

## CORRELAÇÃO DOS NÍVEIS SÉRICOS DE TSH E PROLACTINA COM ESTÁGIOS DE DOENÇA RENAL CRÔNICA

Lais Lopes Dantas<sup>1</sup>; Lucio Vilar Rabelo Filho

<sup>1</sup>Estudante do Curso de Medicina- CCS – UFPE; E-mail: laislopesdantas@gmail.com,

<sup>2</sup>Docente/pesquisador do Depto de Medicina Clínica – CCS – UFPE. E-mail: lvilarf@gmail.com.

**Sumário:** Com o objetivo de avaliar a prevalência de hipotireoidismo e hiperprolactinemia em pacientes com doença renal crônica (DRC) em tratamento conservador e em hemodiálise do serviço de nefrologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco foi realizado um estudo transversal, prospectivo e unicêntrico. Foram incluídos no estudo 133 pacientes portadores de doença renal crônica em acompanhamento regular no ambulatório de Nefrologia do Hospital das Clínicas da UFPE. Foi observado que 78,1% dos pacientes estudados possuíam idade superior a 45 anos; 75,2% possuem como etiologia da doença o diabetes, a hipertensão e as glomerulonefrites e 94,6% encontravam-se nos estágios IIIB, IV e V. Observamos que o estágio da DRC não é fator determinante para o aumento da prevalência de hipotireoidismo. Foi visto uma baixa prevalência de hipotireoidismo nos 133 pacientes estudados e o percentual de indivíduos acometidos diminuiu com o aumento do estágio da doença renal. Em nosso estudo não foi possível tirar conclusões mais concretas acerca da relação entre hiperprolactinemia e os estágios de DRC porque devido a dificuldades na realização das dosagens hormonais foram analisados apenas 31 pacientes. No pequeno grupo estudado não foi possível observar concordância com os achados da literatura visto que a prevalência da alteração hormonal foi observada em apenas 10% dos pacientes.

**Palavras-chave:** doença renal crônica; hiperprolactinemia; hipotireoidismo;

### INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) consiste em lesão renal com perda progressiva e irreversível da função deste órgão. Caracteriza-se por alterações na taxa de filtração glomerular e/ou presença de lesão parenquimatosa mantidas por pelo menos 3 meses (1). Constitui um grave problema de saúde no Brasil e tem como principais etiologias a hipertensão arterial sistêmica e o diabetes mellitus. As elevadas taxas de morbidade e mortalidade e os altos custos para a saúde tornam a DRC um importante agravo de saúde pública (1,2). Os fatores de risco cardiovasculares tradicionais, como hipertensão arterial, hipertrofia de ventrículo esquerdo, diabetes, tabagismo, dislipidemia e idade avançada são muito prevalentes na população com DRC. Contudo, fatores de risco não tradicionais como hiperfosfatemia, anemia, inflamação e microalbuminúria têm recebido mais atenção (2). Começam a ter destaque também entre esses fatores de risco não tradicionais o hipotireoidismo e a hiperprolactinemia (3). Sabe-se que a mortalidade cardiovascular é a principal causa de óbito em pacientes com DRC em tratamento conservador e em tratamento de substituição renal (hemodiálise, diálise peritoneal ou transplante) (4). A doença renal crônica, hipotireoidismo, hiperprolactinemia e mortalidade cardiovascular parecem ter uma forte relação. Dentre outros mecanismos, observou-se que estados urêmicos estimulam a secreção de TSH na glândula hipófise. Este excesso de TSH aumenta a resistência vascular periférica, altera o perfil lipídico do paciente e ainda contribui para uma redução da taxa de filtração glomerular. Tanto a redução da taxa de filtração glomerular quanto o hipotireoidismo podem acarretar, de forma independente, aumento da secreção de prolactina

(5,6). E a hiperprolactinemia aumenta resistência insulínica, aumenta níveis de marcadores inflamatórios e aumenta a morbimortalidade cardiovascular (7). Já é bem estudada na população de doentes renais crônicos a associação de fatores de risco cardiovasculares tradicionais com mortalidade. Recentemente tem se dado muito enfoque para os fatores de risco ditos não tradicionais. Recentes evidências têm incluído o hipotireoidismo e a hiperprolactinemia nesse grupo, porém ainda há poucos estudos sobre o assunto (8). Este trabalho terá, portanto, a finalidade de avaliar a prevalência de hipotireoidismo e hiperprolactinemia em pacientes com doença renal crônica em tratamento conservador e em hemodiálise do serviço de nefrologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco.

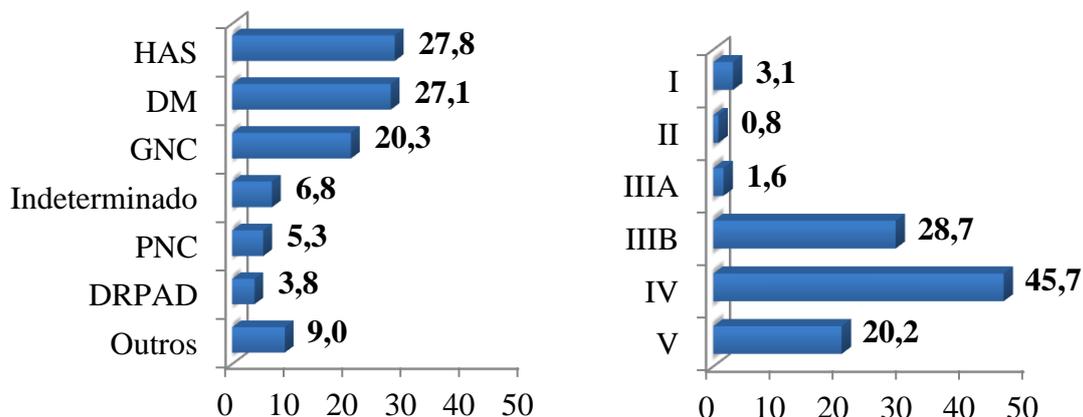
### **MATERIAIS E MÉTODOS**

Realizou-se um estudo transversal, prospectivo e unicêntrico onde foram avaliados pacientes portadores de doença renal crônica (DRC) em acompanhamento regular no ambulatório de Nefrologia do Hospital das Clínicas da UFPE que se encontravam em tratamento conservador. Como o presente trabalho faz parte de um projeto maior que ocorre em paralelo, porém com prazo diferente para coleta de dados os pacientes submetidos a tratamento renal substitutivo (hemodiálise e diálise peritoneal) não puderam ser incluídos neste estudo. Em cada paciente foram sistematicamente avaliados parâmetros clínicos, bioquímicos (creatinina) e hormonais (TSH e prolactina). Os pacientes foram divididos de acordo com estágio da DRC (I, II, IIIa, IIIb, IV e V) e a taxa de filtração glomerular foi estimada pela fórmula MDRD. O hipotireoidismo foi caracterizado em pacientes com níveis elevados de TSH (acima de 5mU/L). A hiperprolactinemia foi considerada em pacientes com valores de prolactina acima dos limites superiores da normalidade (25 ng/mL em homens e 29 ng/mL em mulheres). Os resultados obtidos foram colocados em uma ficha individual de protocolo. Nos pacientes em estágio IIIb, IV e V da DRC foram avaliadas as prevalências das alterações hormonais. Todos os indivíduos da amostra assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) após informação detalhada sobre a natureza e objetivos da pesquisa. Para avaliar o perfil pessoal e clínico dos pacientes avaliados foram calculadas as frequências percentuais e construídas as distribuições de frequência. Para avaliar normalidade do TSH foi aplicado o teste de Kolmogorov Smirnov. Na comparação do valor de TSH entre os grupos de interesse foi utilizado o teste de Kruskal-Wallis. Foi aplicado o teste de independência a fim de verificar se o estágio da doença influencia na ocorrência do hipotireoidismo. Todas as conclusões foram tiradas considerando o nível de significância de 5%. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco (CAAE: 29220114.0.0000.5208).

### **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

Foram incluídos no estudo 133 pacientes. Inicialmente avaliou-se qual a distribuição por gênero e o perfil etário dos pacientes estudados. Verificou-se que 56,4% eram do sexo feminino e 43,6% do sexo masculino, porém o teste de comparação de proporção não foi significativo para esta variável mostrando que a DRC é uma doença com distribuição semelhante entre os gêneros na população estudada. Analisando por faixa etária observamos que 78,1% dos pacientes estudados possuíam idade superior aos 45 anos (40,2% de 46 até 65 anos e 37,9% maiores de 65 anos) achado este concordante com a literatura que diz que a prevalência da doença é maior em idades mais avançadas. Entretanto, nosso estudo não mostrou um crescimento linear com o aumento da faixa etária já que o percentual dos pacientes com mais de 65 anos foi inferior ao dos pacientes com 46 até 65 anos.

Foi avaliado, também, quais as etiologias da DRC e a distribuição dos pacientes quanto ao estágio de doença. Os gráficos 1 e 2 mostram os resultados encontrados:



**Gráficos 1 e 2:** Distribuição percentual dos pacientes quanto à etiologia da doença renal e quanto ao estágio da DRC. DM = Diabetes Mellitus, HAS = Hipertensão Arterial Sistêmica, GNC = Glomerulonefrite Crônica, DRPAD = Doença Renal Policística Autossômica Dominante, PNC = Pielonefrite Crônica.

Observamos que 75,2% dos pacientes atendidos no ambulatório de DRC do HC-PE possuem como etiologia da doença o diabetes, a hipertensão e as glomerulonefrites. Essa população reflete o padrão brasileiro e mantém a DRC como um problema de saúde pública de difícil prevenção e tratamento, uma vez que está intrinsecamente ligada a duas doenças crônicas, HAS e DM, que por si só já representam grandes desafios para o nosso sistema de saúde. No grupo estudado 94,6% dos pacientes encontravam-se nos estágios IIIB, IV e V e apenas 2 pacientes, (1,6%), encontravam-se no estágio IIIA. O grupo de pacientes no estágio IIIA, não foi portanto analisado isoladamente quanto a presença de hipotireoidismo e hiperprolactinemia, visto que não teria significância estatística estudar apenas 2 pacientes. No grupo estudado foi analisado os níveis de TSH e prolactina e suas relações com os estágios de DRC. Verificou-se que o valor médio de prolactina foi de 15,54 indicando que o grupo, em média, apresenta níveis dentro da normalidade para este hormônio. Ainda, observou-se que 10,0% dos pacientes apresentam excesso de prolactina enquanto que 90,0% possuem níveis normais do hormônio. Evidências sugerem que em indivíduos sem DRC a prolactina possui várias ações biológicas no processo de aterosclerose (níveis elevados foram observados em pacientes com hipertensão essencial e durante a fase aguda de síndromes coronarianas e de acidentes vasculares cerebrais isquêmicos). Acredita-se, portanto, que a prolactinemia induzida pela uremia pode estar relacionada com o aumento do risco cardiovascular na DRC. Em nosso estudo não foi possível tirar conclusões mais concretas acerca da relação entre hiperprolactinemia e os estágios de DRC porque devido a dificuldades na realização das dosagens hormonais foram analisados apenas 31 pacientes. No pequeno grupo estudado não foi possível observar concordância com os achados da literatura visto que a prevalência da alteração hormonal foi observada em apenas 10% dos pacientes (9). Quanto ao TSH foi visto que existe uma relação inversamente proporcional entre o estágio da doença e a média de TSH. O estágio IIIB apresentou média de 2,38 e com a evolução para o estágio IV e V houve a redução da média para 2,17 e 1,94, respectivamente. Mesmo sendo encontrada relação inversamente proporcional entre o estágio da doença e a média do TSH, o teste de comparação da distribuição do TSH não foi significativo (p-valor = 0,872) indicando que o TSH possui comportamento próximo entre os grupos de estágio da doença. A redução progressiva da função renal está associada a alterações nos níveis dos hormônios tireoidianos e no metabolismo, resultando em uma alta prevalência de hipotireoidismo e

hipotireoidismo subclínico. Pesquisas recentes sugerem que aproximadamente 80% dos pacientes com doença renal em estágio terminal apresentam hipotireoidismo e 20 a 25% hipotireoidismo subclínico. Em populações não urêmicas o hipotireoidismo mostrou ter relação com a aceleração do processo de aterosclerose e com doença arterial coronariana em muitos estudos (9). Em nosso estudo observamos uma baixa prevalência de hipotireoidismo, e o percentual de indivíduos acometidos diminuiu com o aumento do estágio da doença renal. Este achado diverge do que a literatura relata. Estudos sugerem que a diminuição da função tireoidiana está relacionada com a redução da taxa de filtração glomerular (10), mas essa relação não pôde ser comprovada até o momento com o grupo de pacientes analisados.

## CONCLUSÕES

Os achados do presente estudo nos permitiu uma melhor caracterização clínico-epidemiológica dos pacientes atendidos no ambulatório de DRC do Hospital das Clínicas de Pernambuco e nos trouxeram um maior entendimento acerca da possível relação existente entre hipotireoidismo, hiperprolactinemia e doença renal crônica. Embora esta relação não tenha se confirmado em nosso estudo o presente trabalho está contribuindo para a elucidação da possível associação entre fatores de risco cardiovasculares não tradicionais e mortalidade na doença renal crônica. Estudos posteriores com um maior número de pacientes para verificar se há relação entre os níveis de prolactina e os estágios da DRC são necessários, visto que o número total de pacientes estudados não permitiu que conclusões mais concretas fossem obtidas.

## AGRADECIMENTOS

Agradecemos ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pela concessão de bolsa de iniciação científica como forma de incentivo à pesquisa realizada e ao Dr. Marclébio Dourado pelo apoio dado à realização do presente projeto.

## REFERÊNCIAS

- 1- Stevens, P.E., Levin, A.; 2013. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline.* Ann Intern Med;158:825-830.
- 2- Go, A.S., Chertow, G.M., Fan, D., McCulloch, C.E., et al. 2004. *Chronic kidney disease and the Risks of Death, Cardiovascular Events, and Hospitalization.* N Engl J Med 2004; 351:1296-305.
- 3- Lo, J.C., Chertow, G.M., Go, A.S., Hsu, C.Y. 2005. *Increased prevalence of subclinical and clinical hypothyroidism in persons with chronic kidney disease.* Kidney Int.; 67:1047-50.
- 4- De Jager, D.J., Grootendorst, D.C., Jager, K.J., Van Dijk, P.C., Tomas, L.M., Ansell D, et al. 2009. *Cardiovascular and non-cardiovascular mortality among patients starting dialysis.* JAMA; 302:1782-9.
- 5- Lim, V.S., 2001. *Thyroid function in patients with chronic renal failure.* Am J Klein,
- 6- Den Hollander, J.G., Wulkan, R.W., Mantel, M.J., Berghout, A. 2005. *Correlation between severity of thyroid dysfunction and renal function.* Clin Endocrinol (Oxf);62:423-7
- 7- Honbo, K.S., Van Herle, A.J., Kellett, K.A. 1978. *Serum prolactin levels in untreated primary hypothyroidism.* Am J Med.; 64(5):782.
- 8- Snyder, P.J., Jacobs, L.S., Utiger, R.D., Daughaday ,W.H. 1973. *Thyroid hormone inhibition of the prolactin response to thyrotropin-releasing hormone.* J Clin Invest.; 52(9):2324.
- 9- Ros, S., Carrero, J.J. 2013. *Endocrine alterations and cardiovascular risk in CKD: Is there a link?* Revista Nefrología; Official Publication of the Spanish Nephrology Society; 33(2):181-7
- 10- Asvold, .O., et. al. 2011. *Association of thyroid function with estimated glomerular filtration rate in a population-based study: the HUNT study.* European Journal of Endocrinology ,164 101-105