular persistente 89 (0,75%)	5 (0,81%)	1,08 (0,44-2,67)	0,870	83 (0,75%)	5 (1,69%)	0,75 (0,10-5,40)	0,773
Extrassístole 94 (0,80%)	4 (0,65%)	0,82 (0,30-2,25)	0,701	87 (0,79%)	3 (1,69%)	2,16 (0,68-6,90)	0,193
Intervalo QT longo 334 (2,83%)	15 (2,15%)	0,85 (0,50-1,43)	0,532	315 (2,53%)	4 (2,07%)	0,82 (0,30-2,21)	0,688
BV QRS 166 (1,41%)	10 (1,63%)	1,16 (0,61-2,22)	0,644	154 (1,40%)	2 (1,13%)	0,81 (0,20-3,27)	0,762
Distúrbios de condução 2,067 (17,52%)	101 (16,42%)	0,92 (0,74-1,14)	0,437	1,942 (17,65%)	24 (13,56%)	0,73 (0,47-1,13)	0,158

ECGs: eletrocardiogramas; FA: fibrilação atrial; BV QRS: Baixa voltagem QRS.

Tabela 5 – Comparação entre resultados de estudos anteriores e resultados do ELSA-Brasil, 2008-2010

Achados concordantes					
Análise transversal					
Estudo/autor	População	Desenho/inscrição	Nível de TSH (μU/mL)	Determinação de eventos	Resultados
Cappola 2006 (Cardiovascular Health Study, EUA)	3.233 idosos (idade média: 72,7 anos)	Estudo prospectivo de coorte de base populacional	0,45 – 4,5	ECG	Sem diferença na prevalência de FA entre os grupos HiperTS e eutireoidismo (8,5% vs. 5,2%. p > 0,05)
Análise longitudinal					
Nanchen 2012 (PROSPER Trial, Países Baixos, Escócia e Irlanda)	5.316 idosos (idade média: 75 anos)	Estudo prospectivo de coorte; pacientes ambulatoriais dos centros de pesquisa	0,45 - 4,5	ECG	Sem diferença na incidência de FA entre os grupos HipoTS, HiperTS e eutireoidismo em acompanhamento de 3,5 anos
Achados discordantes					
Análise transversal					
Auer 2001 (Áustria)	23.838 pacientes (mediana: 67,9 anos)	Transversal Pacientes internados	0,4 – 4,0	ECG	Maior prevalência de FA em HiperTS (12,7% vs. 2,3%. OR ajustado 2,8 IC 95% 1,3-5,8)
Gammage 2007 (Inglaterra)	5.860 idosos (mediana: 72 anos)	Transversal; Cuidados de saúde primários	0,4 – 5,5	ECG	Maior prevalência de FA em HiperTS (9,5% vs. 4,7%. OR ajustado 1,89 IC 95% 1,01-3,57)
Vadiveloo 2011 (TEARS, Escócia)	2.004 casos (idade média 66,5 anos) e 10.111 controles	Retrospectivo; Registro de saúde de Tayside	0,4 - 4,0	ECG/Holter	Maior frequência de arritmia em HiperTS (2,7% vs. 1,4%. p < 0,001)

TSH: hormônio estimulante da tireoide; ECG: eletrocardiograma; HiperTS: hipertireoidismo subclínico; HipoTS: hipotireoidismo subclínico; FA: fibrilação atrial.

Há uma escassez de estudos sobre a prevalência de arritmias cardíacas na população em geral, sem doença cardíaca ou comorbidades conhecidas, e a maioria dos estudos disponíveis concentram-se em indivíduos idosos de países desenvolvidos. Tal prevalência varia conforme o tipo de arritmia, a idade, o sexo, a presença de cardiopatia estrutural ou fatores de risco cardiovascular e o método diagnóstico utilizado.^{29,30} Verificou-se FA em 0,35% dos participantes do presente estudo, resultado semelhante ao dos estudos de base populacional que apresentam prevalências de 0,2% a 1,0%.^{28,30-32} Entretanto, considerando que a prevalência de FA pode chegar a 10% em indivíduos com 70 anos ou mais,³²

a frequência de FA e flutter foi baixa (1,32%) entre os idosos deste estudo.

A maioria dos estudos longitudinais,^{9,12,17,33-35} mas não todos,³⁶ encontrou uma associação entre FA e HiperTS. Entretanto, tal associação apresenta-se diferentemente entre estudos transversais. Curiosamente, nenhum participante com HiperTS no presente estudo manifestou FA/flutter atrial. Assim como neste estudo, Cappola et al. não apresentaram associação entre FA e DTS na avaliação inicial de uma coorte comunitária de 2.639 idosos (idade média de 72,7 anos).⁹ Em contraste, Auer et al. revisaram os dados de 23.838 indivíduos admitidos em um hospital na Áustria e encontraram uma

taxa de prevalência de 12,7% para FA entre os 613 pacientes (idade média de 67,9 anos) com HiperTS (OR ajustado 2,8; IC 95% 1,3-5,8), mas os testes não foram realizados em um único laboratório.¹⁵ Em um estudo de Gammage et al., a prevalência de FA foi de 9,5% entre indivíduos com HiperTS em uma coorte de 5.860 pacientes de cuidados primários com idade mediana de 72 anos (OR ajustado, 1,89; IC 95% 1,01-3,57), entretanto, os níveis de TSH adotados para definir o eutireoidismo eram mais elevados (5,5 $\mu\text{U/mL}$).¹⁶

A prevalência de extra-sístoles no presente estudo também foi baixa (0,66% para ESV e 0,13% para EV), comparada à prevalência de EV no estudo HCHS/SOL (0,98% em homens e 0,53% em mulheres).²⁹ Em geral, as taxas de prevalência das outras arritmias foram semelhantes às encontradas nos estudos supracitados. Nenhuma associação foi observada entre ESV ou EV e TDS, e não foram detectadas diferenças nas médias de FC entre os grupos do presente estudo. Vadiveloo et al. demonstraram, nos dados de linha de base, uma maior prevalência de arritmias entre os participantes com HiperTS (2,7% vs. 1,4%, $p < 0,001$), embora houvesse uma maior frequência de doença cardiovascular preexistente em sua coorte.¹⁷

No presente estudo, foram identificadas medianas mais elevadas de T4L em participantes com taquicardia, embora ainda dentro dos limites da normalidade, o que poderia ser explicado pelo efeito fisiológico do hormônio tireoidiano no cronotropismo cardíaco.³⁷ Gammage et al. encontraram resultados semelhantes, com uma correlação positiva e direta entre os níveis de T4L e uma taquiarritmia (FA) em seu estudo transversal.¹⁶ Surpreendentemente, as maiores medianas de TSH também foram associadas à taquicardia após ajuste para potenciais fatores de confusão, embora o provável mecanismo desta associação seja desconhecido.

Pode-se especular que a DTS pode resultar em maiores repercussões eletrocardiográficas apenas em populações específicas com comorbidades mais graves. Na população do ELSA, a média de idade mais baixa (51 anos) e a menor prevalência de comorbidades do que nas populações recrutadas em serviços de cardiologia ou emergência podem explicar as discrepâncias em relação aos estudos anteriores, as quais também podem ser devidas aos diferentes limiares de TSH utilizados para definir o HipoTS (4,5 a 5,5 $\mu\text{U/mL}$ vs. 4,0 $\mu\text{U/mL}$).^{9,12,16} Os achados dos estudos mais relevantes relatando resultados concordantes ou discordantes com os do presente estudo estão resumidos na Tabela 5.

Em consonância com estudos anteriores,^{1,2,13} o HipoTS mostrou-se mais frequente do que o HiperTS no presente estudo (5,23% vs. 1,45%). Conforme esperado, o HipoTS mostrou-se mais frequente com o aumento da idade, sexo feminino, IMC mais alto e cor da pele branca. Em contraste, o HipoTS foi negativamente associado à cor da pele negra e ao status de 'fumante atual'.^{1,2,6} O HiperTS apresentou uma associação positiva e independente com o aumento da idade, sexo feminino e cor da pele negra, o que também é consistente com estudos de base populacional.^{3,6}

Os pontos fortes do presente estudo foram as grandes amostras multicêntricas, o rigor metodológico no recrutamento e coleta de dados, e a análise centralizada dos testes laboratoriais e ECGs. A coorte era composta por voluntários, majoritariamente indivíduos de meia-idade, recrutados fora do hospital e avaliados

na ausência de qualquer doença aguda, o que provavelmente excluía doenças não-tireoidianas. As limitações deste estudo incluem as seguintes: o TSH foi medido apenas uma vez; as concentrações de T4L foram medidas apenas para aqueles participantes com níveis anormais de TSH, e um único ECG foi utilizado para o diagnóstico de arritmias; e não havia outros dados laboratoriais, clínicos ou ecográficos disponíveis para avaliar se as anormalidades dos testes laboratoriais realmente correspondem a DTS. Essa limitação deve ser levada em conta, especialmente considerando-se as medianas de TSH que indicaram DTS leve. Nem todos os ECGs estavam disponíveis para análise, porém, a idade média dos participantes cujos ECGs foram analisados era maior que a da amostra total, o que pode efetivamente superestimar a prevalência geral de arritmias, e também corrobora a falta de associação com DTS. Somente 33 dos participantes apresentaram TSH $> 10 \mu\text{U/mL}$ (4,73% de HipoTS) enquanto 35 apresentaram TSH $< 0,1 \mu\text{U/mL}$ (18,13% de HiperTS). Além disso, algumas anormalidades verificadas no ECG foram bastante incomuns, como distúrbios de ritmo, com uma prevalência de menos de 1%. Portanto, o poder estatístico para identificar associações entre esses subgrupos e alterações de ritmo e condução pode ter sido insuficiente. Uma avaliação longitudinal é necessária para determinar a incidência de arritmias, bem como seu risco relativo para cada um dos grupos de DTS.

Conclusão

O presente estudo fornece evidências contrárias à associação entre alterações eletrocardiográficas e DTS em uma população não-idosa aparentemente saudável. Entretanto, dadas as limitações inerentes a uma análise transversal, a falta dessa associação não pode ser definitivamente excluída neste momento, e uma avaliação longitudinal se faz necessária.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Ribeiro ALP, Rajão KMAB, Passos VMA, Benseñor IJM, Diniz MFHS; Obtenção de dados: Ribeiro ALP, Passos VMA, Benseñor IJM, Vidigal PG; Análise e interpretação dos dados e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Ribeiro ALP, Rajão KMAB, Passos VMA, Benseñor IJM, Vidigal PG, Camacho CP, Diniz MFHS; Análise estatística e Redação do manuscrito: Rajão KMAB, Passos VMA, Camacho CP, Diniz MFHS; Obtenção de financiamento: Passos VMA, Benseñor IJM.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pelo Departamento de Ciência e Tecnologia do Ministério da Saúde do Brasil (Decit); Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação; CNPq e FINEP.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de Mestrado de Kamilla Maria Araújo Brandão Rajão pela Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG.

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de Minas Gerais sob o número de protocolo ETIC 186/06. Todos os procedimentos

envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo.

Referências

1. Vanderpump M, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clin Endocrinol*. 1995;43(1):55-68.
2. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med*. 2000;160(4):526-34.
3. Donangelo I, Braunstein G. Update on subclinical hyperthyroidism. *Am Fam Physician*. 2011;83(8):933-8.
4. Benseñor IM, Goulart AC, Lotufo PA, Menezes PR, Scazufca M. Prevalence of thyroid disorders among older people: results from the São Paulo Ageing & Health Study. *Cad Saude Publica*. 2011;27(1):155-61.
5. Sgarbi JA, Matsumura LK, Kasamatsu TS, Ferreira SR, Maciel RM. STDs are independent risk factors for mortality in a 7.5-year follow-up: the Japanese-Brazilian thyroid study. *Eur J Endocrinol*. 2010;162(3):569-77.
6. Sichieri R, Baima J, Marante T, de Vasconcellos MT, Moura AS, Vaisman M. Low prevalence of hypothyroidism among black and Mulatto people in a population-based study of Brazilian women. *Clin Endocrinol*. 2007;66(6):803-7.
7. Selmer C, Olesen JB, Hansen ML, von Kappelgaard LM, Madsen JC, Hansen PR, et al. Subclinical and overt thyroid dysfunction and risk of all-cause mortality and cardiovascular events: a large population study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(7):2372-82.
8. Ochs N, Auer R, Bauer DC, Nanchen D, Gussekloo J, Cornuz J, et al. Meta-analysis: Subclinical Thyroid Dysfunction and the risk for coronary heart disease and mortality. *Ann Intern Med*. 2008;148(11):832-45.
9. Cappola AR, Fried LP, Arnold AM, Danese MD, Kuller LH, Burke GL, et al. Thyroid status, cardiovascular risk, and mortality in older adults. *JAMA*. 2006;295(9):1033-41.
10. Waring AC, Arnold AM, Newman AB, Buzkova P, Hirsch C, Cappola AR. Longitudinal changes in thyroid function in the oldest old and survival: the cardiovascular health study all-stars study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(11):3944-50.
11. Kaminski G, Makowski K, Michalkiewicz D, Kowal J, Ruchala M, Szczepanek E, et al. The influence of subclinical hyperthyroidism on blood pressure, heart rate variability, and prevalence of arrhythmias. *Thyroid*. 2012;22(5):454-60.
12. Sawin CT, Geller A, Wolf PA, Belanger AJ, Baker E, Bacharach P, et al. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. *N Engl J Med*. 1994;331(19):1249-52.
13. Biondi B, Palmieri EA, Fazio S, Cosco C, Nocera M, Saccà L, et al. Endogenous subclinical hyperthyroidism affects quality of life and cardiac morphology and function in young and middle-aged patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(12):4701-5.
14. Petretta M, Bonaduce D, Spinelli L, Vicario ML, Nuzzo V, Marciano F, et al. Cardiovascular haemodynamics and cardiac autonomic control in patients with subclinical and overt hyperthyroidism. *Eur J Endocrinol*. 2001;145(6):691-6.
15. Auer J, Scheibner P, Mische T, Langsteiger W, Eber O, Eber B. Subclinical hyperthyroidism as a risk factor for atrial fibrillation. *Am Heart J*. 2001;142(5):838-42.
16. Gammage MD, Parle JV, Holder RL, Roberts LM, Hobbs FD, Wilson S, et al. Association between serum free thyroxine concentration and atrial fibrillation. *Arch Intern Med*. 2007;167(9):928-34.
17. Vadiveloo T, Donnan P, Cochrane L, Leese GP. The Thyroid Epidemiology, Audit, and Research Study (TEARS): morbidity in patients with endogenous subclinical hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(5):1344-51.
18. Owecki M, Michalak A, Nikisch E, Sowinski J. Prolonged ventricular repolarization measured by corrected QT interval (QTc) in subclinical hyperthyroidism. *Horm Metab Res*. 2006;38(1):44-7.
19. Biondi B, Palmieri E, Lombardi G, Fazio S. Subclinical hypothyroidism and cardiac function. *Thyroid*. 2002;12(6):505-10.
20. Sarma JS, Venkataraman K, Nicod P, Polikar R, Smith J, Schoenbaum MP, et al. Circadian Rhythmicity of rate-normalized QT interval in hypothyroidism and its significance for development of class III antiarrhythmic agents. *Am J Cardiol*. 1990;66(12):959-63.
21. Aquino EM, Barreto SM, Benseñor IM, Carvalho MS, Chor D, Duncan BB, et al. Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil): objectives and design. *Am J Epidemiol*. 2012;175(4):315-24.
22. Kailajärvi M, Takala T, Grönroos P, Trydning N, Viikari J, Irjala K, et al. Reminders of drug effects on laboratory tests results. *Clin Chem*. 2000;46(9):1395-400.
23. Mill JG, Pinto K, Griep RH, Goulart A, Foppa M, Lotufo PA, et al. Medical assessments and measurements in ELSA-Brasil. *Rev Saude Publica*. 2013;47(Suppl 2):54-62.
24. Prineas RJ, Crow RS, Blackburn HW. The Minnesota Code Manual of Electrocardiographic Findings: standards and procedures for measurement and classification. Boston, MA: John Wright; 1982.
25. Fedeli LG, Vidigal PG, Leite CM, Castilhos CD, Pimentel RA, Maniero VC, et al. Logistics of collection and transportation of biological samples and the organization of the central laboratory in the ELSA-Brasil. *Rev Saude Publica*. 2013;47(Suppl 2):63-71.
26. Pinto-Filho MM, Brant LCC, Padilha-da-Silva JL, Foppa M, Lotufo PA, Mill JG, et al. Electrocardiographic Findings in Brazilian Adults without Heart Disease: ELSA-Brasil. *Arq Bras Cardiol*. 2017;109(5):416-24.
27. Haugen BR. Drugs that suppress TSH or cause central hypothyroidism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2009;23(6):793-800.
28. Carvalho GA, Perez CLS, Ward LS. The clinical use of thyroid function tests. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2013;57(3):193-204.

29. Denes P, Garsides DB, Lloyd-Jones D, Gouskova N, Soliman EZ, Ostfeld R, et al. Major and minor electrocardiographic abnormalities and their association with underlying cardiovascular disease and risk factors in Hispanics/Latinos (from the Hispanic Community Health Study/Study of Latinos). *Am J Cardiol.* 2013;112(10):1667-75.
30. Pinto-Filho MM, Brant LCC, Foppa M, Garcia-Silva KB, Mendes de Oliveira RA, de Jesus Mendes da Fonseca M, et al. Major Electrocardiographic Abnormalities According to the Minnesota Coding System Among Brazilian Adults (from the ELSA-Brasil Cohort Study). *Am J Cardiol.* 2017;119(12):2081-87.
31. Ribeiro AL, Marcolino MS, Prineas RJ, Lima-Costa MF. Electrocardiographic abnormalities in elderly Chagas disease patients: 10-year follow-up of the Bambui Cohort Study of Aging. *J Am Heart Assoc.* 2014;3(1):e000632.
32. Camm AJ, Obel OA. Epidemiology and mechanism of atrial fibrillation and atrial flutter. *Am J Cardiol.* 1996;78(8A):3-11.
33. Collet TH, Gussekloo J, Bauer DC, den Elzen WP, Cappola AR, Balmer P, et al. Subclinical hyperthyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *Arch Intern Med.* 2012;172(10):799-809.
34. Heeringa J, Hoogendoorn EH, van der Deure WM, Hofman A, Peeters RP, Hop WC, et al. High-normal thyroid function and risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Arch Intern Med.* 2008;168(20):2219-24.
35. Selmer C, Olesen JB, Hansen ML, Lindhardsen J, Olsen AM, Madsen JC, et al. The spectrum of thyroid disease and risk of new onset atrial fibrillation: a large population cohort study. *BMJ.* 2012 Nov 27;345:e7895.
36. Nanchen D, Gussekloo J, Westendorp RC, Stott DJ, Jukema JW, Trompet S, et al. Subclinical thyroid dysfunction and the risk of heart failure in older persons at high cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(3):852-61.
37. Davis PJ, Davis FB. Nongenomic actions of thyroid hormone on the heart. *Thyroid.* 2002;12(6):459-66.

