

MANEJO DA TIREOTOXICOSE: EXPERIÊNCIA EM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO

MANAGEMENT OF THYROTOXICOSIS: UNIVERSITY HOSPITAL EXPERIENCE

ALLYNE FERNANDA DE PAULA¹, PATRÍCIA NOVAIS RABELO¹, MARIELLE ARAUJO MELO¹, MARÍLIA MOREIRA BORGES ASSUNÇÃO¹, ESTELA MUSZKAT JATENE¹, SÍLVIA LEDA FRANÇA MOURA DE PAULA¹, MONIKE LOURENÇO DIAS¹, MARIA APARECIDA LOPES REIS¹, DANIELA ESPÍNDOLA ANTUNES¹, DANIELA PULTRINI PEREIRA DE OLIVEIRA VIGGIANO¹

RESUMO

Objetivos: classificar os pacientes com tireotoxicose quanto à etiologia e avaliar dados demográficos e efetividade do tratamento dos pacientes com Doença de Graves (DG). Métodos: estudo retrospectivo de pacientes com tireotoxicose do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás (HC-UFG) com coleta de dados demográficos, características clínicas, exames, tratamentos e desfechos. Resultados: Foram classificados 170 pacientes, sendo as principais etiologias DG (68,24%) e Bócio multinodular tóxico-BMNT (9,41%). As modalidades de tratamento inicial usadas nos pacientes com DG foram drogas antitiroídicas (DAT) em 89,66%, ablação com radioiodo (RAI) em 6,9% e tireoidectomia (CX) em 1,72%. A taxa de remissão com DAT foi de 38,88% e a de recidiva, 14,28%. A taxa de remissão com RAI e CX foi 100%, sem casos de recidiva. Segunda opção de tratamento foi necessária em 59,48%, terceira opção em 21,74% e quarta em 16,67%. Efeitos adversos ocorreram em 20,18% dos pacientes tratados com DAT, mais associados ao metimazol, e os mais comuns foram epigastralgia e neutropenia. Complicações associadas a RAI e CX foram relatadas em 11,86% e 57,14%, principalmente dor cervical (5,08%) e hipoparatiroidismo (28,57%). Conclusões: As principais etiologias de tireotoxicose encontradas foram DG e BMNT. DAT foi a primeira opção de escolha, mostrando a importância dessa abordagem em nosso meio e necessidade de uso de forma adequada. É preciso rever a orientação do tratamento proposto ao paciente e reforçar a adesão. O tratamento com RAI ou CX foi mais efetivo. Não foram identificados fatores associados a remissão e recidiva, sendo necessários estudos prospectivos.

DESCRITORES: DOENÇA DE GRAVES, TIROIDE, DROGAS ANTITIROÍDIAS, RADIOIODO, TIROIDECTOMIA

ABSTRACT

Objectives: to classify patients with thyrotoxicosis as the etiology and to evaluate demographic data and treatment effectiveness of patients with Graves' Disease (GD). Methods: Retrospective study of patients with thyrotoxicosis of the Hospital das Clínicas of the Universidade Federal de Goiás (HC-UFG) with demographic data collection, clinical characteristics, exams, treatments and outcomes. Results: 170 patients were classified, with the main etiologies GD (68.24%) and multinodular goiter toxic-MNGT (9.41%). The initial treatment modalities used in patients with GD were antithyroid drugs (ATD) in 89.66%, radioiodine ablation (RIA) in 6.9% and thyroidectomy (CX) in 1.72%. The rate of remission with ATD was 38.88% and that of relapse, 14.28%. The remission rate with RIA and CX was 100%, with no cases of relapse. Second treatment option was required in 59.48%, third option in 21.74% and fourth in 16.67%. Adverse events occurred in 20.18% of the ATD treated patients, more associated with methimazole, and the most common were epigastralgia and neutropenia. Complications associated with RIA and CX were reported in 11.86% and 57.14%, mainly cervical pain (5.08%) and hypoparathyroidism (28.57%). Conclusions: The main etiologies of thyrotoxicosis were GD and MNGT. ATD was the first choice, showing the importance of this approach in our environment and the need to use it properly. It is necessary to review the orientation of the proposed treatment to the patient and to reinforce adherence. Treatment with RIA or CX was more effective. No factors associated with remission and relapse were identified, and prospective studies are required.

KEYWORDS: GRAVES' DISEASE, THYROID, ANTITHYROID DRUGS, RADIOIODINE, THYROIDECTOMY

1 - Serviço de Endocrinologia, Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás (UFG)

INTRODUÇÃO

A Doença de Graves (DG) é a principal causa de tireotoxicose, caracterizada por sintomas moderados a graves, orbitopatia e bócio difuso.

É uma doença autoimune resultante da produção de anticorpos anti-receptor de hormônio tireostimulante (TRAb), que estimulam o crescimento da tiroide, a síntese e a liberação de hormônio tiroidiano. O diagnóstico pode ser estabelecido por manifestações clínicas sugestivas e alterações esperadas na função tiroidiana. Em casos em que os achados patognomônicos estão ausentes, a pesquisa do TRAb e a medida da captação de radioiodo de 24 horas podem ser usados para o diagnóstico.¹

O tratamento da DG tem como objetivos o controle dos sintomas e redução da síntese de hormônios tiroidianos com drogas antitiroidianas (DAT), ablação com radioiodo (RAI) ou cirurgia (CX). Embora o tratamento seja realizado há décadas, a seleção da melhor terapia ainda representa um desafio, pois sendo efetivas as três opções, ainda não há consenso sobre qual seria a melhor.

No Serviço de Endocrinologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás (HC-UFG) há um ambulatório específico para o atendimento de pacientes com doenças tiroidianas. A avaliação desses pacientes é importante para analisar os resultados encontrados no tratamento realizado, prover informações para auto avaliação e discussão das condutas do serviço, e fortalecer as evidências atuais sobre o tema, para que se obtenham resultados cada vez mais satisfatórios. Os objetivos desse estudo foram classificar os pacientes com tireotoxicose quanto à etiologia e avaliar os dados demográficos, modalidades terapêuticas realizadas e o resultado do tratamento dos pacientes com DG.

MÉTODOS

Foi realizado estudo retrospectivo descritivo de pacientes com tireotoxicose em seguimento no ambulatório de doenças tiroidianas do HC-UFG de janeiro de 2012 a julho de 2017. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HC-UFG. Foram incluídos os pacientes com diagnóstico registrado no prontuário de tireotoxicose e excluídos os pacientes cujos prontuários não estavam disponíveis.

A coleta de dados foi realizada através de revisão de prontuários por um examinador treinado, com preenchimento de ficha padronizada, contendo dados demográficos, características clínicas, exames complementares, opções iniciais de tratamentos realizados, desfechos e efeitos adversos ou complicações do tratamento.

Remissão foi definida como permanência em eutireoidismo por 12 meses após a suspensão do tratamento com

DAT ou após seis meses da administração de RAI. Recidiva foi definida como recorrência de hipertireoidismo após atingindo remissão, conforme as últimas recomendações da Associação Americana de Tiroide.¹ Para avaliação de remissão e recidiva, foram excluídos os pacientes que não completaram o tratamento, os com seguimento com menos de um ano após suspensão da medicação, gestantes, os com início prévio do tratamento sem dados suficientes no prontuário e os com má adesão ao tratamento.

Para análise estatística, os dados foram tabulados em planilha Excel 2010, com cálculos de frequência, média e desvio padrão por tabela dinâmica, e foi utilizado o software IBM SPSS (Statistical Package for Social Sciences) versão statistics 15.0 para Windows. A associação entre as variáveis foi avaliada por meio dos testes do Qui-Quadrado, Kruskal Wallis e Análise de Regressão Binária Logística. As variáveis numéricas são apresentadas em média ± desvio padrão. Os resultados foram definidos como estatisticamente significantes para um valor de $p \leq 0,05$ ou 5%.

RESULTADOS

1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS E ESCOLHA DO TRATAMENTO INICIAL

Foram incluídos 170 pacientes com tireotoxicose, sendo 116 (68,24%) com DG e 54 (31,76%) com outras etiologias (Bócio multinodular tóxico, adenoma tóxico, hashitoxicose, tireotoxicose na gestação, uso de amiodarona e indeterminada) conforme a figura 1.

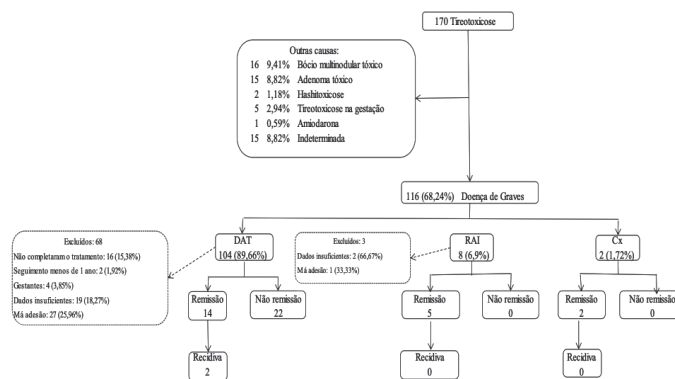


Figura 1 - Etiologia da tireotoxicose e opções iniciais de tratamento
 DAT: drogas antitiroidianas. RAI: ablação com radioiodo. CX: tireoidectomia
 Alyne Fernanda de Paula

As características dos pacientes com DG ao diagnóstico estão representadas na tabela 1. Os pacientes foram diagnosticados de 1969 a 2016, sendo 30,17% de 1999 a 2008 e 46,55% de 2009 a 2016. Em relação ao acompanhamento ambulatorial, 79 pacientes continuaram em seguimento, oito receberam alta, um foi a óbito e 28 perderam seguimento.

Tabela 1 - Características demográficas de acordo com cada modalidade de tratamento

	Total 116	DAT 104 (86,66%)	RAI 8 (6,9%)	Cx 2 (1,72%)	Observação 2 (1,72%)
Variáveis					
Média de idade (anos - DP)	35,33 (14,64)	35,28 (15,03)	37 (7,21)	28,5 (1,5)	38 (20)
Grupos por idade (n - %)					
< 20	18 (15,52%)	17 (16,35%)	0	0	1 (50%)
20-39	60 (51,72%)	53 (50,96%)	5 (63%)	2 (100%)	0
40-60	29 (25%)	25 (24,04%)	3 (38%)	0	1 (50%)
>60	9 (7,76%)	9 (8,65%)	0	0	0
Sexo (n - %)					
Feminino	97 (83,62%)	87 (83,65%)	6 (75%)	2 (100%)	2 (100%)
Masculino	19 (16,38)	17 (16,35%)	(2) 25%	0	0
Tabagismo (n - %)					
Sim	16 (13,79%)	14 (13,46%)	1 (12,5%)	1 (50%)	0
Não	100 (86,21%)	90 (86,54%)	7 (87,5%)	1 (50%)	2 (100%)
Orbitopatia (n - %)					
Sim	75 (64,66%)	69 (66,35%)	4 (50%)	1 (50%)	1 (50%)
Não	41 (35,34%)	35 (33,65%)	4 (50%)	1 (50%)	1 (50%)
Tamanho do bócio					
<1,5x LSN	8 (6,9%)	8 (7,69%)	0	0	0
1,5-2,0 X LSN	7 (6,03%)	7 (6,73%)	0	0	0
> 2x LSN	8 (6,9%)	7 (6,73%)	0	0	1 (50%)
NR	93 (80,17%)	82 (78,85%)	8 (100%)	2 (100%)	1 (50%)
T4L					
<1,5x LSN	14 (12,07%)	11 (10,58%)	1 (12,5%)	0	2 (100%)
1,5-2,0 X LSN	10 (8,62%)	10 (9,62%)	0	0	0
> 2x LSN	24 (20,69%)	19 (18,27%)	5 (62,5%)	0	0
NR	68 (58,62%)	64 (61,54%)	2 (25%)	2 (100%)	0
T4T					
<1,5x LSN	6 (5,17%)	6 (5,77%)	0	0	0
1,5-2,0 X LSN	11 (9,48%)	11 (10,58%)	0	0	0
> 2x LSN	3 (2,59%)	3 (2,88%)	0	0	0
NR	96 (82,76%)	84 (80,77%)	8 (100%)	2 (100%)	2 (100%)
T3T					
<1,5x LSN	9 (7,76%)	8 (7,69%)	1 (12,%)	0	0
1,5-2,0 X LSN	9 (7,76%)	8 (7,69%)	0	0	1 (50%)
> 2x LSN	13 (11,21%)	12 (11,54%)	1 (12,5%)	0	0
NR	85 (73,28%)	76 (73,08%)	6 (75%)	2 (100%)	1 (50%)
TRAB					
Positivo	41 (35,34%)	37 (35,58%)	3 (37,5%)	0	1 (50%)
Negativo	8 (6,9%)	6 (5,77%)	2 (25%)	0	0
NR	67 (57,76%)	61 (58,65%)	3 (37,5%)	2 (100%)	1 (50%)
Anti-TPO					
Positivo	73 (62,93%)	67 (64,42%)	4 (50%)	1 (50%)	1 (50%)
Negativo	13 (11,21%)	10 (9,62%)	2 (25%)	0	1 (50%)
NR	30 (25,86%)	27 (25,96%)	2 (25%)	1 (50%)	0
Anti-Tg					
Positivo	34 (29,31%)	30 (28,85%)	4 (50%)	0	0
Negativo	35 (30,17%)	30 (28,85%)	3 (37,5%)	0	2 (100%)
NR	47 (40,52%)	44 (42,31%)	1 (12,5%)	2 (100%)	0
Captação de I 24hs					
<1,5x LSN	16 (13,79%)	14 (13,46%)	2 (25%)	0	0
1,5-2,0 X LSN	5 (4,31%)	5 (4,81%)	0	0	0
> 2x LSN	2 (1,72%)	1 (0,96%)	1 (12,5%)	0	0
NR	93 (80,17%)	84 (80,77%)	5 (62,5%)	2 (100%)	2 (100%)
Tempo de seguimento (meses)	93,54 (87,48)	95,71 (88,29)	36,25 (22,6)	204 (48)	99,5 (92,5)

n: número de pacientes; DAT: droga antitireoidiana; RAI: radioiodo; Cx: cirurgia; LSN: limite superior da normalidade

T4L: T4 livre. T4T: T4 total. T3T: T3 total. TRAB: anticorpo anti-receptor de TSH.

Anti-TPO: anticorpo anti-tireoperoxidase. Anti-Tg: anticorpo anti-tireoglobulina.

Captação de I 24hs: captação de iodo de 24 horas; NR: dado não relatado; DP: desvio padrão.

Foram encontradas outras doenças autoimunes em sete pacientes (6,03%): diabetes melitus tipo 1, vitiligo, psoríase, pênfigo, esclerose sistêmica, esclerose múltipla e plaquetopenia autoimune. Complicações associadas ao hipertireoidismo foram encontradas em 25 (21,55%) pacientes: alterações hematológicas (14/12,07%), insuficiência cardíaca (4/3,45%), osteoporose (3/2,59%), mixedemapré-tibial (3/2,59%) com um dermatopatia de Graves clássica, fibrilação atrial em um paciente, miopatia em outro e hipertensão pulmonar em outro (0,86% cada). Dos 14 pacientes com alterações no hemograma quando foi feito o diagnóstico de hipertireoidismo, oito (6,90%) apresentaram anemia, dois (1,72%) plaquetopenia, dois (1,72%) anemia e plaquetopenia, um (0,86%) neutropenia e outro (0,76%), pancitopenia.

A modalidade de tratamento inicial mais usada nos pacientes com DG foi DAT, em 104 (89,66%), seguida por RAI, em 8 (6,9%) e CX, em 2 (1,72%). Observação sem tratamento inicial foi optada em 2 (1,72%) pacientes. Alguns fatores foram associados à escolha de DAT, como gestação (5/4,35%), idade avançada (3/2,88%), comorbidades com alto risco cirúrgico ou expectativa de vida limitada (1/0,96%), OG ativa moderada a severa (6/5,77%), e à escolha de RAI como contraindicação (CI) a DAT (1/0,87%). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os pacientes em relação à modalidade inicial de tratamento. Dentre os 116 pacientes estudados, 72 (62,07%) chegaram ao nosso serviço após início do tratamento. Dentre os 72 pacientes com OG, DAT foi a modalidade de tratamento inicial em 67 (93,06%), seguida por RAI em 3 (4,17%), CX em 1 (1,36%) e observação em 1 (1,39%).

2. TERAPIA INICIAL

2.1. DAT

Dentre os 104 pacientes tratados inicialmente com DAT, 75 (72,12%) foram tratados com metimazol (MMI) e 28 (26,92%) com propiltiuracil (PTU). A maioria dos pacientes (67/64,42%) começou o tratamento previamente à chegada ao nosso serviço.

A dose inicial média de MMI usada foi de 34,37mg ($\pm 18,21$) e a de PTU foi de 360mg ($\pm 167,33$). Alguns (16/15,39%) pacientes fizeram uso concomitante de DAT e hormônio tireoideano. O tempo médio de tratamento com DAT foi de 4,4 anos ($\pm 3,75$). Ao final do tratamento, cinco pacientes tinham dosagem de TRAb, sendo dois positivos e três negativos.

Do total de 104 pacientes, 26 entraram em remissão, dos quais 18 permaneceram nesta condição, em um período médio de acompanhamento de 9,97 anos ($\pm 8,05$) e oito tiveram recidiva. O tempo médio para recidiva foi de 3,53anos ($\pm 2,48$). Após o tratamento com DAT, quatro (3,84%) pacientes evoluíram para hipotireoidismo, em tempo médio de 2,37 anos ($\pm 1,77$).

Dos 78 pacientes restantes, 16 (20,51%) ainda estavam em uso de DAT (média de 3,11 anos $\pm 3,45$, estando 13 em eutireoidismo e três em hipertireoidismo) e dois (2,57%) estavam em seguimento com menos de um ano após suspensão. Dentre os 60 outros pacientes que não entraram em remissão, 43 (55,13%) apresentaram persistência do hipertireoidismo, quatro (5,13%) apresentaram recorrência em menos de um ano de suspensão da medicação e em um (1,28%) houve necessidade de troca de modalidade por efeito adverso (EA) grave da medicação. Nos demais 12 (15,38%) pacientes não foi possível análise de remissão.

Dos 36 pacientes incluídos para análise, 14 estavam em remissão, com taxa de remissão de 38,88% (Figura 1). Desse 36 pacientes, três tinham TRAb ao final do tratamento, 2 positivos e 1 negativo. Dos 14 pacientes que entraram em remissão, dois (14,28%) tiveram recidiva.

2.2. RAI

A opção inicial de RAI foi escolhida em oito pacientes, e três foram tratados antes do início do acompanhamento no nosso serviço. A dose média foi de 22,5mCi ($\pm 7,5$). Metade dos pacientes fizeram uso prévio de MMI na dose média de 42,5mg ($\pm 17,85$).

Do total de sete pacientes, seis entraram e permaneceram em remissão, durante o seguimento médio de 3,69 anos ($\pm 1,60$). Após o tratamento com RAI, quatro pacientes evoluíram para hipotireoidismo, em tempo médio de quatro meses pós-dose ($\pm 1,41$). Nenhum paciente teve recidiva. Permanecem em acompanhamento quatro destes pacientes, um recebeu alta e um não retornou no ambulatório.

Dos cinco pacientes incluídos para análise, todos estavam em remissão, com taxa de remissão de 100% (Figura 1). Nenhum desses pacientes apresentou recidiva.

2.3. CX

Tireoidectomia total (TT) foi a opção inicial de tratamento em dois pacientes, sendo os dois submetidos a cirurgia antes do início do acompanhamento no serviço. Ambos entraram em remissão e não tiveram recidiva durante o acompanhamento com tempo médio de 17 anos (± 4).

3. MODALIDADES DE TRATAMENTO SUBSEQUENTES

Do total de 116 pacientes, foi necessária segunda opção de tratamento em 69 (59,48%), dos quais 61 não atingiram remissão e oito apresentaram recidiva do hipertireoidismo após a opção inicial. A segunda modalidade mais usada foi RAI, realizada em 49 pacientes (71,01%), seguida por CX em 12 (17,39%) e DAT em quatro (5,8%). Não havia dados disponíveis dos quatro pacientes restantes.

Dos 69 pacientes submetidos à segunda modalidade de tratamento, 55 apresentaram remissão e 15 (21,74%) necessitaram de outro tratamento (sete por não apresentarem remissão e oito por apresentarem recidiva). A terceira modalidade mais usada foi RAI, realizada em 10 pacientes (66,67%), seguida por DAT em quatro (26,67%). O paciente restante aguarda definição de nova opção de tratamento. Dos 14 pacientes submetidos a terceira opção, 12 apresentaram remissão e dois (16,67%) não, sendo tratados com RAI como quarta opção de tratamento e evoluindo ambos com remissão.

4. EFEITOS ADVERSOS E COMPLICAÇÕES DO TRATAMENTO

Foram encontrados EA associados ao uso de DAT em 22 (20,18%) dentre 109 pacientes que necessitaram do uso de medicação em qualquer momento do tratamento, como mostrado na tabela 2. Mais pacientes com EA estavam em uso de MMI (17,43%) que PTU (9,17%). Os EA associados ao MMI ocorreram predominantemente em pacientes com dose ≥ 20 mg/dia (94,44%) e ao PTU com < 300 mg (60%). Entre os 22 pacientes, em 10 foi optado por troca da terapia (outra DAT em nove e RAI em um), em 10 por manutenção e dois por suspensão.

Tabela 2 - Efeitos adversos associados a DAT*

Efeitos adversos	Total		MMI		PTU		MMI e PTU	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Epigastria	6	5,50%	3	2,75%	0	0,00%	3	2,75%
Náuseas	4	3,67%	1	0,92%	1	0,92%	2	1,83%
Vômitos	1	0,92%	0	0,00%	0	0,00%	1	0,92%
Prurido	2	1,83%	2	1,83%	0	0,00%	0	0,00%
Reação alérgica cuti	4	3,67%	0	0,00%	2	1,83%	2	1,83%
Farmacodermia	1	0,92%	1	0,92%	0	0,00%	0	0,00%
Anemia	1	0,92%	1	0,92%	0	0,00%	0	0,00%
Leucopenia	1	0,92%	1	0,92%	0	0,00%	0	0,00%
Neutropenia	5	4,59%	3	2,75%	0	0,00%	2	1,83%
Linfopenia	1	0,92%	1	0,92%	0	0,00%	0	0,00%
Plaquetopenia	2	1,83%	1	0,92%	0	0,00%	1	0,92%
Hepatite	1	0,92%	0	0,00%	0	0,00%	1	0,92%
Tontura	1	0,92%	1	0,92%	0	0,00%	0	0,00%
Palpitações	1	0,92%	0	0,00%	0	0,00%	1	0,92%
Pacientes	22	20,18%	12	11,01%	3	2,75%	7	6,42%

* número de pacientes que fizeram uso de DAT em algum momento do tratamento: 109
n: número de pacientes com efeitos adversos. DAT: droga antitiroídica. MMI: metimazol.
PTU: propiltiuracil

Entre os 59 pacientes associados a tratamento com RAI em qualquer momento do tratamento, foram encontrados EA em sete (11,86%), sendo o mais comum dor cervical (5,08%), seguido por edema de face, artralgia, dor em membros, tireoide actínica, cefaleia e náuseas (1,69% cada).

Em relação ao tratamento cirúrgico, foram encontradas complicações em oito (57,14%) dos 14 pacientes submetidos a cirurgia. Ocorreu hipoparatiroidismo transitório em quatro (28,57%) pacientes e permanente em três (21,43%), paresia de cordas vocais em um (7,14%) e abscesso em outro (7,14%).

DISCUSSÃO

Esse estudo avaliou o acompanhamento do tratamento de pacientes com tireotoxicose mostrando DG como etiologia mais frequente e características demográficas dos pacientes consistentes com os dados da literatura. A prevalência do hipertireoidismo é aproximadamente 1,3% nos Estados Unidos e 0,8% na Europa.² DG é a causa mais comum (80% dos casos), com incidência anual de 20-50 por 100.000. Pode afetar pessoas em qualquer idade, mas o pico de incidência é entre 30 e 50 anos de idade, e é mais comum na raça branca.⁴ O risco ao longo da vida é de 3% para mulheres e 0,5% para homens.⁴ No nosso trabalho, 68,24% dos pacientes com tireotoxicose tinham DG, com idade média ao diagnóstico de 35,3 anos, e predominância em mulheres, com 83,62% dos casos.

O tratamento do hipertireoidismo por DG pode ser realizado por três modalidades: DAT, RAI ou CX. A escolha do tratamento inicial deve ser feita a partir das situações clínicas a favor de cada modalidade, CI, desvantagens e preferências do paciente.¹ Essa escolha varia com a região geográfica. Entre endocrinologistas clínicos americanos, 58,6% preferem RAI, 40,5% preferem curso prolongado de DAT e menos de 1% prefere CX.³ A maioria (67-85%) dos endocrinologistas do Brasil, da Europa e da Ásia prefere a terapia primária com DAT.^{3,5} No nosso serviço, o uso de DAT foi a opção de primeira escolha, sendo usada na maioria dos pacientes sem CI.

As DAT têm com vantagens não ser um tratamento ablativo e a ausência de hipotireoidismo depois do tratamento, e têm como desvantagens o risco de recorrência, a necessidade de ajuste frequente de dose, potencial para não adesão e EA. RAI tem como vantagens alta taxa de remissão e menor custo, e como desvantagens alta taxa de hipotireoidismo após o tratamento, potencial para início ou piora da OG, não aceitação do paciente por medo, risco de piora transitória da função da tireoide e CI em gestantes. CX tem como vantagens a alta taxa de remissão e melhores resultados em casos de pacientes com bólios grandes, coexistência de nódulos suspeitos ou hiperparatiroidismo primário, ou com OG significativa, e como desvantagens a evolução para hipotireoidismo, potencial de complicações cirúrgicas, custo mais alto, necessidade de cirurgia experiente.³

O objetivo do tratamento é atingir eutireoidismo o mais rapidamente possível de forma segura. O tratamento com DAT tem ainda um efeito benéfico imunossupressivo, com diminuição da autoimunidade tireoídica e melhorado estado hipertireoideo que pode restaurar a regulação do sistema imune.¹ MMI deve ser a DAT de escolha em quase todos os pacientes, exceto durante o primeiro trimestre de gestação e para tratamento de crise tireotóxica. A dose deve ser titulada de acordo com o grau de disfunção tireoídica. Um esquema

sugerido é: 5-10mg por dia se T4L é 1-1,5 vezes o limite superior da normalidade (LSN), 10-20 mg por dia se T4L é 1,5-2 vezes o LSN e 30-40mg se T4L é 2-3 vezes o LSN.¹ Em nosso estudo, 72,12% dos pacientes foram tratados inicialmente com MMI e 26,92% com PTU, com dose inicial média de MMI de 34,35 mg e de PTU de 360mg. Altas doses de DAT em alguns casos são combinadas com levotiroxina em doses para manter eutireoidismo (terapia de bloqueio e reposição), mas geralmente não é uma abordagem recomendada e pode resultar em altas taxas de EA.⁶ Entre os nossos pacientes, 16 fizeram tal terapia, a maioria associada a OG que contraindicou outro tratamento no momento.

O tratamento com DAT deve ser continuado por 12-18 meses, sendo descontinuado se os níveis de TSH e TRAb forem normais nessa ocasião.¹ A duração ideal da terapia ainda é controversa. Metanálise de 2010 concluiu que a duração ótima é de 12 a 18 meses, sendo que a taxa de remissão não é melhorada quando se mantém o tratamento por mais de 18 meses.⁷ Pacientes com níveis de TRAb persistentemente elevados devem continuar o tratamento (e repetir TRAb após 12-18 meses adicionais) ou optar por tratamento alternativo definitivo com RAI ou CX.¹ Em nosso trabalho, o tempo médio de tratamento com DAT foi de 4,4 anos. Ao final do tratamento, apenas cinco pacientes tinham dosagem de TRAb, sendo dois positivos e três negativos, o que associamos com dificuldade de realização já que não é coberto pelo SUS e com a recomendação de dosagem para término do tratamento apenas a partir de 2016.

Os achados de EA em nosso trabalho foram consistentes com a literatura, com ocorrência em 20,18% dos pacientes e predomínio de reações leves como alterações do trato gastrointestinal (5,50%) e reações cutâneas (3,67%). Em relação aos efeitos graves, cinco (4,59%) pacientes apresentaram neutropenia e um (0,92%), hepatite. Em uma revisão sistemática de oito estudos com 667 pacientes com DG recebendo MMI ou PTU, 13% dos pacientes tiveram EA, sendo prurido ourash menor em 6% dos pacientes em uso de MMI e 3% dos em uso de PTU, lesão hepatocelular em 2,7% dos em uso de PTU e 0,4% dos tratados com MMI.⁸ As reações cutâneas foram mais comuns com PTU ou MMI em alta dose (30 mg por dia), comparado a menor dose de MMI (15 mg por dia).⁸ Hepatotoxicidade foi comum com PTU.⁸

A taxa de remissão do tratamento com DAT está entre 40-50%² e varia nas diversas áreas geográficas. Foram relatados nos EUA taxas de remissão de 20-30% após 12-18 meses de medicação.¹⁰ Estudo europeu relatou 50-60% de remissão após 5-6 anos de tratamento¹¹, e do Japão, 68% após 2 anos de tratamento.¹² Revisão de 2010 de 26 estudos clínicos randomizados relatou taxa de remissão de 50-55%.⁸ Estudo coorte

de 2016 relatou taxa de sucesso de 51,7% como segunda modalidade mais usada (14%) e taxa de recidiva de 24,7% após seguimento de 2,64 anos, associando os resultados com seleção criteriosa dos pacientes.⁶ Menor taxa de remissão tem sido descrita em homens, tabagistas (especialmente homens), e com bócios maiores ($\geq 80g$), em crianças e adolescentes em relação aos adultos, e em menores de 40 anos em relação aos mais idosos.¹³ Doses iniciais maiores de MMI (60-80mg/d) não melhoram as taxas de remissão.¹⁴ Pacientes com elevações persistentes de TRAb no final do curso do tratamento com DAT são menos prováveis de estar em remissão, com taxas de recorrência de 80-100%.¹⁵ Pacientes com níveis baixos ou indetectáveis de TRAb no final do tratamento tem alta probabilidade de permanecer em remissão, com taxas de recorrência de 20-30%.¹⁵ Maior risco de recorrência está relacionado com hipertireoidismo grave, OG, duração do tratamento menor que 12 meses, elevada relação T3/T4, TSH persistentemente suprimido e, sobretudo, altas concentrações de TRAb no início ou no final do tratamento.⁴ Em nosso trabalho, análises incluindo características clínicas e laboratoriais para determinar possíveis variáveis relacionadas a remissão e recidiva não encontraram associações significativas, resultado provavelmente relacionado ao pequeno número de pacientes incluídos.

O objetivo do tratamento com RAI é controlar o hipertireoidismo e levar ao hipotireoidismo.¹ O sucesso depende fortemente da dose administrada, sendo geralmente realizada uma média de 10-15 mCi.¹ Estudos clínicos controlados randomizados mostraram que, em pacientes sem tratamento adjunto com DAT, a taxa de sucesso foi de 61% com 5,4 mCi16, 69% com 8,2 mCi16, 74% com 10mCi17, 81% com 15mCi17 e 86% com 15,7 mCi18. Uso prévio de DAT reduz a taxa de sucesso se usado na semana anterior ou após tratamento com RAI19. No nosso estudo, a dose média foi de 22,5 mCi e metade dos pacientes fizeram uso prévio de MMI na dose média de 42,5mg, com suspensão da medicação 7-15 dias antes da realização da dose de RAI.

A maioria dos pacientes responde a RAI com normalização da função tiroídiana em 4-8 semanas e hipotireoidismo comumente ocorre em 2-6 meses.¹ Um grande bócio hipocogênico à ultrassonografia, presença de anticorpos anti-TPO e doses elevadas de iodo radioativo (131I) aumentam a probabilidade de hipotireoidismo.²¹ No nosso estudo, 4 dos 7 pacientes evoluíram para hipotireoidismo, em tempo médio de 4 meses pós dose. Quando o hipertireoidismo persiste após seis meses de RAI, é sugerido retratamento com RAI.¹ Até cerca de 40% dos pacientes podem requerer mais de uma dose.³ Em nosso estudo, 5 de 45 pacientes tratados com RAI (como segunda modalidade de tratamento) foram submetidos a segunda dose após tempo médio de 14 meses após a primeira. Em

uma pequena porcentagem de pacientes com hipertireoidismo refratário a várias administrações de RAI, cirurgia deve ser considerada.²² Uma complicação é a tireoidite actínica, que ocorre em até 3% dos pacientes, com dor na região cervical anterior (com duração de 3-4 semanas) e exacerbação do quadro de hipertireoidismo.³ Em nosso estudo, foi relatado dor cervical em 42,86% e tireoidite actínica em 14,29%. O tratamento com I¹³¹I pode precipitar ou exacerbar a OG, devendo ser uma complicação considerada principalmente em indivíduos fumantes, na presença de OG ativa e hipertireoidismo grave.²² Em nossos dados, 3 pacientes desenvolveram OG após o tratamento com RAI.

Estudos mostram maior taxa de remissão e menor de recorrência do tratamento com RAI quando comparado com DAT. Estudo coorte de 2016 relatou 92% de sucesso, com dose média de 16,5 mCi, sendo maior que em estudos prévios com taxas de sucesso 71 e 86%, e maior taxa de falência do tratamento com DAT (48,3%) quando comparado com RAI (8%) com HR de 7,6, $p < 0,0001$.⁵ Meta-análise de 2013 de oito estudos com 1402 pacientes mostrou taxa de recorrência de 52,7% para DAT e 15% para RAI (OR 6,25; 95% IC, 2,40–16,67).⁸ Apesar do número pequeno de pacientes deste trabalho tratados com RAI como primeira opção, a taxa de remissão foi maior que a de pacientes tratados com DAT, consistente com os dados da literatura.

No tratamento cirúrgico, o procedimento de escolha é tireoidectomia quase total ou total (TT).¹ TT tem risco quase zero de recorrência, enquanto a subtotal pode ter 8% de risco de persistência ou recorrência do hipertireoidismo em 5 anos.^{23,24} Os nossos dois pacientes realizaram TT e ambos tiveram remissão, corroborando com a literatura com alta taxa de sucesso. As complicações mais comuns após tireoidectomia são hipocalcemia por hipoparatiroidismo (transitório ou permanente), lesão de nervo laríngeo recorrente (NLR) ou superior, sangramento e complicações relacionadas a anestesia.¹ Em nossos pacientes, houve relato de hipoparatiroidismo transitório em 4 pacientes, permanente em 3, parestesia de cordas vocais em 1 e abscesso em outro.

Este trabalho apresentou algumas limitações principalmente por se tratar de estudo retrospectivo, em que as informações são fornecidas pelos pacientes e anotadas nos prontuários por diferentes profissionais ao longo do tempo dentre acadêmicos, residentes e médicos do serviço. Outras dificuldades foram diagnóstico e início do tratamento não realizados no serviço, métodos de exames laboratoriais diferentes entre os pacientes, primeiros exames disponíveis só após início do tratamento, a falta de adesão dos pacientes ao tratamento medicamentoso, possivelmente associada a dificuldade financeira, compreensão prejudicada e falta de motivação, o que aumentou a taxa de

exclusão para análise dos dados. Consideramos como pontos positivos do trabalho, a apresentação dos dados para conhecimento do nosso serviço, avaliação crítica dos resultados encontrados e estímulo à discussão para melhora da qualidade do cuidado prestado aos pacientes com DG.

CONCLUSÕES

Esse estudo mostrou que os principais etiologias de tireotoxicose dos pacientes em acompanhamento no HC-UFG foram DG e BMNT com 68,24% e 9,41%, respectivamente. DAT foi a primeira opção de escolha no serviço para tratamento da DG (89,66% dos casos), mostrando a importância dessa abordagem de tratamento em nosso meio e necessidade de uso de forma adequada e criteriosa. É necessário rever a orientação do tratamento proposto ao paciente e reforçar a necessidade de adesão. A taxa de remissão com DAT foi de 38,88%, mostrando efetividade semelhante aos dados da literatura. Muitos pacientes necessitaram de uso sequencial de outras modalidades de tratamento para resolução da doença. Os tratamentos com RAI e CX foram mais efetivos que DAT, com taxa de remissão de 100%. O tratamento realizado no serviço foi condizente com as recomendações atuais da literatura. Não foram identificados fatores associados a remissão e recidiva, sendo necessários estudos prospectivos com maior número de casos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, Rivkees SA, Samuels M, Sosa JA, Stan MN, Walter MA. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid*. October 2016; 26(10): 1343-1421.
- De Leo S, Lee SY, Braverman LE. Hyperthyroidism. *Lancet* 2016; 388(10047):906–18.
- Endocrinologia clínica/Lucio Vilar et al – 6. Ed.- Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016. P.866-914.
- Smith TJ, Hegedus L. Graves' Disease. *N Engl J Med* 2016; 375:1552-65.
- Sundaresh V, Brito JP, Thapa P, Bahn RS, Stan MN. Comparative Effectiveness of Treatment Choices for Graves' Hyperthyroidism: A Historical Cohort Study. *Thyroid*. April 2017; 27(4): 497-505.
- Abraham P, Avenell A, Park CM, Watson WA, Bevan JS. 2005 A systematic review of drug therapy for Graves' hyperthyroidism. *Eur J Endocrinol* 153:489–498.
- Abraham P, Avenell A, McGeoch SC, Clark LF, Bevan JS. Antithyroid drug regimen for treating Graves' hyperthyroidism. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; 1:CD003420.
- Sundaresh V, Brito JP, Wang Z. Comparative effectiveness of therapies for Graves' hyperthyroidism: a systematic review and network meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Sep;98(9):3671-7.
- Klein I, Becker DV, Levey GS. 1994 Treatment of hyperthyroid disease. *Ann Intern Med* 121:281–288.
- Mazza E, Carlini M, Flecchia D, Blatto A, Zuccarini O, Gamba S, Beninati S, Messina M. 2008 Long-term followup of patients with hyperthyroidism due to Graves' disease treated with methimazole. Comparison of usual treatment schedule with drug discontinuation vs continuous treatment with low methimazole doses: a retrospective study. *J Endocrinol Invest* 31:866–872.
- Konishi T, Okamoto Y, Ueda M, Fukuda Y, Harusato I, Tsukamoto Y, Hamada M. 2011 Drug discontinuation after treatment with minimum maintenance dose of an antithyroid drug in Graves' disease: a retrospective study on effects of treatment duration with minimum maintenance dose on lasting remission. *Endocr J* 58:95–100.

12. Allahabadia A, Daykin J, Holder RL, Sheppard MC, Gough SCL, Franklyn JA. Age and gender predict the outcome of treatment for Graves' hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85:1038-42.
13. Kruljac I, Solter D, Vrkljan AM, Solter M. 2015 Remission of Graves' disease is not related to early restoration of euthyroidism with high-dose methimazole therapy. *Endocr Res* 40:25-28.
14. Laurberg P, Wallin G, Tallstedt L, Abraham-Nordling M, Lundell G, Torring O. 2008 TSH-receptor autoimmunity in Graves' disease after therapy with anti-thyroid drugs, surgery, or radioiodine: a 5 year prospective randomized study. *Eur J Endocrinol* 158:69-75.
15. Kung AW, Yau CC, Cheng AC. 1995 The action of methimazole and L-thyroxine in radioiodine therapy: a prospective study on the incidence of hypothyroidism. *Thyroid* 5:7-12.
16. Bonnema SJ, Bennedbaek FN, Veje A, Marving J, Hegedus L. 2004 Propylthiouracil before 131I therapy of hyperthyroid diseases: effect on cure rate evaluated by a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 4439-4444.
17. Santos RB, Romaldini JH, Ward LS. 2012 A randomized controlled trial to evaluate the effectiveness of 2 regimens of fixed iodine (131I) doses for Graves disease treatment. *Clin Nucl Med* 37:241-244.
18. Braga M, Walpert N, Burch HB, Solomon BL, Cooper DS. 2002 The effect of methimazole on cure rates after radioiodine treatment for Graves' hyperthyroidism: a randomized clinical trial. *Thyroid* 12:135-139.
19. Walter MA, Briel M, Christ-Crain M, Bonnema SJ, Connell J, Cooper DS, Bucher HC, Müller-Brand J, Müller B. 2007 Effects of antithyroid drugs on radioiodine treatment: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ* 334:51.
20. Hegedus L. Treatment of Graves' hyperthyroidism: evidence based and emerging modalities. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2009; 38:355-71.
21. Alexander EK, Larsen PR. 2002 High dose of (131I) therapy for the treatment of hyperthyroidism caused by Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 87:1073-1077.
22. Bartalena L. The dilemma of how to manage Graves' hyperthyroidism in patients with associated orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metabol.* 2011; 96:592-9.
23. Guo Z, Yu P, Liu Z, Si Y, Jin M. 2013 Total thyroidectomy vs bilateral subtotal thyroidectomy in patients with Graves' diseases: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Clin Endocrinol (Oxf)* 79:739-746.
24. Sung TY, Lee YM, Yoon JH, Chung KW, Hong SJ. 2015 Long-term effect of surgery in Graves' disease: 20 years experience in a single institution. *Int J Endocrinol* 2015:542641.