

Disfunções músculo-esqueléticas em pacientes com hipotireoidismo subclínico

Skeletal Muscle Dysfunction in Patients with Subclinical Hypothyroidism

Vaneska Spinelli Reuters¹, Patrícia de Fátima dos Santos Teixeira¹, Carmen Lucia Natividade de Castro², Cloyra Pereira Almeida³, Helena Roisman Cardoso⁴, Igor Mamed Porciúncula⁴, Thais Helena Sertá Nobre⁴, Fabíola Alves Aarão Reis⁵, Alexandru Buescu⁶, Mario Vaisman⁷

RESUMO

Mialgia e fadiga são queixas frequentes no consultório do Fisiatra e as disfunções tireoideanas, incluindo-se o hipotireoidismo sub-clínico (HS), devem ser sempre consideradas no diagnóstico diferencial. Alterações clínicas e psiquiátricas parecem também estar relacionadas ao HS, no entanto, o tratamento com Levotiroxina, ainda é controverso. O presente trabalho objetiva verificar a presença de alterações músculo-esqueléticas em pacientes com HS.

Pacientes e métodos: avaliados 31 pacientes acompanhados no ambulatório de endocrinologia do HUCFF-UFRJ (27 mulheres e 2 homens com idade entre 18 e 75 anos) com pelo menos duas dosagens elevadas de TSH. Todos receberam uma pontuação (*score*) baseada na escala de Billewicz modificada por Zulewski. Foram aplicados testes musculares manuais (TMM) para as cinturas escapular e pélvica; medida a força muscular de quadríceps em dinamômetro de cadeira eletromecânico; e estimada a força dos músculos inspiratórios através do registro da pressão inspiratória máxima com manovacuômetro.

Resultados: *Score* < 3 (normal) foi observado em 11 pacientes (35,5%); entre 3 e 5 (disfunção subclínica) em 14 (45,1%) e superior a 5 (hipotireoidismo) em 6 (19,4%). Fadiga foi uma queixa frequente (45%) e apresentou associação positiva com *score* maior que 2. O comprometimento da força muscular periférica (alteração no TMM) foi encontrado em 14% dos pacientes. Diminuição grave da força inspiratória (< 60% do previsto) estava presente em 28 participantes (51,6%). Nenhuma das demais alterações encontradas mostraram associação com o escore ou níveis de TSH.

Discussão: A redução da força muscular inspiratória e proximal pode contribuir para a referida fadiga. A ausência de associação estatística entre essas variáveis deverá ser melhor esclarecida com o aumento da amostra e com a inclusão de um grupo controle pareado além do desenvolvimento de um estudo prospectivo com utilização de levotiroxina e placebo.

PALAVRAS CHAVES

Disfunção músculo esquelética. Hipotireoidismo. Fadiga.

¹Mestranda do Curso de Pós-graduação em Endocrinologia da Faculdade de Medicina – UFRJ.

²Professora Adjunta-Doutora da Disciplina de Medicina Física e Reabilitação da Faculdade de Medicina e Medica do Serviço de Medicina Física e Reabilitação do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho - UFRJ.

³Doutoranda do Curso de Pós-graduação em Endocrinologia da Faculdade de Medicina e Psiquiatra do Instituto de Psiquiatria – UFRJ.

⁴Alunos de graduação e do Programa de Iniciação Científica do Curso de Fisioterapia – UFRJ.

⁵Doutora em Endocrinologia e Professora Visitante da Disciplina de Imunologia da Faculdade de Medicina – UFRJ.

⁶Professor Adjunto-Doutor da Disciplina de Endocrinologia da Faculdade de Medicina - UFRJ.

⁷Professor Adjunto-Doutor da Disciplina de Endocrinologia da Faculdade de Medicina e Chefe do Serviço de Endocrinologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho - UFRJ. Pesquisador 1^a do CNPq.

Trabalho desenvolvido em parceria pelos Serviços de Endocrinologia e Medicina Física e Reabilitação do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho – UFRJ – Av. Brigadeiro Trompowski sem número – Ilha do Fundão – Rio de Janeiro – RJ.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA

Vaneska Spinelli Reuters.

Rua Efigênio Sales, 215 – apto 402 – Rio de Janeiro, RJ, CEP 22241-150.

Tel (0xx21) 2285-0084/tel/fax: 2590-2958.

E-mail: vsreuters@aol.com

Recebido em 06/02/2003 - Aprovado em 22/04/2003

ABSTRACT

Background: Muscle pain and fatigue are common complaints at physiatrists' office and thyroid dysfunction, including subclinical hypothyroidism (sHT), must be thought in the differential diagnosis. Clinical and

psychiatric disorders may also be related to this condition, but the replacement therapy with thyroxine remains controversy. The main objective of this study is to evaluate skeletal muscle dysfunction in sHT.

Patients and methods: 31 outpatients from HUCFF-UFRJ (29 women and 2 men aging between 18 and 75 years old) with 2 elevated TSH determinations were included. All of them were classified according to Billewicz's score modified by Zulewski. Manual muscle testing was performed for a variety of muscle groups and quadriceps isometric strength was measured by an electromechanic chair dynamometer. The inspiratory force was estimated by the maximum inspiratory pressure register in a manovacuometer.

Results: clinical score < 3 (normal) was found in 11 patients 35,52%, between 3 and 5 (subclinical dysfunction) in 14 (45,1%) and more than 5 (hypothyroidism) in 6 participants (19,4%). Fatigue was a complaint in 45% and showed positive association with score greater than 2. Shoulder abductors muscles strength was impaired in 14%. Severe reduction in inspiratory force (<60%) was present in 51,6%. No more significant correlation between the variables studied was found.

Discussion: The reduction in inspiratory and peripheral muscular force in these patients may play a main role in fatigue. The lack of statistical significance found will probably be better understood with the increase in the number of patients, with the inclusion of a healthy sex-and-age matched control group and performing a prospective placebo-controlled thyroxine treatment trial.

KEYWORDS

Skeletal muscle dysfunction. Hypothyroidism. Fatigue.

Introdução

A deficiência dos hormônios tireoideanos (hipotireoidismo) tem sido relacionada a diversas disfunções neuromusculares por meio de seus efeitos no sistema nervoso central, nervos periféricos, junção neuromuscular ou na musculatura estriada. A prevalência de sintomas músculo-esqueléticos no hipotireoidismo varia na literatura entre 30% a 80%^{1,2}. As manifestações clínicas apresentam amplo espectro de variação desde sintomas musculares inespecíficos, tais como parestesia, mialgia e câimbras, muitas vezes não valorizados pelo médico, retardo da fase de relaxamento do reflexo aquileu, paresias (principalmente proximal), incluindo-se síndromes que lembram de perto a polimiosite³; até a rara miopatia pseudohipertrófica observada no estado mixedematoso (síndrome de Hoffman⁴). Os níveis de creatinofosfoquinase (CPK) encontram-se discretamente elevados em cerca de 70% a 90% dos pacientes com hipotireoidismo⁵, e são frequentes as alterações eletroneuromiográficas sugestivas de miopatia⁶. Achados neuropsiquiátricos têm sido descritos na literatura, tais como déficits cognitivos e sintomas de ansiedade e depressão⁷.

Diversos trabalhos têm demonstrado que essas alterações também podem estar presentes no hipotireoidismo subclínico (HS)⁸⁻¹¹, definido como níveis normais da fração livre de tiroxina e hormônio tireotrófico (TSH) acima dos limites plasmáticos de referência do método de dosagem utilizado. O verdadeiro papel da disfunção tireoideana mínima nessas condições ainda não está bem esclare-

cido e, por conseguinte não há consenso sobre a terapia de reposição com levotiroxina (L-T4) nessa população específica até o momento¹²⁻¹⁷.

Pacientes e Métodos

Pacientes

Selecionados 31 pacientes ambulatoriais matriculados regularmente no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF) - UFRJ com pelo menos duas dosagens elevadas de TSH (valor superior a 4mU/ml) e com T₄ livre dentro da faixa de normalidade (0.8-1.8 ng/ml) caracterizando HS. A amostra foi composta por 29 mulheres e 2 homens com média de idade de 48 ± 10 anos (idade mínima para inclusão de 18 anos). Todos assinaram Termo de Consentimento Livre e Esclarecido aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HUCFF/Faculdade de Medicina/UFRJ.

Crítérios de exclusão: Foram excluídos da pesquisa, pacientes com doenças crônicas como insuficiência renal, insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência hepática; uso de drogas que interfiram com a função tireoideana e o metabolismo músculo-esquelético (lítio, amiodarona, iodo, citocinas, levotiroxina, vastatinas, fibratos, etc.); portadores de doenças neuromusculares; portadores de asma e DPOC (por interferirem na avaliação da força muscular respiratória); e aqueles com idade superior a 75 anos. Também foram excluídos os com níveis de TSH iguais ou superiores a 20mU/ml, pois foram encaminhados para iniciar LT4.

Métodos

1. Avaliação clínica: Todos foram submetidos a anamnese e exame físico na primeira visita e receberam uma pontuação (*score*) baseada na escala de Billewicz modificada por Zulewski¹⁸. Essa escala estima o grau de disfunção tireoideana de acordo com a frequência encontrada de sinais e sintomas sugestivos de hipotireoidismo, podendo variar de 0 a 12. Observar que cada ítem vale 1 ponto e que 2 foram excluídos (tabela 1). Os pacientes foram, então, classificados em 3 faixas de *score*: de 0 a 2, compatível com eutireoidismo; de 3 a 5, com hipotireoidismo subclínico e acima de 5, com hipotireoidismo clínico.

2. Avaliação muscular: Os pacientes foram indagados sobre a presença de sintomas de fadiga, câimbra, mialgia e fraqueza muscular e então submetidos à avaliação de força muscular periférica pelo teste muscular manual (TMM)¹⁹ dos flexores da cabeça, feixe superior do trapézio, feixe médio e anterior do deltóide, supra-espinhal, glúteos máximo e médio. A força isométrica de quadríceps foi medida com dinamômetro de cadeira eletromecânico IsoTeste Kroman-Thrigger em Kgf e em percentual do previsto em relação aos valores de referência do NIMD Consortium²⁰ em função da idade, sexo, dominância, estatura e massa corporal. A avaliação da força muscular inspiratória foi realizada a partir do registro de pressão inspiratória máxima em cm H₂O, empregando manovacuômetro com técnica padronizada^{21,22} e utilizando-se os valores previstos por Black e Hyatt²³ em função da idade e sexo. Foi definido como normal força inspiratória superior a 80% do previsto e resultados inferiores a 60% foram classificados como redução grave.

3. Avaliação Laboratorial: a dosagem de T4 livre e TSH séricos

Tabela 1
Sensibilidade e especificidade dos 14 sintomas e sinais de hipotireoidismo e análise de seus valores preditivo positivo e negativo.

Sintomas e sinais	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	Valor preditivo positivo (%)	Valor preditivo negativo (%)
Reflexo aquileu	77	93.5	92.2	80.3
Pele seca	76	63.8	67.7	72.7
Intolerância ao frio ¹	64	65	64.6	64.4
Pele espessada	60	81.2	76.1	67
Edema periorbitário	60	96.3	94.2	70.7
Frequência cardíaca ¹	58	42.5	50.2	50.3
Diminuição da sudorese	54	86.2	79.6	65.2
Ganho de peso	54	77.5	70.6	62.8
Parestesia	52	82.5	74.8	63.2
Pele fria	50	80	71.4	61.5
Constipação	48	85	76.2	62
Movimentos lentos	36	98.7	96.5	60.7
Rouquidão	34	87.5	73.1	57
Diminuição da Audição	22	97.5	89.8	52.6

¹ Dois sinais (intolerância ao frio e diminuição da frequência cardíaca) mostraram valores preditivo positivo e negativo abaixo de 70% e foram por conseguinte, excluídos desse escore. Adaptado de Zulewski et al.¹⁸

Tabela 2
Frequência de sintomas e sinais clínicos e musculares nos pacientes com hipotireoidismo subclínico (N=31)

ESCORE	FADIGA		FORÇA RESPIRATÓRIA		FORÇA PERIFÉRICA	
	PRES	AUS	NORMAL	DIMINUÍDA	NORMAL	DIMINUÍDA
< 3	1 (3%)	10 (32.4%)	5 (45,5%)	6 (54,5%)	1 (9%)	10 (91%)
3 a 5	8 (26%)	6 (19.4%)	7 (50%)	7 (50%)	2 (14%)	12 (86%)
> 5	5 (16%)	1 (3.2%)	4 (66,7%)	2 (33,3%)	1 (17%)	5 (83%)

foram realizadas pelo método de quimioluminescência (kit DPC-IMMULITE)

4. Análise estatística: teste t de student para comparação de média etária entre homens e mulheres, teste T de Student e qui-quadrado para a comparação de frequências entre as diferentes variáveis estudadas. Os níveis de TSH foram estratificados em 3 faixas: > 4,0 até 8,0 mU/ml; > 8 até 12 mU/ml e acima de 12 mU/ml, considerando como pontos de corte duas vezes (8,0 mU/ml) e três vezes (12 mU/ml) o valor de referência, respectivamente.

Resultados

1. Avaliação Clínica: Score clínico < 3 foi encontrado em 11 pacientes (35,5%), entre 3 e 5, em 14 participantes (45,1%) e superior a 5, em 6 pacientes (19,4%).

2. Avaliação Laboratorial: 15 participantes (48,5%) apresentavam níveis de TSH até 8,0 mU/ml; 11 (35,5%) entre 8,0 e 12,0 mU/ml e os 5 restantes (16%) acima de 12,0 mU/ml.

3. Avaliação Muscular: Fadiga foi uma queixa freqüente nos pacientes (45%) e mostrou associação positiva com score clínico maior ou igual a 3 (P<0,05), mas não com diminuição da força inspiratória (P>0,05). A diminuição da força inspiratória inferior a

60% do previsto para sexo e idade (considerada redução grave da força diafragmática) foi verificada em 16 pacientes (51,6%) e não teve associação com score clínico (P>0,05). Os sintomas musculares mais presentes foram câimbra e mialgia afetando 76,2% dos casos. Redução da força muscular periférica determinada pela presença de alteração no TMM foi observada apenas nos músculos da cintura escapular, em 14% dos pacientes. (Tabela 2). A força isométrica de quadríceps foi normal em todos os pacientes. Nenhuma das alterações encontradas teve associação com os níveis de TSH sérico (P>0,05).

Discussão

O número de diagnósticos de hipotireoidismo subclínico tem aumentado progressivamente nos últimos anos em consequência do aprimoramento da técnica de dosagem de TSH e, possivelmente, pela maior preocupação dos médicos em rastrear doenças tireoideanas. Em um estudo populacional a prevalência estimada de HS foi de 7,5% entre as mulheres e 2,8% entre os homens²⁴. O interesse pelo HS tem sido demonstrado pelo crescente número de trabalhos desenvolvidos nessa área, que buscam estabelecer as alterações decorrentes da disfunção mínima e os potenciais benefíci-

os da terapia de reposição com L-T4. Contudo, ainda há divergências entre os diferentes autores¹²⁻¹⁷.

No presente trabalho avaliamos a existência de sintomas e sinais clínicos e de comprometimento muscular. Encontramos uma frequência significativa de pacientes com *score* clínico compatível com disfunção tireoideana, mas não houve relação positiva quando comparados aos níveis de TSH e alterações musculares. Esses achados estão de acordo com a descrição prévia realizada por Zulewsky e col.¹² que também não encontraram associação entre os níveis hormonais e a intensidade dos sintomas no HS. A ausência de relação positiva entre *score* clínico e níveis de TSH poderia ser explicada, segundo esses autores, pela provável resposta individual aos efeitos periféricos da falência tireoideana. Duyff e col⁶, por outro lado, durante estudo da força muscular de membros inferiores e superiores no hipotireoidismo franco, observaram que após um ano de tratamento com L-T4, cerca de 33% dos pacientes apresentavam sintomas e sinais residuais de disfunção muscular. Os autores levantam a hipótese de que a ausência de correlação entre intensidade de fraqueza muscular e severidade bioquímica do hipotireoidismo deva-se ao fato do hipotireoidismo estar relacionado a uma verdadeira miopatia e não meramente a uma disfunção muscular.

Os sintomas musculares mais relatados na presente amostra foram: mialgia, principalmente na panturrilha e feixe médio do deltoide; câimbra, afetando panturrilha, músculos dos pés e mãos; e fadiga. Esses achados são semelhantes aos descritos por Monzani e col. em 1997¹⁰. A discreta redução da força muscular da cintura escapular, representada pelo grau 4 no TMM, é compatível com as alterações miopáticas classicamente descritas no hipotireoidismo franco.^{2,6} A fraqueza muscular diafragmática (inspiratória) bastante evidente no presente estudo, havia sido previamente descrita por Laureano e col.²⁵. Curiosamente, o sintoma de fadiga estava presente na grande maioria dos pacientes com redução da força muscular inspiratória, sugerindo que essa alteração funcional possa ter influência na ocorrência dessa sintomatologia. Existem evidências de que o tempo de evolução da disfunção tireoideana poderia comprometer a capacidade para o exercício devido a defeitos no metabolismo muscular e que o tratamento precoce do HS com L-T4 evitaria a progressão para o franco hipotireoidismo e promoveria a melhora das alterações musculares.^{10,11} Sintomas como fadiga e câimbras obtiveram melhora em cerca de 50% dos casos tratados com L-T4 em algumas séries.^{11,13}

As síndromes álgicas músculo-esqueléticas são bastante comuns na prática médica diária e incluem-se entre as mais frequentes condições que levam os pacientes ao consultório do fisiatra²⁶. O HS deve ser sempre considerado como diagnóstico diferencial visto a sua elevada prevalência na população, principalmente em mulheres acima de 60 anos. Além disso, os pacientes muitas vezes encontram-se oligossintomáticos ou com quadro clínico inespecífico, o que pode confundir o médico na hora do diagnóstico. Em algumas situações específicas, embora não esteja diretamente relacionado à patogênese, pode contribuir para a perpetuação de quadros álgicos, como na síndrome miofascial e na fibromialgia^{26,27}, podendo causar limitações aos efeitos do tratamento específico des-

as condições, incluindo a realização de atividade aeróbica adjuvante.

Observamos associação positiva apenas entre fadiga e *score* clínico superior a 2, contudo não com níveis de TSH. Acreditamos que a ausência de relação entre níveis de TSH, *score* clínico e força muscular encontrada no presente estudo possa estar relacionada às constantes flutuações dos níveis de TSH²³, a pouca especificidade dos sinais e sintomas relacionados no *score* clínico¹² e a grande variabilidade dos achados musculares. Essas e outras questões poderão ser melhor esclarecidas com o aumento da amostra e inclusão de um grupo controle pareado para sexo e idade além do desenvolvimento de um estudo prospectivo com utilização de levotiroxina e placebo.

Referências

1. Khaleeli AA, Griffith DG, Edwards RT. The clinical presentation of hypothyroid myopathy and its relationship to abnormalities in structure and function of skeletal muscle. *Clin. Endocrinol* 1983; 19: 365-76.
2. Rodolico C, Toscano A, Benvenia S, Mazzeo A, Bartolone S, Bartoloni L, et al. Myopathy as the persistently isolated symptomatology of primary autoimmune hypothyroidism. *Thyroid* 1998; 8: 1033-8.
3. Madariaga M. Polymyositis-like syndrome in hypothyroidism: review of cases reported over the past twenty-five years. *Thyroid* 2002; 12: 331-6.
4. Klein I, Parker M, Shebert R, Ayyar DR, Levey GS. Hypothyroidism presenting as muscle stiffness and pseudohypertrophy: Hoffman's syndrome. *Am J Med* 1981; 70: 891-4.
5. Beyer IW, Karmali R, Demeester-Mirkine N, Cogan E, Fuss M.J. Serum creatine kinase levels in overt and subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 1998; 8: 1029-31.
6. Duyff RF, Van den Bosch J, Laman DM, Potter van Loon BJ, Linssen WHJP. Neuromuscular findings in thyroid dysfunction: a prospective clinical and electrodiagnostic study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68: 750-5.
7. Placidi GP, Boldrini M, Patronelli A, Fiore E, Chiovato L, Perugi G, et al. Prevalence of psychiatric disorders in thyroid diseased patients. *Neuropsychobiology* 1998; 38: 222-5.
8. Monzani F, Del Guerra P, Caraccio N, Pruneti CA, Pucci E, Luisi M, et al. Subclinical hypothyroidism: neurobehavioral features and beneficial effect of L-thyroxine treatment. *Clin Investig* 1993; 71: 367-71.
9. Misiunas A, Niepomniszcze H, Ravera B, Faraj G, Faure E. Peripheral neuropathy in subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 1995; 5: 283-6.
10. Monzani F, Caraccio N, Siciliano G, Manca L, Murri L, Ferrannini E. Clinical and biochemical features of muscle dysfunction in subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3315-8.
11. Monzani F, Caraccio N, Del Guerra P, Casolaro A, Ferrannini E. Neuromuscular symptoms and dysfunction in subclinical hypothyroid patients: beneficial effect of L-T₄ replacement therapy. *Clin Endocrinol* 1999; 51: 237-42.
12. Kong WM, Sheikh MH, Lumb PJ, Naoumova P, Freedman DB, Crook M, et al. A 6-month randomized trial of thyroxine treatment in women with mild subclinical hypothyroidism. *Am J Med* 2002; 112: 348-53.

13. Cooper DS, Halpern R, Wood LC, Levin AA, Ridgway EC. L-thyroxine therapy in subclinical hypothyroidism: a double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1984; 101: 18-24.
14. Nostrum E, Caidahl K, Fager G. A double-blind cross-over 12-month study of L-thyroxine treatment of women with subclinical hypothyroidism. *Clin Endocrinol* 1988; 29: 63-75.
15. Meier C, Staub JJ, Roth CB, Guglielmetti M, Kunz M, Miserez AR, et al. TSH-controlled L-thyroxine therapy reduces cholesterol level and clinical symptoms in subclinical hypothyroidism: a double blind placebo-controlled trial (Basel Thyroid Study). *J. Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4860-6.
16. Chu JW, Crapo LM. The treatment of subclinical hypothyroidism is seldom necessary. *J. Clin Endocrinol Metab* 2001; 86 : 4591-9.
17. Mc Dermott MT, Ridgway EC. Subclinical hypothyroidism is mild thyroid failure and should be treated. *J. Clin Endocrinol Metab* 2001; 86 : 4585-9.
18. Zulewski H, Muller B, Exer P, Miserez AR, Staub JJ. Estimation of tissue hypothyroidism by a new clinical score: evaluation of patients with various grades of hypothyroidism and controls. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 8: 771-6.
19. Daniels L, Worthingham C. Provas de função muscular. Rio de Janeiro: Interamericana; 1973.
20. The National Isometric Muscle Strength (NIMS) Database Consortium. Muscular Weakness Assessment: Use of Normal isometric Strength Data. *Arch Phys Méd Rehabil* 1996; 77: 1251-5.
21. Rufino R. Testes de Função Respiratória. Rio de Janeiro, Atheneu, 2000.
22. Picado C, Fiz JA, Montserrat JM, et al. - Respiratory and skeletal muscle function in steroid-dependent bronchial asthma. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 14-20.
23. Black LF, Hyatt RE Maximal respiratory pressures: normal values and relationship to age and Sex. *Am Rev Respir Dis* 1969; 696-702.
24. Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F et al. The spectrum, of thyroid disease in a community: the Whickham survey. *Clin Endocrinol* 1977; 7: 481-93.
25. Laureano R. Neurologic manifestations of thyroid disease. *Endocrinologist* 2000; 6: 467-73.
26. Thompson JM. The diagnosis and treatment of muscle pain syndromes. In: Braddom RM. *Physical Medicine & Rehabilitation 2nd Edition*. Philadelphia, W. B. Saunders, 2000.
27. Kraus H, Fisher AA. Diagnosis and treatment of myofascial pain. *Mt Sinai J Méd* 1991; 58: 235-9.