

ARTIGO ORIGINAL

Prevalência de prolapso de valva mitral e doença tireoidiana em pacientes com artrite reumatóide de um hospital universitário.***Mitral valve prolapse and thyroid diseases in patients with rheuma-toid arthritis in a university hospital.***Grace Arriello de Castro¹, Hugo Manuel Paz Morales¹, Camile Fiorese Cruzeta¹,
Ana Paula Liberatti¹, Roger Shiomi¹, Thelma Larocca Skare²**Resumo**

A correlação entre doença auto-imune tireoidiana e artrite reumatóide tem sido demonstrada de longa data. A incidência de prolapso de valva mitral é maior em populações com doença tireoidiana. Acredita-se haver algum componente auto-imune relacionado ao prolapso de valva mitral. Nesse estudo foram avaliados 203 prontuários de pacientes com Artrite reumatóide com ecocardiograma com o objetivo de estabelecer a prevalência de prolapso de valva mitral e doença tireoidiana nessa população. Desses 19 (9,3%) eram homens e 184 (90,6%) eram mulheres. A idade média foi de 53,50±13.67 anos e o tempo médio de doença de 102±105.8 meses. O prolapso de valva mitral foi visto em 18 (8,86%) pacientes. A avaliação da função tireoidiana foi realizada em 186 indivíduos e desses 3 (1,6%) tinham hipertireoidismo, 28 (15,05%) hipotireoidismo e 155 (83,33%) eram eutireoideos. Pacientes com prolapso de válvula mitral não diferenciaram dos sem prolapso quanto à presença do látex (p=0,5), título do látex (p=0,51), presença de FAN (p=0,76), presença de hipotireoidismo (p=0,47), sexo (p=1,0) e idade de aparecimento da doença (p=0,1). Pacientes com prolapso de válvula mitral tinham artrite reumatóide de maior duração (p=0,0021). Conclusão: Os pacientes de artrite reumatóide com prolapso de valva mitral não se diferenciam da população sem prolapso quanto a sexo, idade de início da artrite reumatóide, presença e título do fator reumatóide, presença de FAN e de hipotireoidismo.

Descritores:

- 1.Prolapso da valva mitral,
- 2.Artrite reumatóide,
- 3.Doenças da tireóide,
- 4.Doenças auto- imunes.

Abstract

There is a well established correlation between auto-immune thyroid diseases and rheuma-toid arthritis. The mitral valve prolapse incidence is higher among the patients with thyroid diseases and it's believed that there is an auto-immune component in its origins. The objective of this study was to explore the prevalence of mitral valve prolapse and thyroid disease in 203 patients with rheumatoid arthritis. The results showed that 19 (9, 3%) were men and 184 (90,6%) were women. The average age was 53, 50±13.67 years and the average time of disease was 102±105.8 months. The mitral valve prolapse prevalence was 8, 86% (18 patients). The thyroid function was studied in 186 patients. Among these, 3 (1, 6%) had hyperthyroidism, 28 (15, 05%) hypothyroidism and in 155 (83, 33%) the thyroid function were normal. There was no difference between individuals with mitral valve prolapse and without on rheumatoid factor presence (p=0,5), latex title (p=0,51), antinuclear antibody presence (p=0,76), hypothyroidism (p=0,47), gender (p=1,0) and age of rheumatoid arthritis onset (p=0,1). Patients with mitral valve prolapse had longer disease duration (p=0,0021). Conclusion: The rheumatoid arthritis patients with mitral valve prolapse from this study have no significant differences from the population without mitral valve prolapse in gender, age of disease onset, presence and levels of rheumatoid factor, presence of antinuclear anti-bodies and hypothyroidism.

Key-word:

- 1.Mitral valve prolapse,
- 2.Rheumatoid arthritis,
- 3.Thyroid diseases,
- 4.Auto-immune diseases.

1. Residentes de Clínica Médica do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba.

2. Chefe do Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba.

Introdução

Estudos sobre a correlação entre doença auto-imune tireoidiana e artrite reumatóide (AR) têm sido realizados há mais de 40 anos. Também é sabido que a incidência de prolapso de valva mitral (PVM) é maior em populações com doença tireoidiana. Essas 3 afecções estão relacionadas a influências claramente genéticas. No entanto, somente a AR e a doença tireoidiana auto-imune têm características comprovadamente auto-imunes⁽¹⁾. Especula-se haver algum componente auto-imune relacionado ao PVM, porém este ainda não foi detectado⁽³⁾.

A AR é uma doença inflamatória com maior prevalência entre gêmeos monozigóticos, fato este relacionado a uma maior susceptibilidade da doença em portadores de HLA DR4 e DR1⁽²⁾. Ainda não se sabe o que desencadeia o início da doença, mas vários fatores infecciosos, protéticos e imunológicos parecem estar relacionados⁽²⁾. Um excesso de outras doenças auto-imunes tem sido observado nesses pacientes; não se sabe se por um terreno genético comum ou por exposição a um agente predisponente único. Uma das co-morbidades auto-imunes mais frequentes nos portadores de AR é a doença tireoidiana, que acomete 15-20% desses pacientes⁽¹⁾.

A doença auto-imune tireoidiana tem como protótipos a Doença de Graves e a Tireoidite de Hashimoto que estão relacionadas a HLA DR3 (o mais importante na maioria das populações inclusive na brasileira), B8, B35, BW46, DR B3, DQ A1, DR5, DQ W7⁽³⁾. Seus principais auto-anticorpos são anti-tireoglobulina e anti-tireoperoxidase (ou anti-microsomal). Curiosamente tem sido observada, nessa população, uma maior prevalência de PVM, também chamada síndrome de Barlow⁽³⁾.

O PVM resulta de uma proliferação mixomatosa com aumento de mucopolissacarídeos, diminuição do colágeno tipo 3, acúmulo de proteoglicanos e aumento da espessura da valva com o seu abaulamento para dentro do átrio esquerdo. A forma mais comum de acometimento é o prolapso do folheto anterior da valva mitral. Essa condição pode causar insuficiência mitral grave embora tal complicação seja pouco freqüente⁽⁶⁾.

A literatura ainda não conseguiu estabelecer se a condição de maior prevalência de PVM na população com doença tireoidiana decorre das alterações hormonais relacionadas ou se há algum agente imunológico compondo uma síndrome auto-imune. Dada a possibilidade de associação dessas três entidades clínicas, este estudo foi realizado com a finalidade de estabelecer, em nosso serviço, a prevalência de PVM e doença tireoidiana na população com AR.

Casuística e Método

Foram analisados 307 prontuários de pacientes com diagnóstico de AR segundo os critérios do American College of Rheumatology -1987 (tabela 1), do ambulatório de Reumatologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba quanto ao sexo, idade, tempo de doença, presença e valor do fator reumatóide, presença de PVM, fator anti-núcleo (FAN), doença tireoidiana e presença dos anticorpos anti-tireoidianos nos pacientes com doença tireoidiana. Tabela 1.

Cento e quatro pacientes foram excluídos, devido à ausência de ecocardiograma o que impedia a análise do PVM. Restaram 203 indivíduos, que se constituiu na amostra estudada.

Os dados obtidos foram estudados por tabelas de frequência e contingência sendo realizados os testes de Qui-quadrado e de Fisher para estudo de associações de variáveis nominais e de Mann Whitney para as numéricas, com auxílio do software Graph Pad Prism® versão 4.0. O nível de significância adotado foi de 5%.

Resultados

Dos 203 pacientes com AR, 19 (9,3%) eram homens e 184 (90,6%) eram mulheres. A idade da amostra variou entre 16 e 91 anos ao diagnóstico (média de 53,50±13.67 anos). O tempo de doença ficou entre 3 e 744 meses (média de 102±105.8 meses). Setenta pacientes (34,48%) eram negativos para fator reumatóide e 133 (65,51%) positivos. A pesquisa de FAN, realizada em 198 pacientes foi positivo em 45 (22,7%) e negativo em 153 (77,27%). O PVM foi visto em 18 (8,86%) pacientes. A avaliação da função tireoidiana foi realizada em 186 pessoas e dessas 3 (1,6%) tinham hipertireoidismo, 28 (15,05%) hipotireoidismo e 155 (83,33%) eram eutireóideas. Dos pacientes com disfunção de tireóide, 46% apresentaram anticorpos antiperoxidase positivo e 57,14% anti-tireoglobulina positivo.

O estudo da população de AR com PVM em comparação com aquela em que essa afecção estava ausente, mostrou os dados resumidos na tabela 2.

Discussão

A AR é uma doença crônica, multissistêmica, que se caracteriza pela presença de sinovite preferencialmente periférica, com potencial deformante, que acomete cerca de 1% da população geral. Acredita-se que o mecanismo de mimetismo molecular a um agente patógeno ainda desconhecido seja o responsável pelo início da inflamação⁽²⁾. Já se conhece o fator genético mais importante desse proces-

so que se chama epítipo comum ou receptáculo reumatóide, o qual se encontra na terceira porção hipervariável da cadeia beta dos HLA envolvidos (DR4 e DR1)⁽²⁾.

A resposta inflamatória da AR é mediada pelos linfócitos T CD4+ com predominância da atividade Th-1, células produtoras de citocinas que predominam em reações de hipersensibilidade retardada como interleucina 2, interleucina 12, interferon-gama e Fator de necrose tumoral⁽²⁾. Essas citocinas estão relacionadas à ativação dos macrófagos, o que cronicamente leva à fibrose tecidual⁽⁸⁾. Segundo a literatura há uma prevalência de 15-20% de doença tireoidiana auto-imune na AR. Na população deste presente estudo confirmou-se essa associação em 31 pacientes (15%) - incluindo pacientes com hiper e hipotireoidismo.

Em um estudo de 2006 que avaliou 123 pacientes com AR, 99 (80,4%) tinham função tireoidiana normal, 21 (17,07%) hipotireoidismo e 3 (2,43%) hipertireoidismo. Walker & cols ao estudarem as razões dessa associação observaram que o gene para o HLA DR4 não influía na mesma⁽¹⁴⁾. Silman & cols analisaram 58 famílias de pacientes com AR num total de 504 pessoas e concluíram haver maior incidência de auto-imunidade tireoidiana nos pacientes com AR e seus familiares porém sem associação com HLA A1, B8 e DR1⁽¹⁾. Linos & cols não conseguiram encontrar maior prevalência de Tireoidite de Hashimoto nos pacientes com AR. Um estudo com 123 pacientes com AR precoce e 349 controles demonstrou que a frequência do alelo G no gene CTLA4 foi significativamente maior em pacientes com AR e endocrinopatias auto-imunes, mas não demonstrou diferença estatística nos pacientes com AR sem endocrinopatias auto-imunes, logo não conseguiu estabelecer se esse polimorfismo genético é causa dessas endocrinopatias⁽⁹⁾.

A doença tireoidiana auto-imune está atrelada a produção de anticorpos anti-tireoglobulina, anti-tireoperoxidase e anti-receptor do TSH. Os dois primeiros são considerados responsáveis pela destruição da célula tireoidiana. Dentre os fatores genéticos associados à destruição imune da glândula tireóide, alguns estudos confirmam que polimorfismos no gene CTLA-4, conferem suscetibilidade para a produção de anticorpos anti-tireoideanos e para a gravidade da doença⁽⁹⁾. Outros genes que podem influir no aparecimento de auto-anticorpos tireoideanos são o cromossomo X nas mulheres e o gene da interleucina⁽⁴⁾. Todavia, todos esses fatores medeiam um processo onde a ação linfocitária predominante é a CD4+ tipo Th-2. As citocinas produzidas por essa ação agindo sobre o linfócito B é o que desencadeia a formação dos auto-anticorpos tireoidianos já citados.

O PVM aparece em 3-10% da população geral com maior predomínio no sexo feminino. Há uma predisposição genética para seu desenvolvimento. A alteração responsável pelo desenvolvimento de PVM foi visto por Szombathy e cols avaliando pacientes brancos com essa afecção. Esses autores encontraram associação com o polimorfismo (A-C1166) do gene do receptor de angiotensina tipo II⁽¹⁵⁾. Complicações do PVM são pouco frequentes e incluem arritmias, morte súbita, endocardite e cirurgias de válvula mitral por severa regurgitação mitral. Cerca de 20% dos pacientes com PVM irão desenvolver insuficiência mitral⁽⁶⁾.

Vários estudos buscam estabelecer uma associação entre PVM e doença tireoidiana. Um deles, do início da década de 80, verificou a presença de PVM em indivíduos hipertireoideos com o objetivo de estabelecer se a alteração hormonal determinava a presença de PVM dividindo os indivíduos em hipertireoideos no momento do estudo ou eutireoideos. Concluiu não haver diferença na prevalência de PVM entre os grupos. Nesse mesmo estudo não houve correlação entre PVM e hipotireoidismo. Já Kahali encontrou uma prevalência de 36% de PVM nos pacientes com tireoidite crônica. Evangelopoulou & cols encontraram 23% de prevalência de PVM em Tireoidite de Hashimoto e 28% na Doença de Graves. Esses autores constataram que os níveis de fator reumatóide eram mais elevados nos pacientes com PVM⁽¹⁰⁾ independentemente do fato de eles terem, ou não, AR. Como pode ser visto existem muitas observações contraditórias. A literatura citada sobre esse assunto encontra-se resumida na tabela 3.

Na população presentemente estudada encontrou-se uma prevalência de 9% de PVM, valor compatível com dados da população geral (3 a 10%)⁽³⁾. Somente 1 dos pacientes apresentava a sobreposição de doença tireoidiana, AR e PVM.

Conclui-se que os pacientes portadores de AR com PVM não se diferenciam da população sem PVM quanto a sexo, idade de início da AR, presença e título do fator reumatóide, presença de FAN e de hipotireoidismo. Todavia o PVM foi encontrado naqueles com doença de maior duração. Uma possível explicação ao fato de o PVM estar relacionado a doença tireoidiana auto-imune, é a de que essa correlação estaria potencialmente ligada a ação dos linfócitos CD4 Th2, ação já sabida no hipotireoidismo. Logo a sua não associação com AR, vista nesse estudo, possa ser explicada pelo fato de a mesma, embora sendo uma doença auto-imune, seja mediada por citocinas linfocitárias Th1. Maiores estudos são necessários para comprovar essa hipótese.

Referências

1. Silman AJ, Ollier WER, Bubel MR. Autoimmune Thyroid Disease And Thyroid Autoantibodies In Rheumatoid Arthritis Patients And Their Families. *British Journal of Rheumatology* 1989; 28:18-21
2. Skare, T. *Reumatologia: Princípios e Prática*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1999.
3. da Graça, MP. Estudo da Prevalência de disfunção e autoimunidade tireoideana em pacientes com prolapso valvar mitral (tese). Rio de Janeiro: UFRJ, 2005.
4. Machado FM, Furlan MP, Rosa RG & Cols. Estudo da prevalência de disfunção tireoideana e sua influência no perfil clínico e sorológico da Artrite Reumatóide. *ACM arq. cata-rin. med*; 2006, 35(4):70-73
5. Perretto S, Silva MB, Skare TL & Cols. Correlação entre prolapso de válvula mitral e disfunção tireoideana na população lúpica. *Rev. Soc. Bras. Clin. Med*; 2004; 2(6):165-167.
6. Sao Thiago LC, Gonçalves R, Lins S. O prolapso de válvula mitral e suas complicações: revisão de literatura. *ACM arq. catarin. med* 1991; 20(1):53-6
7. Brito AM, Militão MF, Oliveira Jr WA. HLA e doenças cardíacas. *RBM cardiol* 1985; 4(1):21-30.
8. Calich V, Vaz C. *Imunologia*. Rio de Janeiro: Revinter; 2001.
9. Vaidya B, Pearce SHS, Charlton S et al. An Association between the CTLA4 exon 1 Polimorphism and early rheumatoid arthritis with autoimmune endocrinopathies *Rheuma-tology* 2002; 41: 180-183.
10. Evangelopoulou ME, Alevizaki M, Toumanidis S & Cols Mitral valve prolapse in autoimmune thyroid disease: an index of systemic autoimmunity? *Thyroid*. 1999;9(10):973-7.
11. Arnett C, Edworthy SM, Bloch DA & cols. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. In *Arthritis and Rheumat-ism* 1988; 31(3):315-24.
12. Grennan DM, Dyer PA, Clague R & cols. Family studies in RA- the importance of HLA-DR4 and of genes for autoimmune thyroid disease. *J Rheumatol*. 1983 Aug;10(4):584-9.
13. Marks AD, Channick BJ, Adlin EV & Cols. Chronic thyroiditis and Mitral Valve Pro-lapse. *Ann Intern Med*. 1985;102(4):479-83.
14. Walker DJ, Griffiths M, Griffiths ID. Occurrence of autoimmune diseases and autoantibodies in multi-case rheumatoid arthritis families. *Ann Rheum Dis*. 1986; 45(4): 323-326.
15. Szombathy T, Jánoskúti L, Szalai C & Cols. Angiotensin II type 1 receptor gene poly-morphism and mitral valve prolapse syndrome. *Am Heart J*. 2000 Jan;139(1 Pt 1):101-5.
16. Chou HT, Chen YT, WU Jer-Yuam TS & Cols. Association between urokinase-plasminogen activator gene T4065C polymorphism and risk of mitral valve prolapse . *In-ternational journal of cardiology* 2004; 96(2): 165-170
17. Innocencio RM, Romaldini JH, Ward LS. Thyroid autoantibodies in autoimmune dis-eases. *Medicina (B Aires)*. 2004;64(3):227-30

Apêndice

TABELA 1- CRITÉRIOS CLASSIFICATÓRIOS PARA DIAGNÓSTICO DA ARTRITE REUMATÓIDE DO AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY (11)

| |
|---|
| 1- Artrite de 3 ou mais articulações (vistas pelo médico e com envolvimento simultâneo) > 6 semanas |
| 2- Artrite de mãos (punho e/ou metacarpofalangeanas) > 6 semanas |
| 3- Artrite simétrica > 6 semanas |
| 4- Rigidez matinal > 6 semanas |
| 5- Presença do Fator reumatóide |
| 6- Nódulos reumatóides |
| 7- Alterações radiológicas sugestivas de AR |

TABELA 2: Comparação entre dados sorológicos e demográficos de população de artrite reumatóide com PVM e sem PVM

| | Com PVM (18) | Sem PVM (185) | Teste | p |
|---|-----------------|------------------|--------------|-----------|
| Idade média ao diagnóstico da AR em anos | 46,07±16,07 | 54,10±13,32 | Mann Whitney | 0,10 |
| Tempo médio de duração da doença em meses | 107,7±107,9 | 46,1±59,4 | Mann Whitney | 0,0021(*) |
| Sexo (Feminino: masculino) | 17:1 | 167:18 | Fisher | 1,0 |
| Presença de látex positivo (n=203) | 13 (72,2%) | 119 (64,32%) | Qui-quadrado | 0,50 |
| Título médio do látex em UI/ml | 316,1± 262,0 | 813,6 ± 313,1 | Mann Whitney | 0,51 |
| Presença de FAN positivo (n=198) | 3 (16,6%) | 43 (23,75%) | Fisher | 0,76 |
| Presença de hipotireoidismo (n=186) | 1 (5,5%) | 27 (15,78%) | Fisher | 0,47 |

PVM= prolapso de válvula mitral
AR= artrite reumatóide
(*) significância estatística

TABELA 3: CITAÇÕES DA LITERATURA SOBRE A ASSOCIAÇÃO ENTRE PROLAPSO DE VALVA MITRAL, DOENÇA TIREOIDIANA E ARTRITE REUMATÓIDE

| Ano- autor (REF) | Variáveis de interesse | Casuística | Resultados |
|---|--|--|--|
| 1981- Channick, Adlin, Marks & Cols (3) | Hipertireoidismo + PVM | 40 pacientes com hipertireoidismo. Desse 9 em hipertireoidismo no momento e 31 em eutireoidismo. | Desse pacientes 17 (43%) tinham PVM enquanto 18% dos controles apresentavam essa Patologia. A prevalência de prolapso não diferiu entre aqueles que eram ou foram hipertireoides |
| 1983- Grennan, Dyer, Clague & Cols (12) | HLA DR4 e genes de autoimunidade tireoidiana na suscetibilidade para AR | 13 famílias de pacientes com AR | Concluiu haver suscetibilidade para AR nos familiares com autoanticorpos tireoidianos e HLA DR4 |
| 1985- Marks, Channick, Adlin & Cols. (13) | Autoimunidade tireoidiana e prevalência de PVM | 75 pacientes com tireoidite linfocítica crônica e 50 controles | PVM foi mais prevalente na população com tireoidite linfocítica crônica (41% X 8%). Nenhuma correlação foi encontrada entre PVM e presença de hipotireoidismo, anticorpos antitireoidianos ou duração da tireoidite |
| 1986- Walker, Griffith, Griffiths (14) | Doença tireoidiana e AR | 237 indivíduos de 17 famílias com 1 ou mais parentes com AR | Hipertireoidismo foi mais prevalente nas famílias estudadas em comparação com controle, mas se os casos de AR forem excluídos a significância é perdida. Autoanticorpos tireoidianos foram mais comuns na população caso. Nenhuma diferença entre presença de autoanticorpos tireoidianos e HLA DR4 foi encontrada |
| 1989- Silman, Ollier, Bubel (1) | Doença tireoidiana + AR | 58 famílias de pacientes com AR num total de 504 pessoas | Maior incidência de autoimunidade tireoidiana nos pacientes com AR e seus familiares porém sem associação com HLA A1, B8 e DR1 |
| 1999- Evangelopoulou, Alevizaki, Toumanidis & Cols (10) | PVM + doença tireoidiana auto imune entre outros anticorpos | 29 pacientes com Graves, 35 com Hashimoto, 20 com bócio não auto imune e 30 indivíduos controle | Pacientes com AR e PVM tinham níveis de FR elevados. Verificou-se maior prevalência de anticorpo antifosfolípido nos pacientes com tireoidite de Hashimoto |
| 2000- Szombathy, Jánoskúti, Szalai & Cols (15) | PVM + polimorfismo gene angiotensina II | 76 indivíduos com PVM | O estudo indicou que o polimorfismo A-C(1166) do gene de receptor tipo da angiotensina II está associado a PVM na população branca |
| 2002- Vaidya, Pearce, Charlton & Cols. (9) | Polimorfismo do Gene CTLA 4 com AR precoce | 123 pacientes com AR precoce e 349 controles | O polimorfismo do gene CTLA4 está relacionado às endocrinopatias auto imunes, mas sua frequência não foi diferente da população controle no doente de AR sem endocrinopatia |
| 2004- Chou, Chen, WU Jer-Yuarn & Cols (16) | PVM + polimorfismo genético | 100 pacientes com PVM e 106 controles | Polimorfismo do gene PLAU T4065C confere maior risco de PVM em chineses |
| 2004- Perretto, Silva, Skare & Cols. (5) | PVM + doença tireoidiana + LES | 52 pacientes com LES analisados para função tireoidiana (T3, T4 e TSH) e para PVM | PVM está relacionado a presença de doença de tireóide e não ao LES diretamente |
| 2004- Innocencio, Romaldini, Ward (17) | Prevalência de anticorpos tireoidianos na AR, esclerodermia, síndrome de anticorpo antifosfolípido (SAF) | 25 pacientes com esclerodermia, 25 com AR, 13 com SAF e 113 controles. | Maior prevalência de doença tireoidiana subclínica em pacientes com AR e com Esclerodermia porém não verificou associação com SAF |
| 2005- da Graça | Doença e autoimunidade tireoidiana + PVM | 40 pacientes com PVM e 30 controles | Hipertireoidismo subclínico e presença de anticorpo Anti peroxidase foram mais prevalentes no grupo com PVM. Amostragem muito limitada para outras afirmações. |
| 2006- Machado, Furlan, Rosa & Cols (4). | Doença tireoidiana e a influência no perfil sorológico e clínico da AR | 123 pacientes com AR | O aparecimento da disfunção tireoidiana não influenciou em nenhuma das características clínicas ou sorológicas da AR como idade, sexo, tempo de diagnóstico, FR, FAN, Sjögren, nódulos e função tireoidiana |

Endereço para correspondência:
Rua Francisco Rocha, 1629. Apto 703.
Curitiba-PR.
CEP 80730-390.