

Análisis de la Función Ventricular Derecha en Portadores de Hipotiroidismo

Gustavo Demasi Quadros de Macedo,¹ Mario Jorge Quadros de Macedo,² Jean Jorge Silva de Souza,^{1,3} Maria Luiza Gazzana^{4,5}

Universidade Federal do Amazonas;¹ Secretaria Estadual de Saúde do Amazonas;² Universidade Nilton Lins;³ Hospital Universitário Francisca Mendes;⁴ Universidade do Estado do Amazonas,⁵ Manaus, Amazonas – Brazil

Resumen

Fundamentos: Las hormonas de la tiroides ejercen acciones directas e indirectas sobre el sistema cardiovascular. Después de varios estudios sobre el ventrículo izquierdo, se indaga cuáles serían los efectos del hipotiroidismo en el ventrículo derecho.

Objetivo: Evaluar, por medio de ecoDopplercardiograma, la función ventricular derecha de portadores de hipotiroidismo en diferentes grados de la enfermedad.

Métodos: Fueron evaluados pacientes con diagnóstico de hipotiroidismo primario, que fueron divididos en dos grupos: con TSH poco elevado – hasta 12 mcUI/mL – y TSH muy elevado – TSH encima de 12 mcUI/mL. Los pacientes fueron sometidos a exámenes clínicos y de laboratorio y ecocardiograma transtorácico.

Resultados: De los 18 pacientes sometidos a Ecocardiografía, 10 (55,6%) tenían TSH < 12 mcUI/mL y 8 (44,4%) tenían TSH > 12 mcUI/mL. No hubo diferencia entre los dos grupos respecto a la función global del ventrículo izquierdo (VI), ni respecto a las dimensiones de las cámaras cardíacas derechas. Respecto a las variables de función ventricular derecha, hubo diferencia apenas en el índice de desempeño miocárdico del VD (IDMVD), que fue más elevado en los pacientes con TSH > 12 que en los pacientes con TSH < 12 ($0,52 \pm 0,13$ vs. $0,39 \pm 0,08$; $p < 0,05$), indicando una peor función sistólica global del VD en aquel grupo. No hubo diferencia entre los grupos en relación a las demás variables de función sistólica o diastólica del VD. La resistencia vascular pulmonar y la presión sistólica de la arteria pulmonar no difirieron entre los dos grupos.

Conclusiones: Pacientes con hipotiroidismo con TSH más elevado presentaron reducción de la función ventricular derecha global, evaluada por el IDMVD, pero que no fue observada en los demás parámetros de función de este ventrículo. (Arq Bras Cardiol: Imagem cardiovasc. 2017;30(4):126-131)

Palabras clave: Función Ventricular Derecha/fisiología; Hipotiroidismo, Hormonas Tiroideas; Ecocardiografía.

Introducción

El sistema cardiovascular es muy afectado por las hormonas tiroideas, como es visto tanto en el hipotiroidismo como en el hipertiroidismo.^{1,2} Las hormonas de la tiroides ejercen acciones directas e indirectas sobre el sistema cardiovascular, provocando las manifestaciones clínicas características de las enfermedades tiroideas.³

La deficiencia de hormona tiroidea afecta la contracción del músculo cardíaco,⁴ ocasionando una lentificación de la relajación miocárdico, perjudicando el llenado ventricular izquierdo.⁵ En pacientes con hipotiroidismo clínico, de corta duración, ocurre una disminución del débito cardíaco, asociado a la disminución del volumen de eyección y de la frecuencia cardíaca.⁶

Hay pocos estudios prospectivos sobre la función del ventrículo derecho (VD) en portadores de hipotiroidismo,

y generalmente apenas en pacientes con hipotiroidismo subclínico o hipotiroidismo de corta duración.^{1,7,10} Pacientes que se encuentran con hipotiroidismo subclínico (cuando la concentración de TSH se encuentra elevada, pero las hormonas tiroideas están en concentraciones normales), ya presentan una alteración en la estructura cardíaca.¹¹

El presente estudio procura entender en qué nivel la deficiencia del hormona tiroidea perjudica al corazón derecho, y si la disfunción ventricular derecha puede contribuir para los síntomas cardiorrespiratorios y el pronóstico de los portadores de hipotiroidismo.

Método

Se trata de estudio descriptivo transversal, prospectivo. Fueron incluidos, 18 (dieciocho) pacientes con hipotiroidismo primario, atendidos en la Secretaría Estadual de Salud (SUSAM), en Manaus – Amazonas, entre agosto de 2015 y junio de 2016. La atención clínica de los pacientes siguió la rutina habitual en la unidad de salud.

Fueron excluidos los pacientes con: menos de 18 o más de 70 años de edad en el momento del diagnóstico de hipotiroidismo; diagnóstico de enfermedad cardiovascular pre-existente: enfermedad valvular significativa; enfermedad

Correspondencia: Escola Superior de Ciências da Saúde - ESA - UEA • Av. Carvalho Leal, 1777. Código Postal 69065-001, Cachoeirinha, Manaus, AM – Brasil
E-mail: luizagazzana@yahoo.com.br
Artigo recibido el 29/5/2017; revisado el 12/6/2017; aceptado el 12/7/2017

DOI: 10.5935/2318-8219.20170033

coronaria; cardiomiopatía dilatada o hipertrófica; insuficiencia cardíaca congestiva; tromboembolismo pulmonar; fibrilación atrial; enfermedad pulmonar significativa; obesidad – $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$; uso de medicamentos anorexígenos; uso de betabloqueantes; gestantes; hipotiroidismo secundario.

Examen ecocardiográfico

Fueron realizados, en vigencia de TSH elevado, estudios ecocardiográficos bidimensionales y en modo M, con flujo Doppler y Doppler tisular, a saber:

Inicialmente fue evaluado si había regurgitación tricúspide por medio de una ventana apical-4 cámaras. La medida de la velocidad máxima de la regurgitación tricúspide obtenida por el Doppler continuo permitió, por medio de la ecuación de Bernoulli, adquirir el gradiente de presión entre el ventrículo derecho (VD) y el atrio derecho (AD) (Gradiente $AV = 4.V^2$). La presión sistólica en la arteria pulmonar (PSAP) fue estimada, adicionándose a ese gradiente una estimativa indirecta de la presión en el atrio derecho, evaluada por la dimensión de la vena cava inferior (VCI) y por la variación inspiratoria. La hipertensión arterial pulmonar fue definida como $PSAP \geq 36 \text{ mmHg}$. Todos los datos fueron obtenidos como una media de 3 (tres) latidos cardíacos.

Fueron evaluadas también las siguientes variables ecocardiográficas:

- Cálculo del débito cardíaco por medio de método ecocardiográfico estándar usando Doppler;
- Índice de desempeño (performance) miocárdico del VD (índice de Tei) (13) – para evaluación de la función ventricular y evolución de los pacientes. También fue obtenido por medio del Doppler tisular en el anillo lateral de la válvula tricúspide;
- Velocidad sistólica del anillo valvular tricúspide por medio del Doppler tisular;
- Resistencia vascular pulmonar (RVP) – estimativa obtenida por medio de la ecuación de regresión: $RVP = 10 \times (VRT/VTIVSVD) + 0,16$, donde VRT es la velocidad de la regurgitación tricúspide y VTIVSVD es la integral tiempo-velocidad de la vía de salida del ventrículo derecho.
- Excursión sistólica del anillo tricúspide al modo-M (ESAT; TAPSE) – para evaluación de la función regional del VD, principalmente el movimiento sistólico de las paredes en el eje longitudinal.

El estudio ecocardiográfico fue realizado en el Hospital Universitário Francisca Mendes. Todos los exámenes fueron realizados por un único examinador con experiencia en la evaluación del VD.

Análisis Estadístico

El análisis estadístico de las variables continuas fue hecho por medio de tests no paramétricos – Mann-Whitney – cuando la distribución de los datos no fue normal, o tests paramétricos – test t de Student – cuando la distribución fue normal. Para comparación de las variables categóricas se utilizó el test exacto de Fisher. Fueron comparadas las variables

ecocardiográficas del ventrículo derecho entre los grupos con TSH menos elevado – menor que 12 mcUI/mL – o más elevado – mayor o igual a 12 mcUI/mL . Fue considerado el nivel de significación α de 0,05.

Resultados

En el período de agosto de 2015 junio de 2016 fueron estudiados 28 pacientes con diagnóstico de hipotiroidismo primario. De estos, 18 fueron sometidos a realización del ecoDopplercardiograma (Tabla 1). Diez pacientes no comparecieron para la realización de este examen.

Análisis de acuerdo con el nivel de TSH

De los 18 pacientes sometidos al examen de Ecocardiografía, 10 (55,6%) tenían $TSH < 12 \text{ mcUI/mL}$ y 8 (44,4%) tenían $TSH > 12 \text{ mcUI/mL}$. Las variables clínicas y de laboratorio de los pacientes de acuerdo con el nivel inicial de TSH están presentados en la Tabla 2. Apenas 2 (11,1%) pacientes no tenían ninguno de los síntomas cardiovasculares. Los pacientes con $TSH > 12$ tenían IMC significativamente menor que los pacientes que tenían $TSH < 12$ ($p = 0,044$) (Tabla 2).

La función sistólica global y la función sistólica regional del ventrículo izquierdo (VI), así como las variables de función diastólica del VI no difirieron entre los dos grupos (Tabla 2).

No fueron observadas diferencias en las variables relacionadas a las dimensiones de las cámaras cardíacas derechas, como área y volumen del atrio derecho, área diastólica y sistólica del ventrículo derecho (VD) y diámetro del VD (Tabla 2).

Respecto a las variables de función ventricular derecha, hubo diferencia apenas en el índice de desempeño miocárdico del VD (IDMVD), que fue más elevado en los pacientes con $TSH > 12$ que en los pacientes con $TSH < 12$, indicando una peor función global del VD en aquel grupo. No hubo diferencia entre los grupos en el % de variación de área del VD, que es la otra variable de función sistólica global del VD. No hubo diferencia en las variables de función sistólica regional del VD: St tricúspide y excursión sistólica del anillo tricúspide (ESAT) (Tabla 2).

Las variables de función diastólica del VD (razón E/A tricúspide y E/Et tricúspide), la RVP y la PSAP no difirieron entre los dos grupos (Tabla 2).

Discusión

Hubo predominio del sexo femenino en la muestra del presente estudio, lo que era esperado, pues el hipotiroidismo es más prevalente en mujeres.^{1,6,11} Llamó la atención, mientras tanto, el menor índice de masa corporal (IMC) de los pacientes con hipotiroidismo más severo. Se podría esperar que tales pacientes tuviesen un peso mayor, considerando que la deficiencia de hormonas tiroideas causa acumulación de líquido y disminución en la tasa de metabolismo basal, a pesar de la reducción de apetito normalmente asociada al hipotiroidismo.

En pacientes con hipotiroidismo subclínico, hay una disminución de la aceleración isovolumétrica (IVA) del ventrículo derecho (VD), y una disminución de la onda diastólica precoz (En), que aumentan con la reposición de levotiroxina.¹⁰

Tabla 1 – Características iniciales de los portadores de hipotiroidismo que fueron sometidos al examen de ecoDopplercardiograma (n = 18)

Variable	Resultado	Valor de referencia
Edad (años)	49,2 ± 13,2	
Sexo (M/F)	0/18	
Bocio (%)	23,5	
Tabaquismo (%)	5,6	
Trastorno del sueño (%)	44,4	
Disnea (%)	50,0	
Dolor torácico (%)	44,4	
Palpitaciones (%)	55,6	
IMC (kg/m ²)	26,2 ± 4,0	18,5 – 24,9
Presión arterial sistólica (mmHg)	125,0 (112,5 – 140,0)	Hasta 129
Presión arterial diastólica (mmHg)	80,0 (80,0 – 85,0)	Hasta 84
T4 libre (ng/dl)	0,77 ± 0,23	0,7 – 1,7
TSH inicial (mIU/mL)	11,3 (6,9 – 23,0)	0,5 – 4,5
Dosis inicial de levotiroxina (mcg)	50,0 (25,0 – 81,5)	
FEVI* (%)	69,4 ± 6,8	≥ 55
DC (L/min)	4,5 ± 1,1	
IC (L/min/m ²)	2,74 ± 0,63	2,8 – 4,2
St mitral (cm/s)***	0,09 ± 0,02	≥ 0,05
E/A (mitral)***	1,02 (0,95 – 1,49)	1,0 – 2,0
Et mitral (cm/s)***	0,13 ± 0,03	≥ 0,08
E/Et (mitral)***	7,3 (6,0 – 8,1)	< 8,0
PCP (mmHg)	11,0 (9,4 – 12,0)	< 15,0
Diámetro VD (PEL**) (mm)	23,1 ± 2,7	≤ 33
ADVD (cm ²)***	15,7 ± 9,1	10 – 25
ASVD (cm ²)***	4,2 (3,8 – 6,5)	4 – 14
Área-AD (cm ²)***	9,4 ± 2,4	< 18
Volumen-AD (mL) ***	18,0 ± 6,1	≤ 32
%ΔAVD	65,6 (41,2 – 77,9)	> 35
ESAT (mm)***	18,0 (17,0 – 20,8)	> 16
St tricúspide (cm/s)***	0,12 ± 0,02	> 10
IDMVD***	0,45 ± 0,12	≤ 0,55
E/A (tricúspide)***	1,39 ± 0,31	0,8 – 2,1
E/Et (tricúspide) ***	4,6 (3,2 – 5,8)	< 6
PSAP (mmHg)	22,6 (19,8 – 22,6)	< 36
RVP (VRT/VTI)	0,11 (0,09 – 0,12)	< 0,20

Valores expresados en media ± desviación-estándar o en mediana y percentiles 25% y 75%. *: método de Teichholz; **: corte paraesternal longitudinal; ***: corte apical 4-cámaras; FEVI: fracción de eyección del VI; DC: débito cardíaco; IC: índice cardíaco; St: velocidad de desplazamiento sistólico al Doppler tissular; E/A: razón entre las ondas E y A; Et: velocidad de desplazamiento diastólico inicial al Doppler tissular; PCP: presión capilar pulmonar; VD: ventrículo derecho; ADVD: área diastólica del VD; ASVD: área sistólica del VD; AD: atrio derecho; %ΔAVD: % de variación de la área del VD; ESAT: excursión sistólica del anillo tricúspide; IDMVD: índice de desempeño miocárdico del VD; PSAP: presión sistólica de la arteria pulmonar; RVP: resistencia vascular pulmonar; VRT: velocidad de regurgitación tricúspide; VTI: integral de velocidad-tiempo.

Oner et al.,⁹ observaron compromiso de la velocidad sistólica y del índice diastólico del ventrículo izquierdo. En relación al ventrículo derecho, aunque la velocidad

sistólica estuviese preservada, las funciones diastólicas estaban comprometidas, con una alteración en el índice de Tei¹² que fue revertida con el tratamiento con levotiroxina.

Tabla 2 – Características ecocardiográficas de los pacientes con hipotiroidismo de acuerdo con los niveles iniciales de TSH

Variable	TSH < 12 (n = 10)	TSH > 12 (n = 8)	p
Edad (años)	50,8 ± 10,7	47,1 ± 16,3	NS
Sexo Femenino (%)	100,0	100,0	NS
Bocio (%)	20,0	25,0	NS
Tabaquismo (%)	10,0	0,0	NS
Trastorno del sueño (%)	60,0	25,0	NS
Disnea (%)	50,0	50,0	NS
Dolor torácico (%)	40,0	50,0	NS
Palpitaciones (%)	50,0	63,0	NS
IMC (kg/m ²)	27,8 ± 3,7	23,9 ± 3,5	< 0,05
Presión arterial sistólica (mmHg)	120,0 (120,0 – 137,5)	130,0 (107,5 – 140,0)	NS
Presión arterial diastólica (mmHg)	80,0 (80,0 – 83,8)	80,0 (77,5 – 88,8)	NS
FEVI* (%)	71,6 ± 4,9	66,6 ± 8,2	NS
DC (L/min)	4,36 ± 1,04	4,61 ± 1,15	NS
IC (L/min/m ²)	2,63 ± 0,63	2,89 ± 0,64	NS
St mitral (cm/s)***	0,08 ± 0,01	0,09 ± 0,03	NS
E/A mitral***	1,10 (0,79 – 1,31)	1,46 (1 – 1,66)	NS
Et mitral (cm/s)***	0,12 ± 0,03	0,14 – 0,03	NS
E/Et mitral***	7,60 (6,8 – 8,13)	6,94 (5,72 – 8,14)	NS
PCP (mmHg)	11,33 (10,33 – 1,98)	10,5 (8,99 – 12,0)	NS
Diámetro VD (PEL**) (mm)	22,70 ± 2,83	23,63 ± 2,50	NS
ADVD (cm ²)***:	15,86 ± 11,11	15,55 ± 6,41	NS
ASVD (cm ²)***	5,20 (3,83 – 6,59)	5,32 (3,86 – 6,23)	NS
Área-AD (cm ²) ***	9,32 ± 2,85	9,54 ± 1,99	NS
Volumen-AD (mL) ***	19,34 ± 6,51	16,38 ± 5,37	NS
%ΔAVD***	0,58 (0,41 – 075)	0,53 (0,51 – 079)	NS
ESAT (mm) ***	19,1 (18 – 20,5)	18,63 (16 – 20,5)	NS
St tricúspide (cm/s) ***	0,11 ± 0,01	0,13 ± 0,02	NS
IDMVD***	0,39 ± 0,08	0,52 ± 0,13	< 0,05
E/A tricúspide***	1,38 ± 0,29	1,39 ± 0,36	NS
E/Et tricúspide***	5,33 (3,45 – 6,21)	4,34 (2,83 – 5,53)	NS
PSAP (mmHg)	21,18 (17,28 – 23,93)	23,22 (21 – 22,64)	NS
RVP (VRT/VTI)	0,1 (0,09 – 0,12)	0,11 (0,10 – 0,11)	NS

Valores expresados en media ± desviación-estándar o en mediana y percentiles 25% y 75%. *: método de Teichholz; **: corte paraesternal longitudinal; ***: corte apical 4-cámaras; DDVE: diámetro diastólico del ventrículo izquierdo (VI); DSVE: diámetro sistólico del VI; AI: diámetro del atrio izquierdo; FEVI: fracción de eyección del VI; DC: débito cardíaco; IC: índice cardíaco; St: velocidad de desplazamiento sistólico al Doppler tisular; E/A: razón entre las ondas E y A; Et: velocidad de desplazamiento diastólico inicial al Doppler tisular; PCP: presión capilar pulmonar; VD: ventrículo derecho; ADVD: área diastólica del VD; ASVD: área sistólica del VD; AD: atrio derecho; %ΔAVD: % de variación del área del VD; ESAT: excursión sistólica del anillo tricúspide; IDMVD: índice de desempeño miocárdico del VD por el Doppler tisular; PSAP: presión sistólica de la arteria pulmonar; RVP: resistencia vascular pulmonar; VRT: velocidad de regurgitación tricúspide; VTI: integral de velocidad-tiempo. NS: no significativo.

Ilic et al.,⁸ y Tadic et al.,¹ observaron, en portadores de hipotiroidismo subclínico, deterioro de la función ventricular derecha, con alteración de la mecánica cardíaca derecha en la evaluación con *strain*. Sin embargo, no observaron disfunción sistólica significativa por medio del TAPSE, aunque hayan observado una discreta diferencia significativa, aunque dentro de la normalidad, en la fracción de eyección del VD por medio del modo tridimensional entre pacientes no tratados y controles.

Una de las técnicas usadas para evaluar la función global del VD en el presente estudio fue el porcentual de variación del área del VD (%ΔAVD), que engloba las evaluaciones de los componentes transversal y longitudinal de la contracción ventricular derecha. Algunos estudios,^{13,14} mostraron que la %ΔAVD tiene buena correlación con la función ventricular derecha medida por la resonancia magnética. En el presente estudio el %ΔAVD no difirió significativamente entre los grupos

con TSH más o menos elevado. De esta forma, no se detectó disfunción ventricular cuando se evaluaron los componentes transversal y longitudinal de la contracción del VD.

Tampoco fue observada, en el presente estudio, alteración en el estándar de la contracción predominantemente longitudinal explorado por la ESAT para expresar la función ventricular. Esa variable refleja el movimiento contráctil longitudinal de las fibras miocárdicas, o sea, de la base en dirección al ápice cardíaco.

Entre tanto, los pacientes con TSH más elevado presentaron índice de desempeño miocárdico del VD (IDMVD) más elevado que los pacientes con TSH menos elevado. Descrito primero por Tei et al.,¹² el IDMVD es extensamente usado para evaluación de la función ventricular global (funciones sistólica y diastólica, conjuntamente) del VD, utilizando solamente los tiempos de contracción isovolumétrica, relajación isovolumétrica y de eyección ventricular, con la ventaja de no ser dependiente de la compleja geometría ventricular derecha. La reducción del IDMVD observada en el presente estudio, representa reducción en el desempeño miocárdico del VD en pacientes con hipotiroidismo más severo, caracterizado por TSH más elevado. De acuerdo con la demostración de Hsiao et al.,¹⁵ el IDMVD se encuentra aumentado tanto en casos de sobrecarga aguda como crónica del VD, aun en presencia de fracción de eyección preservada, normalizándose después del tratamiento. Se precisaría, por lo tanto, reevaluar, en otro estudio, la RVP de los pacientes después del restablecimiento del eutiroidismo, o sea, después de la normalización del TSH.

Otra variable utilizada en el presente estudio para expresar la función ventricular derecha, que evalúa el acortamiento longitudinal del VD, fue la velocidad sistólica del anillo tricúspide (St tricúspide), medida por el Doppler tisular. Duan et al.,¹⁶ evaluaron el efecto de la pre-carga (oclusión de la vena cava inferior) sobre el St tricúspide, en niños con hipertensión arterial pulmonar, y concluyeron que la magnitud de las velocidades durante la sístole (St) y diástole (Et y At) son dependientes de la pre-carga. Como en el presente estudio no hubo diferencia en el débito cardíaco (DC), indicando no haber diferencia de pre-carga, eso podría explicar porque también no se observó diferencia en el St tricúspide entre los pacientes con niveles diferentes de TSH elevado.

Ese estudio tuvo como limitaciones el número reducido de la muestra, que podría ser insuficiente para demostrar diferencias en otras variables relacionadas a la función ventricular derecha, y la falta de un grupo control, sin hipotiroidismo, que permitiría

evaluar la adecuación de los valores de referencia de las variables analizadas en la población local.

Conclusiones

Síntomas cardiovasculares fueron frecuentes en los portadores de hipotiroidismo, así como las alteraciones del sueño. Mientras tanto, no fueron observadas diferencias significativas en los parámetros de función ventricular izquierda entre los grupos con TSH más elevado o menos elevado.

El estudio no mostró alteraciones consistentes en la mayoría de los parámetros de función ventricular derecha, aunque haya sido observada alteración en el índice de desempeño miocárdico del ventrículo derecho en pacientes con hipotiroidismo más severo (TSH más elevado), comparados a aquellos con TSH menos elevado.

Este estudio sugiere que debe ser mejor investigado el uso de la función ventricular derecha como criterio adicional en la evaluación de la severidad y en la eficacia del tratamiento del hipotiroidismo primario, así como en el hipotiroidismo central, inclusive comparando la función ventricular derecha de pacientes antes y después de alcanzar el eutiroidismo.

Contribución de los autores

Concepción y diseño de la investigación: Souza JJS, Gazzana ML; Obtención de datos: Macedo GDQ, Macedo MJQ; Análisis e interpretación de los datos: Macedo GDQ, Macedo MJQ, Souza JJS, Gazzana ML; Análisis estadístico: Macedo GDQ, Souza JJS; Obtención de financiamiento: Souza JJS; Redacción del manuscrito: Macedo GDQ, Macedo MJQ, Souza JJS, Gazzana ML; Revisión crítica del manuscrito respecto al contenido intelectual importante: Souza JJS, Gazzana ML.

Potencial Conflicto de Intereses

Declaro no haber conflicto de intereses pertinentes.

Fuentes de Financiamiento

El presente estudio fue parcialmente financiado por la Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Amazonas – FAPEAM, por medio de beca de iniciación científica.

Vinculación Académica

No hay vinculación de este estudio a programas de postgrado.

Referencias

1. Tadic M, Ilic S, Celic V. Right ventricular and right atrial function and deformation in patients with subclinical hypothyroidism: a two- and three-dimensional echocardiographic study. *Eur J Endocrinol.* 2013; 170(1):77-85. Doi:10.1530/EJE-13-0676
2. Klein I. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *Am J Med.* 1990; 88(6):631-7. PMID:2189307
3. Woeber KA. Thyrotoxicosis and the heart. *N Engl J Med.* 1992; 327(2):94-8. doi:10.1056/NEJM199207093270206
4. Cohen MV, Schulman IC, Spenillo A, Surks MI. Effects of thyroid hormone on left ventricular function in patients treated for thyrotoxicosis. *Am J Cardiol.* 1981;48(1):33-8. PMID: 7246445

5. Crowley WF JR, Ridgway EC, Bough EW, Francis GS, Daniels GH, et al. Noninvasive evaluation of cardiac function in hypothyroidism. Response to gradual thyroxine replacement. *N Engl J Med.* 1977; 296(1):1-6. Doi: 10.1056/NEJM197701062960101
6. Wieshammer S, Keck FS, Waitzinger J, Kohler J, Adam W, Stauch M, et al. Left ventricular function at rest and during exercise in acute hypothyroidism. *Br Heart J.* 1988; 60(3):204-11. PMID:3179136
7. Arinc H, Gunduz H, Tamer A, Seyfeli E, Kanat M, Ozhan H, et al. Evaluation of right ventricular function in patients with thyroid dysfunction. *Cardiology.* 2006 Nov 10;105(2):89-94. doi:10-1159/000089855
8. Ilic S, Tadic M, Ivanovic B, Caparevic Z, Trbojevic B, Celic V. Left and right ventricular structure and function in subclinical hypothyroidism: the effects of one-year levothyroxine treatment. *Med Sci Monit.* 2013 Nov 10;19:960-8.
9. Oner FA, Ner FA, Yurdakul S, Uzum AK, Erguney M, ONER E. Evaluation of the effect of L-thyroxin therapy on cardiac functions by using novel tissue Doppler-derived indices in patients with subclinical hypothyroidism. *Acta Cardiol.* 2011; 66(1):47-55. Doi: 10.2143/AC.66.1.2064966
10. Turhan S, Tulunay C, Cin M, Gursoy A, Kilickap M. Effects of thyroxine therapy on right ventricular systolic and diastolic function in patients with subclinical hypothyroidism: a study by Pulsed Wave Tissue Doppler Imaging. *J Clin Endocrinol Metabol.* 2006; 91(9):3490-3. Doi 10.1210/20064966
11. Zoncu S, Pigliaru F, Putzu C, Pisano L, Vargiu S, Deidda M, et al. Cardiac function in borderline hypothyroidism: a study by pulsed wave tissue Doppler imaging. *Eur J Endocrinol.* 2005; 152(4):527-33. Doi:10.1530/eys.1.101903
12. Tei C, Dujardin KS, Hodge DI, Kyle RA, Tajik AJ, Seward JB. Doppler index combining systolic and diastolic myocardial performance: clinical value in cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol.* 1996; 28(3):658-64. PMID: 8772753 navekar
13. Anavekar NS, SKali H, Bourgoun M, Ghali JK, Kober L, Maggioni AP, et al. Usefulness of right ventricular fractional area change to predict death, heart failure, and stroke following myocardial infarction (from the VALIANT ECHO Study). *Am J Cardiol.* 2008;101(5):607-12. Doi: 10.1016/j.amjcard.2007.09.115
14. Kind T, Mauritz GJ, Marcus JT, van de Veerdonk M, Westerhof N, Vonk-Noordegraaf A, et al. Right ventricular ejection fraction is better reflected by transverse rather than longitudinal wall motion in pulmonary hypertension. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2010 Jun 4;12:35. Doi: 10.1186/1532-429X-12-35
15. Hsiao SH, Lee CY, Chang SM, Hang SM, Yang SH, Lin SK, et al. Pulmonary embolism and right heart function: insights from myocardial Doppler tissue imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2006;19(6):822-8. Doi: 10.1016/j.echo.2006.01.011
16. Duan YY, Harada K, Toyono M, Ishii H, Tamura M, Takada C. Effects of acute preload reduction on myocardial velocity during isovolumic contraction and myocardial acceleration in pediatric patients. *Pediatr Cardiol.* 2006;27(1):32-6. Doi:10.1007/s007/s00246-005-0877-8