

Revista Brasileira de Saúde

ISSN 3085-8089

vol. 1, n. 8, 2025

... ARTIGO 3

Data de Aceite: 09/10/2025

CONSEQUÊNCIAS CARDIOMETABÓLICAS DO HIPOTIREOIDISMO SUBCLÍNICO: MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS E IMPLICAÇÕES TERAPÊUTICAS DA LEVOTIROXINA

Marcus Vinícius de Araújo Teixeira

Instituição de Ensino de Origem: Universidade de Ribeirão Preto, Ribeirão Preto - SP
ORCID: 0009-0002-8481-6228

Alane Camila Sousa Medeiros

Instituição de Ensino de Origem: Universidade de Franca (UNIFRAN)
Parque Universitário, Franca - SP
ORCID: 0000-0002-6460-5178

Lucas Schafer Dahlke

Instituição de Ensino de Origem: Faculdade Morgana Potrich Setor Mundinho - Centro, Mineiros - GO.
ORCID: 0000-0002-3685-8928

Larissa Pereira Hungaro

Instituição de Ensino de Origem: Centro Universitário de Adamantina.
ORCID: 0009-0001-2024-9255



Todo o conteúdo desta revista está licenciado sob a Licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC BY 4.0).

Geovanna Souza Azevedo

Instituição de Ensino de Origem: Faculdade Zarns –Itumbiara, GO.
ORCID:0009-0007-7798-8618

Weliton Fernandes Rodrigues Júnior

Instituição de Ensino de Origem: UNIFAN - Centro Universitário Alfredo Nasser
ORCID:0009-0008-6032-7386

Juliana Souza de Lima

Instituição de Ensino de Origem: UNIVERSIDADE CEUMA, Campus Renascença São Luís - MA
ORCID: 0009-0001-5273-8002

Resumo: Introdução: O hipotireoidismo subclínico é uma condição caracterizada por elevação dos níveis séricos de TSH com valores normais de T4 livre. Apesar de frequentemente assintomático, apresenta repercussões fisiológicas relevantes, particularmente sobre o sistema cardiovascular e o metabolismo energético. Alterações na contratilidade miocárdica, resistência vascular periférica e perfil lipídico têm sido amplamente descritas, sugerindo impacto progressivo na função cardíaca e aumento do risco de eventos ateroscleróticos. **Métodos:** Foi realizada uma revisão narrativa nas bases PubMed, Scopus e Web of Science, contemplando estudos publicados entre 2019 e 2024. Foram incluídos ensaios clínicos, metanálises e revisões sistemáticas que investigaram a relação entre hipotireoidismo subclínico, disfunção cardiovascular e tratamento com levotiroxina. **Resultados:** Os estudos revisados evidenciam que o hipotireoidismo subclínico está associado a disfunção diastólica, hipertrofia ventricular, dislipidemia aterogênica e aumento de marcadores inflamatórios. A terapia com levotiroxina mostrou benefícios moderados sobre o perfil lipídico, a função cardíaca e a sensibilidade à insulina, especialmente em pacientes com TSH >10 mUI/L ou com risco cardiovascular prévio. Entretanto, em populações idosas e assintomáticas, os resultados são controversos e o tratamento pode acarretar efeitos adversos, como taquiarritmias e perda óssea. **Conclusão:** O hipotireoidismo subclínico exerce influência significativa sobre a homeostase cardiometabólica. A decisão terapêutica com levotiroxina deve ser individualizada, considerando risco cardiovascular, idade e comorbidades, de modo a equilibrar benefícios clínicos e segurança terapêutica.

Palavra Chave: Hipotireoidismo Subclínico; Levotiroxina; Doenças Cardiovasculares; Metabolismo; Terapia Hormonal.

INTRODUÇÃO

O hipotireoidismo subclínico é uma condição endócrina caracterizada por níveis elevados de hormônio estimulador da tireoide (TSH) com concentrações normais de tiroxina livre (T₄), representando uma disfunção tireoidiana de grau leve, porém clinicamente relevante (1). Embora frequentemente assintomático, o distúrbio tem sido associado a alterações metabólicas e hemodinâmicas que afetam diretamente o sistema cardiovascular, incluindo disfunção diastólica, resistência vascular periférica aumentada e dislipidemia (2–4).

Essas alterações fisiopatológicas resultam da influência dos hormônios tireoidianos sobre o metabolismo basal e o controle autonômico cardíaco, modulando a contratilidade miocárdica, a frequência cardíaca e o consumo de oxigênio pelos tecidos (5,6). O desequilíbrio hormonal, mesmo em níveis subclínicos, pode contribuir para o aumento do risco de hipertensão, aterosclerose e insuficiência cardíaca, configurando um importante elo entre a função tireoidiana e as doenças cardiovasculares (7,8).

A terapia com *levotiroxina*, análogo sintético da tiroxina, constitui o tratamento de escolha para o hipotireoidismo clínico e vem sendo amplamente estudada em pacientes com hipotireoidismo subclínico, com o objetivo de restaurar o equilíbrio hormonal e reduzir potenciais complicações cardiovasculares (9,10). No entanto, os resultados disponíveis permanecem controversos: enquanto alguns estudos relatam melhora da função diastólica, do perfil lipí-

dico e da função endotelial após o tratamento, outros apontam ausência de benefício significativo ou até risco de efeitos adversos, como arritmias e sobrecarga cardíaca em idosos (11,12).

Compreender os mecanismos fisiopatológicos que ligam o hipotireoidismo subclínico às alterações cardiometabólicas e as implicações terapêuticas da levotiroxina é fundamental para a tomada de decisão clínica. Diante da alta prevalência da disfunção tireoidiana e do impacto crescente das doenças cardiovasculares, torna-se essencial avaliar, de forma crítica e baseada em evidências, se o tratamento hormonal precoce é realmente benéfico ou se pode representar um risco adicional em populações específicas (1–12).

MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão sistematizada da literatura, elaborada com o objetivo de identificar e analisar as evidências científicas mais recentes acerca das alterações cardiometabólicas associadas ao hipotireoidismo subclínico e dos efeitos terapêuticos da levotiroxina sobre a função cardiovascular.

A pesquisa foi conduzida nas bases de dados PubMed, Scopus e Web of Science, abrangendo publicações entre 2019 e 2024. Foram utilizados descritores combinados por operadores booleanos (“AND”, “OR”) com base nos termos padronizados do Medical Subject Headings (MeSH): “*subclinical hypothyroidism*”, “*levothyroxine therapy*”, “*cardiovascular diseases*”, “*thyroid hormones*”, “*cardiac function*” e “*metabolic disorders*”.

Foram incluídos ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas, metanálises e estudos observacionais que investigas-

sem os efeitos do hipotireoidismo subclínico ou de sua terapia hormonal sobre desfechos cardiovasculares e metabólicos. Incluíram-se apenas artigos publicados em inglês, disponíveis na íntegra e com metodologia claramente definida (1–12).

Os critérios de exclusão contemplaram: artigos duplicados, estudos experimentais em animais, relatos de caso, editoriais e revisões narrativas sem rigor metodológico. Foram também excluídos estudos voltados exclusivamente a populações pediátricas, gestantes ou pacientes com hipotireoidismo clínico manifesto.

Após a triagem inicial, foram identificados 327 artigos nas bases de dados, dos quais 45 atenderam aos critérios de elegibilidade após leitura dos títulos e resumos. Destes, 12 estudos foram selecionados para leitura completa e inclusão na síntese qualitativa final, por apresentarem alta relevância metodológica e correlação direta com o tema central (1–12).

Os dados foram organizados em um quadro analítico contendo informações sobre autores, ano de publicação, metodologia, principais resultados e conclusões, com o propósito de permitir comparação e extração crítica das evidências disponíveis.

RESULTADOS

O hipotireoidismo subclínico (HSC), mesmo na ausência de manifestações clínicas evidentes, está associado a uma série de alterações cardiometabólicas e estruturais que afetam de forma significativa o desempenho cardiovascular e o metabolismo energético (1–12). O conjunto de estudos avaliados sugere que o déficit parcial de hormônios tireoidianos exerce influência direta

sobre a função miocárdica, perfil lipídico, tônus vascular e metabolismo glicídico, promovendo condições que aumentam o risco de eventos cardiovasculares e disfunções metabólicas crônicas.

Alterações Cardiovasculares e Hemodinâmicas

Estudos clínicos e metanálises recentes demonstraram que indivíduos com HSC apresentam modificações sutis, mas mensuráveis, na função cardíaca, incluindo redução da contratilidade miocárdica, diminuição da fração de ejeção diastólica, retardo no relaxamento ventricular e espessamento do septo interventricular, achados que indicam comprometimento da função diastólica e remodelamento estrutural progressivo do miocárdio (2,5,9,10).

A deficiência hormonal interfere no metabolismo energético do músculo cardíaco, levando à menor captação de oxigênio e redução na expressão de proteínas contráteis dependentes de T3, o que pode explicar a lentificação da dinâmica ventricular observada nesses pacientes (3,6). Além disso, o HSC está associado a aumento da resistência vascular periférica, resultando em sobrecarga de pós-carga e hipertrofia ventricular compensatória (7,8).

Em termos clínicos, essas alterações hemodinâmicas se refletem em sintomas inespecíficos, como fadiga, dispneia leve e intolerância ao esforço, frequentemente negligenciados ou atribuídos ao envelhecimento. No entanto, evidências indicam que tais manifestações podem representar os primeiros sinais de disfunção cardiovascular subclínica induzida pelo desequilíbrio tireoidiano (4,9,12).

Perfil Lipídico e Risco Aterosclerótico

Do ponto de vista metabólico, os estudos apontaram uma correlação clara entre o HSC e a dislipidemia aterogênica, caracterizada por elevação do colesterol total, LDL-colesterol e lipoproteína(a), além de redução discreta do HDL (1,4,7,10). Essa modificação no perfil lipídico decorre da diminuição da expressão hepática dos receptores de LDL e da redução na atividade da lipase lipoproteica, levando ao acúmulo de partículas lipídicas circulantes e aumento do risco de aterosclerose precoce.

Notou-se evidências de disfunção endotelial e aumento dos marcadores inflamatórios sistêmicos, como proteína C-reativa e interleucina-6, o que contribui para a formação de placas instáveis e predisposição a eventos coronarianos (6,8,12). Essas alterações bioquímicas e vasculares reforçam o papel do HSC como um fator de risco independente para doença cardiovascular, sobretudo em pacientes idosos ou com comorbidades metabólicas preexistentes (2,3,7).

Efeitos da Terapia com Levotiroxina

A levotiroxina (LT₄), forma sintética da tiroxina, foi avaliada em múltiplos ensaios clínicos quanto à sua capacidade de restaurar o equilíbrio hormonal e reverter as anormalidades cardiovasculares e metabólicas associadas ao HSC. Os resultados, contudo, mostraram-se heterogêneos e dependentes do perfil populacional e da gravidade da disfunção (2,9,10,11).

Estudos como os de grandes coortes e ensaios randomizados multicêntricos mostraram que a reposição hormonal pode promover melhora da função diastólica, redução dos níveis séricos de LDL e normali-

zação da resistência vascular periférica, além de otimizar a função endotelial e o fluxo coronariano (3,5,9). Observou-se também redução nos marcadores de inflamação sistêmica e discreta melhora da tolerância à glicose, sugerindo um potencial efeito cardioprotetor indireto (6,7,10).

Entretanto, metanálises recentes indicaram que os benefícios cardiovasculares da levotiroxina não são universais, sendo mais evidentes em indivíduos com TSH persistentemente acima de 10 mUI/L, enquanto aqueles com valores limítrofes (<10 mUI/L) frequentemente não apresentam mudanças clinicamente significativas após o tratamento (3,8,11).

Os estudos alertam para o risco de iatrogenia tireotóxica em pacientes idosos ou com doença cardíaca pré-existente, em decorrência da supressão excessiva do TSH durante a terapia. Essa condição está associada a taquiarritmias, fibrilação atrial e perda óssea acelerada, especialmente em mulheres pós-menopáusicas (1,6,11). Assim, o tratamento deve ser cuidadosamente ajustado e monitorado, considerando idade, comorbidades e sensibilidade individual à reposição hormonal.

Efeitos sobre a Morfologia e Função Cardíaca

A literatura revisada mostra que a correção do hipotireoidismo subclínico com levotiroxina pode impactar favoravelmente o remodelamento cardíaco, revertendo parcialmente a hipertrofia ventricular esquerda e melhorando a complacência miocárdica (9,10). Estudos com ecocardiografia Doppler demonstraram aumento significativo na velocidade de relaxamento ventricular e redução do tempo de desaceleração do fluxo transmitral após 6 a 12 meses de terapia (5,9).

Em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida, a terapia com LT4 resultou em melhora discreta da fração de ejeção e da capacidade funcional, indicando um papel potencial na modulação da performance cardíaca (9). Contudo, esses benefícios parecem restritos a subgrupos específicos, uma vez que outros estudos de igual robustez metodológica não observaram diferença significativa na função sistólica global (3,12).

Implicações Metabólicas Sistêmicas

Além das repercussões cardíacas, o HSC influencia o metabolismo energético sistêmico, promovendo redução do gasto energético basal, resistência à insulina e alterações no metabolismo lipídico e glicídico (2,4,6,7). A restauração hormonal com levotiroxina demonstrou melhorar a sensibilidade à insulina e reduzir os níveis de triglicérides e ácidos graxos livres, sugerindo benefício metabólico global (5,8,10).

No entanto, a magnitude dessas mudanças é variável, e alguns estudos não observaram melhora estatisticamente significativa na resistência insulínica ou na taxa metabólica basal, o que reforça a influência de fatores genéticos, ambientais e de comorbidades metabólicas concomitantes (1,3,11).

DISCUSSÃO

Reforça-se que o hipotireoidismo subclínico (HSC), embora frequentemente considerado uma condição de baixo impacto clínico, apresenta efeitos mensuráveis sobre o sistema cardiovascular e o metabolismo energético, desafiando a concepção de que apenas o hipotireoidismo clínico teria relevância terapêutica. As alterações hormo-

nais discretas, mas persistentes, parecem suficientes para desencadear respostas adaptativas desfavoráveis no miocárdio, na parede vascular e no metabolismo lipídico, favorecendo a progressão de doença cardiovascular subclínica (1–4).

A fisiopatologia do comprometimento cardiovascular no HSC envolve múltiplos mecanismos interconectados. A deficiência parcial de hormônios tireoidianos reduz a expressão de genes dependentes de T3, afetando a atividade das bombas iônicas cardíacas (Na^+/K^+ -ATPase), a síntese de proteínas contráteis e a regulação da resistência vascular periférica. Essas alterações culminam em disfunção diastólica precoce, aumento da pós-carga e redução da eficiência contrátil miocárdica. Além disso, o desequilíbrio hormonal contribui para dislipidemia aterogênica e diminuição da depuração hepática de LDL, ampliando o risco de aterosclerose e eventos cardiovasculares (3,5,7,10).

Apesar do consenso sobre os efeitos deletérios do HSC na função cardiovascular, os benefícios clínicos da terapia com levotiroxina permanecem controversos. Ensaio clínico de alta qualidade metodológica demonstram que o tratamento pode melhorar parâmetros ecocardiográficos, como relaxamento ventricular e tempo de desaceleração do fluxo mitral, além de reduzir níveis séricos de LDL e proteína C-reativa, sugerindo reversão parcial dos efeitos adversos do HSC sobre o sistema cardiovascular (2,6,9).

Por outro lado, revisões sistemáticas e metanálises recentes mostraram resultados neutros em desfechos clínicos duros, como infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e mortalidade cardiovascular (3,8,11). Esses achados levantam a hipótese de que o impacto terapêutico da levotiroxina é modulável, dependendo de fatores individuais,

como nível basal de TSH, idade, comorbidades e reserva cardiovascular. Em pacientes idosos com TSH levemente elevado (<10 mUI/L), a correção hormonal parece não oferecer benefícios consistentes e pode até aumentar o risco de iatrogenia tireotóxica, com fibrilação atrial e perda de massa óssea (1,6,11).

Do ponto de vista metabólico, a reposição hormonal mostrou melhora na resistência à insulina e no perfil lipídico, com efeitos positivos mais evidentes em indivíduos com dislipidemia prévia ou síndrome metabólica (4,9,10). Esses dados sugerem que o tratamento pode exercer ação cardioprotetora indireta, sobretudo pela redução da inflamação sistêmica e restauração da sensibilidade metabólica. Contudo, a magnitude dessas melhorias varia entre os estudos, reforçando a necessidade de estratificação precisa dos pacientes candidatos à terapia (5,8,12).

Outra dimensão importante é o impacto temporal do tratamento. Evidências sugerem que a duração e intensidade da disfunção hormonal podem determinar a reversibilidade das alterações cardiovasculares. A correção precoce do HSC tende a reverter parcialmente a hipertrofia ventricular e a rigidez diastólica, enquanto a reposição tardia pode ter efeito limitado sobre a remodelação miocárdica (9,10). Portanto, a oportunidade terapêutica — o momento ideal para iniciar a reposição — emerge como variável crítica no manejo clínico.

Do ponto de vista prático, a discussão atual desloca-se do paradigma de tratar ou não tratar todos os casos de HSC para uma abordagem mais personalizada e estratificada por risco. Pacientes com TSH persistentemente >10 mUI/L, sintomas atribuíveis à disfunção tireoidiana, dislipidemia refratária ou doença cardiovascular estabelecida

parecem ser os principais beneficiados pela levotiroxina. Já em indivíduos assintomáticos, com elevações leves de TSH, a decisão terapêutica deve ser criteriosa, ponderando riscos e benefícios caso a caso (3,7,11).

Por fim, lamentavelmente a maioria das evidências disponíveis concentra-se em populações idosas e de países desenvolvidos, limitando a generalização dos resultados a diferentes contextos étnicos e metabólicos. Ademais, há escassez de ensaios clínicos de longo prazo avaliando o impacto da levotiroxina sobre mortalidade, eventos cardiovasculares e qualidade de vida, aspectos essenciais para consolidar recomendações clínicas mais precisas.

Em síntese, o corpo de evidências aponta que o HSC deve ser reconhecido como uma condição potencialmente cardiometabólica, e que a terapia de reposição com levotiroxina pode oferecer benefícios específicos em subgrupos bem selecionados. Entretanto, o uso rotineiro e indiscriminado não é sustentado pelos dados atuais e requer avaliação individualizada, guiada por evidências robustas e pelo princípio da prudência terapêutica (1–12).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O conjunto das evidências demonstra que o hipotireoidismo subclínico não deve ser encarado como uma condição benigna, uma vez que está associado a alterações cardiovasculares, hemodinâmicas e metabólicas significativas, ainda que sutis. A disfunção hormonal leve, persistente ao longo do tempo, pode comprometer a função diastólica, o perfil lipídico e a resposta inflamatória sistêmica, favorecendo a progressão de doenças cardiometabólicas.

A terapia de reposição com levotiroxina mostrou potencial para restaurar o equilíbrio metabólico e melhorar parâmetros cardíacos, especialmente em pacientes com elevação persistente do TSH (>10 mUI/L) e risco cardiovascular aumentado. Entretanto, o tratamento deve ser conduzido de forma individualizada e monitorada, evitando a iatrogenia tireotóxica e considerando o perfil clínico, idade e comorbidades de cada paciente.

Portanto, a abordagem do HSC requer avaliação criteriosa, estratificação de risco e vigilância contínua, reforçando a importância de decisões terapêuticas baseadas em evidências e orientadas para a segurança e o benefício clínico a longo prazo.

REFERÊNCIAS

1. Feldt-Rasmussen U, Effraimidis G, Blieddal S, Klohe M. Risks of suboptimal and excessive thyroid hormone replacement across ages. *J Endocrinol Invest*. 2024 May;47(5):1083-1090. doi: 10.1007/s40618-023-02229-7. Epub 2023 Nov 28. PMID: 38015369; PMCID: PMC11035408.
2. Gencer B, Moutzouri E, Blum MR, Feller M, Collet TH, Delgiovane C, da Costa BR, Buffle E, Monney P, Gabus V, Müller H, Sykiotis GP, Kearney P, Gussekloo J, Westendorp R, Stott DJ, Bauer DC, Rondoni N. The Impact of Levothyroxine on Cardiac Function in Older Adults With Mild Subclinical Hypothyroidism: A Randomized Clinical Trial. *Am J Med*. 2020 Jul;133(7):848-856.e5. doi: 10.1016/j.amjmed.2020.01.018. Epub 2020 Mar 12. PMID: 32171774.
3. Holley M, Razvi S, Farooq MS, Dew R, Maxwell I, Wilkes S. Cardiovascular and bone health outcomes in older people with subclinical hypothyroidism treated with levothyroxine: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev*. 2024 May 8;13(1):123. doi: 10.1186/s13643-024-02548-7. PMID: 38720372; PMCID: PMC11077844.
4. Kaushik A, Agrawal M. Relationship Between Subclinical Hypothyroidism and the Risk of Cardiovascular Complications. *Cureus*. 2023 Jan 12;15(1):e33708. doi: 10.7759/cureus.33708. PMID: 36788909; PMCID: PMC9922092.
5. Liu G, Ren M, Du Y, Zhao R, Wu Y, Liu Y, Qi L. Effect of thyroid hormone replacement treatment on cardiac diastolic function in adult patients with subclinical hypothyroidism: a meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Sep 25;14:1263861. doi: 10.3389/fendo.2023.1263861. PMID: 37818087; PMCID: PMC10561241.
6. Papaleontiou M, Levine DA, Reyes-Gastelum D, Hawley ST, Banerjee M, Haymart MR. Thyroid Hormone Therapy and Incident Stroke. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021 Sep 27;106(10):e3890-e3900. doi: 10.1210/clinem/dgab444. PMID: 34137866; PMCID: PMC8475197.
7. Sue LY, Leung AM. Levothyroxine for the Treatment of Subclinical Hypothyroidism and Cardiovascular Disease. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 Oct 21;11:591588. doi: 10.3389/fendo.2020.591588. PMID: 33193104; PMCID: PMC7609906.
8. Thayakaran R, Adderley NJ, Sainsbury C, Torlinska B, Boelaert K, Šumilo D, Price M, Thomas GN, Toulis KA, Nirantharakumar K. Thyroid replacement therapy, thyroid stimulating hormone concentrations, and long term health outcomes in patients with hypothyroidism: longitudinal study. *BMJ*. 2019 Sep 3;366:l4892. doi: 10.1136/bmj.l4892. PMID: 31481394; PMCID: PMC6719286.
9. Wang W, Zhang X, Gao J, Meng X, Wang J, Zhang K, Chen J, Qi J, Shao C, Tang YD. Effects of levothyroxine in subclinical hypothyroidism and heart failure with reduced ejection fraction: An open-label randomized trial. *Cell Rep Med*. 2024 Apr 16;5(4):101473. doi: 10.1016/j.xcrm.2024.101473. Epub 2024 Mar 26. PMID: 38537636; PMCID: PMC11031377.

10. Wang X, Wang H, Li Q, Wang P, Xing Y, Zhang F, Li J, Shan Z. Effect of Levothyroxine Supplementation on the Cardiac Morphology and Function in Patients With Subclinical Hypothyroidism: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022 Aug 18;107(9):2674-2683. doi: 10.1210/clinem/dgac417. PMID: 35810404.
11. Zijlstra LE, Jukema JW, Westendorp RGJ, Du Puy RS, Poortvliet RKE, Kearney PM, O’Keeffe L, Dekkers OM, Blum MR, Rodondi N, Collet TH, Quinn TJ, Sattar N, Stott DJ, Trompet S, den Elzen WPJ, Gussekloo J, Mooijaart SP. Levothyroxine Treatment and Cardiovascular Outcomes in Older People With Subclinical Hypothyroidism: Pooled Individual Results of Two Randomised Controlled Trials. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021 May 20;12:674841. doi: 10.3389/fendo.2021.674841. PMID: 34093444; PMCID: PMC8173189.
12. Zúñiga D, Balasubramanian S, Mehmood KT, Al-Baldawi S, Zúñiga Salazar G. Hypothyroidism and Cardiovascular Disease: A Review. *Cureus.* 2024 Jan 18;16(1):e52512. doi: 10.7759/cureus.52512. PMID: 38370998; PMCID: PMC10874251.