

UTILIZAÇÃO DO EXERCÍCIO FÍSICO COMO TRATAMENTO NÃO MEDICAMENTOSO DO HIPOTIROIDISMO E HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO: REVISÃO SISTEMÁTICA

Data de aceite: 01/08/2024

TFD Kanthack

MJCF Damaceno

RESUMO: O Hipotireoidismo e o hipotireoidismo subclínico estão ligados ao desenvolvimento de diversos desequilíbrios fisiológicos e hormonais, resultando principalmente em disfunções de natureza cardiovascular, além de estar relacionado a um estilo de vida sedentário. A prática regular de exercícios físicos é comprovadamente um meio de prevenção e/ou tratamento para diversos desequilíbrios fisiológicos, sobretudo cardiovasculares, podendo ser um aliado no tratamento do hipotireoidismo e hipotireoidismo subclínico, podendo ainda evitar a evolução do estado subclínico para a doença propriamente dita. Até o desenvolvimento do presente projeto, não se encontrou nas principais bases de dados nenhuma revisão sistemática que tenha avaliado diretamente o efeito da prática regular de exercícios físicos como tratamento para pessoas com hipotireoidismo e hipotireoidismo subclínico, demonstrando a relevância desta pesquisa. O objetivo principal do presente estudo foi avaliar a

eficácia da prática de exercícios físicos regulares do tratamento de hipotireoidismo subclínico e hipotireoidismo através de uma revisão sistemática. Realizou-se buscas nas principais bases de dados da área da medicina e da educação física, sendo eles CENTRAL, Pubmed, Sports Discuss e Scielo. Os indexadores guias das buscas foram “Hipotireoidismo” e “Hipotireoidismo subclínico”, cruzadas com “Exercício físico”, “atividade física”, “treinamento resistido”, “treinamento aeróbico” e “musculação”, tanto em português quanto em inglês, sendo selecionados apenas ensaios clínicos randomizados ou *quasi*-randomizados. Os achados demonstram que as evidências sobre o uso do exercício físico como tratamento para hipotireoidismo e/ou hipotireoidismo subclínico ainda é escassa e de baixa qualidade. Mais detalhes são discutidos a respeito dos diferentes desfechos encontrados.

PALAVRAS-CHAVE: Hipotireoidismo; tireoide; exercício físico; hormônios tireoidianos

ABSTRACT: Hypothyroidism and subclinical hypothyroidism are linked with several physiological and hormonal disturbs, mainly with cardiovascular deficiencies. They are also related to sedentary lifestyle. Regular physical exercise practice is proven to prevent and treat cardiovascular conditions, and could be an ally on the course of treatment in hypothyroidism and subclinical hypothyroidism, even avoiding the evolution from the subclinical state to the disease itself. To the best of our knowledge, there is still no systematic reviews regarding the use of physical exercise as possible treatment for hypothyroidism and/or subclinical hypothyroidism. The present study aimed to evaluate the efficiency of physical exercise as a treatment for hypothyroidism and subclinical hypothyroidism through a systematic literature review. The search was conducted on the main databases for medicine and exercise science, being CENTRAL, Pubmed, Sports Discuss and Scielo, crossing the terms “hypothyroidism” and “Subclinical Hypothyroidism” with “Physical Exercise”, “Physical Activity”, “Resistance Training”, “Aerobic Training” and “Muscultation”, both in English and Portuguese. Only Randomized or *quasi*-Randomized Controlled Trials were accepted. The present findings showed that evidences regarding the use of physical exercise as treatment for hypothyroidism and/or subclinical hypothyroidism and scarce and of very low quality. More is presented and discussed regarding each outcome found.

KEYWORDS: Hypothyroidism; thyroid; physical exercise; thyroid hormones

INTRODUÇÃO

O hipotireoidismo subclínico (HS) é caracterizado como um aumento nos valores do Hormônio Tireoestimulante (TSH) enquanto os valores de Tiroxina (T4) e Triiodotironina (T3) livres no sangue ainda se mantém em valores normais (1,2).

Além da possibilidade de o HS evoluir para hipotireoidismo (HT) propriamente dito devido a história natural da doença (3,4), a literatura demonstra que diversos fatores adversos, sobretudo cardiovasculares, ligados ao hipotireoidismo podem ser observados já em casos de HS (5,6), tais como arteriosclerose, doença cardíaca isquêmica e mortalidade cardíaca (3,7–9). Alguns dos principais fatores desencadeantes destes problemas advindos do HS são a dislipidemia, estresse oxidativo, processo inflamatório crônico, resistência insulínica e a queda nos valores de óxido nítrico (10–12). Ainda, o HS está diretamente ligado com disfunções no sistema nervoso (13,14) e intolerância à prática de exercícios físicos, provavelmente devido a ineficiência cardiovascular e atividade mitocondrial comprometida (5,15).

A prática regular de exercícios físicos está diretamente ligada com a melhora da saúde cardiovascular, sendo um dos principais meios de prevenção e tratamento não medicamentoso (veja 16). Seguindo a mesma linha de problemas adversos citados, a literatura relata que a prática de exercícios físico aumenta a produção de óxido nítrico no organismo, tendo como consequência a diminuição da resistência arterial (17), melhora o sistema de respostas inflamatórias (18), além de ser dos principais tratamentos contra resistência insulínica (19–21).

Em um estudo recente Tanriverdi et al., (22) avaliou 32 mulheres adultas diagnosticadas com HS, e comparou o nível de atividade física e valores obtidos por testes de desempenho físico com um grupo controle de 28 mulheres aparentemente saudáveis. Os autores relataram que o grupo com HS não somente tinha menores níveis de atividade física cotidiana, como também apresentavam melhores valores em força manual e de quadríceps, além de pior desempenho no teste de caminhada de 6 minutos. Semelhantemente, Werneck et al., (23) constatou que a capacidade funcional de mulheres adultas com HS é inferior a de mulheres eutireoideas, entretanto não foi possível estabelecer o quanto essa capacidade funcional reduzida era parte da causa ou um efeito do hipotireoidismo. Em suma, a literatura parece dar suporte para o uso da prática de exercício físico como tratamento não medicamentoso em casos de HS (15,5,23,22,24).

Até o presente momento, no melhor do nosso conhecimento, não existe nenhuma revisão sistemática com meta-análise sobre a intervenção com prática de exercícios físicos como tratamento em casos de HS e HT. Assim sendo, o presente estudo teve como objetivo avaliar a eficácia da prática de exercícios físicos regulares como tratamento não medicamentoso do hipotireoidismo subclínico e hipotireoidismo através de uma revisão sistemática.

MÉTODOS

O presente estudo seguiu as recomendações da Cochrane Handbook of Systematic Reviews (25), além de ter como guia os 24 passos essenciais para uma revisão sistemática de qualidade apontados por Muka et al., (26).

Seleção e identificação dos estudos

Quatro bases de dados foram utilizadas para a busca literária, sem restrição de idiomas na fase de busca, com publicação até Junho de 2022. As bases de dados foram: Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Pubmed, Scielo e Sports Discuss. Uma busca manual em revisões integrativas e narrativas sobre o tema também foi realizada, buscando possíveis referências não encontradas previamente e resumos de congressos (i.e, literatura cinzenta).

A busca foi realizada pelo autor principal, sendo analisados os títulos, resumos e por fim o artigo na íntegra se necessário. Os artigos selecionados foram enviados à um segundo autor para aprovação. No caso de dúvida sobre a inclusão ou não do artigo, o mesmo também seria enviado ao segundo autor para receber um parecer frente aos critérios de inclusão. Três estudos foram selecionados para análise completa do artigo se encontram no idioma persa (27–29), impossibilitando a análise das figuras e tabelas dentro de um prazo aceitável de tempo, assim sendo, os mesmos foram excluídos por conveniência, entretanto as informações contidas em seus resumos apresentadas em inglês serão discutidas *a posteriori*.

Tipos de participantes

Para critérios de elegibilidade foram aceitos participantes de ambos os sexos sem restrição de idade, os quais tivessem diagnóstico de HT ou HS. Não se fez ainda diferença se os participantes faziam ou não o uso de medicamentos para controle hormonal. Entretanto, foram excluídos estudos nos quais os participantes sofressem de HT ou HS devido a câncer de tireoide.

Tipos de intervenções

Só foram aceitos ensaios clínicos nos quais a intervenção fosse diretamente a prática de exercícios físico programados de qualquer natureza, desde treinamento aeróbico até treinamento resistido e que comparassem com um grupo controle sem a intervenção da prática de exercícios. A combinação de outras intervenções foi aceita desde que houvesse a comparação direta na qual o exercício físico fosse o único diferencial.

Tipos de desfechos

Foram selecionados estudos que envolvessem qualquer aspecto da saúde dos pacientes como desfecho pré-definido. Assim, os desfechos encontrados foram:

Análises fisiológicas: Nível de hormônio estimulante da tireoide, tiroxina livre, triiodotironina, colesterol livre, colesterol de baixa (LDL) e alta (HDL) densidade, triglicérides, óxido nítrico, insulina em jejum, glicemia em jejum, resistência insulínica.

Antropometria: Peso corporal, índice de massa corporal, relação cintura-quadril, massa magra, massa gorda, percentual de gordura

Desempenho Físico: VO₂máx e força muscular.

Questionário e/ou Escalas: Escala de Billewicz modificada para análise de sintomas e o *Medical Outcomes Study 36 – Item Short-Form Health Survey (SF-36)*.

Característica dos estudos

Foram extraídos dos estudos selecionados as informações bibliográficas, tamanho da amostra, característica dos participantes (ano, idade, sexo, se HT ou HS), detalhes do(s) tipo(s) de intervenção(s), desfechos avaliados e resultados obtidos.

Risco de viés

Para análise do risco de viés dos estudos selecionados utilizou-se a escala PEDro. Assim, cada estudo foi analisado por 11 critérios diferentes, sendo que apenas o primeiro não consta para o escore final de viés, permitindo valores de viés de 0 a 10, pela soma de critérios encontrados no estudo. O estudo é considerado de baixo risco se houver um escore ≥ 6 , e de alto risco se < 6 (30).

Análise de tamanho de efeito

Foi utilizado a análise de tamanho efeito pelo cálculo do Cohens' d (31,32) para verificar a magnitude de uma intervenção, adotando-se classificações nominativas para os valores ($d = 0$ nenhuma magnitude; $0 > d < .5$ pequena magnitude; $.5 \geq d < .8$ - média magnitude; $d > .8$ - grande magnitude). As análises de tamanho de efeito foram adotadas apenas nas comparação de efeito de intervenção entre momentos Pré e Pós para quaisquer grupos de interesse.

RESULTADOS

Estudos selecionados

A busca inicial nas bases de dados selecionadas utilizando os descritores levou a um total de 67 resultados. Após análise dos títulos e resumos, um total de 24 estudos demonstrou potencial para inclusão segundo os critérios pré-estabelecidos. A análise do texto completo de cada estudo identificou 4 estudos que poderiam ser incluídos na presente revisão (23,33–35). O motivo da remoção de cada estudo revisado na íntegra está descrito na Figura 1.

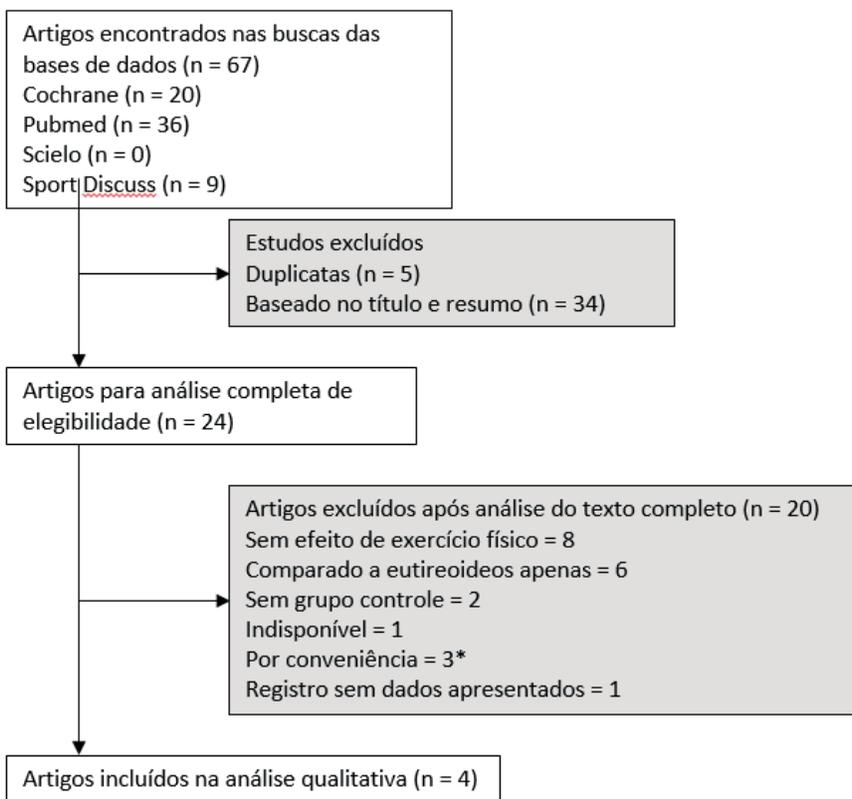


Figura 1. Fluxograma do processo de elegibilidade dos estudos selecionados. *Estudos excluídos por se encontrarem exclusivamente no idioma Persa e discutidos baseados no abstract na sessão discussão.

Nível de evidência por análise de viés e estratificação dos resultados

Entre os 4 estudos encontrados e selecionados somente o estudo de Abbas et al., (33) obteve valor de risco de viés aceitável (7) enquanto os demais apresentaram risco de viés menor ou igual a 6. A tabela 1 apresenta os estudos e cada critério analisado através da escala PEDro. O critério Elegibilidade não conta na somatória final da nota.

Os estudos selecionados foram analisados e as informações relativas a população representada na amostra (Participantes), os métodos utilizados (Intervenção) e os resultados obtidos (Desfecho) estão apresentados na Tabela 2.

Estudo	Eligibilidade*	Aleatorização	Alocação secreta	Igualdade no momento pré	Cegamento dos participantes	Cegamento dos pesquisadores	Cegamento dos assessores	<15% de perda amostral	Análise por intenção de tratar	Comparação entre os grupos	Medidas de precisão e variabilidade	Escore
Abbas (2019)	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	7
Domenico (2021)	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Sim	3
Mohammadi Sefat (2019)	Sim	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Sim	Não	Sim	4
Werneck (2018)	Sim	Sim	Não	Sim	Não	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	6

Nota: *Fator elegibilidade não é considerado na análise do Escore final.

Tabela 1. Análise do risco de viés dos estudos selecionados segundo a Escala PEDRo.

Estudo	Participantes	Intervenção	Destaque segundo os artigos
Abbas et al., (2019)	42 mulheres grávidas (mínimo 16 semanas) EXP: n = 21 25 – .35 anos TSH = 3,8 a 4,3 µU/ml FT4 = 0,82 a 1,63 ng/dl	CON: Levotiroxina 100 µg/dia EXP: Levotiroxina 100 µg/dia + Treino aeróbico 3x/semana: 5 minutos aquecimento, 15 (4+2 a cada semana até 30) minutos FC em 135 a 150 bpm para gestantes com 20 a 29 semanas, 130 a 140 bpm para 30 a 39 semanas, 5 minutos de volta a calma) Duração: 12 semanas	- TSH: Efeito positivo do Tempo para ambos os grupos: Interação Tempo*Grupo em favor do grupo EXP - T4: Efeito positivo do Tempo apenas para o grupo EXP Interação Tempo*Grupo em favor do grupo EXP
Domenico et al., (2021)	6 mulheres EXP: n = 2 CON: n = 4 14 – 58 anos Diagnóstico de hipotireoidismo Uso de levotiroxina Sedentárias há 3 meses ou mais	EXP: Treino concorrente – 3x/semana, 1 hora por sessão, 45 min treino resistido a 70% da 1RM + 15 minutos estíria a 80% FCmax. Duração: 10 semanas CON: Manutenção da rotina	- Antropometria (PC, IMC, RCQ, MM, MG, PG). Alteração no PC do CON. - Desempenho (VO ₂ max, 1RM leg-press e supino). Melhora no RM leg-press EXP - Marcadores Biológicos (CT, LDL, HDL, TG, NO, TSH, T3, T4). EXP: Aumento CT, LDL e T3. CON: Queda do HDL e do NO.
Mohammadi Sefat et al., (2019)	20 mulheres EXP: n = 10 8 a 15 anos Mínimo 3 meses de levotiroxina Sobrepeso Sedentárias há 6 meses ou mais	EXP: 25 a 30 minutos de treino resistido com resistência muscular (flexão de braço, <i>bear crawl</i> , prancha) e agachamentos e caminhada na porta até fadiga) e treino de força (supino, rosca bíceps, <i>pullley</i> , cadeira extensora e flexora, inicialmente 40-50% até 60-65% do 1RM, 3x8-12 repetições com 30 segundos de pausa), 30 minutos de treino aeróbico, inicialmente a 60-70% da FCr até 70-80%. Sem informações da quantidade de sessões por semana Duração: 8 semanas CON: Manutenção da rotina	- Antropometria (PC, IMC, PG, RCQ). EXP diminuiu PC, IMC e PG. Comparação entre grupos no momento pós (sem análise de interação com Tempo) mostrou diferenças para PC, IMC e PG. - Marcadores Biológicos (TC, TG, HDL, LDL, Insulina, FBS, HOMA-IR, TSH, T4) Diminuição da Glicose Sanguínea em Jejum e HOMA-IR no EXP. Diferença entre os grupos no momento pós (sem análise de interação com Tempo) para HOMA-IR.
Werneck et al., (2018)	20 mulheres EXP = 10 20 – 60 anos TSH > 4,94 mIU/L T4 = 0,7 a 1,48 ng/dl Hipotireoidismo Subclínico	EXP: Treino aeróbico 3x/semana, 60 minutos (5 aquecimento + 25 bicicleta ergométrica + 25 estíria + 5 recuperação). Intensidade entre 65 e 75% da FCmax. Alongamento após treino. Duração: 16 semanas	- Escala Bilewicz modificada (Sintomas). Sem efeito de interação Grupo*Tempo. - SF-36: Interação Grupo*Tempo em favor de EXP para Capacidade Funcional, Saúde Geral e Limitações por Aspectos Emocionais. Componente Físico e Componente Mental evoluíram como um todo.

Nota: COM – Grupo controle; EXP – Grupo experimental; FC – Frequência cardíaca; bpm – batidas por minuto; min – minutos; 1RM – Uma repetição máxima; FCr – Frequência cardíaca de reserva; FCmax – Frequência cardíaca máxima; TSH – Hormônio estimulante da tireoide; T4 – Tiroxina livre; T3 – Triiodotironina; PC – Peso corporal; IMC; Índice de massa corporal; RCQ – Relação cintura-quadril; MM – Massa magra; MG – Massa gorda; PG – Percentual de gordura; CT – Colesterol total; LDL – Colesterol de baixa densidade; HDL – Colesterol de alta densidade; TG – Triglicérides livres; NO – Óxido nítrico; FBS – glicose sanguínea em jejum; HOMA-IR – Modelo homeostático de aquisição da resistência insulínica; SF-36 – Medical Outcomes Study 36 – Item Short-Form Health Survey).

Tabla 2. Análise sistemática dos participantes, intervenção e desfechos de cada estudo selecionado.

Comparações

Em todos os estudos a prática de exercícios físicos foi comparada com a não prática regular do mesmo. Enquanto no estudo de Abbas et al., (33) normalizou a dosagem de medicamento administrado a ambos os grupos (i.e, 100 μg /dia de levotiroxina), os estudos de Domenico et al., (34) está relacionado a dislipidemias secundárias, disfunção endotelial e a redução da biodisponibilidade de óxido nítrico (NO e Mohammadi Sefat et al., (35) selecionaram sujeitos que já faziam o uso, e não indicam qualquer alteração na dosagem administrada previamente ao estudo em ambos os grupos. Já no estudo de Werneck et al., (23) não cita a utilização prévia ou utilização de qualquer medicamento em nenhum dos grupos. Esse fato talvez se deva por ser o único estudo que teve como amostra sujeitos com HS.

Antropometria

Apenas dois dos 4 estudos fizeram acompanhamento de medidas antropométricas nos sujeitos pré e pós intervenção (35,34)thyroxine (T4. No estudo de Domenico (34) está relacionado a dislipidemias secundárias, disfunção endotelial e a redução da biodisponibilidade de óxido nítrico (NO foi reportado que apenas o grupo controle teve diminuição do peso, entretanto o valor de d (0.14) expôs que a efeito foi de pequena magnitude, sendo classificado como Fraco. Ainda, não é relatado pelos autores se os sujeitos presentes no momento Pré foram removidos de ambas as análises (Pré e Pós), assim, o cálculo do tamanho do efeito foi realizado utilizando o número final de participantes. No estudo de Mohammadi Sefat et al., (35) o grupo EXP diminuiu o PC ($d = 0.13$), IMC ($d = 0.14$) e PG (0.73). No momento pós houve diferença entre as mesmas variáveis quando comparadas com CON, entretanto não houve análise de interação do tempo pelos grupos. As evidências são consideradas de muita baixa qualidade.

Desempenho

Somente o estudo de Domenico et al., (34) está relacionado a dislipidemias secundárias, disfunção endotelial e a redução da biodisponibilidade de óxido nítrico (NO avaliou desempenho físico. A consumo máximo de oxigênio ($\text{VO}_2\text{máx}$) foi medido por teste incremental de esteira, enquanto a força muscular foi avaliada por teste de repetições máximas para os exercícios supino reto e leg-press. Somente no exercício leg-press ($d = 2.63$) houve melhora após a intervenção no grupo EXP segundo os autores.

Perfil lipídico

Dois estudos avaliaram o efeito do treinamento físico no perfil lipídico de sujeitos com HT. Domenico et al., (34) está relacionado a dislipidemias secundárias, disfunção endotelial e a redução da biodisponibilidade de óxido nítrico (NO relatou aumento nos valores de Colesterol Total ($d = 1.9$) e LDL ($d = 1.6$) no grupo experimental. Os mesmos autores reportaram queda nos valores de HDL no grupo controle no momento pós comparado com o pré ($d = 1.7$). O estudo de Mohammadi Sefat et al., (35) não apresentou alteração em nenhuma das variáveis analisadas (TC, TG, HDL, LDL)

Perfil insulínico

Somente o estudo de Mohammadi Sefat et al., (35) entre os selecionados analisou o efeito do exercício físico sobre o perfil insulínico de sujeitos com HT. Foi encontrado uma diminuição dos valores da Glicose Sanguínea em Jejum ($d = 0.57$) e na resistência insulínica medida pelo modelo homeostático de aquisição da resistência insulínica (HOMA-IR, 36; $d = 1.3$). Ainda, os valores de HOMA-IR que eram estatisticamente semelhantes no momento Pré foram considerados diferentes no momento Pós, com valores favorecendo o grupo EXP.

Hormônios tireoidianos e hormônio tireoestimulante

Três estudos fizeram o acompanhamento de hormônios tireoidianos (33,35,34) and the exercise group received the same medical treatment and participated in a program of aerobic exercises for 12 weeks. Blood samples were collected for measuring the serum level of thyroid stimulating hormone (TSH. Para o hormônio Triiodotironina, ou T3, apenas o estudo de Domenico et al., (34) está relacionado a dislipidemias secundárias, disfunção endotelial e a redução da biodisponibilidade de óxido nítrico (NO realizou a comparação entre os momentos, relatando um aumento no grupo EXP no momento Pós comparado ao momento Pré ($d = 0.86$). O hormônio tiroxina, ou T4, foi analisado pelos três estudos citados inicialmente nessa sessão. Abbas et al., (33) encontrou um efeito positivo com aumento nos níveis de T4 em mulheres grávidas após o período de treinamento ($d = 2.4$), e diminuição nos níveis de TSH ($d = 4.7$). Os autores ainda reportaram interação Tempo por Grupo entre EXP e CON, não sendo encontrado nenhuma alteração no grupo COM para ambos os níveis hormonais. Tanto Domenico et al., (34) está relacionado a dislipidemias secundárias, disfunção endotelial e a redução da biodisponibilidade de óxido nítrico (NO quanto Sefat et al., (35) não relataram qualquer alteração nos níveis de T4 e TSH após o período de treinamento.

Óxido nítrico

Somente o estudo de Domenico et al., (34) está relacionado a dislipidemias secundárias, disfunção endotelial e a redução da biodisponibilidade de óxido nítrico (NO avaliou os níveis sanguíneos de NO nos sujeitos. Os autores relataram que o houve queda de concentração no momento Pós em comparação ao momento Pré no grupo CON (d = 0.25).

Medidas de qualidade de vida relacionadas a saúde

Utilizando-se do instrumento SF-36 (Medical Outcomes Study 36 – Item short-form health survey; ,37), que avalia oito dimensões relacionadas a qualidade de vida através de uma escala Likert, subdividindo-se em Componente Físico (i.e, capacidade funcional, aspectos físicos, dor, saúde geral) e Componente Mental (i.e, vitalidade, aspectos sociais, aspectos emocionais e saúde mental), Werneck et al., (23) relatou interação do Grupo pelo Tempo em favor do grupo experimental para as dimensões: Capacidade funcional (d = 0.68), saúde geral (d = 0.94) e aspectos emocionais (d = 1.2). Ainda, os autores relataram melhoras no Componente Físico (d = 0.79) e Mental (d = 0.91) como um todo para o grupo experimental.

Literatura adicional (artigos excluídos por conveniência)

Três artigos foram excluídos por se encontrarem em idioma Persa (Ver Figura 1). Entretanto a versão em inglês do resumo está disponível. Os dados serão brevemente apresentados nessa sessão de acordo com a informações presente nos abstracts. O estudo de Nasirkandy et al., (38) Preferred Reporting Items for Systematic review and Meta-Analysis were utilized. Searching the cohort studies were done by two researchers independently without any restrictions on Scopus, PubMed, Science Direct, Embase, Web of Science, CINAHL, Cochrane, EBSCO and Google Scholar databases up to 2017. The heterogeneity of the studies was checked by the Cochran's Q test and I2 index. Both random and fixed-effects models were used for combining the relative risk and 95% confidence intervals. Data were analyzed using Comprehensive Meta-Analysis software version 2. RESULTS: Twenty-three studies were included in the meta-analysis. The relative risks of the clinical hypothyroidism, subclinical hypothyroidism and hypothyroxinemia during pregnancy on preterm birth was estimated 1.30 (95% CI: 1.05-1.61, p=0.013, involving 20079 cases and 2452817 controls é uma revisão sistemática sobre nascimento prematuro em mulheres com hipotiroidismo, portanto não se enquadraria no presente estudo.

O estudo de Barharloo, Taghian e Hedayati (39) contou com 23 mulheres com HS, com média de idade de 41 ± 6.5 anos e IMC maior que 25 kg/m². Grupo experimental (n = 10) realizou exercícios aeróbicos por 12 semanas, sem informação de sessões semanais. Testes de hipóteses intragrupo (teste t independente) foi utilizado, sem menção de análise

de interação grupo por tempo. Os autores relataram melhora na composição corporal (Peso, IMC, CC, RCQ), além de aumento nos valores de T4 e HDL. O grupo controle (n = 13) foi reportado aumento nos valores de LDL e proteína reativa C.

Por fim, o estudo (40) procurou avaliar o efeito do exercício físico nos níveis de depressão, ansiedade e stress em mulheres com hipotireoidismo subclínico. O estudo foi *quasi*-experimental, com o grupo experimental (n = 23) realizando 3 sessões de exercícios aeróbicos por semana durante 8 semanas. Foi utilizado o test t para amostras independentes, sem menções a análises de interação grupo pelo tempo. Os autores relatam diminuição nos níveis de depressão, ansiedade e stress no grupo experimental, sem alterações no grupo controle (n = 18).

Por não ser possível fazer uma análise mais aprofundada da qualidade dos estudos aqui apresentados, os mesmos são apresentados apenas para elucidação do leitor sobre toda a literatura existente no tema, e não serão considerados para a conclusão final.

DISCUSSÃO

Os achados do presente estudo sugerem que existe pouca evidência e de baixa qualidade sobre os benefícios do exercício físico como forma de tratamento ao HT e HS. Inicialmente evidências de baixa qualidade sugerem que o treinamento físico pode alterar a composição corporal de pessoas com HT, diminuindo PC, IMC e PG, embora somente o PG tenha apresentado um tamanho de efeito no mínimo moderado. Era de se esperar que a prática regular de exercícios alterasse a composição corporal, tendo em vista ampla base na literatura sobre os efeitos do exercício físico para tal fim (para revisões recentes sobre o tema, veja 41–43) they typically experience a progressive decrease in skeletal muscle mass and strength, which can lead to a decline in functional fitness and quality of life. Resistance training (RT. Ainda, ambos os estudos utilizaram treinamento concorrente, que consta em seu planejamento com exercícios de treinamento resistido. Tal modelo de treinamento está diretamente ligado com o ganho de massa magra, além da perda de gordura corporal (44,45) the dramatic increase of this epidemic causes multiple and harmful consequences, Physical activity, particularly physical exercise, remains to be the cornerstone of interventions against childhood obesity. Given the conflicting findings with reference to the relevant literature addressing the effects of exercise on adiposity and physical fitness outcomes in obese children and adolescents, the effect of duration-matched concurrent training (CT, tornando as medidas de PC e IMC imprecisas quanto a recomposição corporal, exigindo análises de PG e ganho de massa magra.

Evidência de baixa qualidade mostrou ainda possível melhora no desempenho físico de produção de força de membros inferiores. Embora as evidências apontem para aumento do CT e LDL no grupo experimental (34), diversas limitações presentes no estudo indicam para um possível erro Tipo 1 (falso positivo), como perda amostra, baixo N, desigualdade

entre grupos pré-intervenção e a não clareza da remoção dos sujeitos perdidos da análise do momento pré. A hipótese do erro tipo 1 é reforçada pela ausência de resultados semelhantes no estudo de Mohammadi Sefat et al., (35). Semelhante aos apontamentos anteriores, é de se esperar que o treinamento físico regular gere melhoria de desempenho em aspectos de força e aptidão cardiorrespiratória (46–48).

A alteração no perfil lipídico (LDL HDL, CT e TG) também apresenta evidência de baixa qualidade, além de resultados conflitantes. Embora o exercício físico tenha um papel importante no controle dos níveis de colesterol e triglicérides (49–52) a reeducação alimentar demonstra ter um papel crucial na modulação de tais variáveis (53) principalmente quando combinada com a prática de exercícios físicos (54). Assim, estudos que tiverem por intenção analisar o efeito do exercício físico no perfil lipídico de pessoas com HT e HS devem considerar a aplicação de uma intervenção nutricional, ou ao menos obter o conhecimento da rotina dietética dos participantes, garantindo igualdade entre os grupos. Ainda, as análises de perfil insulínico foram avaliadas em apenas um estudo (35), e embora a evidência seja de baixa qualidade, ela vai de encontro com o que se encontra na literatura para demais populações, com a diminuição da insulina, resistência insulínica (55,56) e glicose sanguínea (57). Assim como o perfil lipídico, o perfil insulínico tem forte influência do controle alimentar (53,57), reforçando a necessidade de se adicionar uma dieta específica ou ao menos conhecer a dieta de cada grupo.

As evidências sobre o efeito da prática de exercício físico nos hormônios tireoidianos e TSH também são de baixa qualidade, além de conflitantes. Mesmo em estudos envolvendo populações eutireoideas os resultados são controversos, com relatos de aumento (T3 - 58,59, T4 - 60,59, TSH - 61,62), diminuição (59, T3 - 60, T4 - 60,63, TSH - 59) ou manutenção (T3 - 64,63, T4 - 64,65, TSH - 66,65) dos níveis hormonais após a prática de exercícios físicos (Para uma revisão recente sobre os efeitos do exercício físico e outros fatores sobre os hormônios tireoidianos em populações eutireoideas, veja 67). O N da amostra, a ausência de critérios de elegibilidade amostral, o desconhecimento da igualdade entre grupos no momento pré intervenção e limitações relacionadas a análises estatísticas dificultam qualquer conclusão relacionada ao efeito do exercício físico sobre os níveis de T3, T4 e TSH em pessoas com HT. Vale ressaltar ainda que para todos os critérios discutidos até o momento, apenas pessoas com HT foram avaliadas, não sendo encontrado nenhum estudo em pessoas com HS.

Diferentemente dos demais estudos inclusos na presente revisão, Werneck et al., (23) foi o único a avaliar pessoas com HS, além de ter analisados parâmetros relacionados a qualidade de vida. O estudo apresenta ainda o menor risco de viés entre os selecionados, tendo como principal limitação o tamanho da amostra. Ainda assim, os resultados trazem uma boa perspectiva quanto a utilização do exercício físico para a melhora da qualidade de vida de pessoas com HS, tanto para componentes físicos quanto mentais. Em um estudo que comparou 24 mulheres com HS a 260 eutireoideas, Diaz-Olmos et al., (68) relatou que

entre diversos fatores de risco para o desenvolvimento de doenças cardíacas, o único no qual a diferença foi estatisticamente significativa foi no nível de sedentarismo (HS 88.9%, eutireoideas 53.7%). Embora estudos de característica observacional não devam ser utilizados para associação entre fatores, o resultado apresentado por Diaz-Olmos et al., (68) dá fortes indícios que o sedentarismo está diretamente ligada ao desenvolvimento, e complicações advindas do HS.

Por fim, as poucas evidências de baixa qualidade sobre os efeitos do exercício físico sobre parâmetros de saúde de pessoas com HT e HS são todas com amostras femininas. Embora o gênero feminino seja um fator de risco para o desenvolvimento de HT e HS (69), estudos envolvendo ambos os gêneros são necessários para melhor atuação dos profissionais de saúde quanto as prescrições de tratamento.

CONCLUSÃO

A literatura referente ao uso do exercício físico como tratamento não medicamentoso para o HT e HS ainda é escassa e de baixa qualidade metodológica, sendo influenciada por diferentes vieses. Estudos futuros deveriam considerar um maior controle metodológico, com amostras adquiridas a partir de cálculos amostrais, melhor descrição dos protocolos de treinamento, menor heterogeneidade quanto a idade da amostra, cegamento dos assessores responsáveis pelo tratamento dos dados e correta aplicação dos testes de hipóteses, realizando comparações que levem em consideração a interação do grupo pelo tempo. Assim, conclui-se que os dados presentes na literatura são insuficientes para dar base ao uso do exercício físico como tratamento não medicamentoso para HT e HS.

REFERÊNCIAS

1. Pearce Simon HS. ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism/Simon HS Pearce, Georg Brabant, Leonidas H. Duntas [et al.]. *Eur Thyroid J.* 2013;(2):215–28.
2. Peeters RP. Subclinical Hypothyroidism. Solomon CG, editor. *N Engl J Med.* 2017 Jun 29;376(26):2556–65.
3. Feller M, Snel M, Moutzouri E, Bauer DC, de Montmollin M, Aujesky D, et al. Association of Thyroid Hormone Therapy With Quality of Life and Thyroid-Related Symptoms in Patients With Subclinical Hypothyroidism: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 2018 Oct 2;320(13):1349.
4. Tunbridge WMG, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F, et al. The spectrum of thyroid disease in a community: The Whickham survey. *Clin Endocrinol.* 1977 Dec;7(6):481–93.
5. Lankhaar JAC, de Vries WR, Jansen JACG, Zelissen PMJ, Backx FJG. Impact of Overt and Subclinical Hypothyroidism on Exercise Tolerance: A Systematic Review. *Research Quarterly for Exercise and Sport.* 2014 Jul 3;85(3):365–89.
6. Sorensen JR, Winther KH, Bonnema SJ, Godballe C, Hegedüs L. Respiratory Manifestations of Hypothyroidism: A Systematic Review. *Thyroid.* 2016 Nov;26(11):1519–27.

7. Deng H, Wang X, Qiu X, Wen Q, Liu S, Chen Q. Cardiovascular Risk Factors in Children and Adolescents with Subclinical Hypothyroidism: A protocol for meta-analysis and systematic review [Internet]. INPLASY - International Platform of Registered Systematic Review Protocols; 2020 Apr [cited 2021 Dec 8]. Available from: <https://inplasy.com/inplasy-2020-4-0182/>
8. Sgarbi JA, Matsumura LK, Kasamatsu TS, Ferreira SR, Maciel RMB. Subclinical thyroid dysfunctions are independent risk factors for mortality in a 7.5-year follow-up: the Japanese–Brazilian thyroid study. *European Journal of Endocrinology*. 2010 Mar;162(3):569–77.
9. Tseng FY, Lin WY, Lin CC, Lee LT, Li TC, Sung PK, et al. Subclinical Hypothyroidism Is Associated With Increased Risk for All-Cause and Cardiovascular Mortality in Adults. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012 Aug;60(8):730–7.
10. Heffernan KS, Collier SR, Kelly EE, Jae SY, Fernhall B. Arterial Stiffness and Baroreflex Sensitivity Following Bouts of Aerobic and Resistance Exercise. *Int J Sports Med*. 2007 Mar;28(3):197–203.
11. Kingwell BA, Sherrard B, Jennings GL, Dart AM. Four weeks of cycle training increases basal production of nitric oxide from the forearm. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 1997 Mar 1;272(3):H1070–7.
12. Razvi S, Jabbar A, Pingitore A, Danzi S, Biondi B, Klein I, et al. Thyroid Hormones and Cardiovascular Function and Diseases. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018 Apr;71(16):1781–96.
13. Monzani F, Caraccio N, Del Guerra P, Casolaro A, Ferrannini E. Neuromuscular symptoms and dysfunction in subclinical hypothyroid patients: beneficial effect of L-T₄ replacement therapy: Muscle dysfunction in hypothyroidism. *Clinical Endocrinology*. 1999 Aug;51(2):237–42.
14. Reuters VS, Teixeira P de FS, Vigário PS, Almeida CP, Buescu A, Ferreira MM, et al. Functional Capacity and Muscular Abnormalities in Subclinical Hypothyroidism. *The American Journal of the Medical Sciences*. 2009 Oct;338(4):259–63.
15. Caraccio N, Natali A, Sironi A, Baldi S, Frascerra S, Dardano A, et al. Muscle Metabolism and Exercise Tolerance in Subclinical Hypothyroidism: A Controlled Trial of Levothyroxine. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005 Jul;90(7):4057–62.
16. van Tol BAF, Huijsmans RJ, Kroon DW, Schothorst M, Kwakkel G. Effects of exercise training on cardiac performance, exercise capacity and quality of life in patients with heart failure: A meta-analysis. *European Journal of Heart Failure*. 2006 Dec;8(8):841–50.
17. Zheng L, Zhang X, Zhu W, Chen X, Wu H, Yan S. Acute effects of moderate-intensity continuous and accumulated exercise on arterial stiffness in healthy young men. *Eur J Appl Physiol*. 2015 Jan;115(1):177–85.
18. Scheffer D da L, Latini A. Exercise-induced immune system response: Anti-inflammatory status on peripheral and central organs. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*. 2020 Oct;1866(10):165823.
19. Hawley JA. Exercise as a therapeutic intervention for the prevention and treatment of insulin resistance. *Diabetes Metab Res Rev*. 2004 Sep;20(5):383–93.

20. Henriksen EJ. Invited Review: Effects of acute exercise and exercise training on insulin resistance. *Journal of Applied Physiology*. 2002 Aug 1;93(2):788–96.
21. Mohammad Rahimi GhR, Niyazi A, Alaei S. The effect of exercise training on osteocalcin, adipocytokines, and insulin resistance: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoporos Int*. 2021 Feb;32(2):213–24.
22. Tanriverdi A, Ozcan Kahraman B, Ozsoy I, Bayraktar F, Ozgen Saydam B, Acar S, et al. Physical activity in women with subclinical hypothyroidism. *J Endocrinol Invest*. 2019 Jul;42(7):779–85.
23. Werneck FZ, Coelho EF, Almas SP, Garcia MM do N, Bonfante HLM, Lima JRP de, et al. Exercise training improves quality of life in women with subclinical hypothyroidism: a randomized clinical trial. *Archives of Endocrinology and Metabolism*. 2018 Oct;62(5):530–6.
24. Guerin G, Gordon R, Zumbro EL, Amuta A, Duplanty A. Survey analysis of exercise participation and skeletal muscle symptoms in women with hypothyroidism. *Women & Health*. 2021 Feb 7;61(2):160–70.
25. Higgins JPT, Altman DG, Gotzsche PC, Juni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011 Oct 18;343(oct18 2):d5928–d5928.
26. Muka T, Glisic M, Milic J, Verhoog S, Bohlus J, Bramer W, et al. A 24-step guide on how to design, conduct, and successfully publish a systematic review and meta-analysis in medical research. *Eur J Epidemiol*. 2020 Jan;35(1):49–60.
27. Alimoradi S, Valipour Dehno V, Fathi M. The Effect of a Period of Aerobic Training on Serum Levels of IGF-1 and Thyroid Hormones in Women with Subclinical Hypothyroidism. *cmja*. 2019 Jun 1;9(1):3583–97.
28. Fathizadeh M, Valipour-Dehno V, Fathi M. The effect of 5 month aerobic exercise training on serum lipid profile in women with subclinical hypothyroidism. *Fezj*. 2019 Oct 1;23(5):503–10.
29. Fathizadeh M, Alimoradi S. The effect of 5 months aerobic exercise training with and without Levothyroxine on serum cortisol, glucose, insulin and insulin resistance in subclinical hypothyroidism women. *Fezj*. 2020 Aug 1;24(4):387–94.
30. Maher CG, Sherrington C, Herbert RD, Moseley AM, Elkins M. Reliability of the PEDro Scale for Rating Quality of Randomized Controlled Trials. *Physical Therapy*. 2003 Aug 1;83(8):713–21.
31. Cohen J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. 2nd ed. New York: Routledge; 1988. 567 p.
32. Cohen J. The earth is round ($p < .05$). *American Psychological Association*, 49 (12), 997-1003. 1994.
33. Abbas MAM, Badrey SME, ElDeeb AM, Sayed M. Effect of aerobic exercises on the thyroid hormones in treated hypothyroid pregnant women. *J Adv Pharmac Edu Res*. 2019;9(4):5.
34. Domenico CRD, Ribeiro J, Mello A, Peres A, Dorneles GP. Efeito do exercício físico e da suplementação com L-arginina em marcadores bioquímicos, antropométricos e de força em mulheres com hipotireoidismo. *Rev Bras Nut Esportiva*. 2021;14(86):10.

35. Mohammadi Sefat S, Shabani R, Nazari M. The effect of concurrent aerobic-resistance training on thyroid hormones, blood glucose hemostasis, and blood lipid indices in overweight girls with hypothyroidism. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation* [Internet]. 2019 Dec 18 [cited 2022 Jul 12];40(3). Available from: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/hmbci-2019-0031/html>
36. Paz-Filho G, Mastronardi C, Wong ML, Licinio J. Leptin therapy, insulin sensitivity, and glucose homeostasis. *Indian J Endocr Metab.* 2012;16(9):549.
37. Ciconelli RM, Ferraz MB, Santos W, Meinão I, Quaresma MR. Tradução para a língua portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36 (Brasil SF-36). *Rev bras reumatol.* 1999;39(3):143–50.
38. Parizad Nasirkandy M, Badfar G, Shohani M, Rahmati S, YektaKooshali MH, Abbasalizadeh S, et al. The relation of maternal hypothyroidism and hypothyroxinemia during pregnancy on preterm birth: An updated systematic review and meta-analysis. *Int J Reprod Biomed.* 2017 Sep;15(9):543–52.
39. Baharloo S, Taghian F, Hedayati M. Effects of Aerobic Exercise on C-reactive Protein and Lipid Profile in Subclinical Hypothyroidism among Overweight-Obese Women. *Modares Journal of Medical Sciences: Pathobiology.* 2014 Jan 1;17.
40. Fathi Zadeh M, Alimoradi S. THE EFFECT OF AEROBICS EXERCISE ON DEPRESSION, ANXIETY, AND STRESS IN WOMEN WITH SUBCLINICAL HYPOTHYROIDISM. *Nursing And Midwifery Journal.* 2019 Dec 10;17(9):749–57.
41. Ransdell LB, Wayment HA, Lopez N, Lorts C, Schwartz AL, Pugliesi K, et al. The Impact of Resistance Training on Body Composition, Muscle Strength, and Functional Fitness in Older Women (45–80 Years): A Systematic Review (2010–2020). *Women.* 2021 Sep 14;1(3):143–68.
42. Wang S, Zhou H, Zhao C, He H. Effect of Exercise Training on Body Composition and Inflammatory Cytokine Levels in Overweight and Obese Individuals: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Front Immunol.* 2022 Jun 23;13:921085.
43. Čretnik K, Pleša J, Kozinc Ž, Löffler S, Šarabon N. The Effect of Eccentric vs. Traditional Resistance Exercise on Muscle Strength, Body Composition, and Functional Performance in Older Adults: A Systematic Review With Meta-Analysis. *Front Sports Act Living.* 2022 Apr 13;4:873718.
44. Bouamra M, Zouhal H, Ratel S, Makhoul I, Bezrati I, Chtara M, et al. Concurrent Training Promotes Greater Gains on Body Composition and Components of Physical Fitness Than Single-Mode Training (Endurance or Resistance) in Youth With Obesity. *Front Physiol.* 2022 May 20;13:869063.
45. Dupuit M, Rance M, Morel C, Bouillon P, Boscaro A, Martin V, et al. Effect of Concurrent Training on Body Composition and Gut Microbiota in Postmenopausal Women with Overweight or Obesity. *Med Sci Sports Exerc.* 2022 Mar 1;54(3):517–29.
46. Bull FC, Al-Ansari SS, Biddle S, Borodulin K, Buman MP, Cardon G, et al. World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour. *Br J Sports Med.* 2020 Dec;54(24):1451–62.
47. Hurd KA, Surges MP, Farrell JW. Use of Exercise Training to Enhance the Power-Duration Curve: A Systematic Review. *J Strength Cond Res.* 2022 Jul 8;

48. Mateo-Gallego R, Madinaveitia-Nisarre L, Giné-Gonzalez J, María Bea A, Guerra-Torrecilla L, Baila-Rueda L, et al. The effects of high-intensity interval training on glucose metabolism, cardiorespiratory fitness and weight control in subjects with diabetes: Systematic review a meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022 Jun 30;190:109979.
49. Hernández-Mijares A, Ascaso JF, Blasco M, Brea Á, Díaz Á, Mantilla T, et al. Residual cardiovascular risk of lipid origin. Components and pathophysiological aspects. *Clin Investig Arterioscler.* 2019 Apr;31(2):75–88.
50. Ratajczak M, Skrypnik D, Bogdański P, Mądry E, Walkowiak J, Szulińska M, et al. Effects of Endurance and Endurance-Strength Training on Endothelial Function in Women with Obesity: A Randomized Trial. *Int J Environ Res Public Health.* 2019 Nov 5;16(21):E4291.
51. Hejazi K, Wong A. Effects of exercise training on inflammatory and cardiometabolic health markers in overweight and obese adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Sports Med Phys Fitness.* 2022 Jul 11;
52. Duncombe SL, Barker AR, Bond B, Earle R, Varley-Campbell J, Vlachopoulos D, et al. School-based high-intensity interval training programs in children and adolescents: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2022;17(5):e0266427.
53. Valerino-Perea S, Armstrong MEG, Papadaki A. Adherence to a traditional Mexican diet and non-communicable disease-related outcomes: secondary data analysis of the cross-sectional Mexican National Health and Nutrition Survey. *Br J Nutr.* 2022 Jul 25;1–39.
54. Bhutani S, Klempel MC, Kroeger CM, Trepanowski JF, Varady KA. Alternate day fasting and endurance exercise combine to reduce body weight and favorably alter plasma lipids in obese humans. *Obesity (Silver Spring).* 2013 Jul;21(7):1370–9.
55. Fedewa MV, Gist NH, Evans EM, Dishman RK. Exercise and insulin resistance in youth: a meta-analysis. *Pediatrics.* 2014 Jan;133(1):e163-174.
56. Roberts CK, Hevener AL, Barnard RJ. Metabolic syndrome and insulin resistance: underlying causes and modification by exercise training. *Compr Physiol.* 2013 Jan;3(1):1–58.
57. Gillen JB, Estafanos S, Govette A. Exercise-nutrient interactions for improved postprandial glycemic control and insulin sensitivity. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2021 Aug;46(8):856–65.
58. Premachandra BN, Winder WW, Hickson R, Lang S, Holloszy JO. Circulating reverse triiodothyronine in humans during exercise. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* 1981;47(3):281–8.
59. Altaye KZ, Mondal S, Legesse K, Abdulkedir M. Effects of aerobic exercise on thyroid hormonal change responses among adolescents with intellectual disabilities. *BMJ Open Sport Exerc Med.* 2019;5(1):e000524.
60. Ciloglu F, Peker I, Pehlivan A, Karacabey K, İlhan N, Saygin O, et al. Exercise intensity and its effects on thyroid hormones. *Neuro Endocrinol Lett.* 2005 Dec;26(6):830–4.
61. Mason JW, Hartley LH, Kotchen TA, Wherry FE, Pennington LL, Jones LG. Plasma thyroid-stimulating hormone response in anticipation of muscular exercise in the human. *J Clin Endocrinol Metab.* 1973 Sep;37(3):403–6.

62. Liewendahl K, Helenius T, Näveri H, Tikkanen H. Fatty acid-induced increase in serum dialyzable free thyroxine after physical exercise: implication for nonthyroidal illness. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992 Jun;74(6):1361–5.
63. Loucks AB, Callister R. Induction and prevention of low-T3 syndrome in exercising women. *Am J Physiol.* 1993 May;264(5 Pt 2):R924-930.
64. Huang WS, Yu MD, Lee MS, Cheng CY, Yang SP, Chin HML, et al. Effect of treadmill exercise on circulating thyroid hormone measurements. *Med Princ Pract.* 2004 Feb;13(1):15–9.
65. Roa Dueñas OH, Koolhaas C, Voortman T, Franco OH, Ikram MA, Peeters RP, et al. Thyroid Function and Physical Activity: A Population-Based Cohort Study. *Thyroid.* 2021 Jun;31(6):870–5.
66. Benso A, Broglio F, Aimaretti G, Lucatello B, Lanfranco F, Ghigo E, et al. Endocrine and metabolic responses to extreme altitude and physical exercise in climbers. *European journal of endocrinology [Internet].* 2007 Dec [cited 2022 Jul 26];157(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18057380/>
67. Babić Leko M, Gunjača I, Pleić N, Zemunik T. Environmental Factors Affecting Thyroid-Stimulating Hormone and Thyroid Hormone Levels. *Int J Mol Sci.* 2021 Jun 17;22(12):6521.
68. Diaz-Olmos R, Nogueira AC, Penalva DQF, Lotufo PA, Benseñor IM. Frequency of subclinical thyroid dysfunction and risk factors for cardiovascular disease among women at a workplace. *Sao Paulo Med J.* 2010 Jan;128(1):18–23.
69. Chaker L, Bianco AC, Jonklaas J, Peeters RP. Hypothyroidism. *Lancet.* 2017 Sep 23;390(10101):1550–62.