



AVALIAÇÃO DE NEUROPATIA AUTÔNOMICA CARDÍACA NA DOENÇA DE GRAVES: RELAÇÃO COM STATUS FUNCIONAL TIREOIDIANO, CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS E DE DOENÇA DE GRAVES

Palavras-Chave: DOENÇA DE GRAVES, NEUROPATIA AUTÔNOMICA CARDÍACA

Autores/as:

José Victor Roveroni Zuntini [PUC-Campinas]

Yeelen Ballesteros Atala [UNICAMP]

Profª. Drª. Daniela Camargo de Oliveira [UNICAMP]

Profª. Drª. Denise Engelbrecht Zantut Wittmann (orientador/a) [UNICAMP]

1. Introdução

A doença de Graves (DG) representa a etiologia mais comum de hipertireoidismo (80% dos casos). Ela tem origem autoimune e sua prevalência é incerta, mas estima-se que afete 0,4% a 1% da população. Mostra-se 5 a 10 vezes mais comum em mulheres do que em homens, sendo seu pico de incidência entre a segunda e a quarta décadas de vida, apesar de se manifestar em qualquer faixa etária.

A patogênese da DG se explica pela produção de imunoglobulinas pelos linfócitos B, algumas das quais se ligam ao receptor tireoideano de TSH e o ativam, e estimulam tanto o crescimento da tireoide quanto a secreção excessiva de hormônios. Tal secreção gera o chamado hipertireoidismo cujas manifestações clínicas se explicam pelo efeito estimulatório dos hormônios tireoideanos.

Hormônios da tireoide geram grande impacto na homeostasia do coração, enquanto o excesso de hormônio tireoideano leva a um estado hipermetabólico. A glândula tireoide produz dois hormônios, tiroxina (T4) e triiodotironina (T3). Ambos atuam diretamente no músculo cardíaco e na modulação do sistema nervoso autônomo. Alguns estudos apontam que o hipertireoidismo gera sintomas semelhantes ao estado hiperadrenérgico. Ademais, a redução da frequência cardíaca em algumas manifestações clínicas induzidas por bloqueadores de receptores β -adrenérgicos em pacientes com hipertireoidismo sugere haver aumento do tônus simpático, com níveis plasmáticos de catecolaminas normais. Tal fato nos leva a inferir que talvez haja alteração no número de receptores ou até mesmo modificação nos eventos pós-receptores, podendo resultar na presença de um distúrbio de ritmo cardíaco conhecido como neuropatia autonômica cardíaca (NAC). (1)

A importância do diagnóstico e tratamento da NAC se dá pelas complicações cardiovasculares do hipertireoidismo, como taquiarritmias, insuficiência cardíaca e fenômenos tromboembólicos. Tal fato se explica por ações intracelulares dos hormônios tireoideanos. Dentre estas estão: o aumento da transcrição da cadeia pesada de miosina, melhorando a contratilidade miocárdica e contribuindo para a transcrição de Ca-ATPase, enzima atuante na diástole. De tal forma, o sangue fica retido nas câmaras esquerdas e, por extensão, nas veias pulmonares. Cerca de 20% dos pacientes evoluem com hipertensão pulmonar, uma vez que o sangue retido nas veias pulmonares gera um reflexo constritor obrigando o ventrículo direito a se contrair com mais força. (2)

Para tal, como ferramenta diagnóstica, o teste para avaliação da Neuropatia Autonômica Cardíaca (Teste de NAC), pode ser realizado por meio da monitorização do coração através de um sistema computadorizado. O exame dura 30 minutos e é indolor sendo baseado em uma monitorização eletrocardiográfica para que possa ser avaliada a atividade elétrica de seu coração.

Desse modo, são poucos os estudos que correlacionam tais enfermidades. Acredita-se que essa pesquisa possa contribuir na avaliação da NAC em pacientes com DG, estando em atividade de doença ou não, além de contribuir na orientação específica a

esses indivíduos buscando possíveis causas e explicações. Ademais, não encontramos estudos em pacientes com DG com os instrumentos utilizados neste estudo.

2. Método

a. Desenho do estudo

Trata-se de um estudo transversal em que foram avaliados pacientes com doença de Graves em eutireoidismo. Os indivíduos em estado tireotóxico não foram incluídos, pois tal estado representa fator de confusão na realização dos testes que avaliam NAC. Os indivíduos que concordaram em participar da pesquisa e assinaram o Termo de consentimento pós-informado livre e esclarecido passaram por avaliação clínica e laboratorial da função tireoidiana. Estes são seguidos no ambulatório de Disfunção Tireoidiana da disciplina de Endocrinologia, em funcionamento no HC-UNICAMP. A avaliação é realizada, por intermédio da coleta de informações clínicas, demográficas e exames laboratoriais que fazem parte da rotina de seguimento destes pacientes. Um grupo de controle foi constituído por indivíduos eutireoideos e não diabéticos, pareado por idade e sexo aos pacientes com Doença de Graves, e submetido a avaliações de NAC. O projeto foi aprovado pela plataforma Brasil e pelo CEP da Unicamp com número de CAAE 97795018.9.0000.5404.

Foram incluídos 60 pacientes, de ambos os sexos, com idade superior a 18 anos, com diagnóstico de Doença de Graves, atendidos no ambulatório de Disfunção Tireoidiana do Serviço de Endocrinologia do Hospital das Clínicas – UNICAMP. Foram incluídos 50 indivíduos semelhantes aos pacientes quanto a sexo e idade dos pacientes, de ambos os sexos, com idade superior a 18 anos, sem diagnóstico de Doença de Graves e Diabetes Mellitus.

3. Procedimentos

a. Avaliação de Neuropatia Autonômica

O diagnóstico de NAC é estabelecido por meio do protocolo dos Sete Testes de NAC, composto pelos quatro testes de Ewing (Testes de Reflexo Cardiovascular) mais a avaliação da Variedade de Frequência Cardíaca (VFC). Quando apenas um teste está alterado, não há NAC. Quando dois testes estão alterados, há NAC precoce ou incipiente. Com a alteração de três ou mais testes, fala-se em NAC estabelecida.

A realização do Teste de NAC é realizada pela manhã após um período de 8 horas de jejum seguida da verificação da glicemia capilar, cujos valores estavam abaixo de 180 mg/dL no dia do exame. O paciente foi colocado em Decúbito Dorsal a 30 graus e com respiração espontânea, além de posicionado os eletrodos de forma a realizar a análise ecocardiográfica. Foi feito registro computadorizado eletrocardiográfico durante 300 segundos inicialmente para a análise da VFC. Em seguida, o paciente deu continuidade com a realização dos Testes de Ewing.

O Teste de Ewing é composto por quatro testes: Teste de Respiração Profunda, Teste de Valsalva, Teste Ortostático e Teste de Hipotensão Ortostática. (3)

O teste de Valsalva foi realizado com o paciente em decúbito dorsal (DD) a 30 graus durante 15 minutos de repouso, e após este período, o paciente realizará esforço respiratório para manter uma pressão de 40 mmHg durante 15 segundos. A resposta normal é: no 14º segundo uma taquicardia máxima fisiológica. Após esse esforço, a válvula do esfigmomanômetro foi liberada enquanto o ECG realiza a monitorização durante 30 a 45 segundos, quando ocorre uma bradicardia máxima fisiológica. O teste ortostático (razão 30:15) foi realizado através de ECG realizado em DD nas mesmas condições acima e, após se levantar, foi ser calculada a relação entre a frequência cardíaca (FC) ou intervalos RR correspondentes à taquicardia máxima em torno do 15º batimento e à bradicardia máxima em torno do 30º batimento. O teste da respiração profunda (razão E:I) seguiu o seguinte protocolo: O ECG será realizado durante uma inspiração e expiração profundas com duração mínima de 5 segundos (cada). A razão E:I é obtida através da divisão da FC máxima (inspiração) pela FC mínima (expiração) ou RR mais longo (E) por RR mais curto (I). No teste da hipotensão ortostática (HO), o paciente permaneceu em DD a 30 graus durante 15 minutos. A PA será aferida no tempo basal, um e três minutos após o ortostatismo. Uma queda maior ou igual a 20 mmHg na PA sistólica será considerada alterada.

O sistema computadorizado (VNS-MICRO) analisou o ECG por um algoritmo matemático que será expresso em um diagrama de amplitude de oscilação (flutuações da FC por segundo) versus FC (hertz), baseado no domínio das frequências. A

amplitude total do espectro da VFC consiste de três bandas: componente de *Very Low Frequency* (VLF) (0,01-0,04 Hz); componentes de *Low Frequency* (LF) (0,04 a 0,15 Hz) e componentes de *High Frequency* (HF) (0,15 a 0,5 Hz).

b. Parâmetros bioquímicos

- Anticorpo anti-receptor de TSH – Imunoensaio competitivo por eletroquimioluminescência empregando receptores de TSH - valor de referência <1,75UI/L
- TSH – imunoensaio de eletroquimioluminescência - valor de referência 0,41 - 4,5mUI/L
- T4 Livre – imunoensaio de eletroquimioluminescência - valor de referência 0,9 - 1,8ng/dL.
- T3 Total – imunoensaio de eletroquimioluminescência - valor de referência 80 - 200ng/dl
- T3 Livre – imunoensaio de eletroquimioluminescência - valor de referência 0,2 - 0,44ng/dl

c. Ecocardiograma

Foi realizado um ecocardiograma com Doppler por médico cardiologista especializado em ecocardiografia (DC) do Serviço de Cardiologia HC-UNICAMP, apenas nos pacientes com Doença de Graves próximo à realização do teste de NAC para análise de câmaras cardíacas em folhetos e busca de possíveis comprometimentos estruturais que possam ser oriundos de uma NAC. Dentre os parâmetros analisados, estão: Pressão Sistólica da Artéria Pulmonar (PSAP) (até 35mmHg), Pressão Média da Artéria Pulmonar (PMAP) (até 25mmHg), Pressão de Capilar Pulmonar (PCP) (de 8 a 12mmHg), Débito Cardíaco (até 4000ml/s), pesquisa de hipertensão pulmonar, diâmetro do Átrio Esquerdo (até 34mm), diâmetro de VD (até 27mm), razão entre a velocidade diastólica E do fluxo mitral e a velocidade diastólica e' do anel mitral (relação E/e') e Fração de Ejeção (FE) pelos método de Teicholz (em %).

4. Resultados

Os dados clínicos e demográficos dos pacientes com DG estão apresentados na Tabela 1. Os resultados dos exames laboratoriais do Grupo dos Pacientes estão apresentados na Tabela 2. Os dados extraídos da análise do ecocardiograma realizado no grupo de pacientes estão apresentados na Tabela 3. Os resultados da análise oriunda do Teste de NAC realizado nos pacientes e no GC estão apresentados, respectivamente, nas Tabelas 4 e 5. Os dados demográficos do GC também estão expostos na Tabela 5.

Tabela 1: Características clínicas e demográficas dos pacientes com DG

Variáveis		Pacientes com Doença de Graves (n=60)
Sexo Feminino		86,7
Estado Civil	Casado (%)	43,3
	Outros (%)	56,7
Cor da pele	Branco (%)	80
	Não Branco (%)	20
Idade (anos) – Média ± Desvio Padrão		47,4±12,4
Tabagismo (%)		46,7
Medicações	DAT (%)	28,3
	Levotiroxina Sódica (%)	53,4
	Sem Droga	18,3
Tempo desde o diagnóstico (anos) – Média ± DP		9,4±7,1
Tempo em eutireoidismo – Média ± Desvio Padrão		3,2±2,7
Tireoidectomia (%)		16,7
Exoftalmia (%)		53,3

Tabela 2: Resultados dos Exames Laboratoriais do Grupo dos Pacientes

Variáveis	Pacientes com Doença de Graves (n=60)
TRAB valor mais alto (UI/L) – Média ± Desvio Padrão	14,9 ± 11,1
TRAB atual (UI/L) – Média ± Desvio Padrão	0,6 ± 2,3
TSH (μUI/mL) – Média ± Desvio Padrão	2,4 ± 3,1
T4L (ng/dl) – Média ± Desvio Padrão	1,3 ± 0,3
T3T (ng/dl) – Média ± Desvio Padrão	121,8 ± 27,1
T3L (ng/dl) – Média ± Desvio Padrão	0,4 ± 0,3

TRAB: anticorpo anti-receptor de TSH; TSH: Hormônio Estimulador da Tireoide; T4L: fração livre da tiroxina; T3T: triiodotironina total; T3L: triiodotironina livre

Tabela 3: Resultados do Ecocardiograma realizado no Grupo dos Pacientes

Variáveis	Paciente com Doença de Graves (n=42)
VD ventrículo direito (mm) – Média ± Desvio Padrão	23,9 ± 5,2
PSAP Pressão Sistólica Arterial da Arteria Pulmonar (mmHg) Média ± DP	26,9 ± 5,3
PMAP Pressão Média da Artéria Pulmonar (mmHg) – Média ± Desvio Padrão	19,4 ± 8,4
PCP (mmHg) – Média ± Desvio Padrão	11,7 ± 3,9
DC Débito Cardíaco (ml/s) – Média ± Desvio Padrão	3767,1 ± 1415,2
AE Atrio Esquerdo (mm) – Média ± Desvio Padrão	35,7 ± 3,9
E/É – Média ± Desvio Padrão	8,3 ± 2,1
FE Fração de Ejeção TEICHOLZ (%) – Média ± Desvio Padrão	64,4 ± 7,1
Hipertensão Pulmonar (%)	19

Tabela 4: Testes Alterados nos Testes de Neuropatia autonômica Cardíaca (NAC) no Grupo dos Pacientes

Variáveis	Paciente com Doença de Graves (n=60)
E/I Teste de Respiração Profunda (%)	63,3%
TV Teste de Valsalva (%)	8,3%
C30/15 Teste Ortostático (%)	5,0%
THO teste de Hipotensão Ortostática (%)	13,3%
HF High Frequency (Hz) (%)	0,0
LF Low Frequency (Hz) (%)	0,0
VLF Very Low Frequency (%)	1,7%
NAC incipiente (%)	13,3%
NAC estabelecida (%)	6,7%

Tabela 5: Resultados dos Testes de NAC no Grupo Controle em Porcentagem de Testes Alterados

Variáveis	Paciente com Doença de Graves (n=50)
E/I Teste de Respiração Profunda (%)	60,0

TV Teste de Valsalva (%)	6,0
C30/15 Teste Ortostático (%)	16
THO teste de Hipotensão Ortostática (%)	4,0
HF : High Frequency (Hz) (%)	2,0
LF: Low Frequency (Hz) (%)	0,0
VLF Very Low Frequency (%)	2,0
NAC incipiente (%)	8,0
NAC estabelecida (%)	6,0
Idade – Média ± Desvio Padrão (anos)	50,2 ± 11,7
Sexo feminino (%)	84

5. Análise Descritiva

Este estudo evidenciou que no grupo de pacientes com DG a frequência de NAC incipiente e NAC estabelecida foram, respectivamente, 13,3% e 6,7%, ou seja, prevalência de NAC de 20%. Já no GC, por sua vez, a frequência foi, respectivamente, 6% e 8%, sendo prevalência de NAC de 14%. Tais dados são fomentados pela literatura que indica prevalência na população geral que varia de 3% a 20%. Entretanto, tais estudos não fazem a diferenciação entre NAC incipiente e NAC estabelecida. Não foram encontrados estudos que indicam a prevalência de NAC na população com DG. (4-5)

Dentre os pacientes que realizaram o ecocardiograma, 19% apresentou Hipertensão Pulmonar, valor similar aos apresentados pela literatura. Segundo as referências, este valor pode chegar em até 35% nos pacientes com DG. (8)

Dentre os testes alterados que culminaram nos diagnósticos de NAC incipiente e estabelecida, os mais frequentes no grupo de pacientes foram o Teste de Respiração Profunda e o Teste Ortostático. Tal fato é justificado pela literatura pelo curso fisiopatológico da NAC e, por extensão, o acometimento do Sistema Nervoso Autônomo. A NAC se inicia com alterações no Teste Respiratório e no Teste Ortostático, seguido de alterações no Teste de Valsalva e, por fim, Teste de Hipotensão Ortostática. (6)

O Teste de Hipotensão Ortostática apresentou uma porcentagem maior no grupo de pacientes do que no grupo controle, o que poderia indicar um maior acometimento do Sistema Nervoso Autônomo e um provável curso natural da NAC. (7)

Em conclusão preliminar, a prevalência de 20% de NAC encontrada nos pacientes com DG e as alterações dos Teste de Respiração Profunda e o Teste Ortostático podem justificar a pesquisa de NAC nesses pacientes predispostos a arritmias cardíacas e hipertensão pulmonar associadas tanto ao estado tireotóxico quanto ao eutireoidismo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Brent, G. A. Clinical practice. Graves' disease. *N. Engl. J. Med.* 358, 2594–2605 (2008).
- Chen JL, Chiu HW, Tseng YJ, Chu WC. Hyperthyroidism is characterized by both increased sympathetic and decreased vagal modulation of heart rate: evidence from spectral analysis of heart rate variability. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006 Jun;64(6):611-6.
- Boer CA, Jacob MA, Tiemi. Validação dos testes de Ewing para avaliação de disfunção autonômica. *Arq. Neuro-Psiquiatr.* [Internet]. 1998 June [cited 2017 Jan 18]; 56(2): 250-254.
- Wu N, Cai X, Ye K, et al. Association between Brachial-Ankle pulse wave velocity and cardiac autonomic neuropathy in type 2 diabetes. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 2014; 6:82.
- Deshmukh PK, Deshpande UN, Bavikar P. A study of prevalence of cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients. *International Journal of Recent Trends in Science and Technology*. January (2016); 17(3): 310-312.
- Ziegler D. Cardiovascular autonomic neuropathy: clinical manifestations and measurement. *Diabetes Rev.* 1999; 7: 300-15.
- Vinik AI, Erbas T. Recognizing and treating diabetic autonomic neuropathy. *Cleve Clin J Med*. 2001;68:928-44.
- Marvisi M, Brianti M, Marani G, Del Borello R, Bortesi ML, Guariglia A. Hyperthyroidism and pulmonary hypertension. *Respir Med*. 2002;96(4):215-20