

PREVALÊNCIA DO TABAGISMO E SUA INFLUÊNCIA SOBRE EXOFTALMIA EM PACIENTES QUE RECEBERAM DIAGNÓSTICO DE DOENÇA DE GRAVES EM HOSPITAL-ESCOLA DA PARAÍBA

Sabino Rolim Guimarães Filho¹, Bruna Dantas Aires Guimarães², Andsson Dionísio de Souza², Marcella de Medeiros Motta^{2}.*

1. Unidade Acadêmica de Medicina (UACM). Universidade Federal de Campina Grande (UFCG), Campina Grande, PB, Brasil. E-mail: sabinorolim@gmail.com.

2. Curso de Medicina, UACM.UFCG. *Correspondência: Rua Rodrigues Alves- 1070 – Prata, Campina Grande, PB. E-mail: marcella_mmm@hotmail.com.

RESUMO

Introdução: A doença de Graves representa etiologia comum de hipertireoidismo. Manifestações orbitárias, com aparecimento e progressão influenciados por fatores como o tabagismo, podem surgir em pacientes acometidos por doença de Graves. **Objetivo:** Avaliar a prevalência do tabagismo e sua influência sobre a exoftalmia de pacientes que receberam diagnóstico de doença de Graves no Hospital Universitário Alcides Carneiro (HUAC) em Campina Grande - PB. **Métodos:** Estudo descritivo transversal retrospectivo de todos os 257 prontuários com CID-10 E05 (relativo à tireotoxicose), presentes no Arquivo de Prontuários do HUAC, do período de setembro de 1988 a dezembro de 2013. A coleta dos dados foi realizada a partir das informações contidas no prontuário dos pacientes. O critério de inclusão utilizado foi o relato de doença de Graves diagnosticada pelos médicos endocrinologistas de setembro de 1988 até dezembro de 2012. A coleta dos dados foi realizada a partir das informações contidas no prontuário dos pacientes. As variáveis estudadas foram: sexo, idade na data de admissão, naturalidade, procedência, nível de escolaridade, estado civil, presença de tabagismo e de exoftalmia. **Resultados:** Foram analisados 257 prontuários. Destes, 87 obedeceram ao critério de inclusão. No tocante à prevalência do tabagismo, 18,4% dos pacientes relataram ser tabagistas; 16,1% negaram tabagismo e para 65,5% dos pacientes não foi verificado o registro de dados acerca da prática tabágica. No presente estudo não foi constatada associação estatisticamente significativa entre o tabagismo e o desenvolvimento de exoftalmia.

Palavras-chave: Oftalmopatia de Graves ; Tabagismo; Doença de Graves.

PREVALENCE OF SMOKING AND IT' S INFLUENCE ON EXOPHTHALMOS IN PATIENTS WHO RECEIVED THE DIAGNOSIS OF GRAVES' DISEASE IN UNIVERSITY-HOSPITAL OF PARAÍBA

ABSTRACT

Introduction: Graves' disease is a common etiology of hyperthyroidism. Orbital manifestations, with onset and progression influenced by factors such as smoking, can occur in patients affected by Graves' disease. **Objective:** To evaluate the prevalence of smoking and its influence on exophthalmos of patients who received a diagnosis of Graves' disease at a University-Hospital of *Paraíba*. **Methods:** retrospective transversal

descriptive study of all 257 medical records with ICD-10 E05 (relating to thyrotoxicosis), present in the archive of medical records belonging to HUAC, of the period from September 1988 to December 2013. Data collections were conducted from information contained in the medical records of patients. The inclusion criteria were the reports of Graves' disease diagnosed by endocrinologists since September of 1988 until December of 2012. The variables studied were: sex, age at admission date, place of birth, city of origin, education level, civil status, presence of smoking and exophthalmos. **Results:** 257 medical records were analysed. Of these, 87 followed the inclusion criteria. As to the prevalence of smoking, 18.4% of patients reported being smokers; 16.1% denied smoking and to 65,5 % of the patients, there weren't recording data concerning smoking habit. In the present study no statistically significant association between smoking and the development of exophthalmos was found.

Keywords: Graves' ophthalmopathy; Smoking; Graves' Disease.

INTRODUÇÃO

A doença de Graves representa a etiologia mais comum de hipertireoidismo. Ela tem origem autoimune e sua prevalência é incerta, mas estima-se que afete 0,4 a 1% da população (1–3). As manifestações orbitárias acometem cerca de 50% dos pacientes com doença de Graves, mas somente 5 a 10% destes desenvolvem a oftalmopatia severa (4). Em pacientes hipertireoideos, a presença de anticorpos anti-receptor do TSH (TRAb) é específica para a doença de Graves, indicando doença ativa (presente em 70 a 100% dos casos) (5).

O diagnóstico da doença de Graves é fácil na maioria dos casos, pois o paciente apresenta sintomas exuberantes de tireotoxicose, oftalmopatia de Graves, TSH suprimido e T4 livre elevado. Desta forma, a dosagem dos anticorpos anti-tireoide, especialmente o anticorpo anti-receptor do TSH (TRAb) não tem utilidade para o diagnóstico da maioria dos casos de doença de Graves; pode ser útil, entretanto em pacientes com formas especiais de tireotoxicose, como, por exemplo:

- a) na avaliação de pacientes suspeitos de oftalmopatia de Graves em eutireoidismo;
- b) na avaliação da oftalmopatia unilateral;
- c) na suspeita de doença de Graves num paciente com bócio multi-nodular pré-existente;
- d) no diagnóstico do hipertireoidismo subclínico, quando se está diante de paciente com poucos sintomas de tireotoxicose, TSH suprimido e T4 livre normal;
- e) no diagnóstico diferencial da tireoidite subaguda silenciosa;

- f) na avaliação de grávidas com tireotoxicose por doença de Graves, pois pode haver passagem transplacentária de TRAb e ocasionar tireotoxicose neonatal;
- g) mesmo grávidas que tiveram doença de Graves no passado e agora estão em eutireoidismo precisam ser investigadas quanto à presença de TRAb, pois nesta circunstância, também pode haver a passagem transplacentária do TRAb (6).

A oftalmopatia de Graves é uma doença autoimune caracterizada pela deposição de imunocomplexos antitireoglobulina nos músculos extraoculares. Os complexos induzem a uma resposta inflamatória através de linfócitos, mastócitos e células plasmáticas, resultando em edema e posterior fibrose, com hipertrofia dos músculos extraoculares, principalmente os retos medial e inferior e gordura orbitária. Além disso, ocorre uma estimulação de atividade fibroblastomiogênica, e uma característica distinta da oftalmopatia de Graves é a presença de mucopolissacarídeos dentro dos músculos extraoculares e da gordura orbitária. O ácido hialurônico é o mucopolissacarídeo predominante e, juntamente com o edema intersticial e reação de células inflamatórias, é responsável por aumento de volume orbitário, manifestado primariamente como proptose. Ocorre mais comumente em mulheres que homens, com idade média entre os 20 e 40 anos (7–10).

Geralmente, a oftalmopatia de Graves é bilateral e associada com hipertireoidismo, mas também pode ser assimétrica ou unilateral. A oftalmopatia pode preceder (doença de Graves eutireoidea), seguir ou ocorrer simultaneamente com hipertireoidismo. (5). O diagnóstico de doença de Graves é simples em pacientes com hipertireoidismo e doença bilateral, mas também deve ser considerado em pacientes sem disfunção da tireoide ou doença unilateral (11).

As manifestações oculares mais comuns na doença de Graves são a retração palpebral, o olhar fixo ou assustado e o sinal de *lid-lag* (retardo na descida da pálpebra superior quando o globo ocular é movido para baixo). Entretanto, elas ocorrem em qualquer forma de tireotoxicose, por serem consequentes à hiperatividade adrenérgica. Em contrapartida, o achado de edema periorbital e exoftalmia praticamente confirma o diagnóstico de doença de Graves (5).

O aparecimento e progressão da oftalmopatia são influenciados por vários fatores que são potencialmente modificáveis como o tabagismo, disfunção da tireoide, e escolha de modalidades de tratamento para o hipertireoidismo (12–17). O tabagismo está fracamente associado ao hipertireoidismo de Graves, mas fortemente correlacionado com

o desenvolvimento da oftalmopatia (1–3). Tanto a duração como a quantidade dos hábitos tabágicos parecem estar associados à doença mais grave em pacientes com Doença de Graves (18). Como exemplo, em um grande estudo holandês, o *odds ratio* para oftalmopatia foi de 7,7 em tabagistas em comparação com não tabagistas. Além disso, entre os pacientes com oftalmopatia, os tabagistas foram mais propensos a ter oftalmopatia mais grave do que os não tabagistas (15).

Além de estar associado à orbitopatia mais grave, o tabagismo associa-se a uma resposta menos favorável ao tratamento, existindo uma relação dose-resposta. Num estudo observacional, a cessação tabágica associou-se a uma redução do risco de desenvolvimento de exoftalmia e diplopia. A desistência do tabagismo melhora igualmente os resultados (19).

A associação da oftalmopatia a fatores ambientais como o tabagismo está descrita, mas os mecanismos subjacentes não estão estabelecidos. Alguns estudos recentes revelam uma maior produção de glicosaminoglicanos pelos fibroblastos da órbita quando cultivados em condições hipóxicas. As concentrações séricas do antagonista do receptor da IL-1 são menores em tabagistas com oftalmopatia de Graves relativamente aos não tabagistas e baixas concentrações estão associadas a pior resposta à radioterapia. Assim, em tabagistas os efeitos pró-inflamatórios e fibrogênicos da IL-1 estão menos inibidos (20).

Mediante o que foi exposto, verifica-se a necessidade de estudos que contemplem a temática da oftalmopatia de Graves, como forma de contribuir para a conscientização dos profissionais de saúde e da população acerca dos fatores influenciadores da mesma.

Dessa forma, o presente estudo objetivou avaliar a prevalência do tabagismo e sua influência sobre a exoftalmia de pacientes que receberam diagnóstico de doença de Graves no Hospital Universitário Alcides Carneiro (HUAC), Hospital-Escola de Campina Grande, Paraíba.

Além disso, objetivou-se especificamente:

- Identificar os pacientes com diagnóstico de doença de Graves atendidos no HUAC de 1988 a dezembro de 2012, estabelecendo o perfil epidemiológico;
- Identificar os pacientes com exoftalmia decorrentes da doença de Graves;
- Identificar, dentre os pacientes com doença de Graves, os tabagistas e os não tabagistas, verificando se há associação entre tabagismo e exoftalmia.

METODOLOGIA

Estudo descritivo transversal retrospectivo de todos os 257 prontuários com CID-10 E05 (relativo à tireotoxicose), presentes no Arquivo de Prontuários do HUAC, do período de setembro de 1988 a dezembro de 2013.

O critério de inclusão utilizado foi o relato de doença de Graves diagnosticada pelos médicos endocrinologistas de setembro de 1988 até dezembro de 2012, seja através de critérios clínicos como sintomas exuberantes de tireotoxicose, exoftalmia, TSH suprimido e T4 livre elevado, ou da confirmação com o TRAb positivo (inibição maior que 10%), enfatizando-se que não estava entre os objetivos avaliar quais os critérios utilizados pelos endocrinologistas para o diagnóstico da doença de Graves ou da oftalmopatia.

A coleta dos dados foi realizada a partir das informações contidas nos prontuários armazenados no Arquivo de Prontuários do serviço no período de março a junho de 2014, e compreendeu os dados obtidos de pacientes no período de 1988 a 2012 (25 anos). As variáveis obtidas foram: sexo, idade na data de admissão, naturalidade, procedência, nível de escolaridade, estado civil, presença de tabagismo e de exoftalmia.

Os pesquisadores coletaram os dados referentes às variáveis citadas, que foram tabelados em planilha eletrônica do SPSS Data Editor versão 20.1, armazenando-se em arquivo. A confidencialidade dos pacientes foi mantida através do sigilo das informações, com arquivo acessível apenas aos pesquisadores, e da identificação dos pacientes por meio de números.

O tamanho da amostra foi baseado no número total de prontuários com CID-10 E05 presente no arquivo "CA PAC PRONT ENDOC", pertencente ao Hospital Universitário Alcides Carneiro.

A análise descritiva das variáveis qualitativas supracitadas foi realizada através do cálculo das frequências absolutas (n) e proporcionais (%), e das variáveis quantitativas, através das médias e desvios-padrões (DP). Para a comparação entre proporções, foi utilizado o teste exato de Fisher. O nível de significância adotado para o teste foi de 5%. Para determinação da razão de chances para resultados oftalmológicos adversos de acordo com as variáveis estudadas, foi realizada análise de regressão linear ou múltipla (coeficiente de correlação de Pearson), com intervalo de confiança de 95%. Os dados foram analisados em planilha eletrônica do SPSS Data Editor versão 20.1.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HUAC da Universidade Federal de Campina Grande, com Certificado de Apresentação para Apreciação Ética número 12033113.2.0000.5182.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram analisados todos os 257 prontuários que continham o CID-10 E05 (relativo à tireotoxicose). Destes, 87 obedeceram ao critério de inclusão por haver o relato de doença de Graves do período de setembro de 1988 a dezembro de 2012. Observou-se que a amostra apresentou idade média de 38,9 ($\pm 12,4$) anos, sendo constituída, em sua maioria, por mulheres, o que foi compatível com os dados epidemiológicos da literatura. A maioria dos pacientes era natural (24,1%) e procedente (44,8%) de Campina Grande. Em relação ao estado civil, a maior parte dos pacientes era casada. Quanto à variável grau de escolaridade, não havia informações em 48,3% dos prontuários, e foi registrado que 41,3% possuíam até o 1º grau completo, o que demonstra o baixo nível de escolaridade da população analisada. (Tabela 1)

Tabela 1. Condições sócio demográficas dos pacientes com relato doença de Graves atendidos no HUAC (1988-2012).

Variáveis	N(=87)	%
Sexo		
Masculino	13	14,9
Feminino	74	85,1
Idade (anos)		
09-18	3	4
19-28	13	17,3
29-38	22	29,3
39-48	22	29,3
49-58	11	14,7
59-68	2	2,7
69-78	1	1,3
79-88	1	1,3

Continua...

Continuação...		
Sem informações	12	13,8
Estado civil		
Casado (a)	44	50,6
Solteiro (a)	21	24,1
Viúvo (a)	4	4,6
Separado (a) ou divorciado (a)	1	1,1
Sem informações	17	19,5
Escolaridade		
1º grau completo	16	18,4
1º grau incompleto	13	14,9
2º grau completo	5	5,7
2º grau incompleto	2	2,3
Alfabetizado (a)	1	1,1
Analfabeto (a)	6	6,9
Nível superior	1	1,1
Sem informações	42	48,3

No tocante à prevalência do tabagismo dentre os pacientes com relato de doença de Graves, 18,4% dos pacientes relataram ser tabagistas, com média de 17 anos de tempo de tabagismo; 16,1% negaram tabagismo e para 65,5% dos pacientes não foi verificado o registro de dados acerca da prática tabágica. (Tabela 2)

Tabela 2. Frequência do tabagismo em pacientes com relato de doença de Graves atendidos no HUAC (1988-2012).

Tabagista	N	%
Sim	16	18,4
Não	14	16,1
Sem informações	57	65,5

Verificou-se que 88,5% dos pacientes diagnosticados com doença de Graves apresentaram exoftalmia, enquanto que em 3,4% dos prontuários destes pacientes

verificou-se a ausência de tais manifestações e, para 8%, não havia informação a respeito. (Tabela 3).

Tabela 3. Frequência da exoftalmia em pacientes com relato de doença de Graves atendidos no HUAC (1988-2012).

Exoftalmia	N	%
Sim	77	88,5
Não	3	3,4
Sem informações	7	8

Dos pacientes com relato de doença de Graves, foram excluídos 58 do estudo da relação entre tabagismo e exoftalmia por não apresentarem informações sobre uma ou outra destas variáveis. Na avaliação da relação entre tabagismo e exoftalmia, verificou-se que em 12 dos prontuários havia relato de presença de exoftalmia e tabagismo. Existia negação da prática do tabagismo em 14 prontuários, nos quais havia a descrição de exoftalmia em 100% destes. Em 3 prontuários existia relato de prática do tabagismo e negação de exoftalmia. (Tabela 4).

Tabela 4. Relação do tabagismo com a exoftalmia em 29 pacientes com relato doença de Graves atendidos no HUAC (1988-2012).

	Exoftalmia (SIM)	Exoftalmia (NÃO)	Total
Fumantes	12	3	15
Não fumantes	14	0	14
Total	26	3	29

Observamos alta prevalência de exoftalmia entre os pacientes com doença de Graves atendidos no estabelecimento de saúde citado. Os autores sugerem que o aumento encontrado da prevalência de exoftalmia, comparando-se com a prevalência presente na literatura (LIMA et al., 2006), pode ser justificado em virtude de o serviço se tratar de um centro de referência regional para o atendimento e confirmação diagnóstica de pacientes com suspeita de oftalmopatia por doença de Graves, ou do fato de o acometimento pela oftalmopatia de Graves ter sido provavelmente o critério mais utilizado para o diagnóstico de doença de Graves.

Além disso, apesar de a literatura apontar uma frequência aumentada de aparecimento e progressão da oftalmopatia influenciada pelo tabagismo, no estudo não

foi reproduzida a relação entre a prática do tabagismo e a exoftalmia, demonstrando-se uma associação casual entre as duas variáveis. Com a análise da amostra de 29 pacientes que tinham informações sobre as variáveis preditora (tabagismo) e de desfecho (exoftalmia), pelo teste exato de Fischer, a um nível de significância de 0,05 ou 5%, obteve-se um valor do $p=0,224$ (22,4%), portanto, sem significância estatística. O coeficiente de correlação de Pearson encontrado foi de $-0,328$, evidenciando uma correlação fraca-negativa entre os dados comparados. Possivelmente, este resultado foi decorrente da falta de registro de informações nos prontuários, inclusive de dados relevantes para a patologia em questão, a exemplo da possível prática do tabagismo por parte do paciente.

Os resultados corroboram com a necessidade de informação aos profissionais de saúde e aos pacientes de que já é estabelecido na literatura que o aparecimento e progressão da oftalmopatia são influenciados por vários fatores que são potencialmente modificáveis, como o tabagismo. Deseja-se, com isso, proporcionar melhor cobertura e adesão ao tratamento da doença de Graves, buscando-se garantir prevenção das complicações mais frequentes, através da prescrição de terapêutica adequada conforme o seguimento do paciente.

Os autores sugerem, portanto, a elaboração de protocolos próprios, à luz das evidências científicas, para o correto seguimento de pacientes suspeitos de acometimento por doença de Graves, aspirando-se a melhorias na sua qualidade de vida e a uma diminuição dos custos que estes demandam para a saúde pública, sem evadir a realidade de cada instituição. Estes protocolos devem, então, conter o questionamento sobre o hábito do tabagismo e a conduta de sugerir-se ao paciente a interrupção deste hábito, devido à sua reconhecida associação com o desenvolvimento e progressão da proptose, o que pode ser realizado, por exemplo, com o encaminhamento ao projeto “Tratamento do tabagismo: enfoque multidisciplinar”, desenvolvido no próprio estabelecimento de saúde, que objetiva auxiliar os pacientes no processo de cessação desta prática.

CONCLUSÕES

O estudo demonstrou uma prevalência de tabagistas de 18,4% e de exoftalmia de 88,5% nos pacientes diagnosticados com doença de Graves, e não foi reproduzida a

relação entre a prática do tabagismo e a exoftalmia, demonstrando-se uma associação casual entre as duas variáveis, sem significância estatística.

O percentual significativo de prontuários em que não foram encontrados dados relacionados ao tabagismo pode apontar para o desconhecimento ainda vigente com relação à prática do tabagismo e o aparecimento e/ou desenvolvimento da exoftalmia nesses pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bindu Nayak, Hodak SP. Hyperthyroidism. *Endocrinol Metabolism Clin North Am* [Internet]. 2007;36:617–56. Available from: <http://www.ihsmmeded.org/documents/InternalMedicine/Hyperthyroidism.pdf>
2. Brent GA. Graves' Disease. *N Engl J Med* [Internet]. 2008;358:2594–605. Available from: <http://blog.utp.edu.co/internaumana/files/2010/10/Graves'-Disease.pdf>
3. Weetman AP. Graves' Disease. *N Engl J Med* [Internet]. 2000;343:1236–48. Available from: http://isites.harvard.edu/fs/docs/icb.topic442065.files/Endocrine_Readings/raves_Disease.pdf
4. Lima WTA, Perches M, Valera FCP, Ricardo Demarco C. Descompressão endoscópica orbitária na oftalmopatia de Graves. *Revista Brasileira de otorrinolaringologia*. 2006;72(2):283–7.
5. Vilar L. *Endocrinologia Clínica*. Quarta. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2009.
6. Maciel RMB. O Laboratório no Diagnóstico e Seguimento de Doenças Auto-Imunes e Neoplásicas de Tiróide. *Arq Bras Endocrinol Metabol* [Internet]. 2002 Feb;46(1):65–71. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302002000100009&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt
7. Junior MCC. Current trends in orbital decompression. *Ophthalmology*. 1985;92:21–33.
8. NAFFZIGER HC. Progressive Exophthalmos Following Thyroidectomy: Its Pathology and Treatment. *Ann Surg*. 1931;94:582–6.
9. Sergott RC, Glaser JS. Graves' ophthalmopathy. A clinical and immunologic review. *Surv Ophthalmol*. 1981;26(1):1–21.
10. Weetman AP. Thyroid-associated eye disease: Pathophysiology. *The Lancet*. 1991 Jul;(figura 1):25–8.
11. Bartalena L, Tanda ML. Graves' Ophthalmopathy. *N Engl J Med* [Internet]. 2006;360:994–1001. Available from: http://enotes.tripod.com/Graves_ophthalmopathy2006.pdf
12. Bartalena L, Marcocci C, Pinchera A. Graves' ophthalmopathy: a preventable disease? *Eur J Endocrinol* [Internet]. 2002 Apr;146(4):457–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11916611>
13. Kim JM, LaBree L, Levin L, Feldon SE. The relation of Graves' ophthalmopathy to circulating thyroid hormone status. *Br J Ophthalmol* [Internet]. 2004 Jan;88(1):72–4. Available from:

- <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1771965&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
14. Mark F. Prummel M, Wilmar M. Wiersinga, MD P, Maarten Ph. Mounts M, Leo Koornneef, MD P, Arie Berghout M, Ruth van der Gaag P. Effect of abnormal thyroid function on the severity of Graves' ophthalmopathy. *Arcchives Intern Med.* 1990;150:1098–101.
 15. Mark F. Prummel, MD P, Wilmar M. Wiersinga, MD P. Smoking and risk of Graves' disease. *J Am Med Assoc.* 1993;269:479–82.
 16. Tallstedt L, Landell G, Torring O, Wallin G, Ljunggren J-G. Occurrence of ophthalmopathy after treatment for Graves' hyperthyroidism. *N Engl J Med.* 1992;326:1733–8.
 17. Wiersinga WM. Management of Graves' ophthalmopathy. *Nat Rev Endocrinol.* 2007;3:396–404.
 18. METELLO JLMGREVR. Oftalmopatia associada à tiroide. *Acta Méd Port [Internet].* 2004 [cited 2014 Jul 5];329–34. Available from: <http://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/1091>
 19. Marta A, Neves C, Carvalho D, Medina JL. Abordagem da orbitopatia associada à tiróide. *Acta Med Port [Internet].* 2011 [cited 2014 Jul 5];1041–50. Available from: <http://actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/1410>
 20. Neves C, Alves M, Delgadot JL, Medina JL. Doença de Graves. *Arq Med [Internet].* 2008 [cited 2014 Jul 5];(10):137–46. Available from: http://www.scielo.oces.mctes.pt/scielo.php?pid=S0871-34132008000300007&script=sci_arttext

Recebido: outubro / 2014

Aceito: dezembro / 2014.