

STRESS E DOENÇA DE GRAVES

Relações entre o número e o impacto dos acontecimentos geradores de Stress e o início da Doença de Graves

A. MATOS SANTOS, E. LACERDA NOBRE, J. GARCIA E COSTA, P. J. NOGUEIRA,
ANA MACEDO, J. JÁCOME DE CASTRO, A. GALVÃO TELES

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Hospital Militar Principal. Núcleo de Endocrinologia Diabetes e Metabolismo.
Hospital de Santa Maria. Lisboa

RESUMO/SUMMARY

Introdução: Nos últimos anos, foram publicados vários artigos sugerindo uma possível associação entre os Acontecimentos Traumáticos de Vida (SLE) e o desencadear da Doença de Graves (DG). Contudo, alguns autores criticaram tal associação e ainda não foi possível prová-la de forma inequívoca.

Objectivo do Estudo: Avaliar a possível associação entre os acontecimentos geradores de Stress e o desencadear da DG.

Métodos: Estudo retrospectivo de 62 sujeitos, divididos em dois grupos de 31 sujeitos cada, consoante tenham DG (Gp1) ou não - Controlos (Gp2). Os pacientes do Gp1 têm doença da tiróide diagnosticada nos últimos 12 meses, com confirmação clínica e laboratorial. No Gp2 os distúrbios psicopatológicos e endócrinos foram critérios de não inclusão. Os dois grupos consistem de 9 homens (29%) e 22 mulheres (71%). A média de idades foi de 38,48 + 10,9 no Gp1, e 41,1 + 11,8 no Gp2. A avaliação dos SLE (número e impacto) reportou-se aos 12 meses que precederam os primeiros sintomas de doença da tiróide. Para avaliar os SLE, utilizou-se a Life Experiences Survey-LES de Saranson, Johnson e Siegel (1978;1985). Na análise estatística utilizaram-se os testes de Mann-Whitney e de Kruskal-Wallis.

Resultados: Os doentes com DG apresentaram um número significativamente superior de SLE comparados com o grupo de controlo ($p < 0,001$). O

GRAVE'S DISEASE AND STRESS

Introduction: In recent years, there have been many reports about a possible association between Stressful Life Events (SLE) and the onset of Graves' Disease (GD). Nevertheless, most papers have been criticised and no such association has yet been proven.

Aim of the Study: To assess the possible associations between SLE and the onset of GD.

Methods: Retrospective study of 62 subjects, divided into 2 groups of 31 each, GD (Gp1) and controls (Gp2). The patients in Gp1 had thyroid disease diagnosed within the last 12 months, with clinical and biochemical confirmation. In Gp2, psychopathological and endocrine disturbances had been ruled out. Each 2 group consisted of 9 males (29%) and 22 females (71%). The mean age was 38.48 + 10.9 in Gp1 and 41.1 + 11.8 in Gp2. SLE evaluation (number and impact) was reported for the 12 months preceding the onset of symptoms of thyroid disease. To assess SLE, we used the Life Experiences Survey-LES from Saranson, Johnson and Siegel (1978;1985). Statistical analysis was done using Mann-Whitney and Kruskal-Wallis tests. **Results:** Patients with GD had a significantly greater number of SLEs compared to Controls ($p < .001$). The number and impact of negative SLEs was significantly higher in Gp1 compared to Gp2 ($p < .001$). There were no significant differences

número e impacto de SLE negativos foi significativamente maior no Gp1 comparado com o Gp2 ($p < 0,001$). Não foram encontradas quaisquer diferenças significativas em relação ao número e impacto de SLE positivos e neutrais entre os 2 grupos.

Discussão: Estes resultados sugerem os SLE como um factor precipitante no desencadear da DG. Observamos que os sujeitos com DG experimentaram um número e impacto significativamente maior de SLE nos meses anteriores ao desencadear da doença. A associação de SLE com a DG, deve-se provavelmente à influência do Stress nas alterações imunológicas, podendo desempenhar um importante papel na etiologia da tireotoxicose.

Palavras-chave: Doença de Graves; Stress; tiróide; auto-imunidade

between the groups in terms of the number and impact of both positive and neutral SLEs.

Discussion: The findings of this study support that SLEs may contribute to the precipitation of GD. We observed that patients with GD had significantly more negative events and experienced a greater negative impact from them prior to the onset of GD. The association of SLEs with GD is probably related to the association of stress with changes in the immune system, which can play an important role in the aetiology of thyrotoxicosis.

Key words: Graves' disease; stress; thyroid; autoimmun

INTRODUÇÃO

A existência de uma interacção entre o Sistema Nervoso Central e o Sistema Imunitário tem sido alvo de grande interesse nos últimos anos, sendo hoje reconhecido que os acontecimentos geradores de stress (SLE) podem afectar o normal funcionamento dos sistemas neuroendócrino e imunológico¹⁻³.

Apesar da etiologia da doença de Graves ainda não estar completamente esclarecida sabe-se que se trata de uma doença auto-imune associada a disfunção dos linfócitos T e que existem factores que podem precipitar o aparecimento da doença⁴⁻⁷.

Desde a descrição da Doença de Graves por Parry têm sido publicados diversos trabalhos que sugerem uma associação entre o stress psicológico e o aparecimento desta patologia⁸⁻¹¹. Contudo, a metodologia e os resultados de alguns destes trabalhos têm sido alvo de críticas e a associação entre stress e doença de Graves não ficou ainda claramente provada¹²⁻¹⁴.

O objectivo deste trabalho foi avaliar as possíveis associações e repercussões dos SLE (número e impacto) no desencadear da doença de Graves, procurando contribuir para o melhor esclarecimento desta situação.

MÉTODOS

SUJEITOS

Estudámos retrospectivamente ao longo de um ano, uma amostra de 62 indivíduos, que dividimos em dois grupos de 31. Um grupo foi constituído por casos recém-diagnosticados de Doença de Graves (DG) e o outro, constituído por sujeitos que não apresentavam qualquer patologia ou quadro clínico directa ou indirectamente relacionado com doença da tiróide (grupo de controlo - GC). Ambos os grupos são constituídos por 9 homens (29%) e 22 mulheres (71%). A média de idades foi de 38.48 \pm 10.9 para o grupo DG e 41.1 \pm 11.8 para o GC.

O grupo DG foi constituído por doentes seguidos na Consulta de Endocrinologia de dois Hospitais centrais, com o diagnóstico de Doença de Graves, fundamentado em critérios clínicos, laboratoriais (níveis de T3 e T4 aumentados e de TSH suprimidos, anticorpos antiperoxidase (AATPO), anticorpos antitiroglobulina (AATg) e anticorpos anti-receptores da TSH positivos (TRAb) e cintográficos (gamagrafia com hipercaptação difusa da tiróide). O grupo de controlo foi constituído por sujeitos da comunidade, sem qualquer tipo de patologia endócrina, emparelhados com o grupo DG, para o sexo,

idade, estado civil e classe social. Os sujeitos do grupo GC foram avaliados ao fim de três meses, para confirmar da não existência de DG. (Quadro I)

Os pacientes com DG recém diagnosticada (<12 meses) foram seleccionados para entrar no estudo, após a sua admissão na consulta e se encontrarem em eutiroidismo (clínico e laboratorial), sendo-lhes pedido que retrospectivamente, recordassem acontecimentos de vida nos 12 meses anteriores ao início dos primeiros sintomas de DG. A faixa etária de inclusão no estudo variou entre 18 e os 65 anos de idade.

Quadro I - Características dos Grupos

Gp1 - DG (Consulta de Endocrinologia de dois Hospitais Centrais)

- 9 homens e 22 mulheres
- idade entre os 20 e 62 anos (38,48±10,9 anos)
- ausência de distúrbios psicopatológicos
- confirmação clínica, laboratorial e cintigráfica de DG
- diagnóstico recente (duração de doença < 12 meses)
- eutiroidismo na data da entrevista
- literacia

Gp2 - CONTROLO (Comunidade)

- 9 homens e 22 mulheres
- idade entre os 25 e 65 anos (41,1±11,8 anos)
- ausência de distúrbios psicopatológicos
- ausência de patologia endócrina
- literacia

AValiação Psicológica

O instrumento de avaliação psicológica utilizado neste estudo, foi a escala de Acontecimentos de Vida (Life Experiences Survey-LES) de Sarason, Johnson e Siegel¹⁵. A LES é uma escala de auto-preenchimento que permite aos sujeitos, assinalarem situações de vida que tenham vivenciado no seu passado recente, no nosso caso os doze meses anteriores aos primeiros sintomas da doença.

Neste estudo foi utilizada a primeira parte da escala, concebida e apropriada para a população em geral, constituída por 47 eventos específicos, mais 2 espaços em branco, onde os sujeitos podem indicar outros acontecimentos não designados. Estes acontecimentos referem-se a mudanças de vida, comuns a indivíduos numa extensa variedade de situações.

O formato da LES convida os sujeitos a medirem separadamente a ansia e o impacto dos eventos que experimentaram. Pediu-se aos sujeitos que assinalassem

os eventos vividos durante o último ano, divididos em dois períodos (0-6 e 7-12 meses) e que os classificassem em positivo, negativo ou neutro, assim como o impacto dos mesmos nas suas vidas. A percepção deste impacto fez-se classificando o evento em extremamente, moderadamente e ligeiramente positivo ou negativo de acordo com uma escala de Likert de sete pontos, variando do -3 (extremamente negativo) a +3 (extremamente positivo). Uma classificação de zero indica que o evento não teve um impacto significativo na vida da pessoa sendo classificado como neutro.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Comparámos o número de SLE entre grupos e o respectivo impacto que produziram nos sujeitos. A análise estatística incluiu procedimentos da estatística descritiva para a descrição e caracterização da amostra e procedeu-se ao estudo estatístico de cada variável utilizando os testes não paramétricos de Mann-Whitney e Kruskal-Wallis para avaliar a significância das diferenças entre grupos, considerando-se como grau de significância um $p < 0,05$.

RESULTADOS

De um total de 224 eventos reportados, foram assinalados 174 no grupo DG, (141 negativos, 27 positivos e 6 neutrais) e 51 no GC (27 negativos, 18 positivos e 5 neutrais). O número de eventos negativos foi significativamente superior no grupo DG. (Quadro II)

Quadro II - Distribuição dos Eventos

	Eventos positivos	Eventos negativos	Eventos neutrais	Tot.
Doença de Graves	27	141	6	174
Controlo	18	27	5	50
Totais	45	168	11	224
Valor de P	NS	$p < 0.001$	NS	

Em relação ao impacto percebido dos eventos, o grupo DG apresentou um valor de impacto negativo de 361 pontos e um valor de impacto positivo de 61. No GC, o valor de impacto negativo foi de 50 e o valor de impacto positivo de 40 pontos. O impacto dos eventos negativos foi significativamente superior no grupo DG. (Quadro III)

Quadro III - Impacto dos Eventos

	Impacto Eventos Positivos	Impacto Eventos Negativos
Doença de Graves	61	355
Controlo	40	49
Valor de P	NS	$P < 0.001$

Pela análise do quadro IV pode verificar-se que a maioria dos eventos foi assinalada no intervalo de tempo de sete a doze meses anteriores ao desencadear da doença. O grupo com DG assinalou 105 eventos com impacto negativo neste período de tempo e 35 eventos no intervalo de zero a seis meses.

Quadro IV - Período de Ocorrência de Eventos

Doença de Graves	0/6	7/12	Controlo	0/6	7/12
Eventos Negativos	35	105	Eventos Negativos	4	23
Eventos Positivos	4	23	Eventos Positivos	5	13
Eventos Neutrais	2	4	Eventos Neutrais	2	3

No quadro V apresentam-se os eventos mais assinalados pelos sujeitos. Os eventos mais assinalados foram os que se relacionam com o trabalho, a saúde e as alterações nas actividades e hábitos usuais.

Quadro V

Acontecimentos de Vida	A. Total		Graves		Controlo	
	N	%	N	%	N	%
1- Casamento	1	1,6	1	3,2	0	0
2- Detenção em estabelecimento prisional ou instituição comparável	0	0	0	0	0	0
3- Morte do(a) parceiro(a)	0	0	0	0	0	0
4- Grandes alterações nos hábitos de sono	10	16,1	9	29,0	1	3,2
5- Morte de um familiar próximo	7	11,3	3	9,6	4	12,9
6- Grandes alterações nos hábitos alimentares	11	17,7	8	25,8	3	9,6
7- Não cumprimento de hipoteca ou empréstimo	0	0	0	0	0	0
8- Morte de amigo chegado	2	3,2	2	6,4	0	0
9- Sucesso pessoal excepcional	4	6,5	2	6,4	2	6,4
10- Pequenas violações da lei	6	9,7	3	9,6	3	9,6
11- <i>Homem</i> : gravidez da mulher/namorada	5	8,1	3	9,6	2	6,4
12- <i>Mulher</i> : gravidez						
13- Alterações nas condições de trabalho	21	33,9	16	51,6	5	16,1
14- Emprego novo	7	11,3	4	12,9	3	9,6
15- Doença grave ou lesão em familiar próximo	14	22,6	12	38,7	2	6,4
16- Dificuldades Sexuais	8	12,9	5	16,1	3	9,6
17- Problemas com a entidade patronal	8	12,9	7	22,5	1	3,2
18- Problemas com cunhadostas), sogros(fas), genros e noras	6	9,7	6	19,3	0	0
19- Grandes alterações na actividade financeira	6	9,7	4	12,9	2	6,4
20- Grandes alterações na proximidade com membros familiares	5	8,1	5	16,1	0	0
21- Aparecimento de novo membro na família	6	9,7	5	16,1	1	3,2
22- Mudança de residência	6	9,7	5	16,1	1	3,2
23- Separação marital do companheiro(a)	4	6,5	4	12,9	0	0
24- Grandes alterações na actividade religiosa	0	0	0	0	0	0
25- Reconciliação marital com o(a) companheiro(a)	1	1,6	1	3,2	0	0
26- Variações no número de discussões com o(a) parceiro(a)	7	11,3	5	16,1	2	6,4
27- <i>Homem casado</i> : alterações no trabalho da mulher fora de casa	5	8,1	5	16,1	0	0
28- <i>Mulher casada</i> : alterações no trabalho do marido						
29- Grandes alterações nas actividades usuais/Quantidade de lazer	11	17,7	10	32,2	1	3,2
30- Empréstimo avultado ao banco	3	4,8	3	9,6	0	0
31- Pequeno empréstimo ao banco	4	6,5	2	6,4	2	6,4
32- Ser despedido(a)	2	3,2	2	6,4	0	0
33- <i>Homem</i> : aborto da mulher/namorada	0	0	0	0	0	0
34- <i>Mulher</i> : ter abortado						
35- Grave doença ou lesão pessoal	6	9,7	6	19,3	0	0
36- Grandes alterações nas actividades sociais	5	8,1	4	12,9	1	3,2
37- Grandes alterações nas condições de vida da família	5	8,1	3	9,6	2	6,4
38- Divórcio	1	1,6	1	3,2	0	0
39- Grave doença ou lesão de um amigo próximo	1	1,6	1	3,2	0	0
40- Reforma	1	1,6	0	0	1	3,2
41- Saída de casa do filho(a)	1	1,6	1	3,2	0	0
42- Final dos estudos	4	6,5	1	3,2	3	9,6
43- Separação do parceiro	1	1,6	0	0	1	3,2
44- Noivado	0	0	0	0	0	0
45- Acabar o namoro	4	6,5	2	6,4	2	6,4
46- Sair de casa pela primeira vez	0	0	0	0	0	0
47- Retomar o namoro	1	1,6	0	0	1	3,2
48- Outro 1	20	32,3	18	58	2	6,4
49- Outro 2	5	8,1	5	16,1	0	0
Número Total de Acontecimentos de Vida	225		174		51	

DISCUSSÃO

Um dos riscos dos estudos retrospectivos para avaliar o número de SLE na doença de Graves diz respeito ao facto de, ao avaliarmos acontecimentos passados podermos estar a identificar acontecimentos que tenham sido consequência da própria doença e não causa da mesma. Por outro lado, os doentes com doença de Graves têm uma maior tendência para reportar acontecimentos vitais negativos do que os indivíduos saudáveis¹⁴ facto que pode ser especialmente relevante se estes forem questionados numa fase aguda da doença. Assim, no sentido de minimizar estas possíveis causas de enviesamento, à semelhança do trabalho publicado por Sonino et al⁹, o questionário que aplicámos aos doentes foi referido aos 12 meses que antecederam o início dos sintomas de hipertiroidismo, e realizado numa fase sem evidência clínica ou laboratorial de disfunção tiroideia.

A maioria dos SLE que foram assinalados nos questionários entregues aos doentes ocorreram nos

primeiros seis dos doze meses que antecederam o início das queixas, o que também reforça a probabilidade destes serem factores precipitantes, e não consequentes, da doença de Graves.

Outra das críticas metodológicas apontada aos trabalhos que têm sido publicados sobre este assunto está relacionada com a não avaliação do impacto dos SLE. De facto, o mesmo acontecimento considerado indutor de stress, pode ser vivenciado de uma forma negativa por uma pessoa e, para outra constituir um acontecimento positivo, podendo ter em cada situação, maior ou menor repercussão¹³. Por esta razão, para além de averiguar o número de SLE é necessário avaliar a sua natureza e o impacto que estes mesmos acontecimentos tiveram no indivíduo.

Tal como Kung¹⁰ avaliámos não só o número de SLE, mas também a sua natureza e o seu impacto. No nosso trabalho encontrámos um número significativamente superior de SLE negativos nos doentes com doença de Graves em relação ao grupo controlo. Também o impacto dos SLE negativos foi significativamente superior no grupo de doentes com Doença de Graves. No que diz respeito ao número e impacto dos

acontecimentos positivos foi reportado um maior número nos doentes com doença de Graves apesar das diferenças encontradas não terem significado estatístico. Estes resultados são diferentes dos obtidos por Gray e Hoffenberg¹⁶ em que não foram encontradas diferenças no número de SLE negativos nos doentes com tireotoxicose em relação ao grupo controlo. Ao incluir no mesmo grupo doentes com hipertiroidismo de diferentes etiologias, estes autores introduziram um factor de enviesamento que poderá justificar a discordância de resultados. Posteriormente, Sonino⁹ recorrendo a uma metodologia mais rigorosa (inclusão de hipertiroidismo apenas por doença de Graves, doentes em eutiroidismo, avaliação de SLE que ocorreram nos 12 meses anteriores ao início da sintomatologia) encontrou, tal como nós, um aumento significativo de SLE negativos tendo o número de SLE positivos sido também superior nos doentes com doença de Graves.

Num trabalho recente¹⁷ foi reportado um aumento de incidência de Doença de Graves na Sérvia em 1995-96. No mesmo período a incidência de outras causas de hipertiroidismo não aumentou. Este achado, num período de stress importante para a população envolvida poderá traduzir, uma vez mais, o peso do stress como factor desencadeante da Doença de Graves e não do hipertiroidismo não autoimune.

Os nossos resultados reforçam a contribuição do stress como factor precipitante da doença de Graves, facto este que estará provavelmente relacionado com a activação da auto-imunidade através de alterações no sistema imunológico consequentes a situações de stress.

BIBLIOGRAFIA

1. Ader R. , Cohen N. & Felten D. (1995). Psychoneuroimmunology: interactions between the nervous system and the immune system. *Lancet*, 345: 99-103
2. Chrousos, G. (1995). The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. *N Eng J Med*, 332: 1351-62
3. Matos-Santos, A. & Castro, J. J. (1998). Stress. *Anál Psicol*, 4: 675-90
4. DeGroot L. J, & Quintans J (1989). The causes of autoimmune thyroid disease. *Endocr Rev*, 10: 537-62
5. Weetman A P & McGregor A (1984). Autoimmune thyroid disease: developments in our understanding. *Endocr Rev*, 5: 309-55
6. Weetman A P & Borysiewicz L K (1990). Viruses and autoimmunity. *Autoimmunity*, 5: 277-92
7. Tomer Y & Davies T F (1993). Infection, thyroid disease and autoimmunity. *Endocr Rev*, 10: 537-62
8. Winsa B et al (1991). Stressful life events and Graves' disease. *Lancet*, 338: 1475-79
9. Sonino N, Girelli M, Boscaro M, Fallo F, Busnardo B & Fava G (1993). Life events in the pathogenesis of Graves' disease. A controlled study. *Acta Endocrinol*, 128: 293-96.
10. Kung A (1995). Life events, daily stresses and coping in patients with Graves' disease. *Clin Endocrinol*, 42: 303-8.
11. Radosavljevic V, Jankovic S & Marinkovic J (1996). Stressful life events in the pathogenesis of Graves' disease. *Eur J Endocrinol*, 134: 699-701
12. Harris T, Creed F & Brugha T (1992). Stressful life events and Graves' disease. *Br J Psych*, 161: 535-41.
13. Rosch P (1993). Stressful life events and Graves' disease. *Lancet*, 342: 566-7
14. Chiovato L & Pinchera A (1996). Stressful life events and Graves' disease. *Eur J Endocrinol*, 134: 680-2
15. Sarason I, Johnson J & Siegel J (1978). Assessing the Impact of Life Changes: Development of the Life Experiences Survey. *J Consulting and Clin Psychol*, 46: 932-946
16. Gray J & Hoffenberg R (1985). Thyrotoxicosis and Stress. *Quart J Med*, 54: 153-60
17. Paunkovic N, Paunkovic J, Pavlovic O & Paunkovic Z (1998). The Significant Increase in Incidence of Graves' Disease in Eastern Serbia During the Civil War in the Former Yugoslavia (1992 to 1995). *Thyroid*, 8: 37-41