UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

LARISSE VIEIRA MENDES ARARUNA

INTERAÇÃO ENTRE O *STATUS* HORMONAL TIREOIDIANO E A HIPERTENSÃO PULMONAR NA DOENÇA DE GRAVES: RELEVÂNCIA DA AVALIAÇÃO EM PACIENTES EM TIREOTOXICOSE E EM EUTIREOIDISMO.

INTERPLAY BETWEEN THYROID HORMONE STATUS AND PULMONARY HYPERTENSION IN GRAVES' DISEASE: RELEVANCE OF THE ASSESSMENT IN THYROTOXIC AND EUTHYROID PATIENTS.

CAMPINAS
2022

LARISSE VIEIRA MENDES ARARUNA

INTERAÇÃO ENTRE O *STATUS* HORMONAL TIREOIDIANO E A HIPERTENSÃO PULMONAR NA DOENÇA DE GRAVES: RELEVÂNCIA DA AVALIAÇÃO EM PACIENTES EM TIREOTOXICOSE E EM EUTIREOIDISMO.

INTERPLAY BETWEEN THYROID HORMONE STATUS AND PULMONARY HYPERTENSION IN GRAVES' DISEASE: RELEVANCE OF THE ASSESSMENT IN THYROTOXIC AND EUTHYROID PATIENTS.

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de Mestra em Ciências na área de Clínica Médica.

ORIENTADOR: PROFA. DRA. DENISE ENGELBRECHT ZANTUT-WITTMANN

ESTE TRABALHO CORRESPONDE À VERSÃO
FINAL DA DISSERTAÇÃO DEFENDIDA PELA
ALUNA LARISSE VIEIRA MENDES ARARUNA E ORIENTADA PELA
PROFA. DRA. DENISE ENGELBRECHT ZANTUT-WITTMANN.

CAMPINAS
2022

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Ana Paula de Morais e Oliveira - CRB 8/8985

Araruna, Larisse Vieira Mendes, 1987-

Ar14i Interação entre o status hormonal tireoidiano e a hipertensão pulmonar na doença de Graves : relevância da avaliação em pacientes em tireotoxicose e em eutireoidismo. / Larisse Vieira Mendes Araruna. – Campinas, SP : [s.n.], 2022.

Orientador: Denise Engelbrecht Zantut-Wittmann.
Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Doença de Graves. 2. Hipertensão pulmonar. 3. Hipertireoidismo. I. Zantut-Wittmann, Denise Engelbrecht, 1959-. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Interplay between thyroid hormone status and pulmonary hypertension in Graves' disease : relevance of the assessment in thyrotoxic and euthyroid patients.
Palavras-chave em inglês:
Graves disease
Hypertension, pulmonary
Hyperthyroidism
Área de concentração: Clínica Médica
Titulação: Mestra em Ciências
Banca examinadora:
Denise Engelbrecht Zantut-Wittmann [Orientador]
Otávio Rizzi Coelho
Adriano Namo Cury
Data de defesa: 02-08-2022
Programa de Pós-Graduação: Clínica Médica

Identificação e informações acadêmicas do(a) aluno(a)
- ORCID do autor: https://orcid.org/0000-0001-6887-6509
- Currículo Lattes do autor: http://lattes.cnpq.br/4040462917333866

COMISSÃO EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO/DOUTORADO

LARISSE VIEIRA MENDES ARARUNA

ORIENTADOR: DENISE ENGELBRECHT ZANTUT-WITTMANN

MEMBROS TITULARES:

1. PROFA. DRA. DENISE ENGELBRECHT ZANTUT-WITTMANN

2. PROF. DR. OTÁVIO RIZZI COELHO

3. PROF. DR. ADRIANO NAMO CURY

Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.
A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros encontra-se no SIGA/Sistema de Fluxo de Dissertação/Tese e na Secretaria do Programa da FCM.

Data de Defesa: 02/08/2022

À minha mãe, pelo incentivo exaustivo ao saber e ao crescer para além de quaisquer intempéries.

Agradecimentos

À Profa. Dra. Denise Engelbrecht Zantut Wittmann, pela paciência, excelência, entrega e cuidado extremos na condução da minha orientação.

À Prof. Dra. Daniela Camargo de Oliveira e Prof. Dra. Mônica Corso Pereira, pela contribuição inestimável na execução desse projeto.

Ao Prof. Dr. Marcos Antônio Tambascia, ao Prof. Dr. Prof. Dr. Arnaldo Moura Neto e aos demais professores da Disciplina de Endocrinologia da Unicamp, por todo apoio durante esses anos.

Aos residentes, aos alunos e aos funcionários do ambulatório de Endocrinologia da Unicamp, pelo convívio diário tão harmonioso.

A todos os pacientes e voluntários, que consentiram em colaborar com este trabalho.

Aos meus pais, Ernestina e Luiz, pelo incentivo perene e ensinamentos preciosos que levarei para toda vida.

Aos meus irmãos, Arley e Edley, pela irmandade reconfortante.

Ao meu marido Márcio, pelo amor, leveza e parceria incondicionais.

RESUMO

A doença de Graves (DG) é a causa mais comum de hipertireoidismo e pode causar alterações cardíacas, como hipertensão pulmonar.

Métodos: Trata-se de um estudo prospectivo no qual foram obtidos dados demográficos, clínicos, laboratoriais e características do DG, além de investigar a função cardiorrespiratória, com foco na detecção de hipertensão pulmonar. Os pacientes foram separados nos grupos tireotoxicose e eutireoidismo. Foram incluídos 88 pacientes com DG de ambos os sexos, maiores de 18 anos. A avaliação cardiorrespiratória incluiu avaliação ecocardiográfica, questionário de sintomas específicos, espirometria e teste de caminhada de seis minutos.

Resultados: O grupo hipertireoideo incluiu 42 pacientes (47,73%) e o grupo eutireoideo 46 pacientes (52,27%); 78 eram mulheres (86,67%). A prevalência de hipertensão pulmonar entre os grupos hipertireoidismo (48,57%) e eutireoidismo (29,41%) não foi diferente. Níveis de tiroxina livre (FT4) (OR 1,266), maior volume do átrio esquerdo (OR 1,113) e diâmetro do ventrículo direito foram associados à hipertensão pulmonar. Correlação direta entre a T4L com a capacidade vital forçada (CVF) e o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1), assim como uma correlação inversa entre a saturação inicial de oxigênio (SpO2) com o tempo de diagnóstico e a queda da SpO2 com a relação entre a velocidade diastólica E do fluxo mitral e a velocidade diastólica do anel mitral (E/e') foram observadas no grupo eutireoideo. Uma correlação inversa entre os níveis de T4L com a distância percorrida em % do valor previsto e uma correlação direta entre a relação E/e' e a distância percorrida em % do valor previsto foram observadas no grupo hipertireoidiano.

Conclusão: Ressaltamos a importância da reavaliação cardiorrespiratória na DG, mesmo após controle a longo prazo do estado tireotóxico, uma vez que cerca de 30% desses pacientes permanecem com HP e necessitam submeter-se à abordagem específica.

Palavras-chaves: Doença de Graves; hipertensão pulmonar; hipertireoidismo.

ABSTRACT

Background: Graves' disease (GD) is the most common cause of hyperthyroidism and can cause cardiac changes, such as pulmonary hypertension.

Methods: This is a prospective study in which we obtained demographic, clinical, laboratory data and characteristics of the GD, in addition to investigating cardiorespiratory function, focusing on the detection of pulmonary hypertension. Patients were separated in thyrotoxicosis and in euthyroidism groups. Ninety patients with GD of both sexes, over 18 years of age, were included. The cardiorespiratory assessment included an echocardiographic evaluation, questionnaire of specific symptoms, spirometry and six-minute walk test.

Results: Hyperthyroid group included 42 patients (47.73%) and euthyroid group 46 patients (52.27%); 78 were women (86.67%). The prevalence of pulmonary hypertension between the hyperthyroidism (48.57%) and euthyroidism (29.41%) groups was not different. Free thyroxine levels (FT4) (OR 1.266), higher left atrium volume (OR 1.113) and right ventricle diameter were associated with pulmonary hypertension. A direct correlation between FT4 with forced vital capacity (FVC) and forced expiratory volume in the first second (FEV1), as also an inverse correlation between initial oxygen saturation (SpO2) with diagnostic time and drop SpO2 with the ratio between the diastolic velocity E of the mitral flow and the diastolic velocity of the mitral ring (E/e') were observed in the euthyroid group. An inverse correlation between FT4 levels with walked distance as % of predicted value, and a direct correlation between E/e' ratio and walked distance as % of predicted value were observed in the hyperthyroid group.

Conclusion: We emphasize the importance of cardiorespiratory reassessment in GD, even after a long-term control of the thyrotoxic state, as we demonstrate that about 30% of these patients remain with PH and are subject to specific treatment.

Keywords: Graves' disease; pulmonary hypertension; hyperthyroidism.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Análise Descritiva de características demográficas, status hormonal tireoidiano e parâmetros hematimétricos dos pacientes com Doença de Graves.....37

Tabela 2: Análise Descritiva de parâmetros ecocardiográficos dos pacientes com Doença de Graves 38

Tabela 3: Análise Descritiva de parâmetros da capacidade e função respiratória dos pacientes com Doença de Graves 39

Tabela 4: Análise comparativa entre os parâmetros utilizados na avaliação de características demográficas e laboratoriais dos pacientes com doença de Graves de acordo com o *status* hormonal tireoidiano 41

Tabela 5: Análise comparativa entre os parâmetros utilizados na avaliação de características demográficas e laboratoriais dos pacientes com doença de Graves de acordo com a presença de Hipertensão pulmonar 42

Tabela 6: Análise comparativa entre os parâmetros utilizados na avaliação ecocardiográfica dos pacientes com doença de Graves de acordo com o *status* hormonal tireoidiano 44

Tabela 7: Análise comparativa entre os parâmetros utilizados na avaliação respiratória dos pacientes com doença de Graves de acordo com o status hormonal tireoidiano 45

Tabeçla 8: Análise comparativa entre os parâmetros utilizados na avaliação ecocardiográfica dos pacientes com doença de Graves de acordo com a presença de Hipertensão pulmonar 46

Tabela 9: Análise comparativa entre os parâmetros utilizados na avaliação respiratória e hematimetria dos pacientes com doença de Graves de acordo com o a presença de Hipertensão pulmonar 47
Tabela 10: Fatores demográficos, laboratoriais, da avaliação cardiorrespiratória associados à hipertensão pulmonar 49
Tabela 11: Correlação entre status hormonal tireoidiano, características da doença e ecocardiográficas com avaliação respiratória 50

SUMÁRIO

Introdução 16

1. Doença de Graves 16
2. Hipertensão Pulmonar 21
3. Hipertensão Pulmonar e Doença de Graves 23

Justificativa 27

Objetivos 28

Hipótese 29

Métodos 30

1. Desenho do estudo 30
2. Seleção de pacientes 31
3. Avaliação cardiorrespiratória 31

3.1 Ecocardiograma transtorácico 31

3.2 Grau de dispneia 32

3.3 Espirometria 33

3.4 Teste de caminhada 6 minutos 34

4. Análise estatística 34

Resultados 36

1. Características clínicas, demográficas e laboratoriais de pacientes com Doença de Graves.....36

1.1 Características basais 36

1.2 Análise comparativa em relação ao *status* hormonal tireoidiano 39

1.3 Análise comparativa em relação à presença de hipertensão pulmonar 42

2. Características cardiorrespiratórias 43

2.1 Análise comparativa em relação ao *status* hormonal tireoidiano 43

2.2 Análise comparativa para a presença de hipertensão pulmonar 43

2.3 Análise de regressão logística 48

2.4 Correlação de Spearman 48

Discussão 51

Conclusão 56

Considerações finais 57

Referências 58

Anexos 67

Anexo 1. Protocolo de coleta de dados: Hipertensão Pulmonar em Doença de Graves 67

Anexo 2. Termo de consentimento livre e esclarecido para pesquisas em seres humanos 69

Anexo 3. Artigo publicado na Frontiers in Endocrinology da nossa casuística sobre a Interação entre o *Status* Hormonal Tireoidiano e a Hipertensão Pulmonar na Doença De Graves: Relevância da Avaliação em Pacientes em Tireotoxicose e em Eutireoidismo 71

Anexo 4. Parecer consubstanciado do CEP 79

Anexo 5. Liberação de reuso do artigo na dissertação 86

INTRODUÇÃO

Doença de Graves

O hipertireoidismo é uma doença tireoidiana caracterizada pela produção em excesso de hormônios tireoidianos. Sua prevalência é estimada de 0,2 a 1,3% em países com suficiência de iodo (1,2).

A doença de Graves (DG) é a causa mais comum de hipertireoidismo (80% dos casos) e representa o hipertireoidismo de causa autoimune. Tem prevalência incerta, mas estima-se que afete 3% das mulheres e 0,5% dos homens ao longo das suas vidas. É de 5 a 10 vezes mais comum em mulheres do que em homens, e seu pico de incidência ocorre entre 30 a 60 anos de idade, podendo se manifestar em qualquer faixa etária (3).

Embora seja um doença órgão-específica, a DG leva a manifestações sistêmicas relacionadas ao excesso de hormônios tireodianos e pode associar-se a outras doenças autoimunes endócrinas, como diabetes mellitus tipo 1, doença de Addison, ooforite autoimune, além de doenças não endócrinas, como lúpus eritematoso sistêmico, vitiligo, artrite reumatoide e anemia perniciosa (4-6).

Esse excesso de hormônios tireoidianos leva ao hipermetabolismo, que se relaciona com diversas complicações cardiovasculares e respiratórias potencialmente fatais, como taquiarritmias, insuficiência cardíaca, fenômenos tromboembólicos e, de forma não incomum, hipertensão pulmonar (HP), sendo de extrema importância que seu diagnóstico e tratamento sejam precoces (7-11).

O principal sítio antigênico na DG é o receptor do hormônio tireoestimulante TSH (TSHR). O hipertireoidismo se origina da produção de

anticorpos contra o TSHR (TRAb) pelos linfócitos B. Tais anticorpos se ligam ao TSHR e ativam complexos de sinalização das proteínas Gs α e Gq, o que, em última análise, resulta em crescimento da tireoide pela hipertrofia e hiperplasia das células foliculares, aumento de vascularização, produção e secreção de hormônios tireoidianos. Ao se ligarem ao receptor do TSH, os TRAb estimulam a síntese e a liberação dos hormônios tireoidianos (tri-iodotironina - T3 e tiroxina - T4), que, por sua vez, exercem retroalimentação negativa sobre a hipófise, mas não sobre os TRAb. Como consequência, teremos elevação do T3 e T4, associada à supressão do TSH (3,12).

A DG é poligênica e multifatorial e desenvolve-se como resultado da interação entre suscetibilidade genética e fatores ambientais e endógenos, que ocasiona a perda da tolerância imunológica aos autoantígenos da tireoide e, em particular, ao receptor de TSH (13).

Apesar da doença de Graves afetar predominantemente a glândula tireoide, as manifestações extratireoidianas, como orbitopatia (Oftalmopatia de Graves), dermopatia (mixedema pré-tibial), acropatia (unhas de Plummer) e prolapso das valvas cardíacas, ocorrem em torno de 90% dos casos de DG (4).

O excesso de hormônios circulantes ocasiona quadro clínico florido que inclui bócio difuso, oftalmopatia infiltrativa, dermopatia, labilidade emocional, insônia, perda de peso sem causa aparente, taquicardia, palpitações, dispneia, intolerância ao calor, sudorese excessiva com pele quente e úmida, tremores, fraqueza muscular e hiperdefecação (3, 7, 12, 14). Em casos mais extremos, os pacientes com DG podem desenvolver um quadro de hipertireoidismo mais grave chamado crise tireotóxica ou tempestade tireoidiana, que pode cursar com disfunção cardiovascular e falência cardíaca graves.

Classicamente, a avaliação laboratorial na DG mostra supressão dos níveis de TSH, associada à elevação das frações total e livre T4 e T3. Ocasionalmente, apenas o T3 pode estar elevado, em conjunto com à supressão do TSH, o que chamamos de T3-toxicose. Além disso, a dosagem elevada do TRAb é altamente específica para DG, estando presente em 90 a 100% dos casos (12,14,15,16).

As concentrações dos demais autoanticorpos tireoidianos na DG também podem estar elevadas. Observamos os anticorpos anti-tireoperoxidase detectáveis em até 90% dos casos e anti-tireoglobulina em até 50% dos casos (3,14,17). Na ultrassonografia de tireoide com doppler observamos a glândula hipoecogênica, difusamente aumentada de tamanho e hipervascularizada (7,18).

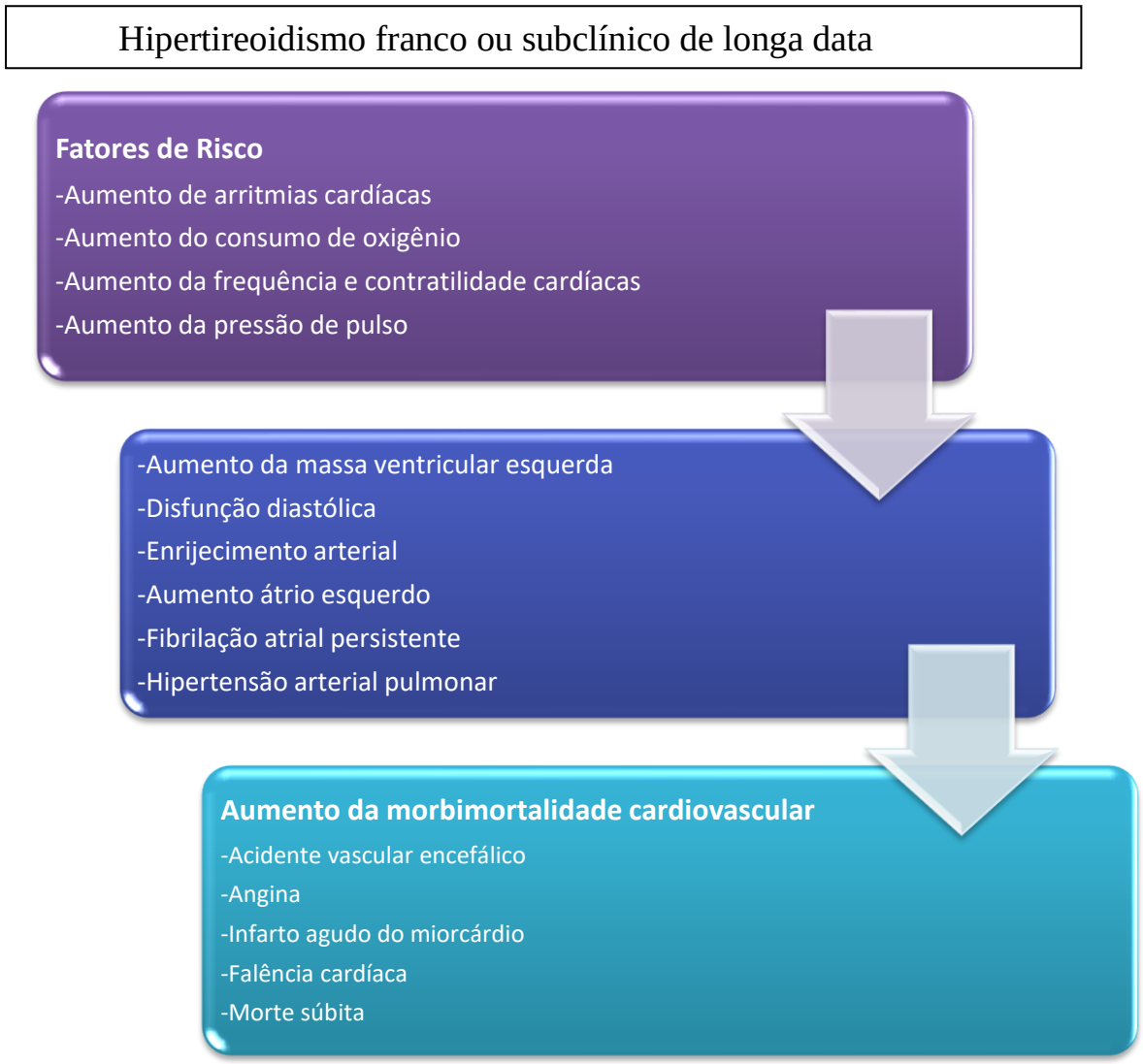
O tratamento da DG engloba três abordagens, que inclui uso de drogas antitireoidianas (DAT), também denominadas tionamidas, o iodo radioativo e a cirurgia. Na maior parte do mundo e no Brasil, as tionamidas (metimazol e propiltiouracil) representam, para a maioria dos endocrinologistas, a opção inicial de tratamento (3,7,16,19,20,21).

O metimazol é a primeira linha e o propiltiouracil a segunda linha de tratamento medicamentoso. Essas drogas exercem funções antitireoidianas inibindo a síntese dos hormônios tireodianos através da interferência na oxidação e ligação orgânica no iodeto à proteína tireoglobulina. Além disso, especificamente o propiltiouracil inibe a conversão periférica de T4 em T3 pela deiodiase tipo 1. Ademais, as tionamidas parecem agir no sistema imunológico, o que pode explicar a remissão da doença e a redução dos níveis de anticorpos anti-receptores deTSH após o uso dessas drogas (22).

Como vimos, o hipertireoidismo é um distúrbio endócrino com impacto cardiovascular relevante (23-25).

Os hormônios tireoidianos influenciam a dinâmica cardíaca de três maneiras: através de ações genômicas e não genômicas diretas nos cardiomiócitos e através dos efeitos de T3 e T4 na circulação periférica, que modularam a hemodinâmica cardiovascular, enchimento cardíaco e contratilidade (26,27).

Além do hipertireoidismo franco, o aumento da morbimortalidade cardiovascular também se associa ao hipertireoidismo subclínico (28, 29). Esses achados se dão pelo aumento do risco de fibrilação atrial, flutter atrial, taquicardia sinusal (1,30), eventos embólicos (31), eventos coronarianos (23,25) e insuficiência cardíaca (32) observados em pacientes com hipertireoidismo, especialmente em indivíduos idosos e naqueles com doença cardíaca (Esquema 1).



Esquema 1. Repercussões cardiovasculares do hipertireoidismo subclínico e franco não tratado de longa data. Adaptado Biondi B, Kahaly GJ: Cardiovascular involvement in patients with different causes of hyperthyroidism. Nat Rev Endocrinol 2010

O hipertireoidismo relaciona-se a diferentes riscos cardiovasculares. A idade do paciente, a presença de doenças associadas, o nível de descompensação e o tempo de hipertireoidismo interferem na determinação desse risco (21).

Apesar do prejuízo do excesso hormonal tireodiano no sistema respiratório, nos músculos esqueléticos e na função cardíaca com consequente

comprometimento da função cardiopulmonar, há evidência de que essas alterações possam ser reversíveis após a normalização da função tireodiana (23, 33).

Por outro lado, lesões cardíacas degenerativas foram relatadas em vários pacientes com hipertireoidismo. Nessas lesões, observou-se infiltrações miocárdicas linfocíticas, além de alterações gordurosas, depósitos de mucopolissacarídeos e necrose ou fibrose semelhantes a alterações histopatológicas descritas no tecido extraocular de pacientes com Oftalmopatia de Graves. Esses mucopolissacarídeos hidrofílicos podem se acumular também nas valvas cardíacas e causar o espessamento dos folhetos (10,34).

Em última análise, algumas alterações miocárdicas associadas à doença de Graves podem ser resultado de uma miocardite autoimune nem sempre irreversível, embora os mecanismos minuciosos dessa cardiomiopatia ainda precisem ser esclarecidos (35).

Hipertensão pulmonar

A hipertensão arterial pulmonar é caracterizada pelo aumento sustentado da pressão da artéria pulmonar, que leva à sobrecarga ventricular direita e, por fim, à insuficiência ventricular direita (10,36,37).

A hipertensão pulmonar (HP) é uma doença progressiva com alta taxa de mortalidade. A HP não é incomum, afetando cerca de 1% dos adultos na população geral. Uma coorte demostrou taxas de sobrevida livre de transplante cardiopulmonar em pacientes com HP em 1, 3 e 5 anos equivalentes a 86,7%, 65,6% e 53,0%, respectivamente (38, 39).

Várias são as causas da HP. Foi relatada em vários estudos observacionais (38, 40, 41, 42, 43) uma alta prevalência de HP em pacientes com hipertireoidismo (35%-65%), tornando a HP um importante determinante do prognóstico desses pacientes.

A HP é definida como pressão arterial pulmonar média superior a 20 mmHg (44,45), e o diagnóstico exige alto grau de suspeição, devido à baixa prevalência e sinais e sintomas inespecíficos. Pode associar-se a dispneia aos esforços, hepatomegalia, edema de membros inferiores, lipotimia e síncope (10,46).

A classificação da hipertensão pulmonar divide os pacientes em 5 grupos distintos, sendo eles: hipertensão arterial pulmonar (HAP), que pode ser idiopática, hereditária, induzida por drogas e associada a doenças do tecido conjuntivo (Grupo 1). Os demais grupos incluem hipertensão pulmonar causada por doenças do coração esquerdo (Grupo 2), hipertensão pulmonar causada por doença pulmonar e/ou hipoxemia (Grupo 3), hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (Grupo 4) e hipertensão pulmonar com mecanismos multifatoriais ou não esclarecidos (Grupo 5) (44). Não sabemos ao certo quais os mecanismos fisiopatológicos envolvidos na gênese da HP relacionada a doenças tireodianas, sendo, então, classificada no grupo 5 dessa divisão (12,40,42,43,44,47).

A classificação adequada dos pacientes é a base para a instituição terapêutica apropriada, particularmente considerando a evidência atual que sustenta o uso das medicações disponíveis principalmente na doença arterial pulmonar, o que reforça a necessidade de avaliação diagnóstica abrangente em todos os casos de hipertensão pulmonar.

O cateterismo cardíaco direito é o padrão-ouro para o diagnóstico de HP. Na rotina, utilizamos a ecocardiografia doppler como método de rastreio por sua simplicidade e maior reprodutibilidade. Na maioria dos casos, o diagnóstico de HP é feito por meio do ecocardiografia realizada por outras alterações cardíacas (46).

Hipertensão pulmonar e Doença de Graves

A hipertensão arterial pulmonar pode associar-se a doenças autoimunes endócrinas, como o hipertireoidismo e hipotireoidismo, assim como a doenças autoimunes não endócrinas, como as doenças do tecido conjuntivo (42,47).

A fisiopatologia da HP associada ao hipertireoidismo ainda não foi completamente elucidada. Algumas hipóteses foram propostas, sendo a de autoimunidade tireoidiana e a hipótese do efeito direto do hormônio tireoidiano nas células endoteliais pulmonares e nas células musculares lisas as mais aceitas (1) (Esquema 2).

Potenciais mecanismos fisiopatológicos em pacientes com Doença de Graves e Hipertensão Pulmonar

- Fenômeno autoimune associado a dano entolelial
- Hiperreatividade vascular inflamatória
- Aumento do débito cardíaco resultando em lesão endotelial devido o estresse mecânico
- Aumento do metabolismo de vasodilatodores pulmonares intrínsecos (óxido nítrico e prostaciclina)
- Redução do metabolismo de vasoconstrictores (serotonina, endotelina-1 e tromboxano)
- Estimulação do sistema nervoso simpático que ocasiosa a vasoconstricção pulmonar

Esquema 2. Mecanismos fisiopatológicos potenciais da Hipertensão Pulmonar na Doença de Graves. Adaptado de Biondi B, Kahaly GJ: Cardiovascular involvement in patients with different causes of hyperthyroidism. Nat Rev Endocrinol 2010

Os hormônios tireoidianos têm efeitos genômicos e não-genômicos relevantes na dinâmica cardiovasular (48). São responsáveis por aumentar a frequência e força de contração cardíacas, além de diminuir a resistência arterial periférica por efeitos diretos nos músculos lisos vasculares e, por conseguinte, redução da pressão arterial média. Essa redução ativa o sistema renina-angiotensina-aldosterona, o que resultará em aumento da absorção renal de sódio e, por fim, aumentará o volume plasmático. Adicionalmente, o T4 e T3 ativam a eritropoiese e aumentam a massa eritrocitária. O aumento do volume sanguíneo como consequência do aumento da reabsorção de sódio e do aumento da massa eritrocitária culminará com o aumento do débito cardíaco. O

ponto é que pacientes com hipertireoidismo não apresentam diminuição na resistência vascular pulmonar (48). Assim sendo, a combinação do aumento do volume sanguíneo, do aumento do débito cardíaco com a vasodilatação pulmonar disfuncional resultará em elevação da pressão arterial pulmonar. A disfunção endotelial seria o motivo para essa falha em se obter resposta vasodilatadora pulmonar em pacientes com hipertireoidismo (49). O próprio hipertireoidismo e o hiperfluxo sanguíneo podem ocasionar a disfunção endotelial, que se expressa com a produção prejudicada de substâncias vasodilatadoras, como óxido nítrico (NO) e prostaciclina, e aumento da expressão de vasoconstritores, como a endotelina-1 (47). Ademais, a depuração de vasoconstritores arteriais, como a serotonina, endotelina-1 e o tromboxano, está diminuída. Adicionalmente, a elevação persistente de hormônios tireodianos e de ativos vasoconstritores podem causar disfunção diastólica (49,50).

Como consequência, podemos observar o aumento do átrio esquerdo e a elevação progressiva da sobrecarga sobre o leito capilar pulmonar, que seria retrogradamente transferida para a circulação arterial pulmonar (51).

Por fim, os hormônios tireoidianos influenciam a remodelação vascular, uma vez que, mesmo com elevações discretas, estimulam a produção de citocinas e fatores de crescimento, como endotelina-1, fator de necrose tumoral, interleucina-6, fator de crescimento semelhante à insulina-1 e fator de crescimento de fibroblastos (53).

Observou-se, em estudos prospectivos, alta prevalência de hipertensão pulmonar em indivíduos com hipertireoidismo (40%) (16), indivíduos com doença autoimune tireoidiana (49%) (53) e em indivíduos com autoanticorpos antitireoglobulina positivos (30%) (54).

É esperado melhora do quadro clínico da hipertensão pulmonar após a compensação da função tireoidiana em pacientes com tireotoxicose (47,53).

Há descrição de casos (55,56) e estudos prospectivos com pequena casuística (57) demonstrando reversão das alterações da HP com o tratamento do hipertireoidismo, utilizando a ecocardiografia como ferramenta diagnóstica e de acompanhamento. Em contrapartida, outros autores relatam persistência de níveis pressóricos elevados na circulação pulmonar. Nesses casos, sugere-se excluir outras causas associadas antes de atribuir a HP exclusivamente à disfunção tireoidiana (55,56,58).

JUSTIFICATIVA

A ausência de estudos robustos que abordem essa associação e defendam a sua detecção nos motivou a estudar mais a fundo essa associação.

Sabemos que o controle do hipertireoidismo pode reverter o quadro de hipertensão pulmonar, o que reforça uma possível associação causal, no entanto há uma parcela desses pacientes que permanece com HP mesmo em eutireoidismo por longo tempo, justificando e reforçando a necessidade de rastreamento de hipertensão pulmonar em casos de DG independentemente do estado hormonal tireoidiano, o que ainda é infrequente.

Por vezes, o diagnóstico da hipertensão pulmonar é feito por ecocardiograma indicado por outras queixas cardíacas e o seguimento adequado nem sempre é realizado.

OBJETIVOS

Geral

O objetivo geral deste estudo foi avaliar pacientes com DG para detecção de HP, em relação ao estado hormonal tireoidiano, tanto na presença de tireotoxicose quanto em eutireoidismo após controle da doença.

Específicos

- Comparar o grupo em eutireoidismo com o grupo em tireotoxicose.
- Avaliar os fatores demográficos, laboratoriais, espirométricos e ecocardiográficos relacionados à Doença de Graves e à presença da Hipertensão Pulmonar.
- Avaliar função cardiopulmonar de ambos os grupos.

HIPÓTESE

Esperamos averiguar a maior prevalência da Hipertensão Pulmonar no grupo em tireotoxicose em detrimento do grupo em eutireoidismo, assim como a sua reversão ao atingir-se o status de eutireoidismo.

MÉTODOS

1. Desenho do estudo

Este estudo prospectivo avaliou pacientes com Doença de Graves atendidos no Ambulatório de Função Tireoidiana Alterada do Serviço de Endocrinologia da FCM-UNICAMP por meio de entrevista dirigida, dados demográficos, clínicos e laboratoriais, além da função cardiorrespiratória para detecção de HP (Anexo 1).

Os pacientes foram separados em 2 grupos:

a) Em tireotoxicose: DG em hipertireoidismo sob tratamento com drogas antitireoidianas durante intervenção médica de rotina, visando o controle adequado da função tireoidiana;

b) Em eutireoidismo: hipertireoidismo controlado há pelo menos 1 ano com o uso de tionamidas, em remissão da doença ou em tratamento substitutivo com levotiroxina por hipotireoidismo após radioiodoterapia ou tireoidectomia.

A investigação, em conjunto com os Serviços de Pneumologia e Cardiologia, consistiu na aplicação de questionário para avaliação dos sintomas respiratórios, espirometria, oximetria de pulso, teste de caminhada de seis minutos (TC6) e ecocardiograma transtorácico. Os dados bioquímicos foram TSH sérico (valores de referência RV 0,41-4,5 mUI / L), tiroxina livre sérica (T4l) (RV 0,9-1,7 ng / dl), triiodotironina livre sérica (T3l) (RV 0,22-0,44 pg / ml), anticorpos anti-tireoglobulina (Anti-Tg) (RV <115 mUI / L), anticorpos anti-tireoperoxidase (Anti-TPO) (RV <35 IU / mL) e anticorpos anti-receptor de TSH (TRAb) (RV <1,58 IU / mL), todos medidos por imunoensaio de eletroquimioluminescência. O hipertireoidismo da DG foi confirmado pelo quadro clínico clássico e parâmetros laboratoriais como T4l elevado, TSH suprimido e

evidências laboratoriais de autoimunidade tireoidiana, como TRAb, anticorpos Anti-Tg e Anti-TPO séricos em concentrações elevadas.

O consentimento por escrito foi obtido dos pacientes e o estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética local (CAAE 02109412.30000.5404).

2. Seleção de pacientes

Foram incluídos 88 pacientes com DG, de ambos os sexos, maiores de 18 anos, com Doença de Graves atendidos no Ambulatório de Função Tireoidiana Alterada do Serviço de Endocrinologia da FCM-UNICAMP.

Foram excluídos pacientes com doença aguda ou evento cardiovascular anterior recente, neoplasia maligna ou doença inflamatória ativa, uso de amiodarona ou contraste iodado menos de 3 meses antes do estudo, insuficiência cardíaca (NYHA classe III ou IV), doença hepática grave, doença renal avançada (estágio 4 ou 5) em hemodiálise, portadores de HIV e infecção por hepatite C.

3. Avaliação cardiorrespiratória

A avaliação cardiorrespiratória incluiu ecocardiografia, questionário de sintomas específicos, espirometria e teste de caminhada de seis minutos.

3.1 Ecocardiograma transtorácico: realizado em ecocardiógrafo Toshiba Xario, com transdutor setorial de 3 megahertz, com avaliação bidimensional, modo M, Doppler pulsado, Doppler contínuo, Doppler tecidual e Doppler colorido, de acordo com as recomendações da *American Society of Echocardiography* (59). Foi avaliado anatomia das câmaras direita e esquerda, presença ou não de doença cardíaca

estrutural relacionada à HP, estimativa do volume do átrio esquerdo (AE), diâmetro do ventrículo direito (VD), fração de ejeção do ventrículo esquerdo pelo método de Simpson (FEVE), débito cardíaco (DC) derivado do volume sistólico de Simpson, índice cardíaco (IC), avaliação da disfunção sistólica ou diastólica do ventrículo esquerdo, regurgitação mitral, estimativa da pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP) pela velocidade de regurgitação tricúspide (se presente), pressão média da artéria pulmonar (PMAP) (60), relação entre a velocidade diastólica E do fluxo mitral e a velocidade diastólica e' do anel mitral (E/e'), pressão de capilar pulmonar (PCP) (61), velocidade do fluxo pulmonar, tempo de aceleração e ejeção do fluxo pulmonar, excursão sistólica do plano anular tricúspide (TAPSE), presença de derrame pericárdico ou movimento paradoxal do septo interventricular, resistência vascular pulmonar (RVP) (62) e estado hiperdinâmico.

Os valores de referência foram FEVE Simpson> 52% em homens e >54% em mulheres, PSAP até 35 mmHg, PMAP até 20 mmHg, diâmetro do VD até 27 mm, PCP de 8-12 mmHg, volume do átrio esquerdo até 34 ml / m2, E / e 'até 12 e TAPSE> 17, IC de 2,8 a 4,2, DC até 4000 ml/min. A avaliação ecocardiográfica foi realizada por cardiologista especialista na área (DCO).

3.2 Grau de dispneia: escala do Medical Research Council (MRC): dispneia aos esforços, ortopneia, dispneia paroxística noturna, dor ou opressão no peito, qualquer episódio anterior de síncope, tosse, expectoração, respiração ruidosa. Se referido dispneia aos esforços,

avaliamos o grau de dispneia com a escala MRC modificada (Quadro 1), sendo MRC 1 e 2: assintomáticos e MRC 3 a 5: pacientes sintomáticos.

Questionário de sintomas

em ( ) TIREOTOXICOSE ( ) EUTIREOIDISMO:

	sim	não
dispneia aos esforços		
ortopneia		
dispneia paroxística noturna		
dor ou opressão torácica		
episódio anterior de sincope		
tosse, expectoração		
chiado		

Quadro 1 - **Escala de dispneia do Medical Research Council (63)**

1-Só sofre de falta de ar durante exercícios intensos
2-Sofre de falta de ar quando andando apressadamente ou subindo uma rampa leve
3-Anda mais devagar do que pessoas da mesma idade por causa de falta de ar ou tem que parar para respirar mesmo quando andando devagar
4-Pára para respirar depois de andar menos de 100 metros ou após alguns minutos
5-Sente tanta falta de ar que não sai mais de casa, ou quando está se vestindo

3.3 Espirometria: todos os pacientes realizaram espirometria (sem e com broncodilatador) e tiveram medida da Saturação de Oxigênio (SpO2) em ar ambiente. A espirometria foi realizada com o EasyOne Wordspirometer® (64) e a oximetria com o oxímetro de pulso Nonin®. Avaliamos o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) em

litros (L) e o percentual do valor previsto (%), a capacidade vital forçada (CVF) em litros (L) e o percentual do valor previsto (%), e a relação VEF1/CVF. Consideramos a CVF e o VEF1> 80% do previsto como normais.

3.4 Teste de caminhada de seis minutos: foram avaliadas a distância percorrida e a diminuição da SpO2. Avaliamos a distância percorrida em metros e em porcentagem do previsto, saturação de oxigênio inicial e final, delta SpO2 final-inicial, frequência cardíaca inicial e final. Consideramos a diminuição na SpO2 ≥4 pontos com indicativo de maior gravidade.

Consideramos distâncias percorridas até 439 metros como médio risco e distâncias percorridas acima de 440 metros como baixo risco.

O teste foi realizado em corredor de hospital, em superfície dura e plana, conforme recomendação internacional (65).

4. Análise estatística

A análise estatística foi realizada por meio de tabelas de frequência das variáveis categóricas com valores de frequência absoluta (n) e percentual (%), estatística descritiva das variáveis numéricas com média, desvio padrão, valores mínimo e máximo e mediana. Os testes do qui-quadrado ou exato de Fisher foram usados para comparar as variáveis categóricas. O teste de Mann-Whitney e ANOVA para medidas repetidas foram usados para variáveis numéricas. Uma análise de regressão logística avaliou os fatores associados à HP. O coeficiente de correlação de Spearman foi utilizado para correlacionar variáveis numéricas e os testes de Mann-Whitney e Kruskal-Wallis, para comparar variáveis

categóricas e numéricas, respectivamente. O nível de significância adotado foi de 5%.

RESULTADOS

1. Características clínicas, demográficas e laboratoriais de pacientes com DG

1.1 Características basais

Foram avaliados 88 pacientes, sendo 76 mulheres e 12 homens. Alguns dados foram perdidos devido à dificuldade de aplicação do protocolo completo de avaliação cardiorrespiratória em todos os pacientes.

A tabela 1 demonstra quantos pacientes foram avaliados em relação a características demográficas (idade, superfície corpórea, tempo de diagnóstico da Doença de Graves), status hormonal tireoidiano (TSH, T4 livre e T3 livre) e parâmetros hematimétricos (Hb, Ht, VCM, HCM).

A tabela 2 nos mostra quantos pacientes tiveram os seguintes dados ecocardiográficos avaliados: FE, VD, PSAP, PMAP, PCP, RVP, AE, TAPSE, E/e', débito cardíaco e índice cardíaco.

A Tabela 3 demonstra quantos pacientes foram avaliados em relação aos seguintes parâmetros de capacidade e função respiratória relacionados ao teste da caminhada de 6 minutos e à espirometria: distância percorrida, SpO2 inicial e final, queda de SpO2 final-inicial, frequência cardíaca inical e final, VEF1, CVF e VEF1/CVF.

Tabela 1. Análise Descritiva de características demográficas, status hormonal tireoidiano e parâmetros hematimétricos dos pacientes com Doença de Graves.

Variáveis	N	Média / DP (Mediana / Min-Max)
Idade (anos)	88	44,9 ± 12,24 (44, 19-72)
Superfície corpórea (Kg/m^2)	80	1.72 ± 0,19 (1,7, 1,41-2,25)
Diagnóstico (anos)	87	7,4 ± 6,24 (5, 1-31)
TSH (mIU/mL)	88	1.28 ± 1,52 (0,52, 0,01-5,72)
T4l (ng/dL)	88	2,39 ± 2,11 (1,49, 0,45-7,77)
T3l (ng/dL)	59	0,77 ± 0,83 (0,37, 0,21-3,25)
Hb (g/dL)	74	13,78 ± 1,45) (13,8, 10,6-17,1)
Ht (%)	74	41,33 ± 3,89 (40,7, 32-50,4)
VCM (fL)	74	83,81 ±11,45 (86, 25,3-98,8)
HCM (pg)	74	29,33 ± 7,08 (28,9, 19,6-85)

TSH: hormônio tireoestimulante; T4l: tiroxina livre; T3l: tri-iodotironina livre; Hb: hemoglobina; Ht: hematócrito; VCM: volume corpuscular médio; HCM: hemoglobina corpuscular média

Tabela 2. Análise Descritiva de parâmetros ecocardiográficos dos pacientes com Doença de Graves.

Parâmetros ecocardiográficos	N	Média / DP (Mediana / Min-Max)
FEVE (%)	77	62,6 ± 8,13) (63, 42-79)
VD (mm)	74	22,45 ± 6,29 (22, 9-47)
PSAP (mmHg)	70	32,36 ± 9,7 (31,5, 18-58)
PMAP (mmHg)	57	17,19 ±9,75 (17, 2-44)
PCP (mmHg)	65	12,51 ± 4,8 (11, 7-28)
RVP	52	1,35 ± 0,41 (1,36, 0,3-2,3)
AE (mm)	63	24,35 ± 8,59 (24, 11-50)
TAPSE	19	22,37 ± 3,77 22, 14-30)
E/e'	59	7,8 ±3,48 (7, 4-23)
Débito Cardíaco (ml)	64	4975,41 ±1678,67 (4865,5, 2494-9398)
Índice Cardíaco (L)	62	2,92 ± 0,97 (2,92, 1,37-5,46)

Fração de ejeção do ventrículo esquerdo pelo método de Simpson; VD: diâmetro do ventrículo direito; PSAP: pressão sistólica da artéria pulmonar; PMAP: pressão média da artéria pulmonar; PCP: pressão capilar pulmonar; RVP: resistência vascular pulmonar; AE: volume do átrio esquerdo; TAPSE: excursão sistólica do plano anular tricúspide; E/e': relação entre a velocidade diastólica E do fluxo mitral e a velocidade diastólica e' do anel mitral

Tabela 3. Análise Descritiva de parâmetros da capacidade e função respiratória dos pacientes com Doença de Graves.

	N	Média / DP (Mediana / Min-Max)
Teste de caminhada 6 minutos		
Distância percorrida (metros)	79	473,48 ± 57,32 (466, 330-604)
Distância prevista (m)	73	588,15 ± 86,92 (589,24, 441,39-781)
Distância prevista (%)	65	81,31 ± 13,54 (82,44, 53,3-121,08)
Caminhada SpO2 inicial (%)	79	97,8 ± 1,56 (98, 92-100)
Caminhada SpO2 final (%)	79	97,15 ± 3,16 (98, 84-100)
Queda de SpO2	79	-0,65 ± 3,15 (0, -15-4)
Frequência cardíaca inicial (bpm)	79	74,32 ± 13,57 (72, 46-112)
Frequência cardíaca final (bpm)	79	101,95 ± 21,11 (101, 64-160)
Espirometria		
CVF (L)	72	3,05 ± 0,69) (2,95, 1,7-4,86)
CVF (%)	73	89 ± 14,34 (89, 56-126)
VEF1 (L)	72	2,48 ± 0,61 (2,46, 0,95-4,08)
VEF1 (%)	73	87,7 ± 15,05 (88, 38-127)
VEF1/ CVF	73	81,25 ± 5,87 (82,1, 55,8-95,3)
VEF1/ CVF (%)	73	98,71 ± 6,97 (100, 67-113)

Queda de SpO2: SpO2 final-inicial; CVF: capacidade vital forçada; VEF1: volume expiratório forçado no primeiro segundo; VEF1/CVF: relação volume expiratório forçado no primeiro segundo / capacidade vital forçada

1.2 Análise comparativa em relação ao *status* hormonal tireoidiano

Os 88 pacientes com DG foram divididos em 2 grupos: 42 pacientes em hipertireoidismo (47,73%) e 46 pacientes em eutireoidismo (52,27%); 76 eram mulheres (86,67%), com frequência de sexo semelhante entre os grupos.

A idade e o tempo de diagnóstico foram menores no grupo em hipertireoidismo em relação ao grupo em eutireoidismo. A mediana de idade foi de 40 anos (19-72) no grupo hipertireoidismo e de 47 anos (29-72) no grupo eutireoidismo. As concentrações de TSH foram menores e as de T4l e de T3l maiores no grupo em hipertireoidismo em comparação ao grupo em eutireoidismo. O grupo hipertireodismo também apresentou valores significativamente menores de VCM e HCM quando comparado ao grupo eutireoidismo, com mediana de 82.20 (25.3-95.5) e 28 (19.6-32.8) versus 88.9 (27.6-98.8) e 28 (19.6-32.8) (Tabela 4).

Tabela 4 - Análise comparativa entre os parâmetros utilizados na avaliação de características demográficas e laboratoriais dos pacientes com doença de Graves de acordo com o *status* hormonal tireoidiano.

Pacientes com Doença de Graves		**Eutireoidismo**	**Hipertireoidismo**	**P-valor**
Sexo	Masculino	6 (13.04%)	6 (14.29%)	0.8653
	Feminino	40 (86.96%)	36 (85.71%)	
Idade		48.18 □ 10.18 (47, 29-72)	42.07 □ 13.38 (40, 19-72)	0.0091
Oftalmopatia		14 (31.82%)	17 (40.48%)	0.4032
Superfície corpórea (kg/m^2)		1.74 □ 0.21 (1.72, 1.41-2.25)	1.7 □ 0,17 (1.7, 1.42-2.07)	0.5321
Uso de betabloqueador		9 (20.93%)	15 (36.59%)	0.1124
Tabagismo	Ativo	5 (10.87%)	7 (17.07%)	0.6349
	Prévio	9 (19.57%)	9 (21.95%)	
TSH (mUI/L)		2.43 □1.29 (2.37, 0.37-5.72)	0.02 □ 0.04 (0.01, 0.01-0.23)	<0.0001
T4l (ng/dL)		1.27 □ 0.25 (1.25, 0.45-1.74)	3.62 □ 2.53 (2.41, 0.81-7.77)	<0.0001
T3l (pg/ml)		0.3 □0.06 (0.29, 0.22-0.49)	1.16 □ 0.96 (0.67, 0.21-3.25)	<0.0001
Hb (g/dL)		13.76 □ 1.22 (13.6,11.7-17.1)	13.79 □ 1.65 (13.9,10.6-16.7)	0.6926
Ht (%)		41.19 □ 3.47 (40.3, 33-49.5)	41.46 □ 4.28 (41.1, 32-50.4)	0.8582
VCM (fL)		86.89 □11.37 (88.9, 27.6-98.8)	81.04 □ 10.92 (82.2, 25.3-95.5)	<0.0001
HCM (pg)		31.27 □ 9.63 (30, 24.3-85)	27.59 □ 2.59 (28, 19.6-32.8)	0.0002

TSH: hormônio tireoestimulante; T4l: tiroxina livre; T3l: tri-iodotironina livre; Hb: hemoglobina; Ht: hematócrito; VCM: volume corpuscular médio; HCM: hemoglobina corpuscular média

Variáveis categóricas estão representadas pelo valor absoluto (n) e frequência em porcentagem (%). Variáveis contínuas estão representadas por valores de média ± desvio padrão (mediana, mínimo e máximo).

1.3 Análise comparativa em relação à presença de hipertensão pulmonar

Concentrações séricas de T4l e T3l mais elevadas foram observadas em pacientes com HP, assim como valores menores de VCM e e maiores de HCM (Tabela 5).

Tabela 5 - Análise comparativa entre os parâmetros utilizados na avaliação de características demográficas e laboratoriais dos pacientes com doença de Graves de acordo com a presença de Hipertensão pulmonar.

Variável		HIPERTENSÃO PULMONAR		P-valor
		Sim	Não	
Sexo	Masculino	4 (14.81%)	6 (13.95%)	1.0000
	Feminino	23 (85.19%)	37 (86.05%)	
Idade		48.3 □ 13.75 (49, 25-72)	43.26 □ 10.95 (43, 19.95-72)	0.0943
Ophthalmopathy		12 (44.44%)	11 (26.19%)	0.1165
Tabagismo	Ativo	1 (3.7%)	5 (11.9%)	0.4235
	Prévio	8 (29.63%)	8 (19.05%)	
Uso de betabloqueador		12 (44.44%)	9 (22.5%)	0.0575
DG em atividade (uso de metimazol)		18 (69.23%)	20 (47.62%)	0.0811
DG pós terapia ablativa		5 (18.52%)	12 (28.57%)	0.3443
Temo de diagnósitco (anos)		7 □ 4.98 (5, 1-17)	7.88 □ 7.39 (5, 1-31)	0.9598
Superfície corpórea (kg/m^2)		1.73 □ 0.18 (1.75, 1.41-2.10)	1.71 □ 0.19 (1.42-2.15)	0.6710
TSH (mUI/L)		0.98 □ 1.4 (0.01, 0.01-4.29)	1.45 □ 1.66 (0.92, 0.01-5.72)	0.1243
T4l (ng/dL)		3.3 □ 2.63 (1.72, 0.98-7.77)	2.09 □ 1.89 (1.42, 0.45-7.77)	0.0296
T3l (pg/ml)		1.16 □ 1.06 (0.58, 0.28-3.25)	0.6 □ 0.7 (0.31, 0.21-3.25)	0.0036
Hb (g/dL)		13.59 □ 1.55 (13.7, 10.6-16.5)	13.84 □ 1.38 (13.8, 10.8-17.1)	0.5229
Ht (%)		41.02 □ 4.01 (39.7, 33.1-49)	41.29 □ 3.83 (40.7, 32 -49.5)	0.5574
VCM (fL)		80.54 □ 12.24 (82.9, 27.6-92.7)	85.19 □ 11.5 (87.45, 25.3-98.5)	0.0070
HCM (pg)		29.74 □ 11.75 (27.7, 22-85)	29.28 □ 2.45 (29.45, 25.5-37.5)	0.0213

TSH: hormônio tireoestimulante; T4l: tiroxina livre; T3l: tri-iodotironina livre; Hb: hemoglobina; Ht: hematócrito; VCM: volume corpuscular médio; HCM: hemoglobina corpuscular média. Variáveis categóricas estão representadas pelo valor absoluto e frequência em porcentagem.

Variáveis contínuas estão representadas por valores de média ± desvio padrão (mediana, mínimo e máximo).

2. Características cardiorrespiratórias

2.1 Análise comparativa em relação ao status hormonal tireoidiano

A prevalência de HP no grupo em hipertireoidismo (48,57%) e no grupo em eutireoidismo (29,41%) não foi significativamente diferente, assim como a PSAP (35 vs 28,5 mmHg). O grupo em hipertireoidismo apresentou menor PCP do que o grupo em eutireoidismo (10 vs 13 mmHg), de forma semelhante à razão E / e' (6 vs 8 mmHg) (Tabela 6).

No teste da caminhada, encontramos valores de mediana maiores da distância prevista no grupo hipertireoidismo, 626.22 (452.16-781), em relação ao grupo eutireoidismo, 574.46 (441.39-688.48) (Tabela 7).

2.2 Análise comparativa para a presença de hipertensão pulmonar

AE, RVP, PMAP e presença de disfunção diastólica apresentaram maiores valores e a FEVE menor valor nos pacientes com HP (Tabela 8).

Não houve diferença na avaliação respiratória entre os grupos com ou sem HP. Já os valores do VCM e HCM foram menores no grupo com hipertensão pulmonar quando comparado ao grupo sem hipertensão pulmonar, apresentando medianas de 82.9 (27.6-92.7) e 27,7 (22-85) versus 87.45 (25.3-98.5) e 29,45 (25,5-37,5), respectivamente (Tabela 9).

Tabela 6 - Análise comparativa entre os parâmetros utilizados na avaliação ecocardiográfica dos pacientes com doença de Graves de acordo com o *status* hormonal tireoidiano.

AVALIAÇÃO ECOCARDIOGRÁFICA	**Eutireoidismo**	**Hipertireoidismo**	**P-valor**
Hipertensão pulmonar	10 (29.41%)	17 (48.57%)	0.1030
Átrio esquerdo aumentado	4 (12.9%)	4 (12.2%)	1.0000
Disfunção diastólica	9 (2.68%)	6 (16.22%)	0.4189
Insuficiência mitral	11 (28.95%)	16 (43.24%)	0.1972
Estado hiperdinâmico	2 (5.26%)	6 (15.38%)	0.2626
FEVE (%)	63.78 □ 8.33 (66, 45-79)	60.89 □ 7.62 (60, 42-79)	0.0948
Ventrículo direito diâmetro (mm)	22.09 □ 5.58 (22, 12-36)	23.08 □ 6.97 (22 □ 9-47)	0.6472
PSAP (mmHg)	29.65 □ 6.8 (28.5, 18-43)	35.06 □ 11.45 (35, 18-58)	0.0600
PMAP (mmHg)	14.92 □ 8.9 (12, 2-34)	18.97 □ 10.15 (19.5, 2-44)	0.1073
PCP (mmHg)	14.22 □ 5.75 (13, 7-28)	10.85 □ 2.89 (10, 7-20)	0.0139
RVP (woods)	1.33 □ 0.42 (1.4, 0.3-2)	1.37 □ 0.41 (1.32, 0.4-2.3)	0.9777
Átrio esquerdo volume (ml/m2)	24.1 □ 9.05 (24, 11-50)	24.53 □□8.42 (24, 11-45)	0.8269
TAPSE	23.22 □ 4.27 (22, 17-30)	21.11 □ 3.1 (21, 14-25)	0.4219
E/e’	8.9 □ 4.29 (8, 4-23)	6.83□ 1.98 (6, 4-13)	0.0415
Débito cardíaco (ml)	4893.43 □ 1708.39 (4961, 2494-9245)	5047.74 □ 1674.32 (4832, 2870-9398)	0.8243
Índice cardíaco	2.82 □ 0.90 (2.86, 1.37-4.55)	3.01 □ 1.04 (2.99, 1.69-5.46)	0.5107

Fração de ejeção do ventrículo esquerdo pelo método de Simpson; VD: diâmetro do ventrículo direito; PSAP: pressão sistólica da artéria pulmonar; PMAP: pressão média da artéria pulmonar; PCP: pressão capilar pulmonar; RVP: resistência vascular pulmonar; AE: volume do átrio esquerdo; TAPSE: excursão sistólica do plano anular tricúspide; E/e’: relação entre a velocidade diastólica E do fluxo mitral e a velocidade diastólica e’ do anel mitral

Variáveis categóricas estão representadas pelo valor absoluto e frequência em porcentagem. Variáveis contínuas estão representadas por valores de média ± desvio padrão (mediana, mínimo e máximo).

Tabela 7 - Análise comparativa entre os parâmetros utilizados na avaliação respiratória dos pacientes com doença de Graves de acordo com o status hormonal tireoidiano.

AVALIAÇÃO RESPIRATÓRIA		Eutlireoidismo	Hipertireoidismo	P-valor
Teste da caminhada (risco)	Baixo risco	30 (73.17%)	29 (76.32%)	0.7481
	Médio risco	11 (26.83%)	9 (23.68%)	
Distância prevista (m)		563.75 ± 69.33(574.46, 441.39-688.48)	609.56 ± 98.1 (626.22, 452.16-781)	0.0347
Distância percorrida (m)		471.63 ± 58.02 (457, 342-597)	475.47 ± 57.26 (478, 330-604)	0.5140
Distância caminhada da prevista (%)		83.8 ± 13.32 (82.86, 63.47-121.08)	78.74 ± 13.49 (79.04, 53.3-102.28)	0.2509
Queda SpO2 ≥4 pontos		4 (9.76%)	4 (10.53%)	1.0000
Queda SpO2		-0.83 ± 3.19 (0, -15 – 3)	-0.45 ± 3.14 (0, -15 – 4)	0.3340
MRC Sintomático		4 (9.3%)	6 (15.79%)	0.5032
CVF or VEF1 < 80% da prevista		12 (32.43%)	10 (27.78%)	0.6648
CVF (L)		3 ± 0.64 (2.93, 1.94-4.63)	3.11 ± 0.73 (3.02, 1.7-4.86)	0.5318
CVF (%)		89.68 ± 13.4 (89, 70-126)	88.31 ± 15.4 (90, 56-126)	0.9077
VEF1 (L)		2.43 □ 0.56 (2.43, 1.68-3.68)	2.53 □ 0.66 (2.51, 0.95-4.08)	0.4426
VEF (%)		88.49 □ 13.93 (86, 67-127)	86.89 □ 16.27 (89, 38-116)	0.8382
VEF1/CVF		81.01 □ 4.88 (82.1, 68.9-94.4)	81.51 □ 6.79 (82.05, 55.8-95.3)	0.4141
VEF1/CVF (%)		99.11 □ 5.89 (100, 84-113)	98.31 □ 8 (100, 67-112)	0.6779

Teste da caminhada médio risco: até 439 metros; Teste da caminhada baixo risco: ≥ 440 metros; Queda da SpO2: final-inicial MRC Sintomático: escala de dispneia entre 3 -5; CVF: capacidade vital forçada; VEF1: volume expiratório forçado no primeiro segundo; VEF1/CVF: relação volume expiratório forçado no primeiro segundo / capacidade vital forçada. Variáveis categóricas estão representadas pelo valor absoluto e frequência em porcentagem. Variáveis contínuas estão representadas por valores de média ± desvio padrão (mediana, mínimo e máximo).

Tabela 8 - Análise comparativa entre os parâmetros utilizados na avaliação ecocardiográfica dos pacientes com doença de Graves de acordo com a presença de Hipertensão pulmonar.

AVALIAÇÃO ECOCARDIOGRÁFICA	**HIPERTENSÃO PULMONAR**		**p-valor**
	Sim	**Não**	
Fração de ejeção (T) rebaixada (<52% em homens e <54% em mulheres)	5 (18.52%)	6 (13.95%)	0.7386
VD Aumentado	6 (22.22 %)	3 (7.32%)	0.1402
AE Aumentado	7 (30.43%)	1 (2.78%)	0.0042
Disfunção diastólica	9 (33.33%)	4 (9.3%)	0.0118
Insuficiência mitral	11 (40.74%)	16 (37.21%)	0.7676
FEVE (%)	59.88 □ 6.31 (59.5, 48-74)	64.14 □ 7.76 (65, 45-79)	0.0222
VD diâmetro (mm)	24.7 □ 7.92 (23, 14-47)	21.05 □4.84 (21, 9-30)	0.1105
PMAP (mmHg)	21.65 □ 10.81 (23, 4-44)	14.34 □ 7.75 (15.5, 2-30)	0.0087
PCP (mmHg)	13.68 □ 5.98 (12, 7-28)	11.2 □ 2.97 (10, 7-21)	0.2968
RVP (mmHg)	1.45 □ 0.5 (1.5, 0.3-2,3)	1.27 □ 0.32 (1.26, 0.4-2)	0.0149
Átrio esquerdo volume (ml/m2)	28.68 □ 8.86 (29, 13-45)	21.37 □ 7.88 (21, 11-50)	0.0025
TAPSE	22.75 □ 4.59 (23, 14-30)	21.4 □ 2.46 (21.5, 17-26)	0.3018
E/e'	8.86 □ 4.63 (8, 4-23)	6.85 □ 1.96 (6, 4-13)	0.1515
Débito cardíaco (ml)	4748.69 □ 1699.99 (4791.5, 2924-9398)	5050.09 □ 1571.83 (5050, 2494-9245)	0.3249
Índice cardíaco	2.73 □ 0.99 (2.49, 1.39-5.46)	3.01 □ 0.89 (2.99, 1.37-5.12)	0.1472

FEVE: Fração de ejeção do ventrículo esquerdo pelo método de Simpson; VD: diâmetro do ventrículo direito; PSAP: pressão sistólica da artéria pulmonar; PMAP: pressão média da artéria pulmonar; PCP: pressão capilar pulmonar; RVP: resistência vascular pulmonar; AE: volume do átrio esquerdo; TAPSE: excursão sistólica do plano anular tricúspide; E/e': relação entre a velocidade diastólica E do fluxo mitral e a velocidade diastólica e' do anel mitral. Variáveis categóricas estão representadas pelo valor absoluto e frequência em porcentagem. Variáveis contínuas estão representadas por valores de média ± desvio padrão (mediana, mínimo e máximo).

Tabela 9 - Análise comparativa entre os parâmetros utilizados na avaliação respiratória e hematimetria dos pacientes com doença de Graves de acordo com o a presença de Hipertensão pulmonar.

AVALIAÇÃO RESPIRATÓRIA / HEMATIMETRIA		**HIPERTENSÃO PULMONAR**		**p-valor**
		Sim	**Não**	
Teste da caminhada risco	Baixo risco	17 (70.83%)	29 (76.32%)	0.6308
	Médio risco	7 (29.17%)	9 (23.68%)	
Queda Sp02 ≥ 4 points		2 (8.33%)	5 (13.16%)	0.6962
MRC sintomático		3 (12%)	5 (13.51%)	1.0000
CVF ou VEF1 < 80% do previsto		8 (40%)	10 (27.03%)	0.3146
Distância percorrida (m)		472.17 □ 62.51 (457.5, 342-604)	481.58 □ 55.57 (483, 372-593)	0.4100
Distância prevista (m)		570.33 □□104.11 (546.06, 455.62-759.84)	599.65□75.04 (595.62, 441.39-781)	0.1619
Distância prevista (%)		85.06 □□13.86 (86.78, 53.3-112.71)	79.83 □13.95 (79.22, 56.08-121.08)	0.1103
Queda SpO2		-1 □ 3.91 (0, -15 – 3)	-0,53, □ 3.16 (0, -15 – 4)	0.5556
CVF (L)		2.87 □ 0.87 (2.72, 1.7-4.86)	3.13 □ 0.6 (3.07, 1.93-4.63)	0.0712
CVF (%)		83.7 □ 10.08 (84, 56-98)	91.19 □ 15.95 (91, 63-126)	0.0993
VEF1 (L)		2.31 □ 0.79 (2.19, 0.95-4.08)	2.56 □ 0.5 (2.55, 1.65-3.68)	0.0648
VEF1 (%)		82.05 □ 13.99 (84, 38-104)	90.27 □ 15.26 (90, 61-127)	0.0543
VEF1/CVF		79.92 □ 7.28 (81.85, 55.8-88.9)	82.15 □ 5.35 (82.4, 66.7-95.3)	0.3709
Hb (g/dL)		13.59 □ 1.55 (13.7, 10.6-16.5)	13.84 □ 1.38 (13.8, 10.8-17.1)	0.5229
Ht (%)		41.02 □ 4.01 (39.7, 33.1-49)	41.29 □ 3.83 (40.7, 32 -49.5)	0.5574
VCM (fL)		80.54 □ 12.24 (82.9, 27.6-92.7)	85.19 □ 11.5 (87.45, 25.3-98.5)	0.0070
HCM (pg)		29.74 □ 11.75 (27.7, 22-85)	29.28 □ 2.45 (29.45, 25.5-37.5)	0.0213

Teste da caminhada médio risco: até 439 metros; Teste da caminhada baixo risco: ≥ 440 metros; Queda da SpO2: final-inicial MRC Sintomático: escala de dispneia entre 3-5; CVF: capacidade vital forçada; VEF1: volume expiratório forçado no primeiro segundo; VEF1/CVF: relação volume expiratório forçado no primeiro segundo / capacidade vital forçada; Hb: Hemoglobina; Ht: Hematórico; VCM: volume corpuscular médio; HCM: hemoglobina corpuscular média. Variáveis categóricas estão representadas pelo valor absoluto e frequência em porcentagem. Variáveis contínuas estão representadas por valores de média ± desvio padrão (mediana, mínimo e máximo).

2.3 Análise de regressão logística

A análise univariada para fatores associados à HP revelou associação com T4l; para cada unidade de aumento do T4l, verificou-se chance 27% maior de HP (OR 1,266); como também associação com maiores volumes do átrio esquerdo (OR 1,113) e diâmetros do ventrículo direito (OR 1,103). A presença de disfunção diastólica aumentou as chances de HP em 4,8 vezes (OR 4,875). A análise multivariada identificou AE e VD aumentados como fatores preditivos para HP (OR 1,217 e 1,251, respectivamente) (Tabela 10).

2.4 Correlação de Spearman

O grupo em eutireoidiano apresentou correlação direta entre T4l com CVF e VEF1, correlação inversa entre SpO2 inicial com tempo de diagnóstico e queda de SpO2 com E/e'.

O grupo em hipertireoidismo apresentou correlação inversa entre o T4l e a distância percorrida em % do valor previsto e correlação direta entre a relação E/'e a distância percorrida em% do valor previsto no teste de caminhada de seis minutos. Identificado correlação direta entre o T4l e o T3l com a frequência cardíaca final, assim como T4l e a frequência cardíaca inicial (Tabela 11).

Tabela 10. Fatores demográficos, laboratoriais, da avaliação cardiorrespiratória associados à hipertensão pulmonar.

Variável	OR	IC 95%	p-valor
ANÁLISE DE REGRESSÃO LOGÍSTICA UNIVARIADA			
Idade	1.036	0.993-1.080	0.1007
TSH (mUI/L)	0.814	0.584-1.135	0.2245
T4L (ng/dL)	1.266	1.013-1.583	0.0382
T3L (pg/ml)	2.177	0.982-4.826	0.0554
Distância prevista (m)	0.997	0.988-1.006	0.5318
Distância prevista (%)	1.028	0.987-1.072	0.1855
CVF (L)	0.574	0.250-1.319	0.1909
CVF (%)	0.960	0.918-1.004	0.0710
VEF1 (L)	0.501	0.192-1.312	0.1596
VEF1 (%)	0.961	0.922-1.002	0.0619
Queda SpO2	0.961	0.830-1.113	0.5983
VD diâmetro (mm)	1.103	1.008-1.208	0.0328
Átrio esquerdo volume (ml/m2)	1.113	1.031-1.200	0.0058
Tempo de diagnóstico (anos)	0.979	0.906-1.057	0.5850
Hipertireoidismo x Eutireoidismo	2.266	0.841-6.110	0.1059
Sexo (M x F)	1.073	0.273-4.214	0.9197
Disfunção diastólica Yes x No	4.875	1.324-17.949	0.0172
Assintomático x Sintomático MRC	1.146	0.248-5.296	0.8616
ANÁLISE DE REGRESSÃO LOGÍSTICA MULTIVARIADA			
Átrio esquerdo volume (ml/m2)	1.217	1.050-1.410	0.0040
VD diâmetro (mm)	1.251	1.027-1.523	0.0155

TSH: hormônio tireoestimulante; T4l: tiroxina livre; T3l: tri-iodotironina livre; CVF: capacidade vital forçada; VEF1: volume expiratório forçado no primeiro segundo; VEF1/CVF: relação volume expiratório forçado no primeiro segundo / capacidade vital forçada; Queda da SpO2: final-inicial; VD: diâmetro ventrículo direito; MRC assintomático: escala de dispneia 1-2; MRC Sintomático: escala de dispneia entre 3 -5

Tabela 11. Correlação entre status hormonal tireoidiano, características da doença e ecocardiográficas com avaliação respiratória.

	Eutireoidismo				***Hipertireoidismo***				
	Distância prevista	**SpO2 inicial**	**Queda SpO2**	**VEF1**	**Distância prevista**	**Distância prevista %**	**FC final**	**FC inicial**	
PSAP (mmHg)				-0.3800					p
				0.0461					p-valor
E/e’	-0.5755		-0.4019		-0.5637	0.4463			p
	0.0011		0.0418		0.0015	0.0196			p-valor
Tempo de diagnóstico (anos)		-0.3996							p
		0.0106							p-valor
T3l (pg/ml)					0.4729		0.4870		p
					0.0110		0.0086		p-valor
T4l (ng/dL)				-0.3779	0.3581	-0.4166	0.4231	0.4113	p
				0.0211	0.0376	0.0177	0.0081	0.0103	p-valor

Correlação de Spearman. PSAP: pressão sistólica da artéria pulmonar E/e’: relação entre a velocidade diastólica (E) do fluxo mitral e a velocidade diastólica e’ do anel mitral; T3l: tri-iodotironina; T4l: tiroxina livre; Queda da SpO2: final-inicial; VEF1: volume expiratório forçado no primeiro segundo. PSAP: pressão sistólica da artéria pulmonar; PMAP: pressão média da artéria pulmonar; PCP: pressão capilar pulmonar; RVP: resistência vascular pulmonar; AE: volume do átrio esquerdo; TAPSE: excursão sistólica do plano anular tricúspide; E/e’: relação entre a velocidade diastólica (E) do fluxo mitral e a velocidade diastólica e’ do anel mitral

DISCUSSÃO

A elevação das concentrações séricas de tiroxina (T4) e triiodotironina (T3) na DG leva à sua apresentação clínica, com típicas alterações cardiorrespiratórias e risco de hipertensão pulmonar (3,66).

No presente estudo, a prevalência da hipertensão pulmonar foi alta tanto no grupo de pacientes em tireotoxicose (48.57%) quanto no grupo em eutireoidismo (29.41%), e não se mostraram diferentes. Esse dado pode sugerir remodelação vascular persistente na DG (10), a despeito do controle do hipertireoidismo. Destacamos que o T4l foi um fator associado à HP na DG, e que o tempo de hipertireoidismo não interferiu nessa correlação.

A prevalência da HP é de 35% a 65% dos pacientes em hipertireoidismo com DG (45). Outros autores que avaliaram pacientes com hipertireoidismo por Doença Graves e bócio multinodular tóxico encontraram 43% de HP (42). A prevalência da PSAP acima de 35 mmHg na ecocardiografia foi de 47% em um estudo prospectivo com 75 pacientes em hipertireoidismo (43).

No nosso estudo, a prevalência de HP vista na DG foi elevada e semelhante aos dados da literatura. Esse dado joga luzes na importância da avaliação cardiorrespiratória nesses pacientes, considerando que a HP pode impactar negativamente seu prognóstico. Na literatura, a maioria dos dados são relativos à avaliação desses pacientes apenas em tireotoxicose (36), de forma que destacamos a relevância dessa avaliação cardiorrespiratória após o controle do hipertireoidismo, em busca de remodelação e dano irreversível.

Os valores de PSAP na DG foram similares entre os grupos podendo sinalizar presença de lesão irreversível, como fibrose e remodelação permanente da artéria pulmonar, a despeito do controle hormonal tireoidiano.

A fisiopatologia da HP associada ao hipertireoidismo e DG ainda não é compreendida em detalhes (47). Acredita-se que o excesso de hormônios tireoidianos causaria alterações na dinâmica cardiovascular, com aumento da frequência cardíaca, força de contração, retorno venoso e, por fim, do débito cardíaco global (45). Ademais, mecanismos como o aumento da degradação de substâncias vasodilatadoras no leito arterial pulmonar estão envolvidos, o que levaria a um desequilíbrio entre vasoconstrição e vasodilatação e hiperreatividade (67). O resultado se traduz em disfunção endotelial, com prejuízo subsequente na síntese de vasodilatadores, como óxido nítrico e prostaciclina, e aumento da expressão de vasoconstritores, como a endotelina-1 (68). Nesse sentido, o achado de que o T4l se associou à HP abre margem para sinalizarmos a existência de efeitos vasculares pulmonares de hiperreatividade, vasoconstrição, remodelação e trombose *in situ,* além dos conhecidos efeitos hormonais tireoidianos na circulação sistêmica (31,69).

Ainda nesse sentido, a literatura ratifica a maior frequência de alterações tireoidianas em pacientes com HP, quando comparados à população geral, seja em indivíduos com hipotireoidismo ou hipertireoidismo (47). Mecanismo autoimune é uma possibilidade plausível, com associação entre anticorpos antitireoidianos e pacientes com HP (53,69,70,71), fato que justificaria, em parte, a alta prevalência de HP encontrada em pacientes com DG mesmo após controle do hipertireoidismo.

A disfunção diastólica, o maior volume do AE e o maior diâmetro do VD destacaram-se como fatores preditivos de HP no DG. Podemos postular que o maior volume do átrio esquerdo possa predizer a HP por representar a sobrecarga induzida pela disfunção diastólica, uma já conseqüência da HP (51).

Por outro lado, o maior diâmetro do VD se relacionaria à sobrecarga de pressão do leito arterial pulmonar. Tais alterações seriam decorrentes da tireotoxicose presente ou prévia, que levaria a lesões permanentes, também influenciadas pelo processo autoimunie tireoidiano (12,68).

Assim sendo, ao compararmos os pacientes quanto ao *status* hormonal tireoidiano, observamos que aqueles com HP se associaram ao aumento do AE e VD conforme relatado anteriormente, porém marcadores de disfunção diastólica, como valores elevados de PCP e relação E/e', foram observados em indivíduos eutireoideos e não em tireotoxicose. Esse achado sinaliza que, em vigência de tireotoxicose, a HP estaria associada a um componente pré-capilar, já em vigência de eutireoidismo teríamos um maior componente pós-capilar.

Adicionalmente, ao compararmos ambos os grupos quanto à presença de HP, observamos que maiores concentrações dos tireoidianos estiveram associadas à HP, que pode explicar-se pelo alto *turnover* e sobrecarga do sistema cardiopulmonar, deflagrado pelo hipermetabolismo inerente ao excesso sistêmico de hormônios tireoidianos (72).

A avaliação ecocardiográfica indicou que a fração de ejeção foi menor no grupo com HP, podendo representar prejuízo funcional na circulação sistêmica. Ademais, a prevalência de disfunção diastólica e aumento do volume do AE foi maior no grupo com HP, como também a RVP e a PMAP, o que levaria à disfunção na circulação sistêmica. Esses achados corroboram o comprometimento cardiopulmonar e sistêmico causado pelo excesso de hormônios tireoidianos.

Embora o cateterismo cardíaco seja o padrão ouro para o diagnóstico de HP (73), a ecocardiografia pode estimar a PSAP indiretamente pela

velocidade de refluxo através da válvula tricúspide, avaliando o gradiente entre ventrículo e átrio direito, adicionada à pressão estimada do átrio direito. Essa metodologia tem boa correlação com os resultados obtidos pelo cateterismo cardíaco. Trata-se de um método não invasivo, reprodutível e de menor custo, embora tenha limitações quanto à especificidade e sensibilidade. (46). Além disso, a PMAP avaliada pela regurgitação pulmonar, pode ser considerada um parâmetro preditivo de hipertensão pulmonar, com forte correlação entre valores de PMAP ≥25 mmHg e o aumento da PSAP. A avaliação da regurgitação pulmonar é de fácil realização. Assim, podemos inferir a existência de HP ao averiguarmos aumento da PMAP (74). Por fim, consideramos de elevada confiabilidade nossa avaliação ecocardiográfica, uma vez que realizada por cardiologista especialista na área.

Na avaliação do sistema respiratório os pacientes apresentaram desempenho semelhante em relação ao estado hormonal tireoidiano e a presença de HP. Na realidade, esperávamos pior desempenho do grupo em tireotoxicose e com HP. Além disso, a maioria dos pacientes era oligossintomáticos ou assintomáticos, sendo 16% sintomáticos entre os hipertireoideos e 9% entre os eutireoideos; 12% dos DG com HP sintomáticos e 13% sem HP. Em contrapartida, a queda da SpO2 mais acentuada foi encontrada em 10% em ambos os grupos, em 8% dos DG com HP e em 13% dos sem HP, também sem diferença estatística. Poderíamos atribuir esses resultafos à idade mais jovem dos indivíduos com DG em tireotoxicose, sinalizando maior reserva respiratória. Pelo mesmo motivo, observamos maiores distâncias previstas no teste da caminhada no grupo hipertireoidismo, uma vez

que a idade é uma variável importante na fórmula utilizada para o cálculo dessa distância.

A correlação inversa entre VEF1 e PSAP observada no grupo eutireoideo, assim como o momento do diagnóstico e a SpO2 inicial, pode justificar-se pela existência de lesão vascular pulmonar irreversível. Além disso, a correlação inversa do T4l com a CVF e o VEF1 pode ser decorrente do comprometimento respiratório pelo hipermetabolismo.

A correlação inversa entre T4l e distância caminhada em porcentagem da prevista e a correlação direta entre a frequência cardíaca final e T4l no grupo em hipertireoidismo pode relacionar-se à tireotoxicose. É possível que a ausência de disfunção respiratória decorra do curto tempo de diagnóstico, além de tratarmos de pacientes mais jovens e com maior reserva funcional respiratória.

Ademais, ao avaliarmos o *status* das hemácias, verificamos que VCM e HCM eram menores não apenas nos pacientes em vigência de tireotoxicose, mas igualmente no grupo com HP. Esse achado sugere a possibilidade de desenvolvimento de microcitose e hipocromia relativas, que podemos atribuir tanto à hemólise pelo alto débito sanguíneo, quanto à absorção intestinal de ferro prejudicada pelo alto *turnover* nos enterócitos e diminuição da vida média das hemácias decorrentes de concentrações mais elevadas dos hormônios tireoidianos (39,75).

Quanto às limitações do nosso estudo, temos falta de alguns dados, apesar de ser um estudo prospectivo, assim como a não inclusão de grupo de controle. Frente às limitações, temos um número relevante de pacientes, além de uma robusta e minuciosa avaliação cardiorrespiratória de indivíduos com

doença de Graves em tireotoxicose e eutireoidismo de longo prazo, não sendo encontrado estudos semelhantes pregressos na literatura.

CONCLUSÕES

- A prevalência da Hipertensão Pulmonar foi semelhante entre pacientes com DG em hipertireoidismo (48.57%) e em eutireoidismo (29.41%).

- Em relação ao status hormonal tireoidiano, a idade, concentração de TSH, a pressão capilar pulmonar, relação entre a velocidade diastólica E do fluxo mitral e a velocidade diastólica e' do anel mitral, tempo de diagnóstico, volume corpuscular médio e hemoglobina corpuscular média foram menores no grupo com hipertireioidismo, sendo que T4l, T3l e distância prevista da caminhada exibiram valores maiores.

- Em relação à hipertensão pulmonar, as concentrações dos hormônios tireoidianos, pressão média da artéria pulmonar, volume do átrio esquerdo, a presença de disfunção diastólica e a resistência vascular pulmonar foram maiores em pacientes com hipertensão pulmonar, enquanto o volume corpuscular médio, hemoglobina corpuscular média e a fração de ejeção do ventrículo esquerdo foram menores.

- Os níveis de T4 livre, o volume átrio esquerdo, o diâmetro do ventrículo direito e presença de disfunção diastólica se destacaram como fatores relacionados à hipertensão pulmonar. Pela análise multivariada, o volume do átrio esquerdo e o diâmetro do ventrículo direito foram também identificados como fatores preditivos de hipertensão pulmonar.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esse estudo reforça a importância do rastreio da hipertensão pulmonar, sobretudo com a avaliação ecocardiográfica, permitindo assim o tratamento precoce, incisivo e eficaz dos pacientes com DG em tireotoxicose, tanto pela alta prevalência, como pela possibilidade de reversão e normalização da pressão da artéria pulmonar, evitando complicações irreversíveis. Ressaltamos ainda a importância da reavaliação cardiorrespiratória na DG, mesmo após longo prazo de controle do estado tireotóxico, pois demonstramos que cerca de 30% desses pacientes permaneceram com HP e são passíveis de tratamento e seguimento específicos.

Em relação aos fatores associados que podem levar ao risco de hipertensão pulmonar irreversível devido a alterações definitivas na circulação pulmonar e remodelamento vascular, precisamos de estudos mais elucidativos.

REFERÊNCIAS

1. Paschou, S.A., Bletsa, E., Stampouloglou, P.K. et al. Thyroid disorders and cardiovascular manifestations: an update. Endocrine 75, 672–683 (2022). https://doi.org/10.1007/s12020-022-02982-4
2. J.G. Hollowell, N.W. Staehling, W.D. Flanders, W.H. Hannon, E.W. Gunter, C.A. Spencer, L.E. Braverman, Serum TSH, T4, and Thyroid Antibodies in the United States Population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). J. Clin. Endocrinol. Metab. 87, 89–499 (2002). https://doi.org/10.1210/jcem.87.2.8182
3. De Leo S, Lee SY, Braverman LE. Hyperthyroidism. Lancet. 2016 Aug 27;388(10047):906-918. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00278-6. Epub 2016 Mar 30. PMID: 27038492; PMCID: PMC5014602.
4. Cooper DS. Hyperthyroidism. Lancet. 2003 Aug 9;362(9382):459-68. doi: 10.1016/S0140-6736(03)14073-1. PMID: 12927435.
5. Gough SC. The genetics of Graves' disease. Endocrinol Metab Clin North Am. 2000 Jun;29(2):255-66. doi: 10.1016/s0889-8529(05)70130-4. PMID: 10874528.
6. Greenspan S, Resnick NM. Geriatric endocrinology. In: Greenspan F, Gardner DG (eds.). Basic & Clinical Endocrinology. 7th ed. McGraw-Hill Co., 2004. p. 842-66.
7. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis [published correction appears in Thyroid. 2017 Nov;27(11):1462]. Thyroid. 2016;26(10):1343-1421. doi:10.1089/thy.2016.0229
8. Hollenberg A, Wiersinga WM, 2019. Hyperthyroid Disorders, Williams Textbook of Endocrinology, 14 Ed., Pag 364-403. Elsevier.

9. Bartalena L. Diagnosis and management of Graves disease: a global overview. Nat Rev Endocrinology, 2013; 9:724–734.
10. Biondi B, Kahaly GJ: Cardiovascular involvement in patients with different causes of hyperthyroidism. Nat Rev Endocrinol 2010; 6:431–443.
11. Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. Endocr Pract 2011; 17:456–520.
12. Smith TJ, Hegedüs L. Graves' Disease. N Engl J Med. 2016 Oct 20;375(16):1552-1565. doi: 10.1056/NEJMra1510030. PMID: 27797318.
13. Płoski R, Szymański K, Bednarczuk T. The genetic basis of graves' disease. Curr Genomics. 2011;12(8):542-563. doi:10.2174/138920211798120772
14. Mandel SJ, Reed Larsen P et al. Thyrotoxicosis. In: Melmed S et al. (Ed.) Williams textbook of endocrinology, 12th ed Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012. P. 362-405
15. Bitcon V, Donnelly J, Kiaei D. Sensitivity of assays for TSH-receptor antibodies. J Endocrinol Invest. 2016 Oct;39(10):1195-6. doi: 10.1007/s40618-016-0520-y. Epub 2016 Aug 16. PMID: 27531172; PMCID: PMC5025503.
16. Kahaly GJ, Diana T, Glang J, et al. Thyroid Stimulating Antibodies Are Highly Prevalent in Hashimoto's Thyroiditis and Associated Orbitopathy. J Clin Endocrinol Metab. 2016 May;101(5):1998-2004. doi: 10.1210/jc.2016-1220. Epub 2016 Mar 10. PMID: 26964732.
17. DeGroot LJ. Graves' Disease and the Manifestations of Thyrotoxicosis. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., eds. *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; July 11, 2015.

18. Cappelli C, Pirola I, De Martino E, et al. The role of imaging in Graves' disease: a cost-effectiveness analysis. *Eur J Radiol*. 2008;65(1):99-103. doi:10.1016/j.ejrad.2007.03.015
19. Burch HB, Cooper DS. ANNIVERSARY REVIEW: Antithyroid drug therapy: 70 years later. *Eur J Endocrinol*. 2018;179(5):R261-R274. Published 2018 Oct 12. doi:10.1530/EJE-18-0678
20. Prunty JJ, Heise CD, Chaffin DG. Graves' Disease Pharmacotherapy in Women of Reproductive Age. *Pharmacotherapy*. 2016;36(1):64-83. doi:10.1002/phar.1676
21. Cooper DS. Antithyroid drugs. *N Engl J Med*. 2005;352(9):905-917. doi:10.1056/NEJMra042972
22. Emiliano AB, Governale L, Parks M et al., “Shifts in Propylthiouracil and Methimazole Prescribing Practices: Antithyroid Drug Use in the United States from 1991 to 2008”.
23. Kahaly, G. J. & Dillmann, w. H. Thyroid hormone action in the heart. *Endocr. Rev.* 26, 704–728 (2005).
24. Biondi, B., Palmieri, E. A., Lombardi, G. & Fazio, S. Effects of subclinical thyroid dysfunction on the heart. *Ann. Intern. Med.* 137, 904–914 (2002).
25. Fazio, S., Palmieri, E. A., Lombardi, G. & Biondi, B. Effects of thyroid hormone on the cardiovascular system. *Recent Prog. Horm. Res.* 59, 31–50 (2004).

26. Jabbar A, Pingitore A, Pearce SH, Zaman A, Iervasi G, Razvi S. Thyroid hormones and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*. 2017;14(1):39-55. doi:10.1038/nrcardio.2016.174

27. Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med*. 2001;344(7):501-509. doi:10.1056/NEJM200102153440707

28. Flynn RW, Macdonald TM, Jung RT, Morris AD, Leese GP. Mortality and vascular outcomes in patients treated for thyroid dysfunction. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(6):2159-2164. doi:10.1210/jc.2005-1833

29. Ochs N, Auer R, Bauer DC, et al. Meta-analysis: subclinical thyroid dysfunction and the risk for coronary heart disease and mortality. *Ann Intern Med*. 2008;148(11):832-845. doi:10.7326/0003-4819-148-11-200806030-00225

30. Cappola AR, Fried LP, Arnold AM, et al. Thyroid status, cardiovascular risk, and mortality in older adults. *JAMA*. 2006;295(9):1033-1041. doi:10.1001/jama.295.9.1033

31. Squizzato A, Gerdes VE, Brandjes DP, Büller HR, Stam J. Thyroid diseases and cerebrovascular disease. *Stroke*. 2005;36(10):2302-2310. doi:10.1161/01.STR.0000181772.78492.07

32. Siu CW, Yeung CY, Lau CP, Kung AW, Tse HF. Incidence, clinical characteristics and outcome of congestive heart failure as the initial presentation in patients with primary hyperthyroidism. *Heart*. 2007;93(4):483-487. doi:10.1136/hrt.2006.100628

33. Biondi B, Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocr Rev*. 2008;29(1):76-131. doi:10.1210/er.2006-0043

34. Kahaly GJ. The thyrocyte-fibrocyte link: closing the loop in the pathogenesis of Graves' disease?. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(1):62-65. doi:10.1210/jc.2009-2405

35. Shirani J, Barron MM, Pierre-Louis ML, Roberts WC. Congestive heart failure, dilated cardiac ventricles, and sudden death in hyperthyroidism. *Am J Cardiol*. 1993;72(3):365-368. doi:10.1016/0002-9149(93)90691-5
36. Lozano HF, Sharma CN. Reversible pulmonary hypertension, tricuspid regurgitation and right-sided heart failure associated with hyperthyroidism: case report and review of the literature. *Cardiol Rev*. 2004;12(6):299-305. doi:10.1097/01.crd.0000137259.83169.e3
37. Berlin T, Lubina A, Levy Y, Shoenfeld Y. Graves' disease presenting as right heart failure. *Isr Med Assoc J*. 2006;8(3):217-218.
38. Song X, Yang K, Chen G, et al. Characteristics and Risk Factors of Pulmonary Hypertension in Patients With Hyperthyroidism. *Endocr Pract*. 2021;27(9):918-924. doi:10.1016/j.eprac.2021.02.011
39. Richter MJ, Sommer N, Schermuly R, et al. The prognostic impact of thyroid function in pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant*. 2016;35(12):1427-1434. doi:10.1016/j.healun.2016.05.022
40. Scicchitano P, Dentamaro I, Tunzi F, et al. Pulmonary hypertension in thyroid diseases. *Endocrine*. 2016;54(3):578-587. doi:10.1007/s12020-016-0923-8
41. Sugiura T, Yamanaka S, Takeuchi H, Morimoto N, Kamioka M, Matsumura Y. Autoimmunity and pulmonary hypertension in patients with Graves' disease. *Heart Vessels*. 2015;30(5):642-646. doi:10.1007/s00380-014-0518-3
42. Marvisi M, Zambrelli P, Brianti M, Civardi G, Lampugnani R, Delsignore R. Pulmonary hypertension is frequent in hyperthyroidism and normalizes after therapy. *Eur J Intern Med*. 2006;17(4):267-271. doi:10.1016/j.ejim.2005.11.023
43. Siu CW, Zhang XH, Yung C, Kung AW, Lau CP, Tse HF. Hemodynamic changes in hyperthyroidism-related pulmonary hypertension: a prospective echocardiographic study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(5):1736-1742. doi:10.1210/jc.2006-1877

44. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. Eur Respir J 2018. DOI: 10.1183/13993003.01913-2018

45. Silva DR, Gazzana MB, John AB, et al. 2009. Pulmonary arterial hypertension and thyroid disease. J Bras Pneumol 35(2):179-185.

46. Domenighetti G. 2007. Prognosis, screening, early detection and differentiation of arterial pulmonary hypertension. Swiss Med Wkly 137:331-336.

47. Li JH, Safford RE, Aduen JF, Heckman MG, Crook JE, Burger CD. Pulmonary hypertension and thyroid disease. *Chest*. 2007;132(3):793-797. doi:10.1378/chest.07-0366

48. Klein I, Danzi S. Thyroid disease and the heart [published correction appears in Circulation. 2008 Jan 22;117(3):e18]. *Circulation*. 2007;116(15):1725-1735. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.678326

49. Smit JW, Eustatia-Rutten CF, Corssmit EP, et al. Reversible diastolic dysfunction after long-term exogenous subclinical hyperthyroidism: a randomized, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(11):6041-6047. doi:10.1210/jc.2005-0620

50. Aird WC. Endothelial cell heterogeneity. *Crit Care Med*. 2003;31(4 Suppl):S221-S230. doi:10.1097/01.CCM.0000057847.32590.C1

51. Leung CC, Moondra V, Catherwood E, Andrus BW. Prevalence and risk factors of pulmonary hypertension in patients with elevated pulmonary venous pressure and preserved ejection fraction. *Am J Cardiol*. 2010;106(2):284-286. doi:10.1016/j.amjcard.2010.02.039

52. Davis PJ. Cytokines and growth factors and thyroid hormone. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2008;15(5):428. doi:10.1097/MED.0b013e32830eba0e

53. Chu JW, Kao PN, Faul JL, Doyle RL. High prevalence of autoimmune thyroid disease in pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2002;122(5):1668-1673. doi:10.1378/chest.122.5.1668

54. Ma RC, Cheng AY, So WY, Hui DS, Tong PC, Chow CC. Thyrotoxicosis and pulmonary hypertension. *Am J Med*. 2005;118(8):927-928. doi:10.1016/j.amjmed.2005.03.038

55. Haran M, Lodha A, Groopman J. 2008. Pulmonary Hypertension in Graves' Disease. The Endocrinologist 18(6):273-4.

56. Thurnheer R, Jenni R, Russi EW, Greminger P, Speich R. Hyperthyroidism and pulmonary hypertension. *J Intern Med*. 1997;242(2):185-188. doi:10.1046/j.1365-2796.1997.00191.

57. Mercé J, Ferrás, S, Oltra C, et al. 2005. Cardiovascular abnormalities in hyperthyroidism: A prospective Doppler echocardiographic study. Am J Med 118:126-131.

58. Wasseem R, Mazen E, Walid SR. Hyperthyroidism: a rare cause of reversible pulmonary hypertension. *Am J Med Sci*. 2006;332(3):140-141. doi:10.1097/00000441-200609000-00009

59. Lang RM et all. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. Journal of the American Society of Echocardiography January 2015. Vol 28; 1:1-16.} .

60. A. Dabestani, G. Mahan, J.M. Gardin, et al., Evaluation of pulmonary artery pressure and resistance by pulsed Doppler echocardiography, Am. J. Cardiol. 59 (6) (1987) 662–668}.
61. Nagueh SF, et all. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. J Am Soc Echocardiogr. 2009;22:107–133.
62. Abbas, AE. Journal of The American College of cardiology, 2003, Vol 41, 6:1021-1027.
63. Kovelis, D., et al. 2008. Validation of the Modified Pulmonary Functional Status and Dyspnea Questionnaire and the Medical Research Council scale for use in Brazilian patients with chronic obstructive pulmonary disease. J Bras Pneumol, 34(12): p.1008-18.
64. Pereira, C.A.C.N., J.A. 2002. Diretrizes para Testes de Função Pulmonar. J Bras Pneumologia, 28(3).
65. American Throracic Society. 2002. ATS Statement Guidelines for the six- minute walk test. Am J Resp Crit Care Med; 166: 111-117.
66. Danzi S, Klein I, Thyroid Disease and the Cardiovascular System Endocrinol Metab Clin N Am 43 (2014) 517–528.
67. Farber HW, Loscalzo J. Pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med. 2004;351(16):1655-65.
68. Vallabhajosula, Sailaja; Radhi, Saba; Alalawi, Raed; et al. 2011. Hyperthyroidism and Pulmonary Hypertension: An Important Association. The American Journal of the Medical Sciences, 342(6), 507–512.
69. Zuhur SS, Baykiz D, Kara SP, et al. Relationship Among Pulmonary Hypertension, Autoimmunity, Thyroid Hormones and Dyspnea in Patients With Hyperthyroidism. Am J Med Sci. 2017 Apr;353(4):374-380. doi: 10.1016/j.amjms.2017.01.016. Epub 2017 Feb 1. PMID: 28317625.

70. Steiner MK, Syrkina OL, Kolliputi N, et al. Interleukin-6 overexpression induces pulmonary hypertension. Circ Res 2009;104:236 – 44

71. Marvisi M, Balzarini L, Mancini C, et al. Thyroid gland and pulmonary hypertension. What's the link? Panminerva Med 2013;55:93-97.

72. Davies, T.F., Andersen, S., Latif, R. et al. Graves' disease. Nat Rev Dis Primers 6, 52 (2020).

73. Lindqvist P, Söderberg S, Gonzalez MC, et al. Echocardiography based estimation of pulmonary vascular resistance in patients with pulmonary hypertension: a simultaneous Doppler echocardiography and cardiac catheterization study. Eur J Echocardiogr. 2011 Dec;12(12):961-6. doi: 10.1093/ejechocard/jer222. Epub 2011 Oct 19. PMID: 22011836.

74. Darlene Kim, MD, M. Patricia George. Pulmonary Hypertension, Med Clin N Am 103 (2019) 413–423 0025-7125/19/ª 2019, Elsevier Inc. M'Rabet-Bensalah K, Aubert CE, Coslovsky M, et al. Thyroid dysfunc - tion and anaemia in a large population-based study. Clin Endocrinol (Oxf). 2016; 84: 627-631.

75. Khatiwada S, Gelal B, Baral N, Lamsal M. Association between iron status and thyroid function in Nepalese children. Thyroid Res. 2016; 9: 2.

ANEXOS

ANEXO 1. Protocolo de coleta de dados: hipertensão pulmonar em Doença de Graves.

Nome:……...

HC:……..

DN:…… Cor:..... Procedência.....Gênero: ( )Fem ( )Masc

Retornos	1.	2.	3.
	4.	5.	6.

Antecedentes: Tabagismo: ( )N ( )S Se Sim: Carga tabágica:.....anos maço.

Parou? ( )N ( )S Há qto tempo?..... Outras doenças pulmonares .....

Doenças associadas..... .....

Idade do paciente ao diagnóstico de hipertireoidismo (tempo de doença): .....anos

Tempo total em tireotoxicose (T4 livre alto > que 2 retornos):.....

Tempo em eutireoidismo: .....

Controlado com drogas:.....

Em remissão (> que 1 ano sem droga com T4L normal): .....

Pacientes em Tireotoxicose: Tempo em tireotoxicose antes do Ecocardiograma:.....

Obs: Pedir para o retorno: TSH, T4L, T3L, ACM, AcTG, TRAB/ Obs: Novo Eco quando >= 3 meses em eutireoidismo

Exame físico: **Exoftalmo**: ( ) ausente ( ) presente a) em atividade b) não ativo .....

Alterações dignas de nota:.....

Tratamento clínico:

( )Tapazol Dose (média do ultimo ano): ..... Duração: .....

( )PTU Dose (média do ultimo ano): ..... Duração: .....

Obs:.....

Opção terapêutica para controle do hipertireoidismo –pacientes em EUTIREOIDISMO:

( ) tionamidas (remissão) ( ) RIT ( ) tireoidectomia

Exames Iniciais – apenas para pacientes em tireotoxicose:

(data:...../...../....): **TRAb**:.....

TSH:..... **T4L**:..... **T3L**:..... **AcTPO**:…..……

AcTg:……..

Finais – para todos em eutireoidismo: (data:...../...../....): **TSH**:.....

T4L:..... **T3L**:..... **AcTPO**:……...…….

AcTg:…….. **TRAb**:.....

US Tireóide (data...../...../....)

LD:……volume: . ……

LE:…… …… volume: . ……

Citologia (data...../...../....):……

…….....……

Captação de pertecnetato (data: ...../...../....):.....% Massa estimada:.....g

ANEXO 2. Termo de consentimento livre e esclarecido para pesquisas em seres humanos.

Projeto:

INTERAÇÃO ENTRE O *STATUS* HORMONAL TIREOIDIANO E A HIPERTENSÃO PULMONAR NA DOENÇA DE GRAVES: RELEVÂNCIA DA AVALIAÇÃO EM PACIENTES EM TIREOTOXICOSE E EM EUTIREOIDISMO

.

Responsáveis pela pesquisa: Larisse Vieira Mendes Araruna

Profa. Dra. Denise E. Zantut Wittmann

Profa. Dra. Daniela Camargo de Oliveira

Profa Dra Mônica Corso Pereira

Eu,..... ,..... anos, portador do RG n□ ....., residente à ....., n□ ....., Bairro ....., cidade de ....., Estado de ....., telefone....., ou através de....., ... anos, RG n□ ....., residente à ....., n□ ....., Bairro ....., cidade de ....., Estado ....., telefone ....., grau de parentesco ....., responsável por mim, concordo em participar da realização deste protocolo, observados os itens abaixo.

OBJETIVOS E JUSTIFICATIVA: Avaliar a prevalência da Hipertensão Pulmonar em pacientes portadores de Doença de Graves sob cuidado ambulatorial. O diagnóstico precoce de hipertensão pulmonar associados ao hipertiroidismo da Doença de Graves permitirá um melhor acompanhamento e eventual tratamento da condição.

PROCEDIMENTOS A SEREM REALIZADOS Será realizada avaliação cardiorespiratória constando de questionário direcionado à presença de falta de ar aos esforços, espirometria, ecocardiograma e teste de caminhada de 6 minutos no paciente em hipertireoidismo e em eutireoidismo. Não haverá coleta de material biológico adicional ao necessário ao acompanhamento ambulatorial de rotina.

ESCLARECIMENTOS A equipe responsável pela pesquisa estará sempre pronta e preparada para esclarecer quaisquer dúvidas relacionadas à pesquisa, e compromete-se a proporcionar informação atualizada sobre o assunto em estudo, ainda que esta possa afetar a vontade do indivíduo em continuar participando da pesquisa.

O **NÃO CONSENTIMENTO** em participar do estudo ou a desistência de participar da pesquisa a qualquer tempo, não terá consequências para um eventual atendimento futuro neste serviço, nem qualquer outra implicação futura. Todos os dados referentes ao indivíduo no estudo serão mantidos em sigilo e a identificação não será exposta em conclusões ou publicações posteriores.

Telefone da secretaria da Disciplina de Endocrinologia: (019)3521-7703
Telefone da secretaria do Comitê de Ética em Pesquisa: (019)3521-8936

Campinas, ... de ..... de .....

.....

.....

RESPONSÁVEL PELO ESTUDO **PACIENTE OU RESPONSÁVEL**

ANEXO 3. Artigo publicado na Frontiers in Endocrinology da nossa casuística sobre a Interação entre o *Status* Hormonal Tireoidiano e a Hipertensão Pulmonar na Doença De Graves: Relevância da Avaliação em Pacientes em Tireotoxicose e em Eutireoidismo.

frontiers in Endocrinology

ORIGINAL RESEARCH
published: 06 January 2022
doi: 10.3389/fendo.2021.780397

Interplay Between Thyroid Hormone Status and Pulmonary Hypertension in Graves' Disease: Relevance of the Assessment in Thyrotoxic and Euthyroid Patients

*Larisse Vieira Mendes Araruna[1], Daniela Camargo de Oliveira[2], Mônica Corso Pereira[3], Arnaldo Moura Neto[1], Marcos Antonio Tambascia[1] and Denise Engelbrecht Zantut-Wittmann[1]**

[1] Endocrinology Division, Department of Internal Medicine, School of Medical Sciences, University of Campinas, São Paulo, Brazil, [2] Cardiology Division, Department of Internal Medicine, School of Medical Sciences, University of Campinas, São Paulo, Brazil, [3] Pneumology Division, Department of Internal Medicine, School of Medical Sciences, University of Campinas, São Paulo, Brazil

OPEN ACCESS

Edited by:
Bernadette Biondi,
University of Naples Federico II, Italy

Reviewed by:
Giorgio Napolitano,
University of Studies G. d'Annunzio Chieti and Pescara, Italy
Serena Ippolito,
ASL Napoli 1 Centro, Italy

***Correspondence:**
Denise Engelbrecht Zantut-Wittmann
zantutw@unicamp.br
orcid.org/0000-0002-7434-5701

Specialty section:
This article was submitted to Thyroid Endocrinology, a section of the journal Frontiers in Endocrinology

Received: 21 September 2021
Accepted: 26 November 2021
Published: 06 January 2022

Citation:
Araruna LVM, Oliveira DC, Pereira MC, Moura Neto A, Tambascia MA and Zantut-Wittmann DE (2022) Interplay Between Thyroid Hormone Status and Pulmonary Hypertension in Graves' Disease: Relevance of the Assessment in Thyrotoxic and Euthyroid Patients. Front. Endocrinol. 12:780397. doi: 10.3389/fendo.2021.780397

Background: Graves' disease (GD) is the most common cause of hyperthyroidism and can cause cardiac changes, such as pulmonary hypertension.

Methods: This is a prospective study in which we obtained demographic, clinical, laboratory data and characteristics of the GD, in addition to investigating cardiorespiratory function, focusing on the detection of pulmonary hypertension. Patients were separated into two groups: thyrotoxicosis and euthyroidism. Ninety patients with GD of both sexes, over 18 years of age, were included. The cardiorespiratory assessment included an echocardiographic evaluation, a questionnaire of specific symptoms, spirometry and a six-minute walk test.

Results: The hyperthyroid group included 42 patients (47.73%) and the euthyroid group 46 patients (52.27%); 78 were women (86.67%). The prevalence of pulmonary hypertension between the hyperthyroidism (48.57%) and the euthyroidism (29.41%) groups was not different. Free thyroxine levels (FT4) (OR 1.266), higher left atrium volume (OR 1.113) and right ventricle diameter were associated with pulmonary hypertension. A direct correlation between FT4 with forced vital capacity (FVC) and forced expiratory volume in the first second (FEV1), as also an inverse correlation between initial oxygen saturation (SpO2) with diagnostic time and drop SpO2 with the ratio between the diastolic velocity E of the mitral flow and the diastolic velocity of the mitral ring (E/e') were observed in the euthyroid group. An inverse correlation between FT4 levels with walked distance as % of predicted value, and a direct correlation between E/e' ratio and walked distance as % of predicted value were observed in the hyperthyroid group.

Conclusion: We emphasize the importance of a cardiorespiratory reassessment in GD, even after a long-term control of the thyrotoxic state, as we demonstrate that about 30% of these patients remain with PH and are subject to specific treatment.

Keywords: Graves' disease, pulmonary hypertension, hyperthyroidism, autoimmune thyroid disease, thyroid hormone

INTRODUCTION

Graves' disease (GD) is the most common cause of hyperthyroidism causing changes in the cardiorespiratory system, such as tachycardia, increased pulse pressure, dyspnea and, not uncommonly, pulmonary hypertension (PH) (1–5).

PH is defined as the mean pulmonary arterial pressure higher than 20 mmHg (6, 7), requiring a high degree of suspicion due to its low prevalence and unspecific signs and symptoms. Classically, it includes dyspnea on exertion, lower limb edema, hepatomegaly due to hepatojugular reflux, and symptoms of low cardiac output such as lipothymia and syncope (4, 8). PH classification includes Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) idiopathic, heritable, drug-induced and associated with connective tissue diseases (6). PH has multiple causes, such as left heart diseases, hypoxic chronic lung diseases, and chronic thromboembolism. PH associated with thyroid diseases encompasses systemic manifestations in which the pathophysiological mechanisms involved are unclear (6, 9–13).

Right heart catheterization is the gold standard for PH diagnosis; however, Doppler echocardiography is usually the method for screening. In most cases, PH is diagnosed by means of the requested echocardiogram due to other suspected cardiac changes, and even so adequate follow-up and management are not always performed (8).

A series of cases (14, 15) and prospective studies with a small casuistic (16) demonstrating reversal of changes in PAH with hyperthyroidism treatment, uses echocardiography as a diagnostic and follow-up tool. However, other authors report persistence of high levels of pressure in the pulmonary circulation. In such cases, it is important to exclude other causes and associated conditions, before attributing PH only to thyroid dysfunction (14, 15, 17).

The main objective of this study was to assess GD patients for the detection of PH, in relation to thyroid hormonal status, both in the presence of thyrotoxicosis or in euthyroidism after controlling the disease. The specific objectives are the thorough cardiorespiratory assessment of both groups.

MATERIALS AND METHODS

Study Design

This prospective study which assessed GD attended at the Thyroid Unit of a tertiary Endocrinology Service through a directed interview, demographic, clinical and laboratory data, besides the cardiorespiratory function to detect PH. Patients were separated into 2 groups:

a) In Thyrotoxicosis: GD in overt hyperthyroidism, but under treatment with antithyroid drugs during routine medical intervention, aiming at adequate control of thyroid function;

b) In Euthyroidism: hyperthyroidism due to Graves' disease controlled for at least 1 year with the use of thionamides or in remission of the disease or in replacement treatment with levothyroxine due to hypothyroidism after radioiodotherapy or thyroidectomy.

The joint investigation with the Pulmonology and Cardiology Services, consisted of a questionnaire to assess respiratory symptoms, spirometry, a pulse oximetry, a six-minute walk test (6MWT) and a transthoracic echocardiogram. Biochemical data were serum TSH (reference values RV 0.41–4.5 mUI/L), free thyroxine (FT4) (RV 0.9–1.7 ng/dl), free triiodothyronine (FT3) (RV 0.22–0.44 ng/dl), anti-thyroglobulin antibodies (TgAb) (RV <115 mUI/L), anti-thyroidperoxidase antibodies (TPOAb) (RV <35 IU/ml), and thyroid stimulating hormone receptor antibody (TRAb) (RV <1.58 IU/ml), all measured by electrochemiluminescence immunoassay. Hyperthyroidism was confirmed by elevated FT4, suppressed TSH and thyroid autoimmunity by elevated TgAb, TPOAb, and TRAb.

Written consent was obtained from the patients and the study was approved by the local Ethics Committee (CAAE 02109412.30000.5404).

Patients

Ninety GD patients, both sexes, over 18 years old, were included, but 2 of them who did not undergo most assessments, were excluded. Transthoracic echocardiogram was performed in 70 of 88 patients and the respiratory assessment was completed in 79 of 88 patients. Patients with acute sickness or recent previous cardiovascular event, malignant neoplasia or active inflammatory disease, connective tissue diseases, use of amiodarone or iodinated contrast less than 3 months before the study, heart failure (NYHA class III or IV), severe liver disease, advanced kidney disease (stage 4 or 5), under hemodialysis, HIV-positive and hepatitis C infection and other autoimmune diseases were excluded.

Cardiorespiratory Assessment

The cardiorespiratory assessment included an echocardiography, a questionnaire of specific symptoms, spirometry and a six-minute walk test.

A) Transthoracic echocardiogram: performed on a Toshiba Xario echocardiograph, with a 3 MHZ sectoral transducer, with two-dimensional evaluation, M mode, pulsed Doppler, continuous Doppler, tissue Doppler and color Doppler, according to the American Society of Echocardiography (18). Assessment carried out the anatomy of left and right chambers, whether or not with structural heart disease that can lead to PH, estimate of left atrial (LA) volume, right ventricle (RV) diameter,

left ventricular ejection fraction by the Simpson method (LVEF), cardiac output (CO) derived by Simpson systolic volume, cardiac index (CI), evaluation of systolic or diastolic dysfunction of the left ventricle, mitral regurgitation, systolic pulmonary artery pressure (SPAP) estimate by velocity of tricuspid regurgitation (if present) and right atrial pressure (RAP) by inferior vena cava observation, mean pulmonary artery pressure (mPAP) (19), the ratio between the diastolic velocity (E) of the mitral flow and the diastolic velocity of the mitral ring (E/e'), pulmonary capillary Wedge pressure (PCWP) (20), pulmonary flow velocity, acceleration and ejection time of pulmonary flow, tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE), presence of pericardial effusion, or paradoxical motion of interventricular septum, pulmonary vascular resistance (PVR) (21) and hyperdynamic state.

The references values were LVEF Simpson >52% in men and >54% in women, SPAP up to 35 mmHg, mPAP up to 20 mmHg, RV diameter up to 27 mm, PCWP of 8–12 mmHg, LA up to 34 ml/m^2, E/e' up to 12 and TAPSE >17, CI from 2.8 to 4.2, CO up to 4,000 ml/s. The echocardiographic assessment was performed by the same cardiologist expert in echocardiography (DCO).

B) Degree of dyspnea: Medical Research Council scale (MRC): Dyspnea on exertion, orthopnea, paroxysmal nocturnal dyspnea, chest pain or oppression, any previous episode of syncope, cough, expectoration, wheezing. The dyspnea on exertion followed the modified MRC (**Chart 1**); MRC 1 and 2: asymptomatic and MRC 3 to 5: symptomatic patients.

C) Spirometry: All patients performed spirometry (without and with bronchodilator) and had Oxygen Saturation (SpO2) measurement in room air. Spirometry was performed with the EasyOne Wordspirometer® (23), and oximetry, with a Nonin® pulse oximeter. We evaluated the forced expiratory volume in the first second (FEV1) in liters (L) and percentage of predicted value (%), the forced vital capacity (FVC) in liters (L) and percentage of predicted value (%), and FEV1/FVC ratio. We consider FVC and FEV1 >80% of the predicted as normal.

D) Six-minute walk test: The distance walked and the drop in SpO2 were evaluated. We assessed the distance covered in meters and in percentage of the predicted, initial and final oxygen saturation, final–initial delta SpO2, and initial and final heart rate. We consider the drop in SpO2 ≥4 points as severe.

The test was performed inside a hospital corridor on a hard and flat surface, according to international recommendation (24).

Statistical Analysis

Statistical analysis was performed by means of frequency tables of categorical variables with absolute frequency (n) and percentage (%) values, descriptive statistics of numerical variables with mean, standard deviation, minimum and maximum values and median. Chi-square or Fisher's exact tests were used to compare categorical variables. Mann–Whitney test and ANOVA for repeated measures were used for numerical variables. A logistic regression analysis assessed factors associated to PH. Spearman's correlation coefficient was used for correlate numerical variables and Mann–Whitney and Kruskal–Wallis tests, to compare categorical and numerical variables, respectively. The level of significance adopted was 5%.

RESULTS

Clinical, Demographic and Laboratory Characteristics of GD Patients

Comparative Analysis Regarding Thyroid Hormone Status

The 88 GD patients were divided in 42 hyperthyroid (47.73%) and 46 euthyroid patients (52.27%); 78 were women (86.67%), with a similar frequency of genders between groups. The age and time of diagnosis were lower in the hyperthyroid group than in the euthyroid group. TSH was lower, FT4 and FT3 were higher in the hyperthyroid group compared to the euthyroid group (**Table 1**).

Comparative Analysis for the Presence of Pulmonary Hypertension

Higher FT4 and FT3 were observed in patients with PH (**Table 2**).

Cardiorespiratory Characteristics

Comparative Analysis Regarding Thyroid Hormone Status

PH prevalence between the hyperthyroid (48.57%) and the euthyroid (29.41%) groups was not significantly different, as well as SPAP (35 vs 28.5 mmHg). The hyperthyroid group showed lower PCWP than the euthyroid group (10 vs 13 mmHg), similarly to E/e' ratio (6 vs 8 mmHg) (**Table 3**). No difference in respiratory assessment was observed between the groups with or without PH (data not shown).

Comparative Analysis for the Presence of Pulmonary Hypertension

LA, PVR, mPAP, and presence of diastolic dysfunction were higher, and LVEF was lower in PH patients (**Table 4**). No difference in respiratory assessment was observed between euthyroidism and hyperthyroidism groups. (Data not shown).

Logistic Regression Analysis

A univariate analysis for factors associated with PH revealed association with FT4; for each unit of increase in FT4, a 27%

CHART 1 | Dyspnea scale of the medical research council (22).

1—Not troubled by breathless except on strenuous exercise
2—Short of breath when hurrying on a level or when walking up a slight hill
3—Walks slower than most people on the level, stops after a mile or so, or stops after 15 min walking at own pace
4—Stops for breath after walking 100 yards, or after a few minutes on level ground
5—Too breathless to leave the house, or breathless when dressing/undressing

TABLE 1 | Comparative analysis between demographic and laboratory characteristics of patients with Graves' disease according to thyroid hormone status.

Variable		Euthyroidism	Hyperthyroidism	p-value
Sex	Male	6 (13.04%)	6 (14.29%)	0.8653
	Female	40 (86.96%)	36 (85.71%)	
Age (years)		48.18 ± 10.18 (47, 29–72)	42.07 ± 13.38 (40, 19–72)	0.0091
Ophthalmopathy		14 (31.82%)	17 (40.48%)	0.4032
Body surface area (kg/m^2)		1.74 ± 0.21 (1.72, 1.41–2.25)	1.7 ± 0,17 (1.7, 1.42–2.07)	0.5321
Betablocker use		9 (20.93%)	15 (36.59%)	0.1124
Smoking	Active	5 (10.87%)	7 (17.07%)	0.6349
	Previous	9 (19.57%)	9 (21.95%)	
TSH (mUI/L)		2.43 ±1.29 (2.37, 0.37–5.72)	0.02 ± 0.04 (0.01, 0.01–0.23)	<0.0001
FT4 (ng/dl)		1.27 ± 0.25 (1.25, 0.45–1.74)	3.62 ± 2.53 (2.41, 0.81–7.77)	<0.0001
FT3 (pg/ml)		0.3 ±0.06 (0.29, 0.22-0.49)	1.16 ± 0.96 (0.67, 0.21–3.25)	<0.0001

TSH, thyroid-stimulating hormone; FT4, free thyroxine; FT3, free tri-iodothyronine.
Categorical variables are represented by the absolute value and frequency in percentage. Continuous variables are represented by values of mean ± standard deviation (median, minimum, and maximum).

greater chance of PH (OR 1.266), with higher left atrium volumes (OR 1.113) and right ventricle diameters (OR 1.103). The presence of diastolic dysfunction increased the chances of PH by 4.8 times (OR 4.875). A multivariate analysis identified increased LA and RV as risk factors for PH (OR 1.217 and 1.251, respectively) (**Table 5**).

The regression analysis model included the variables: age, TSH, FT3, predicted distance, predicted distance (%), FVC (L), FVC (%), FEV1 (L), FEV1 (%), drop SpO2, diagnosis time, and thyroid hormone status. Only the variables that proved to be significant were included in **Table 5**.

Spearman Correlation

Euthyroid presented a direct correlation between FT4 with FVC and FEV1, an inverse correlation between initial SpO2 with diagnostic time and drop SpO2 with E/e'.

Hyperthyroid presented an inverse correlation between FT4 with walked distance as % of predicted value, and a direct correlation between E/e' ratio and walked distance as % of predicted value in the six-minute walking test. A direct correlation was found between FT4 and FT3 with the final heart rate, as also FT4 and initial heart rate (**Table 6**).

We emphasize that smoking, the use of drugs, body surface area, and other variables investigated did not determine an interference in the results.

DISCUSSION

The increase in serum thyroxine and triiodothyronine in GD leads to typical cardiorespiratory changes and can develop PH (25, 26).

In the present study, the prevalence of PH was similarly high both in thyrotoxic (48.57%) and in euthyroid patients (29.41%). This finding suggests persistent vascular injury in GD (4), even after the control of hyperthyroidism for at least 1 year. In this

TABLE 2 | Comparative analysis between the parameters used in the evaluation of demographic and laboratory characteristics of patients with Graves' disease according to the presence of Pulmonary Hypertension.

Variable		Pulmonary Hypertension		p-value
		Yes	No	
Sex	Male	4 (14.81%)	6 (13.95%)	1.0000
	Female	23 (85.19%)	37 (86.05%)	
Age (years)		48.3 ± 13.75 (49, 25–72)	43.26 ± 10.95 (43, 19.95–72)	0.0943
Ophthalmopathy		12 (44.44%)	11 (26.19%)	0.1165
Tabagism	Active	1 (3.7%)	5 (11.9%)	0.4235
	Previous	8 (29.63%)	8 (19.05%)	
Betablocker use		12 (44.44%)	9 (22.5%)	0.0575
Active GD (methimazole)		18 (69.23%)	20 (47.62%)	0.0811
Aftter ablative therapy (levothyroxine)		5 (18.52%)	12 (28.57%)	0.3443
Diagnosis time (years)		7 ± 4.98 (5, 1–17)	7.88 ± 7.39 (5, 1–31)	0.9598
Body surface area (kg/m^2)		1.73 ± 0.18 (1.75, 1.41–2.10)	1.71 ± 0.19 (1.42–2.15)	0.6710
TSH (mUI/L)		0.98 ± 1.4 (0.01, 0.01–4.29)	1.45 ± 1.66 (0.92, 0.01–5.72)	0.1243
FT4 (ng/dl)		3.3 ± 2.63 (1.72, 0.98–7.77)	2.09 ± 1.89 (1.42, 0.45–7.77)	0.0296
FT3 (pg/ml)		1.16 ± 1.06 (0.58, 0.28–3.25)	0.6 ± 0.7 (0.31, 0.21–3.25)	0.0036

TSH, thyroid-stimulating hormone; FT4, free thyroxine; FT3, free tri-iodothyronine.
Categorical variables are represented by the absolute value and frequency in percentage. Continuous variables are represented by values of mean ± standard deviation (median, minimum, and maximum).

TABLE 3 | Comparative analysis between the parameters used in the echocardiographic assessment of patients with Graves' disease according to thyroid hormonal status.

Echocardiographic Evaluation	Euthyroidism	Hyperthyroidism	p-value
Pulmonary hypertension	10 (29.41%)	17 (48.57%)	0.1030
Increased left atrium	4 (12.9%)	4 (12.2%)	1.0000
Diastolic dysfunction	9 (2.68%)	6 (16.22%)	0.4189
Mitral insufficiency	11 (28.95%)	16 (43.24%)	0.1972
Hyperdynamic state	2 (5.26%)	6 (15.38%)	0.2626
LVEF (%)	63.78 ± 8.33 (66, 45–79)	60.89 ± 7.62 (60, 42–79)	0.0948
Right ventricle diameter (mm)	22.09 ± 5.58 (22, 12–36)	23.08 ± 6.97 (22 ± 9–47)	0.6472
SPAP (mmHg)	29.65 ± 6.8 (28.5, 18–43)	35.06 ± 11.45 (35, 18–58)	0.0600
mPAP (mmHg)	14.92 ± 8.9 (12, 2–34)	18.97 ± 10.15 (19.5, 2–44)	0.1073
PCWP (mmHg)	14.22 ± 5.75 (13, 7–28)	10.85 ± 2.89 (10, 7–20)	0.0139
PVR (woods)	1.33 ± 0.42 (1.4, 0.3–2)	1.37 ± 0.41 (1.32, 0.4–2.3)	0.9777
Left atrium volume (ml/m^2)	24.1 ± 9.05 (24, 11–50)	24.53 ± 8.42 (24, 11–45)	0.8269
TAPSE	23.22 ± 4.27 (22, 17–30)	21.11 ± 3.1 (21, 14–25)	0.4219
E/e'	8.9 ± 4.29 (8, 4–23)	6.83± 1.98 (6, 4–13)	0.0415
Cardiac output (L)	4,893.43 ± 1,708.39 (4,961, 2,494–9,245)	5047.74 ± 1674.32 (4832, 2870–9398)	0.8243
Cardiac index	2.82 ± 0.90 (2.86, 1.37–4.55)	3.01 ± 1.04 (2.99, 1.69–5.46)	0.5107

LVEF, left ventricular ejection fraction by the Simpson method; SPAP, systolic pulmonary artery pressure; mPAP, mean pulmonary artery pressure; PCWP, pulmonary capillary Wedge pressure; PVR, pulmonary vascular resistance; TAPSE, tricuspid annular plane systolic excursion; E/e', ratio between the diastolic velocity E of the mitral flow and the diastolic velocity of the mitral ring.

Categorical variables are represented by the absolute value and frequency in percentage. Continuous variables are represented by values of mean ± standard deviation (median, minimum, and maximum).

sense, we emphasize that FT4 was a factor associated with PH in GD, however, the time in hyperthyroidism was not evident as such in these patients.

PH is present in 35 to 65% of GD hyperthyroid patients (7). The other authors who included patients with Graves' hyperthyroidism and toxic multinodular goiter found 43% of PH (10). A prospective study evaluating 75 hyperthyroid patients found 47% with SPAP above 35 mmHg on Doppler echocardiography (11). In this study, the prevalence of PH found in GD was high and similar to the literature. This finding emphasizes the importance of cardiorespiratory assessment, since the PH, especially if associated with clinical symptoms, may have an impact on the prognosis and may indicate the need for confirming the diagnosis and even establish a specific treatment. Most authors evaluated the patients during the thyrotoxic state (27), whereas we demonstrated the relevance of the cardiorespiratory assessment, not only in the presence of thyrotoxicosis, but even after the control of hyperthyroidism, in search of persistent injury.

It is noteworthy that SPAP values in GD were similar, whether in thyrotoxicosis or in long-term euthyroidism, corroborating that these patients may present irreversible lesion, with pulmonary artery fibrosis, despite the control thyroid hormone.

The PH pathophysiology associated with hyperthyroidism and GD is not completely understood (12). It is postulated that the excess of thyroid hormones would cause changes in cardiovascular dynamics, with increased heart rate, contraction force, venous return and, consequently, global cardiac output (7). Mechanisms such as increased degradation of vasodilating substances in the pulmonary arterial bed are also implicated, leading to an imbalance between vasoconstriction and vasodilation (28). Endothelial dysfunction occurs, which leads to impairment in the production of vasodilators, such as nitric oxide and prostacyclin, and increased expression of vasoconstrictors and mitogens, such as endothelin-1 (29). Therefore, the finding that FT4 was associated with PH suggests that, in addition to the effects of thyroid hormones on systemic circulation, we can postulate pulmonary vascular effects of hyper-reactivity, vasoconstriction, remodeling, and thrombosis *in situ* (30, 31).

Also, it was reported that patients diagnosed with PH symptoms have a higher frequency of thyroid changes, either hypo or hyperthyroidism, when compared to the general population (12). Autoimmune mechanism is a plausible possibility, with an association between antithyroid antibodies and PH patients (30–33), a fact that would justify, in part, the high prevalence of PH found in patients with GD even after hyperthyroidism control.

Diastolic dysfunction and also the larger volume of the LA and the larger diameter of the RV were shown to be predictive factors of PH in GD. We can suggest that the greater volume of the left atrium is justified in predicting PH, due to the overload induced by diastolic dysfunction, which may be a consequence of PH (34). As for the larger size of RV, it may be related to pressure overload of the pulmonary arterial bed. Such changes would be due to the present or previous thyrotoxic state, which would lead to persistent lesions, or even, could be influenced by the thyroid autoimmunity process (13, 29).

When comparing patients regarding thyroid hormone status, we found, in this study, that those with PH were related to LA and RV increase, but markers of left ventricular diastolic dysfunction, such as elevated values of PCWP and the E/e' ratio, were associated with euthyroid patients and not with GD in a thyrotoxic state. This find would indicate that, in thyrotoxic state, PH is associated with a precapillary component, and those euthyroid patients may have higher post capillary component.

Similarly, regarding the presence of PH, we found that higher concentrations of both thyroid hormones were associated with PH, which may be justified by the high turnover and overload to the cardiopulmonary system, which originated from the hypermetabolism resulting from excess of circulating thyroid hormones (35).

TABLE 4 | Comparative analysis between the parameters used in the echocardiographic evaluation of patients with Graves' disease according to the presence of Pulmonary Hypertension.

Echocardiographic Evaluation	Pulmonary Hypertension		p-value
	Yes	No	
Reduced ejection fraction	5 (18.52%)	6 (13.95%)	0.7386
Increased RV	6 (22.22%)	3 (7.32%)	0.1402
Increased LA	7 (30.43%)	1 (2.78%)	0.0042
Diastolic dysfunction	9 (33.33%)	4 (9.3%)	0.0118
Mitral insufficiency	11 (40.74%)	16 (37.21%)	0.7676
LVEF (%)	59.88 ± 6.31 (59.5, 48–74)	64.14 ± 7.76 (65, 45–79)	0.0222
Right ventricle diameter (mm)	24.7 ± 7.92 (23, 14–47)	21.05 ±4.84 (21, 9–30)	0.1105
mPAP (mmHg)	21.65 ± 10.81 (23, 4–44)	14.34 ± 7.75 (15.5, 2–30)	0.0087
PCWP (mmHg)	13.68 ± 5.98 (12, 7–28)	11.2 ± 2.97 (10, 7–21)	0.2968
PVR (mmHg)	1.45 ± 0.5 (1.5, 0.3–2.3)	1.27 ± 0.32 (1.26, 0.4–2)	0.0149
Left atrium volume (ml/m^2)	28.68 ± 8.86 (29, 13–45)	21.37 ± 7.88 (21, 11–50)	0.0025
TAPSE	22.75 ± 4.59 (23, 14–30)	21.4 ± 2.46 (21.5, 17–26)	0.3018
E/e'	8.86 ± 4.63 (8, 4–23)	6.85 ± 1.96 (6, 4–13)	0.1515
Cardiac output (L)	4,748.69 ± 1,699.99 (4,791.5, 2,924–9,398)	5,050.09 ± 1,571.83 (5,050, 2,494–9,245)	0.3249
Cardiac index	2.73 ± 0.99 (2.49, 1.39–5.46)	3.01 ± 0.89 (2.99, 1.37–5.12)	0.1472

RV, right ventricle diameter; LA, left atrium volume; LVEF, left ventricular ejection fraction by the Simpson method; mPAP, mean pulmonary artery pressure; PCWP, pulmonary capillary Wedge pressure; PVR, pulmonary vascular resistance; TAPSE, tricuspid annular plane systolic excursion; E/e', ratio between the diastolic velocity E of the mitral flow and the diastolic velocity of the mitral ring.

Categorical variables are represented by the absolute value and frequency in percentage. Continuous variables are represented by values of mean ± standard deviation (median, minimum, and maximum).

The echocardiographic evaluation showed that the ejection fraction was lower in the PH group compared to patients who did not have PH, indicating impairment in systemic circulation. In addition, the prevalence of diastolic dysfunction and increased LA was higher in GD patients with PH, as well as PVR and mPAP, causing dysfunction in the systemic circulation, findings that corroborate the damage caused by thyrotoxicosis on the cardiopulmonary system. Such findings warn of the negative impact on cardiac functioning in terms of adequate and effective systemic blood pumping.

Although cardiac catheterization is considered the gold standard method for the PH diagnosis (36), on echocardiography, SPAP can be indirectly estimated by the reflux velocity through the tricuspid valve, thus estimating the gradient between the ventricle and the right atrium, to which is added the estimated pressure of the right atrium. This methodology is widely recognized, has a good correlation with results obtained by cardiac catheterization and, although there is some limitation in the method regarding specificity and sensitivity, it is a non-invasive method, available, of lower cost and without risk to the patient (8). Additionally, mPAP assessed by pulmonary regurgitation, can be considered as a predictive parameter of pulmonary hypertension, with a strong correlation between mPAP values ≥25 mmHg and the increase in SPAP. The evaluation of pulmonary regurgitation is easy to perform, thus, it can be inferred that PH exists when evidencing an increase in mPAP (37). Therefore, we can consider our data as robust from echocardiographic assessment, highlighting that it was performed by a cardiologist expert in the area.

The assessment of the respiratory system, both in the walk test and in spirometry, showed patients in similar performance in relation to the thyroid hormonal status or the presence of PH. In fact, we expected the worst performance of GD in thyrotoxicosis and with HP. In addition, the majority of patients were oligo- or asymptomatic as to the degree of dyspnea, with 16% symptomatic among thyrotoxic and 9% among euthyroid GD patients, with 12% of GD with PH being symptomatic and 13% without PH, with no difference between groups. As for the most severe drop in SpO2, it was found in 10% of GD in both euthyroidism and thyrotoxicosis, in 8% of GD

TABLE 5 | Demographic, laboratory factors of cardiorespiratory assessment associated with pulmonary hypertension in patients with Graves' disease.

Variable	OR	IC 95%	p-value
Univariate Regression Analysis			
FT4 (ng/dL)	1.266	1.013–1.583	0.0382
Right ventricle diameter (mm)	1.103	1.008–1.208	0.0328
Left atrium volume (ml/m^2)	1.113	1.031–1.200	0.0058
Diastolic dysfunction Yes × No	4.875	1.324–17.949	0.0172
Asymptomatic × Symptomatic MRC	1.146	0.248–5.296	0.8616
Multivariate Regression Analysis			
Volume left atrium (ml/m^2)	1.217	1.050–1.410	0.0040
Right ventricle (mm)	1.251	1.027–1.523	0.0155

TSH, thyroid-stimulating hormone; FT4, free thyroxine; FT3, free tri-iodothyronin; FVC, forced vital capacity; FEV1, forced expiratory volume in the first second; Drop SpO2, final-initial SpO2; Asymptomatic MRC, Dyspnea scale of the Medical Research Council between 1 and 2; Symptomatic MRC, Dyspnea scale of the Medical Research Council between 3 and 5.

TABLE 6 | Comparative analysis between the parameters used in the respiratory assessment of patients with Graves' disease according to the presence of Pulmonary Hypertension.

	Euthyroidism				Hyperthyroidism				
	Predicted Distance	SpO2 initial	Drop SpO2	FEV1	Predicted Distance	Predicted Distance %	Final Heart Rate	Initial Heart Rate	
SPAP (mmHg)				−0.3800					ρ
				0.0461					p-value
E/e'	−0.5755		−0.4019		−0.5637	0.4463			ρ
	0.0011		0.0418		0.0015	0.0196			p-value
Diagnosis time (years)		−0.3996							ρ
		0.0106							p-value
FT3 (pg/ml)					0.4729		0.4870		ρ
					0.0110		0.0086		p-value
FT4 (ng/dl)				−0.3779	0.3581	−0.4166	0.4231	0.4113	ρ
				0.0211	0.0376	0.0177	0.0081	0.0103	p-value

ρ, Spearman Correlation; SPAP, systolic pulmonary artery pressure; E/e', ratio between the diastolic velocity E of the mitral flow and the diastolic velocity of the mitral ring; FT3, free tri-iodothyronine; FT4, free thyroxine; Drop O2, final-initial SpO2; FEV1, forced expiratory volume in the first second.

with PH, and in 13% of those without PH, also without differences. One possible explanation is based on the fact that patients with GD in thyrotoxic activity were younger and, consequently, had a greater respiratory functional reserve. On the other hand, 42 vs 48 years doesn't seem a big difference, and might not justify the impact on the respiratory reserve. However, we didn't find a more adequate hypothesis for this data, being a limitation of the study.

The inverse correlation between FEV1 and SPAP found in the euthyroid group, and also between the time of diagnosis and the initial SpO2 may be justified by the possibility of definitive injury to the pulmonary bed, even after normalization of thyroid hormones levels. Additionally, the inverse correlation between FT4 with FVC and FEV1 can be justified by the impairment of the hypermetabolism of the respiratory system.

In the hyperthyroid group, the inverse correlation between FT4 and % of the predicted distance and direct correlation between final heart rate and FT4 and FT3 can be attributed to the status of thyrotoxicosis. Probably, no evidence of respiratory dysfunction was observed due to the short time of diagnosis and because it was younger patients with greater respiratory reserve.

As for the limitations of our study, we have some missing data, because we were unable to apply all cardiorespiratory assessments in all patients included due to technical difficulties and follow-up of these patients, despite being a prospective study, as well as the lack of a control group. On the other hand, we have an adequate number of patients and a vast and thorough cardiorespiratory assessment of patients with Graves' disease in a thyrotoxic and long-term state in euthyroidism, not found in the literature.

CONCLUSION

In conclusion, this study reinforces the importance of screening for PH, especially with echocardiographic assessment, thus allowing early, incisive and effective treatment of patients with GD in thyrotoxicosis, both due to the high prevalence, and also the possibility of reversion and normalization of pressure pulmonary artery, avoiding irreversible complications. We also emphasize the importance of cardiorespiratory reassessment in GD, even after a long-term control of the thyrotoxic state, as we demonstrate that about 30% of these patients remain with PH and are subject to specific treatment.

Regarding the associated factors that may lead to the risk of irreversible pulmonary hypertension due to definitive changes in pulmonary circulation and vascular remodeling, we need further clarifying studies.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The original contributions presented in the study are included in the article/**Supplementary Material**. Further inquiries can be directed to the corresponding author.

ETHICS STATEMENT

The studies involving human participants were reviewed and approved by the CEP UNICAMP. The patients/participants provided their written informed consent to participate in this study.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

DZ-W, DO, and MP designed the research. LA collected the data. LA, DO, MP, and DZ-W analyzed and interpreted the data. LA and DZ-W wrote the manuscript. AN and MT reviewed the manuscript and provided comments. All authors contributed to the article and approved the submitted version.

FUNDING

DZ-W has a research grant from the CNPq (National Council of Research) proc 302827/2018-8.

SUPPLEMENTARY MATERIAL

The Supplementary Material for this article can be found online at: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2021.780397/full#supplementary-material

REFERENCES

1. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, et al. American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid* (2016) 26:1343–421. doi: 10.1089/thy.2016.0229
2. Hollenberg A, Wiersinga WM. Hyperthyroid Disorders. In: *Williams Textbook of Endocrinology, 14*. Philadelphia, PA: Elsevier (2019). p. 364–403.
3. Bartalena L. Diagnosis and Management of Graves Disease: A Global Overview. *Nat Rev Endocrinol* (2013) 9:724–34. doi: 10.1038/nrendo.2013.193
4. Biondi B, Kahaly GJ. Cardiovascular Involvement in Patients With Different Causes of Hyperthyroidism. *Nat Rev Endocrinol* (2010) 6:431–43. doi: 10.1038/nrendo.2010.105
5. Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, Garber JR, Greenlee MC, Klein I, et al. Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis: Management Guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Endocr Pract* (2011) 17:456–520. doi: 10.4158/EP.17.3.456
6. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, et al. Haemodynamic Definitions and Updated Clinical Classification of Pulmonary Hypertension. *Eur Respir J* (2018) 53 (1):1801913. doi: 10.1183/13993003.01913-2018
7. Silva DR, Gazzana MB, John AB, Siqueira DR, Maia AL, Barreto SS. Pulmonary Arterial Hypertension and Thyroid Disease. *J Bras Pneumol* (2009) 35(2):179–85. doi: 10.1590/S1806-37132009000200012
8. Domenighetti G. Prognosis, Screening, Early Detection and Differentiation of Arterial Pulmonary Hypertension. *Swiss Med Wkly* (2007) 137(23–24):331–6.
9. Scicchitano P, Dentamaro I, Tunzi F, Ricci G, Carbonara S, Devito F, et al. Pulmonary Hypertension in Thyroid Diseases. *Endocrine* (2016) 54(3):578–87. doi: 10.1007/s12020-016-0923-8
10. Marvisi M, Zambrelli P, Brianti M, Civardi G, Lampugnani R, Delsignore R. Pulmonary Hypertension is Frequent in Hyperthyroidism and Normalizes After Therapy. *Eur J Intern Med* (2006) 17(4):267–71. doi: 10.1016/j.ejim.2005.11.023
11. Siu CW, Zhang XH, Yung C, Kung AW, Lau CP, Tse HF. Hemodynamic Changes in Hyperthyroidism-Related Pulmonary Hypertension: A Prospective Echocardiographic Study. *J Clin Endocrinol Metab* (2007) 92 (5):1736–42. doi: 10.1210/jc.2006-1877
12. Li JH, Safford RE, Aduen JF, Heckman JF, Crook JE, Burger CD. Pulmonary Hypertension and Thyroid Disease. *Chest* (2007) 132(3):793–7. doi: 10.1378/chest.07-0366
13. Smith TJ, Hegedus L. Graves' Disease. *N Engl J Med* (2016) 375:1552–65. doi: 10.1056/NEJMra1510030
14. Haran M, Lodha A, Groopman J. Pulmonary Hypertension in Graves' Disease. *Endocrinologist* (2008) 18(6):273–4. doi: 10.1097/TEN.0b013e318191 14fe
15. Thurnheer R, Jenni R, Russi EW, Greminger P, Speich R. Hyperthyroidism and Pulmonary Hypertension. *J Intern Med* (1997) 242:185–8. doi: 10.1046/j.1365-2796.1997.00191.x
16. Mercé J, Ferrás S, Oltra C, Sanz E, Vendrell J, Simón I, et al. Cardiovascular Abnormalities in Hyperthyroidism: A Prospective Doppler Echocardiographic Study. *Am J Med* (2005) 118:126–31. doi: 10.1016/j.amjmed.2004.08.018
17. Wasseem R, Mazen E, Walid SR. Hyperthyroidism: A Rare Cause of Reversible Pulmonary Hypertension. *Am J Med Sci* (2006) 332(3):140–1. doi: 10.1097/00000441-200609000-00009
18. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update From the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* (2015) 28(1):1–16. doi: 10.1016/j.echo.2014.10.003
19. Dabestani A, Mahan G, Gardin JM, Takenaka K, Burn C, Allfie A, et al. Evaluation of Pulmonary Artery Pressure and Resistance by Pulsed Doppler Echocardiography. *Am J Cardiol* (1987) 59(6):662–8. doi: 10.1016/0002-9149(87)91189-1
20. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* (2009) 22:107–33. doi: 10.1016/j.echo.2008.11.023
21. Abbas AE. A Simple Method for Noninvasive Estimation of Pulmonary Vascular Resistance.*J Am Coll Cardiol* (2003) 41(6):1021–7. doi: 10.1016/S0735-1097(02)02973-X
22. Kovelis D, Segretti NO, Probst VS, Lareau SC, Brunetto AF, Pitta F. Validation of the Modified Pulmonary Functional Status and Dyspnea Questionnaire and the Medical Research Council Scale for Use in Brazilian Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J Bras Pneumol* (2008) 34 (12):1008–18. doi: 10.1590/s1806-37132008001200005
23. Pereira CAC, N. JA. Diretrizes Para Testes De Função Pulmonar. *J Bras Pneumol* (2002) 28(3):S166–206.
24. American Throracic Society. ATS Statement Guidelines for the Six- Minute Walk Test. *Am J Resp Crit Care Med* (2002) 166:111–7. doi: 10.1164/ajrccm.166.1.at1102
25. Danzi S, Klein I. Thyroid Disease and the Cardiovascular System. *Endocrinol Metab Clin N Am* (2014) 43:517–28. doi: 10.1016/j.ecl.2014.02.005
26. De Leo S, Lee SY, Braverman LE. Hyperthyroidism. *Lancet* (2016) 388 (10047):906–18. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00278-6
27. Lozano HF, Sharma CN. Reversible Pulmonary Hypertension, Tricuspid Regurgitation and Right-Sided Heart Failure Associated With Hyperthyroidism: Case Report and Review of the Literature. *Cardiol Rev* (2004) 12:299–305. doi: 10.1097/01.crd.0000137259.83169.e3
28. Farber HW, Loscalzo J. Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med* (2004) 351(16):1655–65. doi: 10.1056/NEJMra035488
29. Vallabhajosula S, Radhi S, Cevik C, Alalawi R, Raj R, Nugent K. Hyperthyroidism and Pulmonary Hypertension: An Important Association. *Am J Med Sci* (2011) 342(6):507–12. doi: 10.1097/MAJ.0b013e31821790f4
30. Zuhur SS, Baykiz D, Kara SP, Sahin E, Kuzu I, Elbuken G, et al. Relationship Among Pulmonary Hypertension, Autoimmunity, Thyroid Hormones and Dyspnea in Patients With Hyperthyroidism. *Am J Med Sci* (2017) 353(4):374–80. doi: 10.1016/j.amjms.2017.01.016
31. Chu JW, Kao PN, Faul JL, Doyle RL. High Prevalence of Autoimmune Thyroid Disease in Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest* (2002) 122:1668–73. doi: 10.1378/chest.122.5.1668
32. Steiner MK, Syrkina OL, Kolliputi N, Mark EJ, Hales CA, Waxman AB. Interleukin-6 Overexpression Induces Pulmonary Hypertension. *Circ Res* (2009) 104:236 – 44. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.108.182014
33. Marvisi M, Balzarini L, Mancini C, Mouzakiti P. Thyroid Gland and Pulmonary Hypertension. What's the Link? *Panminerva Med* (2013) 55:93–7.
34. Leung CC, Moondra V, Catherwood E, Andrus BW. Prevalence and Risk Factors of Pulmonary Hypertension in Patients With Elevated Pulmonary Venous Pressure and Preserved Ejection Fraction. *Am J Cardiol* (2010) 106:284–6. doi: 10.1016/j.amjcard.2010.02.039
35. Davies TF, Andersen S, Latif R, Nagayama Y, Barbesino G, Brito M, et al. Graves' Disease. *Nat Rev Dis Primers* (2020) 6:52. doi: 10.1038/s41572-020-0184-y
36. Lindqvist P, Söderberg S, Gonzalez MC, Tossavainen E, Henein MY. Echocardiography Based Estimation of Pulmonary Vascular Resistance in Patients With Pulmonary Hypertension: A Simultaneous Doppler Echocardiography and Cardiac Catheterization Study. *Eur J Echocardiogr* (2011) 12(12):961–6. doi: 10.1093/ejechocard/jer222
37. Darlene Kim MD, Patricia George M. Pulmonary Hypertension. *Med Clin N Am* (2019) 103(2019):413–23. doi: 10.1016/j.mcna.2018.12.002

Conflict of Interest: The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Publisher's Note: All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.

Copyright © 2022 Araruna, Oliveira, Pereira, Moura Neto, Tambascia and Zantut-Wittmann. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

ANEXO 4. Parecer consubstanciado do CEP

UNICAMP - CAMPUS CAMPINAS

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Hipertensão Pulmonar na Doença de Graves
Pesquisador: Denise Engelbrecht Zantut Wittmann
Área Temática:
Versão: 4
CAAE: 02109412.3.0000.5404
Instituição Proponente: Hospital de Clínicas - UNICAMP
Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.305.355

Apresentação do Projeto:
Introdução:
A Doença de Graves (DG) é um distúrbio tiroidiano caracterizado pela hiperfunção glandular e excesso de secreção de hormônios tiroidianos, comperda do feedback negativo normal entre a tiróide e o eixo hipotálamo-hipófise. É a causa mais comum de hipertiroidismo, sendo mais comumenteencontrada em pacientes jovens e do sexo feminino.A fisiopatologia envolve a produção de anticorpos contra o receptor de TSH da tiróide (TRAb), que se ligam e ativam o receptor, tornando aprodução de hormônios tiroidianos independentes da regulação fisiológica pelo TSH.A elevação dos níveis séricos de tiroxina (T4) e triiodotironina (T3) traz uma gama variada de alterações fisiológicas, e os principais sintomasincluem palpitações e taquicardia, aumento da pressão de pulso, aumento do trânsito no trato gastrintestinal, hiperfagia, perda ponderal,intolerânciaao calor, tremores de extremidades, alterações em pele e fâneros e aumento do turnover ósseo. A reação cruzada do TRAb com fibroblastos ecélulas musculares lisas na órbita de pacientes com DG leva ao aumento de síntese de proteínas e mucopolissacarídeos de matriz, com resultanteproptose, caracterizando a oftalmopatia de Graves.O diagnóstico é feito através da história e manifestações clínicas típicas e confirmado pelas dosagens laboratoriais dos hormônios tiroidianos eanticorpos contra antígenos tiroidianos. Há supressão do TSH e elevação de T4, T3 e anticorpos antitiróide (anti-tiroperoxidase, anti-tiroglobulina eTRAb).O tratamento é realizado com as tionamidas, metimazol e propiltiouracil(PTU), que atuam bloqueando a enzima

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br

tiroperoxidase, fundamental nasíntese dos hormônios tiroidianos. Também foi demonstrado mecanismo imunomodulador, levando a menor infiltração linfocitária e diminuição desíntese de TRAb no leito tiroidiano. Adicionalmente, o PTU tem a capacidade de bloqueio da enzima desiodase tipo 1, importante na conversão deT4 a T3, forma biologicamente ativa do hormônio tiroidiano. Em casos em que não há remissão com uso destas drogas, terapia ablativa com iodoradioativo ou cirurgia são opções terapêuticas.A hipertensão pulmonar é um distúrbio definido pelo aumento da pressão no leito capilar pulmonar. Seu diagnóstico clínico exige alto grau desuspeição devido à baixa incidência e inespecificidade do quadro clínico. Os sinais e sintomas incluem dispnéia de esforço, edema de membrosinferiores e hepatomegalia por refluxo hepato-jugular, além de sintomas de baixo débito cardíaco como lipotímia e sincope.Possui etiologia diversa, como afecções autoimunes e doenças reumatológicas, infecções, hipertensão portal, tromboembolismo de repetição,distúrbios de coagulação, drogas, anemia falciforme, secundária a cardiopatia esquerda, valvopatias e outros. Uma das causas mais raras é ohipertiroidismo, com destaque para DG.Um estudo avaliou em 35% a prevalência de hipertensão pulmonar em doença de Graves. Outros estudos em pacientes com hipertiroidismo(Doença de Graves ou bócio multinodular) encontrou 43% de associação entre as doenças. Estudo prospectivo avaliando 75 pacientes consecutivoscom hipertiroidismo encontrou 47% com pressão sistólica de artéria pulmonar (PSAP) acima de 35mmHg ao ecocardiograma com Doppler. Nosprincipais estudos, essa associação variou entre 35 e 65%.A fisiopatologia da hipertensão pulmonar associada aos casos de hipertiroidismo e DG não está completamente esclarecida. Diversos mecanismossão postulados. Dentre eles, podemos citar as alterações de dinâmica cardiovascular, com aumento da freqüência cardíaca, força de contração,retorno venoso e, conseqüentemente, do débito cardíaco global. Foram ainda implicados mecanismos como o aumento da degradação desubstâncias vasodilatadoras no leito arterial pulmonar, com desbalanço entre vasoconstricção e vasodilatação. Embora o instrumento padrão-ouropara o diagnóstico seja o cateterismo direto da artéria pulmonar, se aceita a ecocardiografia com Doppler como método utilizável na prática clinicadiária.

Hipótese:

O hipertiroidismo de Graves se associa à ocorrência de hipertensão arterial pulmonar. As duas doenças se desenvolvem concomitantemente nestespacientes e seus sintomas podem estar sobrepostos, induzindo ao não diagnóstico da doença arterial pulmonar em muitos casos.O

tratamento do hipertiroidismo e obtenção de eutiroidismo podem reverter o quadro de hipertensão pulmonar, corroborando a associação causalentre ambas as doenças.Por outro lado, a obtenção do eutireoidismo pode não levar à reversão do quadro de hipertensão pulmonar, denotando que existem alterações quepermanecem mesmo após o controle do hipertireoidismo, provavelmente em decorrência de longo tempo de evolução.

Metodologia Proposta:

Trata-se de estudo prospectivo em que se realizará a avaliação de pacientes com Doença de Graves atendidos no Ambulatório de Função TiroidianaAlterada da Disciplina de Endocrinologia, FCM-UNICAMP por meio de entrevista dirigida, obtenção de dados de prontuário e prospectivamente,envolverá a investigação da função cardiorrespiratória desses pacientes, com enfoque na detecção de hipertensão pulmonar. Os pacientes serãoavaliados na vigência do estado tireotóxico e após 3 meses em eutireoidismo, sob tratamento com drogas anti-tireoidianas durante intervençãomédica de rotina visando controle adequado da função tireoidiana. A investigação diagnóstica será realizada em conjunto com a Disciplina dePneumologia e constará de ecocardiografia, teste de caminhada e avaliação da função pulmonar. As dosagens séricas de T3L, T4L, TSH, anticorpoantitireoperoxidase (AcTPO), anticorpo antitireoglobulina(AcTg), anticorpo anti receptor de TSH (TRAB) serão obtidas do prontuário do paciente,fruto da investigaçãolaboratorial de rotina.

Critério de Inclusão:

Serão incluídos 100 pacientes portadores de DG de ambos os sexos, com mais de 18 anos de idade, após o controle do hipertireoidismo, sejadurante o uso de tionamidas ou em fase de remissão da doença. Um subgrupo de 30 pacientes será estudado na vigência de tireotoxicose ereavaliados após, ao menos, 3 meses de eutireoidismo.

Critério de Exclusão:

-Pacientes agudamente enfermos.- Evento cardiovascular prévio recente (infarto agudo do miocárdio, angina instável ou acidente vascular cerebral).- Neoplasia maligna ou doença inflamatória em atividade.- Uso de amiodarona- Uso de contraste iodado há menos de 3 meses antes do início do estudo.- Insuficiência cardíaca (classe III ou IV da NYHA), doença hepática grave (albumina reduzida ou aumento de RNI), doença renal avançada (estadio4 ou 5) e pacientes em hemodiálise, pacientes sabidamente soropositivos para o vírus HIV e hepatite C.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

- Avaliar os pacientes com Doença de Graves para detecção de hipertensão pulmonar, na vigência de tireotoxicose e sob o estado deeutireoidismo.
- Investigar e discutir a associação e fisiopatologia entre hipertiroidismo, doença autoimune tiroidiana e hipertensão pulmonar com base emrevisão de literatura e estudo da casuística.

Objetivo Secundário:

- Estabelecer correlação entre o tratamento do hipertiroidismo e a melhora ou reversão da hipertensão arterial pulmonar na vigência deeutiroidismo.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Segundo informações do pesquisador: "Riscos:Não há riscos com a pesquisa, pois serão avaliações de rotina.Benefícios:O paciente com Doença de Graves obterá diagnóstico da associação à Hipertensão pulmonar, fato que possibilitará a intervenção terapêutica ênfase mais precoce da doença.".

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Segundo informações do pesquisador responsável pelo projeto, presentes no documento "GraveseHipertensaoPulmonaremendaCEP2019.pdf", de 11/03/2019, a emenda foi enviada pela seguinte razão: "Vimos por meio dessa submeter emenda apenas para atualizar a equipe de pesquisa. Ressaltamos que não houve alteração no projeto. Os dados dos pacientes já incluídos à época do projeto serão coletados e analisados pela médica Larisse Mendes, assim como a redação do artigo científico.".

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Para avaliação desta emenda, foram analisados os seguintes documentos anexados:

1- "Gravesehipertensaopulmonarprojeto2019.pdf"
2- "Graves-1.doc"
3- "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1312770_E1.pdf", de 25/03/2019
4- "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_21094.pdf"
5- "GraveseHipertensaoPulmonaremendaCEP2019.pdf"
6- "GraveseHipertensaoPulmonarpendenciadocumental2019.pdf"
7- "HipertensaoPulmonaremGravespendenciasCEP2019.pdf"

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Apesar de a pesquisadora apresentar as razões para a pesquisa ainda estar em andamento no documento "HipertensaoPulmonaremGravespendenciasCEP2019.pdf", será necessário que a pesquisadora submeta um relatório parcial da pesquisa por meio de notificação pela Plataforma Brasil.Lembramos que os relatórios parciais devem ser apresentados anualmente ao CEP a partir da data de aprovação, conforme descrito na resolução CNS/MS 466/12 item II.20 e XI.2 letra "d". Os relatórios devem ser encaminhado através de notificação via Plataforma Brasil no formulário do relatório no modelo preconizado pelo CEP, que visa detalhar possíveis intercorrências éticas durante o estudo. Preencher, assinar e anexar o formulário de relatório no modelo do CEP, detalhando as possíveis intercorrências éticas durante o estudo. O arquivo encontra-se disponível em https://www.prp.unicamp.br/pt-br/relatorios-0

Considerações Finais a critério do CEP:

- O participante da pesquisa deve receber uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (quando aplicável).

- O participante da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (quando aplicável).

- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado. Se o pesquisador considerar a descontinuação do estudo, esta deve ser justificada e somente ser realizada após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou. O pesquisador deve aguardar o parecer do CEP quanto à descontinuação, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao participante ou quando constatar a superioridade de uma estratégia diagnóstica ou terapêutica oferecida a um dos grupos da pesquisa, isto é, somente em caso de necessidade de ação imediata com intuito de proteger os participantes.

- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara

e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas e aguardando a aprovação do CEP para continuidade da pesquisa. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial.

- Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente seis meses após a data deste parecer de aprovação e ao término do estudo.

-Lembramos que segundo a Resolução 466/2012 , item XI.2 letra e, "cabe ao pesquisador apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento".

-O pesquisador deve manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1312770_E1.pdf	24/04/2019 23:04:50		Aceito
Outros	HipertensaoPulmonaremGravespendenciasCEP2019.pdf	24/04/2019 23:01:01	Denise Engelbrecht Zantut Wittmann	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Gravesehipertensaopulmonarprojeto2019.pdf	11/03/2019 22:05:21	Denise Engelbrecht Zantut Wittmann	Aceito
Outros	GraveseHipertensaoPulmonaremendaCEP2019.pdf	11/03/2019 21:43:32	Denise Engelbrecht Zantut Wittmann	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Graves e hipertensão pulmonar TCLE 2012.doc	31/07/2012 16:54:59		Aceito
Folha de Rosto	Graves e hipertensão pulmonar folha de rosto 2012.doc	27/06/2012 21:36:24		Aceito

Situação do Parecer:
Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

UNICAMP - CAMPUS CAMPINAS

Continuação do Parecer: 3.305.355

Não

CAMPINAS, 06 de Maio de 2019

Assinado por:
Renata Maria dos Santos Celeghini
(Coordenador(a))

ANEXO 5. Liberação de reuso do artigo na dissertação

Dear Dr. Vieira mendes araruna,

Frontiers articles are published under a CC-BY licence. This means that if you want to reprint your article elsewhere, you can do this as long as you cite the original publication with Frontiers and no third-party licenses apply within the article.

For more information on copyright, please visit our Production Help Center.

Kind regards,
Lucie

Production Team

Frontiers | Production Office

Frontiers
Avenue du Tribunal-Fédéral 34
1005 Lausanne
Switzerland
Office T +41 21 510 17 06
[www.frontiersin.org]www.frontiersin.org