

Hipotireoidismo e glaucoma: investigação de uma possível associação

Possible association between glaucoma and hypothyroidism

Vital P. Costa^(1,2)
Ricardo Suzuki⁽¹⁾
Ana Paula A. C. Costa⁽³⁾
Michel Honda⁽¹⁾
Robert Ritch⁽⁴⁾
Meyer Knobel⁽³⁾
Geraldo Medeiros-Neto⁽³⁾

RESUMO

Objetivo: Investigar a associação entre glaucoma primário de ângulo aberto (GPAA) e hipotireoidismo.

Métodos: No primeiro estudo, 15 pacientes com hipotireoidismo primário que não estavam recebendo complementação hormonal foram investigados quanto à presença de GPAA. No segundo estudo, 65 pacientes com GPAA foram investigados quanto à ocorrência de hipotireoidismo através da dosagem de TSH.

Resultados: Nenhum dos 15 pacientes com hipotireoidismo apresentou dados compatíveis com o diagnóstico de GPAA, e o nível médio da pressão intraocular nesses pacientes foi de $15,8 \pm 2,3$ mmHg, variando entre 11 e 21 mmHg. Apenas um (1,5%) entre os 65 pacientes glaucomatosos apresentou hipotireoidismo subclínico, diagnosticado graças aos níveis elevados de TSH.

Conclusão: Os achados deste estudo não confirmam a hipótese de uma associação entre hipotireoidismo e GPAA.

Palavras-chave: Glaucoma; Hipotireoidismo; Tireóide; Pressão Intraocular.

INTRODUÇÃO

O hipotireoidismo é um distúrbio endócrino comum, mais freqüente na população de sexo feminino e que se caracteriza pela diminuição dos níveis de hormônios tireoideanos e elevação do hormônio estimulador da tiróide (TSH)¹. Clinicamente, produz um quadro que inclui apatia, sonolência, artralgias, fadiga, ganho de peso, pele seca e grossa, e obstipação intestinal. As alterações oculares associadas ao hipotireoidismo incluem quemose conjuntival, edema periorbitário, blefaroptose e nictalopia¹.

Alguns autores investigaram a relação entre glaucoma e hipotireoidismo. A primeira descrição de casos de pacientes com glaucoma e hipotireoidismo que se beneficiaram de reposição hormonal com melhora do controle pressórico foi realizada por Hertel, em 1920². Mais recentemente, Smith *et al.*³ e Ritch e Podos⁴ descreveram casos de pacientes com hipotireoidismo que responderam com redução da pressão intraocular após introdução de terapêutica com hormônio tireoideano. Em outro estudo, Smith *et al.*⁵ observaram redução dos coeficientes de facilidade de escoamento em pacientes com hipotireoidismo, fato também observado por Pestereva⁶.

⁽¹⁾ Departamento de Oftalmologia do Hospital das Clínicas da FMUSP

⁽²⁾ Departamento de Oftalmologia da UNICAMP

⁽³⁾ Departamento de Endocrinologia do Hospital das Clínicas da FMUSP

⁽⁴⁾ Serviço de Glaucoma, New York Eye and Ear Infirmary, NY, EUA

Endereço para correspondência: Dr. Vital Paulino Costa. - Av. Pacaembu, 1782. São Paulo - SP - CEP 01234-000.

Este estudo tem como objetivo testar a hipótese de que há uma associação entre glaucoma primário de ângulo aberto (GPAA) e hipotireoidismo, identificando a prevalência de GPAA em pacientes com hipotireoidismo e a prevalência de hipotireoidismo em pacientes com GPAA.

PACIENTES E MÉTODOS

Estudo 1: Prevalência de Glaucoma em uma População com Hipotireoidismo

A) Critérios de Inclusão

Foram incluídos pacientes acima de 35 anos recém-diagnosticados com hipotireoidismo primário no Ambulatório de Endocrinologia do Hospital das Clínicas da FMUSP e que não estivessem recebendo terapêutica hormonal. Também foram incluídos pacientes com diagnóstico de hipotireoidismo (não importando o tempo de diagnóstico) que estavam sem receber hormônios tireoideos por pelo menos 6 semanas. O diagnóstico de hipotireoidismo foi feito com base na dosagem de TSH por método imunoradiométrico tipo sanduíche de segunda geração. Níveis maiores do que 6,0 $\mu\text{U/ml}$ foram considerados anormais. Também foram dosados T3, T4, T4 livre, e anticorpo anti-TPO (anti-peroxidase, anticorpo anti-microsomal).

B) Diagnóstico de Glaucoma

Os pacientes foram encaminhados ao Ambulatório de Oftalmologia do Hospital das Clínicas da FMUSP, onde foram submetidos a um exame visual completo incluindo: medida da acuidade visual melhor corrigida, medida da pressão intraocular através de tonometria de aplanção em 3 períodos (9h, 12h e 15h), gonioscopia, avaliação de nervo óptico com auxílio de lente Volk 78 e perimetria computadorizada.

Após a realização destes exames, o diagnóstico de glaucoma primário de ângulo aberto foi realizado quando todas as seguintes condições foram satisfeitas:

- pressão intraocular ≥ 21 mmHg em um dos olhos
- lesão de nervo óptico característica de glaucoma
- lesão de campo visual característica de glaucoma
- gonioscopia revelando ângulo aberto

Estudo 2: Prevalência de hipotireoidismo em uma população com glaucoma primário de ângulo Aberto

A) Critérios de Inclusão

Pacientes com glaucoma primário de ângulo aberto (GPAA) seguidos no Ambulatório de Glaucoma do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo foram incluídos no estudo. Os critérios para diagnóstico de GPAA foram detalhados anteriormente.

B) Diagnóstico de Hipotireoidismo

Os pacientes foram encaminhados ao Ambulatório de Endocrinologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Me-

dicina da USP e submetidos a uma avaliação clínica onde os sintomas e sinais de hipotireoidismo foram investigados. Em todos os pacientes, foram feitas dosagens dos níveis séricos de TSH (método imunoradiométrico), T3, T4, T4 livre (ensaio imunoenzimático) e anticorpo anti-TPO. Níveis séricos de TSH acima de 6,0 $\mu\text{U/ml}$ foram utilizados para classificar o paciente como hipotireoideo. Níveis de T3 abaixo de 80 nanogramas/dl, de T4 abaixo de 4,0 microgramas/dl, e de T4 livre abaixo de 0,6 nanogramas/dl foram considerados patológicos. Pacientes sem sintomatologia, com níveis de T3 e T4 normais e níveis de TSH elevados foram classificados como forma subclínica de hipotireoidismo.

Ambos os estudos foram aprovados pela Comissão de Ética Médica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP. Todos os pacientes assinaram declaração de consentimento pós-informação.

RESULTADOS

Estudo 1

Entre Julho de 1995 e Dezembro de 1996, 15 pacientes com hipotireoidismo primário não tratados foram investigados quanto à existência de glaucoma. A idade média dos pacientes examinados foi de $54,6 \pm 8,2$ anos, variando entre 42 e 73 anos. Treze (86,7%) eram do sexo feminino e dois (13,3%) do sexo masculino. Onze (73,3%) eram da raça branca, 3 (20%) da raça negra e um (6,7%) era pardo. Dos 15 pacientes avaliados, nenhum apresentou achados oftalmológicos compatíveis com GPAA. A média das 3 medidas diárias de PIO obtidas nos 15 pacientes foi de $15,8 \pm 2,3$ mmHg, variando entre 11 e 21 mmHg.

Estudo 2

Entre Julho de 1995 e Dezembro de 1996, 65 pacientes com GPAA foram investigados quanto à presença de hipotireoidismo. A idade média dos pacientes foi de $68,9 \pm 10,3$ anos, variando entre 38 e 91 anos. Vinte e seis pacientes (40%) eram do sexo masculino e 39 (60%) do sexo feminino. Vinte e seis pacientes (40%) eram da raça branca, 22 (33,8%) da raça negra e 17 (26,2%) eram pardos. O nível médio de TSH foi de $1,47 \pm 0,82$ $\mu\text{U/ml}$, variando entre 0,1 e 7,3 $\mu\text{U/ml}$. O nível médio de T3 foi de $112,54 \pm 17,4$ nanogramas/dl, variando entre 90 e 150 nanogramas/dl. O nível médio de T4 foi de $9,3 \pm 1,82$ microgramas/dl, variando entre 6,0 e 12,0 microgramas/dl. O nível médio de T4 livre foi de $1,08 \pm 0,1$ nanogramas/dl, variando entre 0,8 e 1,9 nanogramas/dl.

Dentre os 65 pacientes com GPAA investigados, apenas um (1,5%) apresentou TSH acima de 6,0 $\mu\text{U/ml}$ com níveis normais de T3, T4 e T4 livre. Ao ser examinado pelo Departamento de Endocrinologia, não foram constatados sinais clínicos de hipotireoidismo, caracterizando uma forma subclínica.

DISCUSSÃO

A relação entre hipotireoidismo e glaucoma primário de

ângulo aberto ainda é considerada controversa. O primeiro estudo a pesquisar de maneira mais abrangente a relação entre hipotireoidismo e glaucoma foi realizado por McLenachan e Davies ⁷ em 1965. Neste estudo, os autores pesquisaram a incidência de hipotireoidismo em 100 pacientes com glaucoma primário de ângulo aberto (GPAA). Dentre os 100 pacientes analisados, 25% foram considerados hipotireoideos. Entretanto, os exames bioquímicos utilizados neste estudo eram pouco sensíveis em comparação aos que dispomos hoje: a captação de iodo radioativo, por exemplo, depende do "pool" de iodo do organismo. Além disso, os critérios utilizados para diagnóstico de hipotireoidismo não foram bem estabelecidos neste estudo.

Em 1994, Smith *et al.* ⁸ analisaram a incidência de hipotireoidismo em 64 pacientes com GPAA e 64 pacientes de um grupo controle através de critérios clínicos e bioquímicos. Após uma avaliação clínica onde se pesquisava história sugestiva de doença da tireóide, os pacientes eram submetidos à dosagem de hormônio estimulador de tireóide (TSH) utilizando-se radioimunoensaio. No grupo com GPAA, 23,4% dos pacientes foram classificados como hipotireoideos. Dos 64 pacientes, 12,5% já se encontravam em tratamento para hipotireoidismo e 10,9% foram diagnosticados graças à dosagem de TSH. No grupo controle, uma porcentagem significativamente menor (4,7%) dos pacientes apresentavam hipotireoidismo ($p < 0,004$).

O mecanismo sugerido para explicar a suposta associação entre hipotireoidismo e glaucoma se baseia na redução da velocidade de degradação de substâncias como o ácido hialurônico. Essa substância, presente normalmente em tecido conectivo, se acumula em vários tecidos, como pele, coração, trato intestinal e músculos esqueléticos. Sugere-se que a concentração de ácido hialurônico aumente na malha trabecular de pacientes com hipotireoidismo, levando à redução da facilidade de escoamento e aumento da pressão intraocular ⁸. Stein e cols. ⁹ mostraram que a utilização de hialuronidase subconjuntival resulta em aumento da facilidade de escoamento, substanciando esta hipótese.

Nosso estudo não demonstrou uma correlação significativa entre hipotireoidismo e GPAA. Dos 65 pacientes com GPAA investigados quanto à ocorrência de hipotireoidismo, apenas um (1,5%) apresentou níveis séricos de TSH acima do normal ($6 \mu\text{U/ml}$). Tal incidência é semelhante à observada na população geral ¹. Além disso, dos 15 pacientes com hipotireoidismo primário analisados, nenhum apresentou GPAA. Embora os níveis pressóricos médios observados nos pacientes com hipotireoidismo ($15,8 \pm 2,3 \text{ mmHg}$) sejam superiores aos encontrados na população brasileira ($12,87 \pm 2,16 \text{ mmHg}$) ¹⁰, são próximos aos encontrados na população européia ($15,45 \pm 2,52 \text{ mmHg}$) ¹¹.

Esses achados são compatíveis com os de Cheng *et al.* ¹², que analisaram 13 pacientes com hipotireoidismo e encontraram pressões intraoculares médias normais. Contudo, 6 dos 13 pacientes já vinham sendo tratados, o que poderia influenciar a medida da PIO. No presente estudo, nenhum dos 15 pacien-

tes encontrava-se em tratamento para o hipotireoidismo, o que, aliás, representou uma limitação importante no número de pacientes estudados, uma vez que a maioria dos pacientes diagnosticados na Clínica Endocrinológica já recebiam hormônio tireoideano.

Krupin *et al.* ¹³ dosaram TSH e hormônios tireoideanos em pacientes com GPAA, indivíduos normais e pacientes que respondiam a corticóides tópicos com aumento da pressão intraocular antes e após a administração de dexametasona via oral. Os autores demonstraram não haver diferenças entre a dosagem basal de TSH nos 3 grupos. Além disso, a supressão do TSH induzida pela dexametasona nos 3 grupos foi semelhante, sugerindo que não há associação entre GPAA e hipofunção tireoideana.

Os resultados do presente estudo sugerem que não há uma relação positiva entre glaucoma primário de ângulo aberto e hipotireoidismo. Em 1992, Cartwright *et al.* ¹⁴ investigaram a frequência de doenças autoimunes em 67 pacientes com glaucoma de pressão normal e observaram 8 casos (11,9%) de hipotireoidismo. Recentemente, Jämsen ¹⁵ constatou que 6 (24%) de 25 pacientes com glaucoma de pressão normal apresentavam hipotireoidismo, dois dos quais com forma subclínica. Um novo estudo investigando a prevalência de hipotireoidismo em pacientes com glaucoma de pressão normal se encontra em andamento.

SUMMARY

Purpose: *To investigate the association between primary open-angle glaucoma (POAG) and hypothyroidism.*

Methods: *In the first study, 15 patients with hypothyroidism were analyzed to verify the presence of POAG. In the second study, a TSH assay was employed as a screening test to determine the incidence of hypothyroidism in 65 patients with POAG.*

Results: *None of the 15 patients with hypothyroidism had clinical findings compatible with POAG, and the mean intraocular pressure measurements were $15.8 \pm 2.3 \text{ mmHg}$ (range 11 to 21 mmHg). Only one (1.5%) of the 65 POAG patients showed abnormal TSH levels, and was diagnosed as having subclinical hypothyroidism.*

Conclusion: *These findings do not support the existence of a positive correlation between hypothyroidism and POAG.*

Key words: *Glaucoma; Hypothyroidism; Thyroid; Intraocular Pressure.*

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Greenspan FS, Baxter JD. Basic & Clinical Endocrinology. 4th ed. Appleton & Lange, Connecticut, USA, 1994, pp.171-190.
2. Hertel G. Einiges über den Augendruck und Glaukom. Klin Monatsbl Augenheilkd 1920;64:390-392.
3. Ritch R, Podos SM. Hypothyroidism and glaucoma (letter). Ophthalmology 1994;101:623-4.

4. Smith KD, Tevaarwerk GJM, Allen LH. Reversal of poorly controlled glaucoma upon diagnosis and treatment of hypothyroidism. *Can J Ophthalmol* 1992;27:345-7.
5. Smith KD, Tevaarwerk GJM, Allen LH. An ocular dynamic study supporting the hypothesis that hypothyroidism is a treatable cause of secondary open angle glaucoma. *Can J Ophthalmol* 1992;27:341-4.
6. Pestereva AA. Early diagnosis, treatment and prevention of disorders of intraocular pressure and hydrodynamics in patients with hypothyroidism in the Carpathian region. *Ophthalmol Zh* 1988;4:215-8.
7. Mclenachan J, Davies DM. Glaucoma and the Thyroid. *Br J Ophthalmol* 1965;49:441-4.
8. Smith KD, Arthurs BP, Saheb N. An association between hypothyroidism and primary open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 1993;100:1580-4.
9. Stein R, Romano A, Treister G, Bartov E. Effect of subconjunctival injection of hyaluronidase on outflow resistance in normal and in open-angle glaucomatous patients. *Metab Pediatr Syst Ophthalmol* 1982;6:169-74.
10. Góes-Monteiro R. Contribuição ao estudo da pressão intra-ocular normal em brasileiros. *Rev Bras Oftalmol* 1972;31:317-25.
11. Goldmann H, Schmidt T. Über Applanationstonometrie. *Ophthalmologica* 1956;134:221-42.
12. Cheng H, Perkins ES. Thyroid disease and glaucoma. *Br J Ophthalmol* 1967;51:547-53.
13. Krupin T, Jacobs LS, Podos SM, Becker B. Thyroid function and the intraocular pressure response to topical corticosteroids. *Am J Ophthalmol* 1977;83:643-6.
14. Cartwright MJ, Grajewski AL, Friedberg ML, Anderson DR, Richards DW. Immune-related disease and normal-tension glaucoma: A case control study. *Arch. Ophthalmol* 1992;110:500-2.
15. Jämsen, K. - Thyroid disease, a risk factor for optic neuropathy mimicking normal-tension glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand* 1996;74:456-60.

EXAME PARA OBTENÇÃO DO TÍTULO DE ESPECIALISTA EM OFTALMOLOGIA

○ Conselho Brasileiro de Oftalmologia informa que a Prova Escrita do próximo **Exame de Habilitação ao Título de Especialista em Oftalmologia**, para os candidatos previamente inscritos, será no Rio de Janeiro por ocasião do XIII Congresso Brasileiro de Prevenção da Cegueira e Reabilitação Visual (07 à 10 de setembro de 1998), **dia 06 de setembro, das 09:00 as 12:00 horas no Hotel Glória.**

○ **EXAME** consta de duas partes, ambas eliminatórias:

PROVA ESCRITA - em forma de testes de múltipla escolha, organizada pela Comissão de Ensino do CBO e baseada no Programa Mínimo dos Cursos de Especialização em Oftalmologia credenciados por este Conselho. Recomenda-se a leitura dos Arquivos Brasileiros de Oftalmologia e da Revista Brasileira de Oftalmologia.

PROVA PRÁTICA - exame de paciente, discussão e orientação terapêutica. Para esse exame, que será realizado por professores designados pelo CBO, somente serão convocados os candidatos aprovados na Prova Escrita. Para esta prova os candidatos deverão se apresentar vestidos de branco (ou com avental branco) e portando oftalmoscópio direto e retinoscópio.

NOTA MÍNIMA - seis (06) será a nota mínima para aprovação.

PODERÃO SE CANDIDATAR: médicos portadores do CRM definitivo, com no mínimo **03 (três) anos de formado** (completados até **05/setembro/98**).

INSCRIÇÃO:

- 1 - remeter xerox do diploma de médico,
- 2 - cópia da carteira do CRM.
- 3 - cheque (cruzado, nominal ao CBO) no valor de R\$ 175,00 (cento e setenta e cinco reais) correspondente à taxa de inscrição;
- 4 - sócios do CBO, em dia com a Tesouraria, estão isentos da taxa de inscrição;
- 5 - data limite **06/06/98** será observada a data de postagem do item 1.

OBSERVAÇÃO: A Prova Escrita acontece no Congresso Brasileiro de Prevenção da Cegueira e Reabilitação Visual e a Prova Prática em locais determinados pelo CBO.

MAIORES INFORMAÇÕES: Secretária Geral do CBO

Fone: (011) 285-4046 ou 283-2692 - Fax: (011) 285-4509

Al. Santos, 1.343/1.110 - 01419-001 - São Paulo - SP