

IMPACTO DA REPOSIÇÃO DE LEVOTIROXINA NA CINÉTICA DO CONSUMO DE OXIGÊNIO DURANTE O EXERCÍCIO EM PACIENTES COM HIPOTIREOIDISMO SUBCLÍNICO

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

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

INTRODUÇÃO

O Hipotireoidismo Subclínico (HS) é uma disfunção mínima da tireóide em que o paciente apresenta elevado nível do hormônio tireoestimulante (TSH) e concentrações normais de triiodotironina (T₃) e tiroxina livre (T₄) (BIONDI & COOPER, 2008). A prevalência do HS pode chegar a 20%, dependendo da população e da faixa etária investigada, sendo mais freqüente em mulheres idosas (SURKS et al., 2004). Além disso, o HS está associado com doença cardíaca isquêmica e mortalidade cardiovascular (RAZVI et al., 2008). As principais alterações orgânico-funcionais observadas em pacientes com HS são: aumento da resistência sistêmica vascular, disfunção diastólica, reduzida função sistólica e menor contratilidade miocárdica (BIONDI & COOPER, 2008), acarretando baixa tolerância ao esforço e reduzida capacidade funcional (KAHALY, 2000; KAHALY, KAMPMANN & MOHR-KAHALY, 2002).

Estudos revelam que o retorno à condição de eutireoidismo, por meio da reposição hormonal de Levotiroxina (L-T₄), reverte os comprometimentos cardiovasculares observados no HS (MONZANI et al., 2001; RAZVI et al., 2007; BIONDI & COOPER, 2008). Entretanto, não há consenso quanto a hipótese de que a reposição de L-T₄ melhora a capacidade funcional destes pacientes (AREM et al., 1996; KAHALY, 2000; BRENTA et al., 2003; CARACCIO et al., 2005; MAINENTI et al., 2009). A capacidade funcional é a eficiência da resposta integrada dos sistemas respiratório, cardiovascular e muscular ao exercício, e pode ser medida pela ergoespirometria, método de análise direta das trocas gasosas que permite avaliar os ajustes fisiológicos necessários à captação, transporte e utilização de oxigênio pelos músculos ativos (Wasserman et al., 2005). O consumo de oxigênio ($\dot{V}O_2$) aumenta em função da carga de trabalho. A cinética do $\dot{V}O_2$ representa os mecanismos fisiológicos responsáveis pela velocidade da resposta do consumo de oxigênio durante o exercício, sendo uma importante ferramenta no diagnóstico e prognóstico de doenças (POOLE, KINDIG & BEHNKE, 2005). Vários estudos demonstram que indivíduos que apresentam comprometimentos cardiovasculares possuem cinética do $\dot{V}O_2$ mais lenta durante o exercício e na recuperação (COHEN-SOLAL et al., 1990; MYERS et al., 1991; KOIKE et al., 1992; COHEN-SOLAL et al., 1997; MEYER et al., 1998; REGENSTEINER et al., 1998; MATSUMOTO et al., 1999; GRASSI et al., 2009; AKCAKOYUN et al., 2010). Por outro lado, poucos estudos abordaram esta temática em pacientes com disfunção tireoidiana (BEN-DOV et al., 1991; KIMURA et al., 1996; KAHALY et al., 1998; AKCAKOYUN et al., 2010), especialmente no HS. Neste sentido, o objetivo do presente estudo foi analisar o efeito da reposição de L-T₄ sobre a cinética das curvas ventilatórias durante exercício progressivo em pacientes com HS.

MATERIAL E MÉTODOS

Pacientes

Participaram do estudo 25 mulheres recrutadas a partir de um estudo populacional e encaminhadas ao ambulatório de Endocrinologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro (HUCFF/UFRJ). Os critérios de inclusão

adotados foram: mulheres não-tratadas com LT_4 , com idade entre 25 e 60 anos, apresentando elevado nível de TSH sérico ($>4,0 \mu\text{UI/ml}$) e nível de T_4 livre dentro da faixa da normalidade (0,8 a 1,9 ng/dl), sendo realizadas duas dosagens (com intervalo mínimo de quatro semanas). Os critérios de exclusão adotados foram: uso de drogas ou substâncias que interferem com a função tireoidiana, a frequência cardíaca (FC) e a pressão arterial (PA); doença cardíaca diagnosticada ou pressão arterial sistêmica; presença de dor ou outro problema físico que impedisse a caminhada. A mostra final foi constituída por 20 mulheres (Idade: $45 \pm 8,1$ anos; IMC: $28,4 \pm 5,7$; %G: $32,4 \pm 6,6$; 75% sedentárias). Todas as participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido e o protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HUCFF/ Faculdade de Medicina da UFRJ (n° 012/01).

Protocolo do Estudo

As pacientes com HS foram alocadas aleatoriamente e de maneira cega em dois grupos de acordo com a intervenção proposta: GT (grupo tratado com reposição de $L-T_4$) e GNT (grupo de pacientes não tratadas). Cada paciente do GT recebeu uma quantidade determinada de $L-T_4$, com uma dosagem inicial de $0,75 \mu\text{g/kg}$ por dia de acordo com o peso do paciente. Em seguida, foi realizado ajuste gradativo até que se alcançasse a normalização do TSH, que foi checada a cada dois meses em consultas ambulatoriais. As pacientes foram instruídas para tomar a medicação uma vez por dia pela manhã, pelo menos 30 minutos antes da primeira refeição. As pacientes do GNT não receberam nenhuma medicação ou intervenção. Depois dos primeiros procedimentos, as pacientes foram encaminhadas para o Laboratório de Fisiologia do Exercício da Escola de Educação Física e Desportos da UFRJ, onde foram realizados os testes ergoespirométricos referentes ao estado basal (antes da randomização dos grupos), sendo repetido depois de seis meses nos grupos GT e GNT.

Medidas

Foi aplicada uma anamnese para hábitos de vida, sedentarismo, hábito de fumar e histórico de doenças. No mesmo ambiente do laboratório, realizaram-se as medidas antropométricas de modo a caracterizar a amostra: peso corporal (kg), estatura (m), Índice de Massa Corporal (IMC, kg/m^2) e gordura relativa corporal (%G) estimada por dobras cutâneas. Antes da realização do teste ergoespirométrico, foi solicitado às pacientes que não realizassem atividade física extenuante, não ingerissem bebidas alcoólicas ou cafeína (por um dia) e não fumassem (pelo menos nas últimas quatro horas antes do exame). A análise de trocas gasosas foi realizada com o equipamento Medical Graphics - VO2000, utilizando a média dos registros a cada 10 segundos. O teste foi em esteira rolante (Ecafex - EG 700.2), utilizando-se o protocolo de Balke modificado (velocidade constante de 4,8 km/h e incrementos de 3% de inclinação a cada dois minutos). As pacientes foram monitoradas durante todo o exame pela observação dos sinais vitais (ECG - Ecafex Cardio Perfect; pressão arterial - Narcosul, 1400-C) e percepção subjetiva de esforço (Escala de Borg). O teste teve características sintoma-limitante, em que todos os pacientes foram informados sobre os critérios de interrupção do mesmo, solicitando a se manifestarem em presença de desconforto. Foram analisadas as seguintes variáveis: Ventilação-Minuto ($\dot{V}E$, $\text{l}\cdot\text{min}^{-1}$, STPD), Consumo de Oxigênio ($\dot{V}O_2$, $\text{ml}\cdot\text{kg}\cdot\text{min}^{-1}$, STPD) e Produção de Gás Carbônico ($\dot{V}CO_2$, $\text{ml}\cdot\text{kg}\cdot\text{min}^{-1}$, STPD). O $\dot{V}O_{2\text{pico}}$ foi definido como o maior valor de $\dot{V}O_2$ medido no final do teste. Para o cálculo da cinética das variáveis ventilatórias, foram utilizadas as razões: $\Delta\dot{V}O_2/\Delta t$, $\Delta\dot{V}CO_2/\Delta t$, $\Delta\dot{V}E/\Delta t$ (valor de pico da variável ventilatória diminuída do valor no início do teste) dividido pela (duração do teste em minutos). Em testes progressivos em bicicleta ergométrica até a exaustão, a linha de regressão da relação $\dot{V}O_2$ -Carga fornece a cinética do $\dot{V}O_2$ ($\Delta\dot{V}O_2/\Delta W$ slope), sendo tipicamente linear para intensidades abaixo do limiar anaeróbio (MEYER et al., 1998; WASSERMAN et al., 2005). Neste caso, como foi utilizada esteira ergométrica, o ΔW foi substituído pelo Δt , uma vez que a intensidade é crescente com a duração do teste. O $T_{1/2} \dot{V}O_2$ (tempo necessário para se alcançar 50% da diferença entre o $\dot{V}O_2$ de repouso e o $\dot{V}O_{2\text{pico}}$) foi calculado de forma diferente de estudos anteriores. Para o cálculo do $T_{1/2} \dot{V}O_2$, foi gerada uma curva da relação $\dot{V}O_2$ -tempo para cada paciente, utilizando-se todos os valores registrados durante o teste. Utilizou-se uma

função linear logarítmica, com a duração do teste no eixo **x** e o $\dot{V}O_2$ no eixo **y**, por meio da seguinte equação: $\dot{V}O_2(t) = a \ln(x) + b$ ($R^2=0,72$; $p<0,001$), onde a = coeficiente de inclinação da curva, denominado $\Delta \dot{V}O_2/\Delta t$ slope; $\ln(x)$ = logaritmo natural do tempo, em minutos; b = $\dot{V}O_2$ inicial.

Análise Estatística

Atendendo aos pressupostos da análise paramétrica, utilizou-se o teste t de Student para medidas independentes, para testar a significância da diferença entre as medidas pré e pós seis meses entre o GT e o GNT. Para verificação da equivalência entre os grupos nas medidas pré-tratamento, foi aplicado o Teste t e o teste X^2 . Os dados são apresentados como média \pm desvio-padrão. O nível de significância adotado foi de $p<0,05$.

RESULTADOS

A randomização foi efetiva em garantir condições similares pré-teste para os grupos de pacientes tratadas e não tratadas nas seguintes variáveis intervenientes: Idade (anos), IMC (Kg/m^2), TSH (mU/l), L-T₄ (ng/dl), Sedentarismo (%), Menopausa (%) e Fumo (%) – $p>0,05$. O intervalo de tempo entre a randomização e a segunda avaliação depois de seis meses de eutireoidismo foi de $10,6\pm 2,5$ meses para o GT e de $10,1\pm 2,5$ meses para o GNT. Em razão da reposição hormonal, o GT normalizou os níveis de TSH (pré: 7,70 x pós: 2,84 mU/l). O GNT também apresentou queda no TSH (7,43 x 5,10 mU/l), porém insuficiente para que se alcançasse a normalização deste hormônio.

Não houve mudança significativa nas variáveis antropométricas (IMC e %G), ventilatórias ($\dot{V}E$, $\dot{V}O_2$ e $\dot{V}CO_2$) e hemodinâmicas (PAS, PAD, PAM, FC) de repouso e no pico do exercício, para ambos os grupos quando analisadas as medidas pré e pós seis meses ($p>0,05$). Os valores de pico observados nas pacientes não tratadas (GNT) foram: $\dot{V}O_2$ (pré: $29,3 \pm 10,7$ x pós: $26,8 \pm 11,0$ ml/Kg/min); % $\dot{V}O_{2m\acute{a}x}$ atingido ($81,1 \pm 25,4$ x $75,8 \pm 29,4\%$); Inclinação ($16,6 \pm 2,8$ x $15,4 \pm 4,0\%$); Duração do Teste ($11,4 \pm 3,9$ x $10,3 \pm 2,9$ min). Nas pacientes tratadas (GT) os valores de pico foram: $\dot{V}O_2$ ($30,8 \pm 9,8$ x $24,5 \pm 6,6$ ml/Kg/min); % $\dot{V}O_{2m\acute{a}x}$ atingido ($88,6 \pm 31,8$ x $67,5 \pm 17,7\%$); Inclinação ($15,2 \pm 2,1$ x $15,0 \pm 2,7\%$); Duração do Teste ($9,7 \pm 3,3$ x $10,0 \pm 2,5$ min). Quanto aos parâmetros de cinética da resposta ventilatória, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos - Tabela 1 e Figura 1.

Tabela 1: Média e Desvio-Padrão da Cinética da Resposta Ventilatória durante teste progressivo em esteira em pacientes com hipotireoidismo subclínico antes e após seis meses de observação ou de reposição hormonal de levotiroxina (LT₄).

Parâmetros	Grupo Não-Tratado (GNT) n=10		Grupo Tratado (GT) n=10		Nível de p*
	Pré	Pós- 6meses	Pré	Pós-6 meses	
$\Delta \dot{V}E_2$ (L/min)	25,2 \pm 12,9	22,8 \pm 8,3	24,2 \pm 16,3	23,6 \pm 6,1	0,77
$\Delta \dot{V}O_2$ (mL/min)	1470,0 \pm 818,0	1275,0 \pm 452,6	1472,0 \pm 803,0	1187,0 \pm 305,8	0,80
$\Delta \dot{V}CO_2$ (mL/min)	1294,0 \pm 607,9	1063,0 \pm 307,3	1338,0 \pm 762,0	1108,0 \pm 221,2	0,99
$\Delta \dot{V}E/\Delta t$ (L/min ²)	2,2 \pm 1,2	2,3 \pm 0,9	2,7 \pm 2,2	2,4 \pm 0,6	0,71
$\Delta \dot{V}O_2/\Delta t$ (mL/min ²)	131,7 \pm 65,2	130,0 \pm 61,2	165,1 \pm 107,4	124,1 \pm 33,3	0,36
$\Delta \dot{V}CO_2/\Delta t$ (mL/min ²)	119,7 \pm 60,1	108,5 \pm 44,1	149,3 \pm 102,0	116,0 \pm 28,3	0,53
$\Delta \dot{V}O_2/\Delta t$ slope	4,3 \pm 2,1	4,2 \pm 1,4	4,5 \pm 1,4	3,5 \pm 0,9	0,33

*Diferenças não significativas ($p>0,05$).

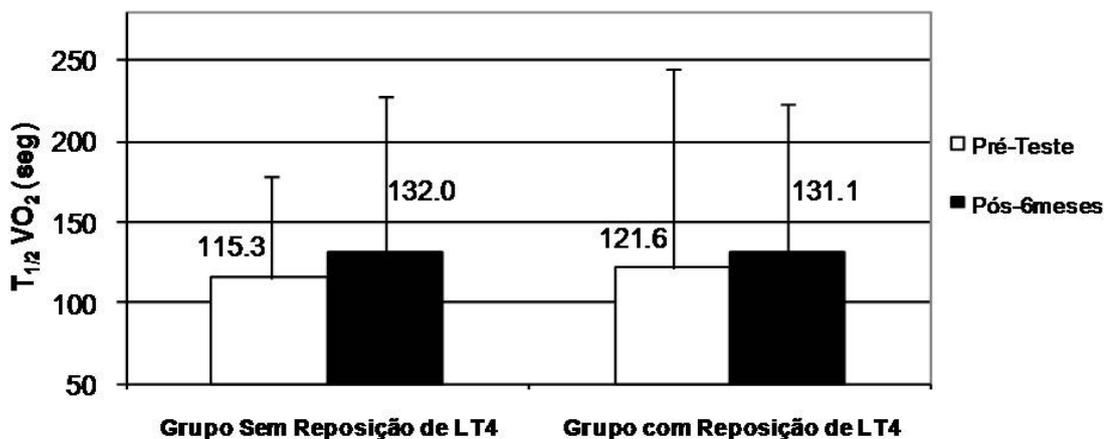


Figura 1: Cinética do Consumo de Oxigênio ($T_{1/2}\dot{V}O_2$) durante exercício progressivo em esteira em pacientes com hipotireoidismo subclínico antes e após seis meses de observação ($n=10$) ou de reposição hormonal ($n=10$) de levotiroxina (LT_4). *Diferenças não significativas ($p>0,05$).

DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

O presente estudo mostrou que a normalização do TSH através da reposição hormonal não foi capaz de melhorar a cinética das respostas ventilatórias durante exercício progressivo em esteira em pacientes com HS, após seis meses de eutireoidismo. Estudos sobre o impacto da reposição de LT_4 sobre a função cardíaca e vascular demonstram que a terapia medicamentosa reverte os efeitos adversos do HS (KAHALY, 2000; MONZANI et al., 2001), melhorando em geral a tolerância ao esforço após determinado tempo de eutireoidismo, particularmente quando são analisados indicadores submáximos da capacidade funcional (MAINENTI et al., 2009). Da mesma maneira, no hipertireoidismo, verificou-se maior eficiência de trabalho ($\Delta\dot{V}O_2/\Delta W$), após retorno a condição de eutireoidismo com uso de propranolol (KIMURA et al., 1996 e KAHALY et al., 1998). Estes pacientes alcançam menor amplitude no $\dot{V}O_2$ nos primeiros 20s de exercício e levam mais tempo para alcançarem o $T_{1/2}\dot{V}O_2$ quando comparados a pessoas saudáveis (BEM-DOV, SIETSEMA & WASSERMAN, 1991). É possível que o período de seis meses de eutireoidismo utilizado no presente estudo não tenha sido suficiente para que a melhora da cinética do $\dot{V}O_2$ pudesse ser observada. Outro fator que pode ter contribuído é a pequena diferença dos níveis de TSH observados entre as pacientes tratadas e não tratadas. Não é possível afirmar que o mesmo resultado seria encontrado em pacientes com valores de TSH mais discrepantes. Alguns estudos revelam que quanto maior a severidade da doença, maiores são os comprometimentos na capacidade funcional (COHEN-SOLAL et al., 1997; MEYER et al., 1998).

Os estudos sobre cinética do $\dot{V}O_2$ são em sua maioria realizados com protocolos de exercício de carga constante, em que o $T_{1/2}\dot{V}O_2$ é calculado por meio de um ajuste monoexponencial para intensidades abaixo do limiar anaeróbio (WASSERMAN et al., 2005). Em média, o $T_{1/2}\dot{V}O_2$ para pessoas saudáveis é em torno de 25 a 40seg, variando conforme a aptidão física (BARSTOW et al., 2000). Indivíduos com maior $\dot{V}O_{2máx}$ apresentam cinética mais rápida, enquanto pacientes cardíacos podem levar até 3minutos para alcançar metade do $\dot{V}O_2$ do estado estável, dependendo da intensidade do exercício e da severidade da doença. Consideradas as diferenças metodológicas entre os estudos, as pacientes com HS levaram em

média 2 minutos para alcançar 50% da amplitude final do $\dot{V}O_{2\text{pico}}$ no teste progressivo. A consequência de uma cinética mais lenta é o maior déficit de O_2 contraído no início do exercício, provocando maior distúrbio intracelular, maior atividade glicolítica e aparecimento precoce da fadiga. Este resultado é similar ao $T_{1/2}\dot{V}O_2$ de recuperação em pacientes com insuficiência cardíaca crônica (COHEN-SOLAL et al., 1997). Os comprometimentos cardiovasculares e a baixa aptidão física observadas em pacientes com HS são possíveis causas da resposta mais lenta do $\dot{V}O_2$ durante o exercício.

No teste de carga progressiva, a maioria dos estudos utilizou a bicicleta ergométrica, calculando o $\Delta\dot{V}O_2/\Delta W$ (KOIKE et al., 1992; KIMURA et al., 1996; KAHALY et al., 1998; MATSUMOTO et al., 1999; BARSTOW et al., 2000; GRASSI et al., 2009; AKCAKOYUN et al., 2010). Em média, o $\dot{V}O_2$ é de 10ml/min/w. No presente estudo, como foi utilizada esteira ergométrica, o cálculo foi feito utilizando-se o Δt . Neste caso, o aumento médio do $\dot{V}O_2$ em função da duração do teste foi de 137mL por minuto a cada minuto (137mL/min²). Uma das vantagens da avaliação da cinética do $\dot{V}O_2$ é que ela não exige a realização de esforços máximos, sendo um método sensível para a identificação de problemas nos sistemas de transporte e utilização de O_2 . Isto é particularmente importante em pacientes com baixa tolerância ao esforço, como no HS.

Como limitações do presente estudo, destacam-se o reduzido tamanho amostral, a falta de um grupo controle, a ausência de teste para medida da reprodutibilidade da cinética das variáveis ventilatórias. Recomendam-se novos estudos utilizando amostras maiores, comparando pacientes e pessoas saudáveis, tanto homens quanto mulheres, com diferentes níveis de aptidão física. O uso do $T_{1/2}\dot{V}O_2$ como medida de cinética durante exercício progressivo precisa ser melhor investigado, comparando ajustes de curva lineares e não-lineares. Uma importante lacuna na literatura diz respeito ao efeito do treinamento físico em pacientes com hipotireoidismo subclínico.

CONCLUSÃO

Conclui-se que a normalização do TSH pela reposição com Levotiroxina não foi eficaz na melhora da cinética dos parâmetros ventilatórios ($\dot{V}E$, $\dot{V}O_2$ e $\dot{V}CO_2$) em pacientes com hipotireoidismo subclínico durante exercício progressivo em esteira.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AKCAKOYUN, M.; et al. Abnormal Left Ventricular Longitudinal Functional Reserve Assessed by Exercise Pulsed Wave Tissue Doppler Imaging in Patients with Subclinical Hypothyroidism. **J Clin Endocrinol Metab**; 94 (8): 2979-83, 2009.
- AREM, R.; et al. Cardiac Systolic and Diastolic Function at Rest and Exercise in Subclinical Hypothyroidism: Effect of Thyroid Hormone Therapy. **Thyroid**; 6 (5): 397-402, 1996.
- BARSTOW, T.J.; et al. Influence of muscle fibre type and fitness on the oxygen uptake/power output slope during incremental exercise in humans. **Exp Physiol**; 85 (1): 109-16, 2000.
- BEN-DOV, I.; SIETSEMA K.E. & WASSERMAN, K. O_2 uptake in hyperthyroidism during constant work rate and incremental exercise. **Eur J Appl Physiol Occup Physiol**; 62 (4): 261-7, 1991.
- BIONDI, B. & COOPER, D.S. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. **Endocr Rev**; 29(1): 76-131, 2008.
- BRENTA, G.; et al. Assessment of left Ventricular Diastolic Function by Radionuclide Ventriculography at Rest and Exercise in Subclinical Hypothyroidism, and Its Response to L-Thyroxine Therapy. **Am J Cardio**; 91: 1327-1330, 2003.

CARACCIO, N. et al. Muscle metabolism and exercise tolerance in subclinical hypothyroidism: a controlled trial of levothyroxine. **J Clin Endocrinol Metab**; 90(7): 4057-62, 2005.

COHEN-SOLAL, A.; et al. Delayed attainment of peak oxygen consumption after the end of exercise in patients with chronic heart failure. **Int J Cardiol**; 60(91): 23-9, 1997.

COHEN-SOLAL, A.; CHABERNAUD, J.M. & GOURGON, R. Comparison of oxygen uptake during bicycle exercise in patients with chronic heart failure and in normal subjects. **J Am Coll Cardiol**; 16(1): 80-5, 1990.

GRASSI, B.; et al. Metabolic myopathies: functional evaluation by analysis of oxygen uptake kinetics. **Med Sci Sports Exerc**; 41(12): 2120-7, 2009.

KAHALY, G.J.; et al. Ineffective cardiorespiratory function in hyperthyroidism. **J. Clin Endocrinol Metab**; 83: 4075-4078, 1998.

KAHALY, G.J. Cardiovascular and atherogenic aspects of subclinical hypothyroidism. **Thyroid**; 10: 665-79, 2000.

KAHALY, G.J.; KAMPMANN, C. & MOHR-KAHALY, S. Cardiovascular hemodynamic and exercise tolerance in thyroid disease. **Thyroid**; 12(6): 473-81, 2002.

KIMURA, H. et al. Low efficiency of oxygen utilization during exercise in hyperthyroidism. **Chest**; 110: 1264-70, 1996.

MAINENTI, M.R.M.; et al. Effect of levothyroxine replacement on exercise performance in subclinical hypothyroidism. **J Endocr Investig**; 2009; 32(5): 470-73.

MATSUMOTO, A.; et al. Kinetics of oxygen uptake at onset of exercise related to cardiac output, but not to arteriovenous oxygen difference in patients with chronic heart failure. **Am J Cardiol**; 83: 1573-6, 1999.

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

MEYER, K.; et al. Delayed $\dot{V}O_2$ kinetics during ramp exercise: a criterion for cardiopulmonary exercise capacity in chronic heart failure. **Med Sci Sports Exerc**; 30(5): 643-8, 1998.

MYERS, J.; et al. Comparison of the ramp versus standard exercise protocols. **J Am Coll Cardiol**; 17(6): 1333-42, 1991.

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

RAZVI, S.; et al. The influence of age on the relationship between subclinical hypothyroidism and ischemic heart disease: a metanalysis. **J Clin Endocrinol Metab**; 98(8): 2998-3007, 2008.

REGENSTEINER, J.G.; et al. Abnormal oxygen uptake kinetic responses in women with type II diabetes mellitus. **J Appl Physiol**; 85(1): 310-7, 1998.

POOLE, D.C.; KINDIG, C.A. & BEHNKE, B.J. $\dot{V}O_2$ kinetics in different disease states. in: JONES, A.M. & POOLE, D.C. **Oxygen Uptake Kinetics in Sport, Exercise and Medicine**; Routledge; 355-72, 2005.

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

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

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