

CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA - CEUB
PROGRAMA DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA

ANA JÚLIA SOUZA MALHEIROS
ISABELA SANTOS ROSSIGNEUX VIEIRA

AVALIAÇÃO DA TAXA DE REMISSÃO DE PACIENTES COM DOENÇA DE GRAVES
SOB O USO DE DROGAS ANTITIREOÍDIANAS EM UM HOSPITAL PÚBLICO DO
DISTRITO FEDERAL

BRASÍLIA

2021



ANA JÚLIA SOUZA MALHEIROS
ISABELA SANTOS ROSSIGNEUX VIEIRA

**AVALIAÇÃO DA TAXA DE REMISSÃO DE PACIENTES COM DOENÇA DE GRAVES
SOB O USO DE DROGAS ANTITIREOIDIANAS EM UM HOSPITAL PÚBLICO DO
DISTRITO FEDERAL**

Relatório final de pesquisa de Iniciação Científica apresentado à Assessoria de Pós-Graduação e Pesquisa.

Orientação: Márcio Garrison Dytz

BRASÍLIA

2021

AGRADECIMENTOS

Expressamos nossos maiores agradecimentos ao nosso orientador, Professor Doutor Márcio Garrison Dytz, pela orientação, disponibilidade e paciência e pelo apoio e aprendizado durante o desenvolvimento desta pesquisa. Somos gratas à instituição UniCEUB, pela oportunidade de participar do Programa de Iniciação Científica e por toda a ajuda. Agradecemos também ao HRS-DF, por permitir que esta pesquisa fosse possível. Por fim, gostaríamos de agradecer a todos que participaram de maneira direta ou indireta do desenvolvimento deste projeto, possibilitando sua realização.

RESUMO

A doença de Graves (DG) é uma condição autoimune e a causa mais comum de hipertireoidismo, sendo mais prevalente em mulheres dos 20 aos 50 anos. Trata-se de uma síndrome envolvendo aumento e hiperatividade da glândula tireóide resultante de fatores genéticos e ambientais. Sua patogênese parte da produção de autoanticorpos TRAb que estimulam os receptores de TSH levando à hiperprodução de hormônios tireoidianos T3 e T4. Os principais sinais e sintomas são intolerância ao calor, sudorese, fadiga, perda de peso, taquicardia, alterações oculares e bócio. O diagnóstico é feito pelos achados do exame físico e dosagem hormonal elevada de T3 e T4 ou indetectável de TSH. São utilizadas 3 abordagens de tratamento, drogas antitireoidianas (DAT), iodo radioativo (I131) e tireoidectomia. As DATs são as mais prevalentes no Brasil e induzem a remissão da doença após 6 a 12 meses de uso em 30 a 70% dos casos ao reduzirem a síntese de T3 e T4, contudo há um alto percentual de recidiva (60 a 70%), o qual está intimamente relacionado com o tempo de administração das drogas e a adesão ao tratamento prolongado. Assim, este trabalho buscou avaliar a taxa de remissão de pacientes com hipertireoidismo secundário a doença de Graves sob o uso de DATs no Hospital Regional de Sobradinho (HRS) do Distrito Federal, determinando o tempo médio de uso necessário para alcance da remissão e o perfil epidemiológico dos pacientes do referido hospital. Trata-se de estudo retrospectivo e transversal de caráter descritivo com abordagem qualitativa e de natureza básica, sendo um estudo documental com revisão de prontuários de pacientes que fizeram acompanhamento da DG no HRS de 2015 a 2020. Foram analisados 33 pacientes com diagnóstico de hipertireoidismo no ambulatório de endocrinologia do HRS, destes, 29 são mulheres (4 homens). 93,9% fizeram uso de Tapazol e apenas 6,1% usaram Propiltiouracil. A dose máxima utilizada foi de 60 mg, porém a maioria utilizou a dose de 30mg de Tapazol (24,2%). Dentre os pacientes avaliados, 6 entraram em remissão com o uso de tapazol e todos os pacientes que entraram em remissão com drogas antitireoidianas tiveram recidiva da doença. Por fim, foram avaliados 29 pacientes e a taxa de remissão do hipertireoidismo foi de 18,2% (n=6), o que vai de encontro com a literatura, que corresponde a uma média de 30 a 50%. Entretanto, entre os pacientes que remitiram com o tratamento primário, houve diferença estatística entre as idades de remissão. A média de idade de quem entrou em remissão foi 33+/- 7 anos e quem não entrou em remissão foi 46 +/- 18 (p valor= 0,008), apresentando significância estatística e colaborando para maiores estudos relacionados ao hipertireoidismo.

Palavras-chave: hipertireoidismo; doença de Graves; drogas antitireoidianas; tapazol.

LISTAS DE FIGURAS, TABELAS, QUADROS, GRÁFICOS, SÍMBOLOS E ABREVIÇÕES

TABELA 1.....	18
TABELA 2.....	19
TABELA 3.....	19
TABELA 4.....	20
TABELA 5.....	20
TABELA 6.....	20
TABELA 7.....	21
TABELA 8.....	21
TABELA 9.....	22
TABELA 10.....	22
TABELA 11.....	22
TABELA 12.....	23
TABELA 13.....	23
TABELA 14.....	23
TABELA 15.....	24
TABELA 16.....	24
TABELA 17.....	24
TABELA 18.....	25
TABELA 19.....	25
TABELA 20.....	25
TABELA 21.....	26
TABELA 22.....	26
TABELA 23.....	26

ABREVIÇÕES:

DG - Doença de Graves

TSH - Hormônio estimulante da tireóide
TRAb - autoanticorpos anti-receptores de TSH
T3 - triiodotironina
T4 - tiroxina
DAT - Drogas antitireoidianas
I131 - Iodo radioativo
HLA - antígeno leucocitário humano
ATA - Associação Americana de Tireóide
ETA - Associação Européia de Tireóide
JTA - Associação Japonesa de Tireóide
PTU - Propiltiouracil
T4L - T4 livre
RAI - Radioiodoterapia
HRS - Hospital Regional de Sobradinho
SPSS - Statistical Package for the Social Sciences
CEP - Comitê de ética em pesquisa
CID - Classificação internacional de doenças

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	
.....	8
FUNDAMENTAÇÃO	
TEÓRICA.....	10
METODOLOGIA.....	15
RESULTADOS E DISCUSSÃO	
.....	17
CONSIDERAÇÕES	
FINAIS.....	27
REFERÊNCIAS	
.....	28

INTRODUÇÃO

A doença de Graves é uma condição autoimune, sendo a causa mais comum de hipertireoidismo, responsável por 60-80% dos casos. Sua prevalência é de 0,5 - 2% da população, com uma incidência de 20-50 casos por 100.000 habitantes. É mais frequente em mulheres, numa proporção de 5-10:1 e seu pico de incidência varia entre 20 e 50 anos, podendo surgir em qualquer faixa etária. A prevalência é similar entre caucasianos e asiáticos, e menor em negros (DAVIES, 1992; VANDERPUMP, 1999; WEETMAN, 2000).

A doença foi descrita pela primeira vez no século XIX, como uma síndrome que envolve uma glândula tireoide aumentada e hiperativa, frequência cardíaca elevada e alterações oculares. A causa desse processo autoimune é, provavelmente, resultante de uma susceptibilidade genética com fatores ambientais sobrepostos (SMITH, 2016).

Seu processo patológico chave é o estímulo dos receptores de TSH (hormônio estimulante da tireoide) por autoanticorpos denominados anti-receptores de TSH ou TRAb, resultando na geração de hormônios tireoidianos (tiroxina e triiodotironina) em excesso ou tireotoxicose. A patologia é caracterizada por hipertireoidismo, oftalmopatia, bócio e mixedema pré-tibial em alguns casos (DABON-ALMIRANTE, 1998; LIVOLSI, 2000; PASCHKE, 1997).

Como toda doença autoimune, é mais comum em pacientes com histórico familiar positivo. Estresse, tabagismo, infecções, excesso de iodo, pós parto são fatores predisponentes. Pacientes que já passaram por terapias antirretrovirais também têm mais chances de desenvolver a doença devido à reconstituição do sistema imune (GUIMARÃES FILHO, 2015; NEVES, 2008; TOMER, 1999).

A maior parte dos pacientes com doença de Graves apresentam os sinais e sintomas clássicos de hipertireoidismo, como intolerância ao calor, suor excessivo, fadiga, perda de peso, palpitações e tremores. Sinais como taquicardia e bócio estão presentes em quase 100% dos casos. Alterações oculares, dentre elas olhar fixo ou assustado, retração palpebral e sinal de *lid-lag* estão presentes em todas as etiologias de hipertireoidismo. No entanto, hiperemia conjuntival, edema conjuntival e palpebral, paralisia de músculos extra-oculares e exoftalmia são exclusivos do hipertireoidismo de Graves. (MAIA, 2013; MCDERMOTT, 2020).

O diagnóstico pode ser definido pelo exame físico com achados de oftalmopatia e bócio difuso e por níveis elevados de T3 e T4 e dosagens indetectáveis de TSH, não sendo necessário, na maioria dos casos, outros exames para investigar a etiologia (SMITH, 2016).

Atualmente, são utilizadas três abordagens terapêuticas no tratamento do hipertireoidismo na doença de Graves: drogas antitireoidianas (DAT), iodo radioativo (I^{131}) e tireoidectomia. Nenhum desses é considerado ideal, já que não atuam propriamente na patogênese da doença. As DAT utilizadas são pertencentes à classe das tionamidas (propiltiouracil, tapazol), seu mecanismo de ação primário é baseado na redução da síntese de T3 e T4 pelas células foliculares (ANDRADE, 2001; SILVA, 2012).

As DAT induzem a remissão da doença, após um período mínimo de 6 meses de uso em 30% a 70% dos casos. No entanto, o percentual de recidiva é alto, variando de 60% a 70%. Conseqüentemente, somente um número pequeno de pacientes consegue alcançar a remissão ou mantê-la por longos períodos após a suspensão do tratamento. Já o iodo radioativo ou a tireoidectomia resultam em uma cura muito mais rápida, contudo, cursam com altas taxas de hipotireoidismo secundário ao tratamento, sendo necessária a reposição com tiroxina por toda a vida (JÚNIOR, 2006; PEIXOTO, 2005).

Destarte, o presente estudo busca analisar a relação entre o uso de tapazol e a taxa de remissão local e determinar o perfil clínico dos pacientes tratados com as 3 modalidades abordadas, a fim de fundamentar uma melhoria na escolha de tratamento dos pacientes com doença de Graves do Distrito Federal.

OBJETIVOS

OBJETIVO GERAL

Avaliar a taxa de remissão de pacientes com hipertireoidismo secundário à doença de Graves sob o uso de droga antitireoidianas no Hospital Regional de Sobradinho da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1) Analisar perfil epidemiológico dos pacientes com doença de Graves.
- 2) Determinar o tempo médio em meses sob o uso de drogas antitireoidianas para atingir a remissão da doença de Graves.
- 3) Avaliar número de pacientes encaminhados ao tratamento com iodo radioativo e ao tratamento cirúrgico.

FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

O hipertireoidismo de Graves é uma doença autoimune que resulta da produção de autoanticorpos IgG, que ativam os receptores do hormônio estimulante da tireoide (TSH). Seu componente genético se baseia em uma mutação no antígeno leucocitário humano (HLA) tipo II, localizado no cromossomo 6 do haplotipo HLA-DRB1-0301 e DQA1-0501, (população brasileira) levando a perda da tolerância a antígenos tireoidianos e início de uma auto-reação em direção à tireoide e à antígenos orbitais (FERNANDES, 2003; TAYLOR, 2018; XIONG, 2016).

A associação do componente genético com fatores ambientais como consumo de iodo na dieta, tabagismo, estresse físico e emocional e infecções podem induzir a doença de Graves, desencadeando o seu mecanismo fisiopatológico, que consiste em uma reação de hipersensibilidade do tipo IIb, mediada, em sua maioria, por anticorpos anti receptores de TSH, conhecidos como TRAbs, que agem nos receptores de TSH, estimulando as células foliculares da tireoide a secretarem triiodotironina (T3) e tiroxina (T4) levando à hiperfunção desregulada da glândula tireoide (GIRGIS, 2011; SMITH, 2016; UZZAMAN, 2012; WÈMEAU, 2018).

Autoanticorpos de ativação da subclasse IgG1 direcionados contra receptores de tireotropina/TSH são tanto específicos quanto centrais à doença de Graves. Possuem geração oligoclonal, realizada principalmente pelas células B intratireoidianas, que reflete a reação autoimune primária da doença. Esses anticorpos estimulam a produção de hormônios tireoidianos, que não é controlada pelo eixo hipotalâmico-pituitário. Anticorpos de ativação mimetizam as ações da tireotropina no seu receptor através de sinalização semelhante, mas não idêntica. Além dos anticorpos do receptor de tireotropina, anticorpos direcionados a tireoperoxidase e tireoglobulina são frequentemente detectados em pacientes portadores de doença de Graves. Esses anticorpos provavelmente surgem da disseminação de antígenos e não possuem papel patológico conhecido. Também foram detectados anticorpos de ativação, que têm como alvo receptores do fator de crescimento insulina símile tipo 1, que provavelmente tem papel na oftalmopatia (SMITH, 2016; STEFAN, 2014; YANG, 2015).

O início da doença de Graves é geralmente de caráter agudo, refletindo a hiperprodução repentina de hormônios tireoidianos. Logo, os sintomas clássicos são aqueles do hipertireoidismo, como perda de peso mesmo com aumento de apetite, sudorese, diarreia, irritabilidade, intolerância ao calor e irregularidades menstruais. Entre os sinais

clínicos há hiperreflexia, bócio difuso, taquicardia, tremores, miopatia proximal, etc. A apresentação dos sinais e sintomas varia bastante de acordo com a idade e sexo, sendo que em idosos é mais comum a presença de sintomas cardiovasculares como fibrilação atrial ou insuficiência cardíaca congestiva. Alterações oculares estão presentes em mais de 50% dos portadores de doença de Graves, entre elas retração palpebral, exoftalmia, disfunção da musculatura extra-ocular, dor ocular, aumento da lacrimação e neuropatia óptica, listadas por ordem de ocorrência (GIRGIS, 2011; LILLEVANG-JOHANSEN, 2019; SENA, 2016; SMITH, 2016).

O diagnóstico da DG é feito pela presença de sinais clínicos e sintomas de hipertireoidismo, testes de função tireoidiana e presença de anticorpos contra receptor de tireotropina (TRAb). Apesar do teste de TRAb ter especificidade e sensibilidade para doença de Graves, alguns dos pacientes apresentam níveis normais de TRAb. Nesses casos, pode-se utilizar cintilografia da tireoide para excluir outras possíveis causas de hipertireoidismo, entretanto, é um exame demorado e que pode ser contraindicado para alguns pacientes, como gestantes. O diagnóstico da oftalmopatia é baseado no exame por oftalmologistas combinado com exames de imagem (BARTALENA, 2009; JI, 2018; TOZZOLI, 2012).

Não se tem um consenso a respeito do tratamento do hipertireoidismo de Graves entre as entidades médicas mundialmente. Um estudo realizado pela Associação Americana de Tireoide (ATA), Associação Européia de Tireoide (ETA) e pela Associação Japonesa de Tireoide (JTA) demonstrou que o uso de radioiodo (¹³¹I) era a terapia de escolha no contexto global, seguida pelas drogas antitireoidianas (DATs). Contudo, essa preferência é variável de acordo com o local analisado. Os Estados Unidos seguem a linha do estudo, em razão da alta recidiva da doença após o uso de DATs, com dois terços da ATA favoráveis ao uso de ¹³¹I como primeira linha. Entretanto, no Japão, por exemplo, o uso de DATs chega a quase 90% dentre todas modalidades de tratamento. Na Coreia do Sul, 10% dos endocrinologistas recomendam a tireoidectomia como primeira escolha de tratamento, algo dificilmente observado em outros países, onde a cirurgia é majoritariamente a terceira linha de tratamento. (TAYLOR, 2018; ZARIF, 2020).

O uso dessas drogas antitireoidianas na doença de Graves foi relatado pela primeira vez no ano de 1944 por Ted Astwood, pesquisador e membro da Associação Americana da Tireoide. Ele demonstrou a remissão em 9 de 51 pacientes com o uso de tiouracil no período de 6 a 9 meses. A partir daí foi instituído o seu uso em contexto mundial, sendo que as

principais drogas utilizadas são o tapazol, propiltiouracil e o carbimazol. Este último não disponível no Brasil (HERSHMAN, 1994; WEETMAN, 2006).

No Brasil, segundo o Departamento de Tireoide da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, o uso de DATs é considerado o tratamento inicial. Essas drogas, pertencentes à classe das tionamidas, são primeira escolha por serem a única modalidade que alcança a cura sem exposição radioativa ou intervenção cirúrgica. Além de não cursar com hipotireoidismo secundário ao tratamento na maioria dos casos, e consequente necessidade de reposição hormonal. Seu uso visa a remissão da doença, sendo feito preferencialmente com doses baixas por no mínimo 6 meses (MAIA, 2013).

O mecanismo de ação das tionamidas se baseia na inibição da síntese de hormônios tireoideanos, interferindo na enzima peroxidase, impedindo o uso do iodeto intratireoideano e a reação de acoplamento que são catalisados por essa enzima. Além disso, o propiltiouracil (PTU) atua também na inibição da deiodinase tipo 1 na tireoide e tecidos periféricos, resultando no bloqueio da conversão de T4 em T3 e um controle mais rápido do quadro (BURCH, 2015).

A droga mais utilizada da classe das tionamidas é o tapazol, cujo nome comercial no Brasil é Tapazol®, pois apresenta eficácia superior, possibilidade de dose única ao dia e menos efeitos colaterais. O propiltiouracil não é utilizado como primeira opção em razão da sua hepatotoxicidade, e por ser capaz de reduzir a eficácia de uma possível iodoterapia futura. No entanto, é indicado em casos graves, crises tireotóxicas, gestantes do primeiro trimestre e intolerância ao tapazol (MAIA, 2013).

A dosagem do tapazol deve ser estabelecida de acordo com a gravidade do caso e a taxa de resposta à terapia. Em pacientes com tireotoxicose leve a moderada, a dose indicada é de 10 a 30 mg por dia, única, o que facilita a adesão ao tratamento. Entretanto, em casos graves, doses maiores divididas podem ser mais eficazes, sendo necessário 40 a 60 mg por dia. Após 6 a 8 semanas, a maioria dos pacientes já atinge o eutireoidismo. Doses altas promovem a remissão em curtos períodos de tempo, mas estão associadas a mais efeitos colaterais (MAIA, 2013; GIRGIS, 2011).

Estudos randomizados não encontraram diferenças significativas na taxa de remissão entre pacientes recebendo altas doses de tapazol, em comparação com regimes de baixa dosagem. Assim, o uso de altas doses não é recomendado, na maioria dos casos, por

não demonstrar benefício e cursar com dano potencial ao organismo pelos efeitos adversos. Um paciente se encontra em remissão quando apresenta níveis séricos TSH, T4L e T3 total normais por um ano após a descontinuação do tratamento (AZIZI, 2017; COOPER, 2003).

A duração deste tratamento na prática clínica é de 12 a 24 meses, cuja administração é feita usualmente até os 18 meses, podendo se estender até os 24 meses, mediante avaliação, atingindo um percentual de remissão de 40% - 50%. Alguns estudos randomizados demonstraram boas taxas de remissão ao compararem 18 meses com 6 meses de tratamento, enquanto outros não apresentaram diferenças significativas. Entretanto, não foram demonstradas diferenças em esquemas de 12x24 meses e 18x42 meses. Sendo assim, terapias que se prolongam por 18-24 meses não aumentam a probabilidade de remissão, quando comparadas a períodos mais curtos de tratamento; o que justifica o fato de que a maior causa de falha na remissão decorre da não adesão ao tratamento, que aumenta em casos de terapias muito longas. Assim, é relevante destacar que, em razão das divergências da literatura estudada, deve haver uma interpretação cautelosa dos resultados dos estudos publicados a respeito da duração do tratamento (ABRAHAM, 2005; AZIZI, 2017; COOPER, 2003; GARCÍA-MAYOR, 1992; LILLEVANG-JOHANSEN, 2017; MAUGENDRE, 1999; ROSS, 2016).

O acompanhamento da função tireoidiana durante o tratamento é realizado com dosagens de T4 livre e T3 total após 4 a 6 semanas do início, com intervalo de um a dois meses até atingirem o eutireoidismo. Nos primeiros 3 a 6 meses, ambos T3 e T4 devem ser monitorados, pois pode haver a normalização dos níveis de T4 livre e os de T3 seguirem elevados. Após atingirem o eutireoidismo, os pacientes devem continuar sendo avaliados a cada 2 ou 3 meses, com ajuste de dose pelos próximos 12 a 18 meses para manutenção do quadro (BURCH, 2015; MAIA, 2013).

As taxas de recidiva da terapia com tapazol representam aproximadamente 60% dos pacientes após 1 ano de tratamento e 70% após 2. Os fatores associados à maior probabilidade de recidiva são pacientes com doença de longa duração, bócio volumoso, pacientes não caucasianos, níveis elevados de TRAb, T3 e T4L, tempo de tratamento menor que um ano e tabagismo. A maior parte das recidivas ocorre nos primeiros seis meses após a descontinuação do tratamento, mas podem ocorrer até 5 anos depois (BURCH, 2015; FONSECA, 2019; MAIA, 2013).

De acordo com as últimas diretrizes a respeito de hipertireoidismo e tireotoxicose da Associação Americana de Tireoide (*American Thyroid Association - ATA*), a remissão é melhor alcançada com a administração de DATs nas situações clínicas específicas e favoráveis ao seu uso, dentre elas, pacientes com alta probabilidade de remissão como mulheres, pacientes com bólios pequenos, doença leve e níveis de TRAb negativos ou baixos. As drogas antitireoidianas também são recomendadas em gestantes, idosos, pessoas com comorbidades que aumentem o risco cirúrgico, pacientes com longevidade limitada que sejam incapazes de seguir os regulamentos de segurança de radiação, entre outros. (ROSS et al, 2016)

A grande desvantagem das DATs consiste nos efeitos adversos presentes em até 7% dos pacientes, entre eles: toxicidade hepática, rash cutâneo, prurido, artralgias, náuseas, febre e agranulocitose. Além disso, pelo fato de ser um tratamento muito longo, reduzem-se as chances de adesão completa, aumentando os índices de desistência, que variam de 40-50% (LANE, 2019; ROSS, 2016; SILVA, 2012)

A falha no alcance da remissão ou contraindicações do uso de drogas antitireoidianas na doença de Graves, são situações clínicas que favorecem a adesão à radioiodoterapia (RAI). Outrossim, indivíduos com comorbidades que aumentem riscos cirúrgicos, pacientes com radiação externa e cirurgia prévia no pescoço, situações em que se deseja o controle rápido e definitivo do hipertireoidismo e em casos de impossibilidade de cirurgia por falta de acesso a uma cirurgia de alto volume também são favoráveis ao uso de radioiodo. Casos mais específicos como pacientes com paralisia periódica hipocalêmica tireotóxica, hipertensão pulmonar associada à doença cardíaca direita e Insuficiência Cardíaca Congestiva devem ser considerados da mesma forma para radioiodoterapia. Entretanto, pacientes com oftalmopatia grave, gestantes, lactentes, indivíduos com neoplasia maligna de tireoide ou suspeita, além de indivíduos incapazes de seguir as diretrizes de segurança para radiação são contraindicados à realizarem essa modalidade de tratamento (MAIA, 2013).

A terapia com iodo radioativo foi introduzida no contexto clínico na década de 1940 e consiste na indução de tireoidite intensa secundária à radiação, seguida de fibrose intersticial progressiva e atrofia da glândula tireóide, tendo a destruição da capacidade de síntese da tireoide como resultado. O tratamento com I131 pode levar a mudanças na resposta imune aos antígenos tireoidianos, sendo inicial e tardia. A princípio, dá-se a morte

das células tireoideanas e ocorre uma liberação de antígenos na circulação sanguínea, que está relacionada com a elevação das imunoglobulinas e aumento da imunorreatividade celular contra os receptores de TSH. Futuramente, pode acontecer a extração de todo o tecido da glândula tireoidiana e conseqüentemente a escassez de antígenos tireoidianos, resultando na redução da autoimunidade (ANDRADE, 2001; COSTA, 2012; DELIT, 1961)

O tratamento com o iodo radioativo inclui um grande número de vantagens, como baixo custo, eficácia e ausência de dor. Quando administrado por via oral o iodo é absorvido rapidamente, sendo concentrado e incorporado pela glândula tireoide em folículos de armazenamento. Contudo, pode provocar ou piorar oftalmopatias graves. Além disso, não é primeira escolha de tratamento pois mais de 80% dos pacientes que recebem esta terapia evoluem com hipotireoidismo e precisam fazer reposição com tiroxina por toda a vida (ARAUJO, 2007; FONSECA, 2019; MONTE, 2004).

Já o tratamento cirúrgico tem indicações mais limitadas, restringindo-se aos casos de compressões sintomáticas, bóciós grandes (maiores que 80 gramas), suspeita de neoplasia tireoidea, alergia às DATs, grandes nódulos, hiperparatireoidismo coexistente que também exige cirurgia, entre outros. No entanto, não é recomendado em pacientes com comorbidades cardiopulmonares, câncer em fase terminal e gestação, salvo em casos específicos. Não é um tratamento de ampla escolha, porque embora seja um tratamento definitivo que curse com eutireoidismo, pode causar também hipotireoidismo sendo necessária a suplementação com T4 oral pelo resto da vida. Além dos riscos intrínsecos cirúrgicos aos quais os pacientes são submetidos, como infecções, complicações e lesões em vasos cervicais e traqueais (ANDRADE, 2001; ROSS, 2016).

METODOLOGIA

Após a aprovação pelo comitê de ética, foi feita uma revisão retrospectiva dos pacientes diagnosticados com Doença de Graves entre 2015 e 2020. Um grupo de 33 pacientes foi coletado para o estudo. Os 33 pacientes preencheram os critérios de inclusão: diagnóstico de DG e hipertireoidismo caracterizado pelo bócio difuso, com níveis elevados de T4L e/ou T3 total, com supressão de TSH sérico.

Trata-se de uma pesquisa retrospectiva e transversal de caráter descritivo, com abordagem qualitativa e de natureza básica, sendo um estudo documental com revisão de prontuários de pacientes que fizeram acompanhamento da doença de Graves no Hospital

Regional de Sobradinho (HRS) da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal, no período de 2015 a 2020.

O HRS tem o seu atendimento voltado para enfermidades que exigem atendimento de média a alta complexidade e atende pacientes nas áreas de Clínica Médica, Clínica Cirúrgica, Ginecologia e Obstetrícia, Pediatria, Ortopedia e Odontologia.

Para compor o universo amostral, foram selecionados 33 pacientes que foram acompanhados com doença de Graves, no Hospital Regional de Sobradinho que realizaram tratamento com drogas antitireoidianas por pelo menos 12 meses, ou radioiodoterapia ou tireoidectomia no período de 2015 a 2020.

Os critérios de inclusão foram:

1) pacientes com hipertireoidismo secundário à doença de Graves, acompanhados no serviço de endocrinologia do HRS.

2) idade igual ou superior a 18 anos.

O critério de exclusão foi:

1) pacientes que perderam o acompanhamento no serviço de endocrinologia do HRS com menos de 12 meses de tratamento.

Após a seleção da amostra, foram investigados todos os prontuários dos pacientes eleitos. A coleta foi realizada com análise de prontuários eletrônicos dos referidos pacientes por meio do acesso da base de produção da Secretaria de Estado de Saúde do DF Trakcare®. Para o registro das variáveis coletadas nos prontuários eletrônicos, foi criada uma planilha do Microsoft Office Excel com os dados, armazenada em pen drives, que estão sob posse exclusiva dos acadêmicos e do pesquisador responsável pelo estudo. A análise estatística dos dados coletados e armazenados no Excel foi feita pelo programa SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) versão 22.0, tendo os resultados posteriormente expressos em número, porcentagem, tabelas e gráficos.

Para análise dos objetivos foram aplicados testes específicos para verificar hipóteses relativas às possíveis associações entre as variáveis clínicas e epidemiológicas e o desfecho clínico mensurado das seguintes variáveis: gênero, idade, histórico obstétrico, dose média da medicação utilizada, níveis de T4 livre e T3 total ao diagnóstico, dosagem de TRAb, volume da tireoide, presença de comorbidades, presença de oftalmopatia de Graves, histórico de tabagismo e efeitos adversos ao tratamento. Os testes estatísticos foram escolhidos após o

teste da normalidade das distribuições e de outros pressupostos quando necessários. Foi considerado o nível de significância estatística de 5% ($p < 0,05$).

Aspectos Éticos

Foi garantida a confidencialidade dos dados e o anonimato das participantes do estudo por meio da criação de códigos de identificação na planilha do Excel. Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do UniCEUB, CEP – UniCEUB, e pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A Doença de Graves é uma patologia cuja 1ª linha de tratamento é, usualmente, o uso de drogas antitireoidianas. Os pacientes costumam atingir o eutireoidismo após 6 a 8 semanas do início do tratamento e os níveis de hormônios tireoidianos se mantêm controlados durante a administração da droga, que é prescrita por 12 a 18 meses, podendo ser administrada por até 2 anos. A doença alcança a remissão em cerca de 30% destes pacientes, entretanto, 60 a 70% desse grupo evolui para recidiva. Entretanto, os dados coletados apresentam algumas divergências em relação à literatura, com valores diferentes para os índices citados.

As variáveis contidas na tabela sobre 33 pacientes da pesquisa foram analisadas, permitindo a descrição do perfil epidemiológico dos pacientes com doença de Graves do HRS. 87,9% dos pacientes correspondem ao sexo feminino, com 29 representantes. Os outros 4 pacientes são do sexo masculino (tabela 2). A média de idade dos participantes é de 43,7 e a mediana 39 (18 a 86 anos). Foi possível coletar dados sobre tabagismo de 29 pacientes, sendo que 23 destes não são fumantes (79,3%), estando o tabagismo correspondendo a 18,2% dos pacientes (tabela 7), indo ao encontro dos dados da literatura a respeito da prevalência deste fator de risco. Nove pacientes apresentavam oftalmopatia, sendo que em dois destes, a oftalmopatia era bilateral. As comorbidades relatadas foram: hipertensão arterial sistêmica (HAS) (7) dislipidemia (5), diabetes mellitus (3), asma (3), depressão (3), obesidade, arritmias, encefalopatia anóxica, insuficiência venosa, osteoporose, DPOC, AVE, glaucoma, plaquetopenia crônica e fibromialgia (tabela 1). Os efeitos adversos relatados com o tratamento se resumiram ao hipotireoidismo secundário ao iodo (7) e à cefaléia pelo uso de Tapazol (1).

	Comorbidades	Comorbidades ▼
1	HAS	7
2	Dislipidemia	5
3	Depressão	3
4	DM II	3
5	Asma	3
6	Ansiedade	1
7	Leucopenia	1
8	Enxaqueca	1
9	Vitiligo	1
10	Insuficiência Venosa	1
11	Labirintopatia	1
12	Hiperglicemia	1
13	Insônia	1
14	Encefalopatia anóxica no parto	1
15	Paralisia cerebral	1
16	Hipercolesterolemia	1
17	Obesidade	1
18	AVE	1
19	Facectomia	1
20	Osteoporose	1
21	DPOC	1
22	Arritmia	1
23	Fibromialgia	1
24	Plaquetopenia crônica	1
25	Glaucoma	1

Tabela 1

A respeito do tratamento realizado, 100% (33) dos participantes foram submetidos ao tratamento primário medicamentoso com drogas antitireoidianas. Um total de 30 pacientes fizeram tratamento primário com tapazol enquanto 2 utilizaram propiltiouracil. Dentre os 30 pacientes que utilizaram tapazol como tratamento primário, 6 (20,7%) atingiram a remissão, mas posteriormente 100% destes recidivaram a doença. Dos que não obtiveram remissão do quadro, 10 foram tratados com I-131, 11 continuaram tratamento com drogas antitireoidianas, 2 ainda estão em tratamento, 1 foi submetido à cirurgia, 1 interrompeu o tratamento e 2 não possuíam tal registro em prontuário. (tabela 3)

Em suma, dentre os 6 pacientes que remeteram com o uso de tapazol e posteriormente recidivaram a doença, 5 retornaram ao uso de tapazol e 1 o seguimento é desconhecido. Após o retorno do tapazol, apenas um paciente remitiu, 2 recidivaram, 2 seguem em tratamento e 2 possuem seguimento desconhecido.

Entre os 10 pacientes que não remeteram, mas mantiveram a medicação no tratamento primário, 2 trocaram a medicação pelo PTU em decorrência de gestação. Do total, 9 seguem em tratamento. Dos 10 que foram tratados com I-131, todos remeteram a doença e 7 desenvolveram quadro de hipotireoidismo e iniciaram tratamento para reposição de T4, o que vai ao encontro da literatura, na qual a maior parte dos pacientes submetidos à iodoterapia tornar-se-ão hipotireoideos.

Foi realizada análise estatística dos dados coletados pelo programa SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) versão 22.0. Foram analisados 33 pacientes com diagnóstico de hipertireoidismo no ambulatório de endocrinologia do HRS. A respeito das frequências é possível concluir que do total de pacientes, 29% são mulheres (4% homens). 93,9% dos pacientes usaram Tapazol e apenas 6,1% usaram Propilitouracil.

Tabela 2

Gênero					
		Frequência	Porcentagem	Porcentagem válida	Porcentagem cumulativa
Válido	feminino	29	87,9	87,9	87,9
	masculino	4	12,1	12,1	100,0
	Total	33	100,0	100,0	

Tabela 3

Evolução					
		Frequência	Porcentagem	Porcentagem válida	Porcentagem cumulativa
Válido	remissão	6	18,2	20,7	20,7
	manteve medicação	11	33,3	37,9	58,6
	iodo	10	30,3	34,5	93,1
	cirurgia	1	3,0	3,4	96,6
	interrompeu o tratamento	1	3,0	3,4	100,0
	Total	29	87,9	100,0	
Omisso	Sistema	4	12,1		
Total		33	100,0		

Dos 33 pacientes, obteve-se informação sobre a evolução do tratamento primário de apenas de 29 e dentre esses a taxa de remissão do hipertireoidismo foi de 18,2% (n=6).

Tabela 4

Dose Máxima Tapazol					
		Frequência	Porcentagem	Porcentagem válida	Porcentagem cumulativa
Válido	5mg	1	3,0	3,3	3,3
	10mg	5	15,2	16,7	20,0
	15mg	1	3,0	3,3	23,3
	20mg	7	21,2	23,3	46,7
	30mg	8	24,2	26,7	73,3
	40mg	7	21,2	23,3	96,7
	60mg	1	3,0	3,3	100,0
	Total	30	90,9	100,0	
Omisso	Sistema	3	9,1		
Total		33	100,0		

A dose máxima de tapazol utilizada foi de 60 mg, porém maioria utilizou a dose de 30 mg (24,2%)

Tabela 5

Recidiva					
		Frequência	Porcentagem	Porcentagem válida	Porcentagem cumulativa
Válido	sim	6	20,6	23,41	23,41
	não	2	67,3	76,5	100,0
	Total	29	87,9	100,0	
Omisso	Sistema	4	12,1		
Total		33	100,0		

20,6% (n=6) dos pacientes em remissão tiveram recidiva da doença.

Tabela 6

Tratamento secundário					
		Frequência	Porcentagem	Porcentagem válida	Porcentagem cumulativa
Válido	Tapazol	5	15,2	33,3	33,3
	PTU	4	12,1	26,7	60,0
	Iodo	5	15,2	33,3	93,3
	não fez	1	3,0	6,7	100,0
	Total	15	45,5	100,0	

Omisso	Sistema	18	54,5		
Total		33	100,0		

Os pacientes foram submetidos a um tratamento secundário após a recidiva. Foram obtidos dados a respeito de 15 pacientes, dos quais 5 fizeram tratamento com tapazol, 4 com PTU, 5 com iodo e 1 não deu continuidade ao tratamento da doença.

Tabela 7

Tabagismo					
		Frequência	Porcentagem	Porcentagem válida	Porcentagem cumulativa
Válido	sim	6	18,2	20,7	20,7
	não	23	69,7	79,3	100,0
	Total	29	87,9	100,0	
Omisso	Sistema	4	12,1		
Total		33	100,0		

18,2% do total de 29 pacientes eram tabagistas, sendo uma porcentagem importante levando em consideração que esse é um dos principais fatores de risco para a doença.

Tabela 8

Oftalmopatia					
		Frequência	Porcentagem	Porcentagem válida	Porcentagem cumulativa
Válido	sim	9	27,3	30,0	30,0
	não	21	63,6	70,0	100,0
	Total	30	90,9	100,0	
Omisso	Sistema	3	9,1		
Total		33	100,0		

A oftalmopatia estava presente em 9 de 30 pacientes.

Tabela 9

Tabulação cruzada Evolução * Oftalmopatia					
			Oftalmopatia		Total
			sim	não	
Evolução	remissão	Contagem	2	4	6
		% em Evolução	33,3%	66,7%	100,0%

	manteve medicação	Contagem	2	8	10
		% em Evolução	20,0%	80,0%	100,0%
	iodo	Contagem	3	7	10
		% em Evolução	30,0%	70,0%	100,0%
	cirurgia	Contagem	0	1	1
		% em Evolução	0,0%	100,0%	100,0%
	interrompeu o tratamento	Contagem	0	1	1
		% em Evolução	0,0%	100,0%	100,0%
Total		Contagem	7	21	28
		% em Evolução	25,0%	75,0%	100,0%

Foi realizada a análise estatística das variáveis qualitativas, utilizando o teste de qui quadrado de pearson.

Não houve diferença estatística, entre a incidência de oftalmopatia e os grupos de evolução. O teste de qui quadrado = 0,88 e não houve significância estatística uma vez que $p > 0,05$.

Tabela 10

Testes qui-quadrado			
	Valor	gl	Significância Assintótica (Bilateral)
Qui-quadrado de Pearson	1,156 ^a	4	,885
Razão de verossimilhança	1,627	4	,804
Associação Linear por Linear	,308	1	,579
Nº de Casos Válidos	28		

Em gênero também não houve correlação estatística entre os grupos a evolução. Teste de qui quadrado = 0,47 ($p > 0,05$)

Tabela 11

Tabulação cruzada Evolução * Gênero					
			Gênero		Total
			feminino	masculino	
Evolução	remissão	Contagem	6	0	6
		% em Evolução	100,0%	0,0%	100,0%
	manteve medicação	Contagem	9	2	11
		% em Evolução	81,8%	18,2%	100,0%
	iodo	Contagem	10	0	10
		% em Evolução	100,0%	0,0%	100,0%
	cirurgia	Contagem	1	0	1
		% em Evolução	100,0%	0,0%	100,0%
	interrompeu o tratamento	Contagem	1	0	1
		% em Evolução	100,0%	0,0%	100,0%

Total	Contagem	27	2	29
	% em Evolução	93,1%	6,9%	100,0%

Tabela 12

Testes qui-quadrado			
	Valor	gl	Significância Assintótica (Bilateral)
Qui-quadrado de Pearson	3,515 ^a	4	,476
Razão de verossimilhança	4,124	4	,389
Associação Linear por Linear	,221	1	,638
Nº de Casos Válidos	29		

Tabela 13

Tabulação cruzada Remissão * Gênero					
			Gênero		Total
			feminino	masculino	
Remissão	sim	Contagem	6	0	6
		% em Remissão	100,0%	0,0%	100,0%
	não	Contagem	22	2	24
		% em Remissão	91,7%	8,3%	100,0%
Total		Contagem	28	2	30
		% em Remissão	93,3%	6,7%	100,0%

Na tabulação cruzada de gênero e remissão $p > 0,05$

Tabela 14

Testes qui-quadrado					
	Valor	gl	Significância Assintótica (Bilateral)	Sig exata (2 lados)	Sig exata (1 lado)
Qui-quadrado de Pearson	,536 ^a	1	,464		
Correção de continuidade ^b	,000	1	1,000		
Razão de verossimilhança	,928	1	,335		
Teste Exato de Fisher				1,000	,634
Associação Linear por Linear	,518	1	,472		
Nº de Casos Válidos	30				

Tabela 15

Tabulação cruzada Remissão * Tabagismo		
	Tabagismo	Total

			sim	não	
Remissão	sim	Contagem	1	5	6
		% em Remissão	16,7%	83,3%	100,0%
	não	Contagem	5	18	23
		% em Remissão	21,7%	78,3%	100,0%
Total		Contagem	6	23	29
		% em Remissão	20,7%	79,3%	100,0%

Entre tabagismo e remissão também não houve significância estatística de acordo com a tabulação cruzada, com $p > 0,05$

Tabela 16

Testes qui-quadrado					
	Valor	gl	Significância Assintótica (Bilateral)	Sig exata (2 lados)	Sig exata (1 lado)
Qui-quadrado de Pearson	,075 ^a	1	,785		
Correção de continuidade	,000	1	1,000		
Razão de verossimilhança	,078	1	,781		
Teste Exato de Fisher				1,000	,638
Associação Linear por Linear	,072	1	,788		
Nº de Casos Válidos	29				

Tabela 17

Tabulação cruzada Remissão * Dose Máxima Tapazol									
			Dose Máxima Tapazol						
			5mg	10mg	15mg	20mg	30mg		
Remissão	sim	Contagem	0	2	1	0	2		
		% em Remissão	0,0%	33,3%	16,7%	0,0%	33,3%		
	não	Contagem	1	3	0	6	5		
		% em Remissão	4,8%	14,3%	0,0%	28,6%	23,8%		
Total		Contagem	1	5	1	6	7		
		% em Remissão	3,7%	18,5%	3,7%	22,2%	25,9%		

Tabela 18

Tabulação cruzada Remissão * Dose Máxima Tapazol					
			Dose Máxima Tapazol		
			40mg	60mg	
Remissão	sim	Contagem	1	0	6
		% em Remissão	16,7%	0,0%	100,0%
	não	Contagem	5	1	21
		% em Remissão	23,8%	4,8%	100,0%
Total		Contagem	6	1	27
		% em Remissão	22,2%	3,7%	100,0%

Entre a dose máxima de tapazol e remissão também não houve diferença

Tabela 19

Testes qui-quadrado			
	Valor	gl	Significância Assintótica (Bilateral)
Qui-quadrado de Pearson	6,970 ^a	6	,324
Razão de verossimilhança	8,092	6	,231
Associação Linear por Linear	,636	1	,425
Nº de Casos Válidos	27		

Também foi utilizado o teste de Levene, o qual foi significativo. O valor do teste de Levene para igualdade de variâncias foi = 0,015 (<0,05), logo não se assume a homogeneidade das variâncias e optamos por utilizar o valor da linha "Variâncias iguais não assumidas", logo observamos que houve diferença estatística entre as idades de quem entrou em remissão, a idade foi menor de entre o grupo que entrou em remissão. (tabela 21)

A média de idade de quem entrou em remissão foi 33+/- 7 anos e quem não entrou em remissão foi 46 +/- 18 anos (p valor= 0,008), apresentando significância estatística. (tabela 22)

Tabela 20

Estatísticas de grupo					
	Remissão	N	Média	Desvio Padrão	Erro Padrão da Média
Idade	sim	6	32,83	6,616	2,701
	não	24	46,04	17,948	3,664

Tabela 21

Teste de amostras independentes									
		Teste de Levene para igualdade de variâncias		teste-t para igualdade de Médias					
		F	Sig.	t	gl				
Idade	Variâncias iguais assumidas	6,767	,015	-1,753	28				
	Variâncias iguais não assumidas			-2,902	23,231				

Tabela 22

Teste de amostras independentes					
		teste-t para Igualdade de Médias			
		Sig. (bilateral)	Diferença média	Erro padrão da diferença	95% Intervalo de Confiança da Diferença
					Inferior
Idade	Variâncias iguais assumidas	,090	-13,208	7,534	-28,640
	Variâncias iguais não assumidas	,008	-13,208	4,552	-22,619

Tabela 23

Teste de amostras independentes		
		teste-t para Igualdade de Médias
		95% Intervalo de Confiança da Diferença
		Superior
Idade	Variâncias iguais assumidas	2,223
	Variâncias iguais não assumidas	-3,798

A respeito da remissão e recidiva reportadas em literatura e a atingida pelo grupo pesquisa, temos que a terapia com DAT tem de 30 a 70% de chances de recidiva do quadro de DG com a interrupção do tratamento, porém, a meta durante o tratamento com drogas antitireoidianas é alcançar e manter o eutireoidismo. Entretanto, nenhum paciente remitiu a longo prazo e 100% dos pacientes pesquisados recidivaram. Um resultado relevante que foi encontrado foi a média de idade dos pacientes que atingiram a remissão a curto prazo após o tratamento primário que foi de 33+/- 7 anos e quem não entrou em remissão foi 46 +/- 18 anos.

As doses iniciais de DAT, comumente ajustadas segundo a gravidade da doença, são altamente efetivas na normalização dos níveis de T3 e T4 em um período de quatro a oito semanas. A supressão do TSH pode persistir durante o período inicial do tratamento e está associada à duração do hipertireoidismo e aos níveis de TRAb. Dados históricos indicam que um período de quatro a 12 semanas seja necessário para o alcance do eutireoidismo com o uso de DATs, a depender da dose utilizada e da gravidade da doença (EL KAWKGI, 2021).

Estudos mostram que o eutireoidismo está mais associado à terapia com DATs a longo prazo. Embora RAI e terapia cirúrgica também sejam efetivas, a frequência de anormalidades na função da tireóide após esses tratamentos é alta, e as consequências do hipotireoidismo e da tireotoxicose iatrogênica devem ser consideradas (BENKER, 1995).

Sobre os dados coletados, a amostra coletada para a pesquisa foi menor que o planejado uma vez que a pesquisa passou por limitações durante o processo de coleta de dados, não atingindo o número de pacientes esperado. O contexto de pandemia global do vírus Sars-Cov-2 prejudicou o andamento da coleta de dados em 2020 e 2021. Ademais, foi solicitado aos órgãos competentes que disponibilizassem a lista com o CID de todos os pacientes que caberiam ao estudo, entretanto, obteve-se resposta negativa quanto ao pedido, sendo necessário um trabalho manual e minucioso de pesquisa de mais 2.000 pacientes atendidos no ambulatório de endocrinologia desde o ano de 2015, o que lesou o potencial do projeto que havia sido criado, e as horas dedicadas apenas à coleta de dados dos pacientes.

Outro ponto a ser levado em consideração é a qualidade dos prontuários da rede de saúde pública do Distrito Federal, que muitas vezes não contém informações cruciais para a pesquisa, além da organização dos dados. É importante ressaltar também que os pacientes com Doença de Graves passam por diversos ajustes de dose e o tempo de tentativa de tratamento em si, ultrapassa os 24 meses propostos nos estudos, em decorrência de pausas. Indo de encontro

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir dos dados obtidos, foi possível avaliar a taxa de remissão dos pacientes com Doença de Graves do hospital referido. Uma porcentagem de pacientes remitiu com tratamento primário, entretanto todos esses pacientes recidivaram a doença, que por fim teve falha total de alcance de remissão. Os resultados obtidos diferem do padrão descrito na literatura onde

a taxa de remissão varia de 30-70%. Entretanto, entre os pacientes que remitiram com o tratamento primário, houve diferença estatística entre as idades de remissão. A média de idade de quem entrou em remissão foi 33+/- 7 anos e quem não entrou em remissão foi 46 +/- 18 anos (p valor= 0,008), apresentando significância estatística e colaborando para a comunidade científica e para maiores estudos relacionados ao hipertireoidismo.

REFERÊNCIAS

- ABRAHAM, P. et al. A systematic review of drug therapy for Graves' hyperthyroidism. *European Journal of Endocrinology*. v. 153. p. 489-498. 2005.
- ARAUJO, F. et al. Proposta de metodologia para tratamento individualizado com iodo-131 em pacientes portadores de hipertireoidismo da doença de Graves. *Radiologia Brasileira*. v. 40. n. 6. 2007.
- ANDRADE, V. A.; GROSS, J. L.; MAIA, A. L. Tratamento do Hipertireoidismo da Doença de Graves. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*. v. 45, n. 6, p. 609-618. 2001.
- AZIZI, F.; MALBOOSBAF, R. Long-term Antithyroid Drug Treatment: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Thyroid*. v. 27. p. 1223-1231. 2017.
- BARTALENA, L.; TANDA, M. L. Clinical practice. Graves' ophthalmopathy. *The New England journal of medicine*. v. 360. p. 994-1001. 2009.
- BENKER, G. et al. Response to methimazole in Graves' disease. The European Multicenter Study Group. *Clinical Endocrinology*. v. 43. n. 3. 1995.
- BOELAERT, K. et al. Comparison of Mortality in Hyperthyroidism During Periods of Treatment With Thionamides and After Radioiodine. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. v.98 p.1869-1882. 2013.
- BURCH, H. B.; COOPER, D. S. Management of Graves Disease: A Review. *JAMA*. v. 314. n. 23. p. 2544-2554. 2015.
- BURCH, H. B.; COOPER, D. S. Antithyroid drug therapy: 70 years later. *European Journal of Endocrinology*. v. 179. p. 261-274. 2018.
- COOPER, D. S. Antithyroid Drugs in the Management of Patients with Graves' Disease: An Evidence-Based Approach to Therapeutic Controversies. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. v. 88. n. 8. p. 3474-3481. 2003.
- COSTA, G. M.; CHASSOT, F. Tratamento do hipertireoidismo da doença de Graves com o radioisótopo Iodo 131. *SaBios: Revista de Saúde e Biologia*. v.7. n.3. p.110-119. 2012.

DABON-ALMIRANTE, C. L.; SURKS, M. I. Clinical and laboratory diagnosis of thyrotoxicosis. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. v. 27. p. 25-35. 1998.

DAVIES, T. F. New thinking on the immunology of Graves' disease. *Thyroid Today*. v. 15. p. 1-11. 1992.

DELIT, C. et al. Thyrocardiac disease and its management with radioactive iodine. *The Journal of the American Medical Association*, v. 176, p. 262-67. 1961.

EL KAWKGI, O. M. et al. Comparison of long-term antithyroid drugs versus radioactive iodine or surgery for Graves' disease: A review of the literature. *Clinical Endocrinology*. v. 95. n. 1. 2021.

FERNANDES, A. P. M. et al. Como Entender a Associação Entre o Sistema HLA e as Doenças Auto-Imunes Endócrinas. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*. v. 47. n. 5. p. 601-611. 2003.

FONSECA, M. M. Tempo de uso de droga antitireoidiana e resposta ao iodo radioativo na doença de Graves. Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, Recife. 2019.

GARCÍA-MAYOR, R. G. V. et al. Antithyroid drug and Graves' hyperthyroidism. Significance of treatment duration and TRAb determination on lasting remission. *Journal of Endocrinological Investigation*. v. 15. p. 815-820. 1992.

GIRGIS, C. M.; CHAMPION, B. L.; WALL, J. R. Current concepts in Graves' disease. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*. p. 135-144. 2011.

GUIMARÃES FILHO, S. R. et al. Prevalência do tabagismo e sua influência sobre exoftalmia em pacientes que receberam diagnóstico de doença de graves em hospital-escola da Paraíba. *Revista Saúde & Ciência Online*, v. 4, n. 1, p. 105-115, 2015.

HERSHMAN, J. M. Ted Astwood's Intellectual Legacy: Some Personal Viewpoints. *Thyroid*. v. 5. n. 3. p. 313-317. 1994.

JI, D. Y. et al. Comparative assessment of Graves' disease and main extrathyroidal manifestation, Graves' ophthalmopathy, by non-targeted metabolite profiling of blood and orbital tissue. *Scientific Reports*. v. 8. n. 1. 2018.

JÚNIOR, A. F. C.; TAKAHASHI, M. H.; ALBINO, C. C. Tratamento Clínico Com Drogas Antitireoidianas ou Dose Terapêutica de Iodo-131 no Controle do Hipertireoidismo na Doença de Graves: Avaliação dos Custos e Benefícios. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*. v. 50. n. 6. p. 1096-1101. 2006.

LANE, L. C.; CHEETHAM, T. Graves' disease: developments in first-line antithyroid drugs in the Young. *Expert Review of Endocrinology & Metabolism*. 2020.

LILLEVANG-JOHANSEN, M. et al. Persistent Hyperthyroidism Is Associated with Increased Mortality. *Clinical Thyroidology*. American Thyroid association. v.29. p. 214-217. 2017.

LILLEVANG-JOHANSEN, M. et al. Duration of Hyperthyroidism and Lack of Sufficient Treatment Are Associated with Increased Cardiovascular Risk. *Thyroid*. v.29. n.3. p. 1-29. 2019.

LIVOLSI, V. A. Pathology. In: Braverman LE, Utiger RD, eds. *Werner and Ingbar's The Thyroid*. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2000: p. 488-511.

MAIA, A. L. et al. Consenso brasileiro para o diagnóstico e tratamento do hipertireoidismo: recomendações do Departamento de Tireoide da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*. v. 57. n. 3. p. 205-232. 2013.

MAUGENDRE, D. et al. Antithyroid drugs and Graves' disease - prospective randomized assessment of long-term treatment. *Clinical Endocrinology*. v. 50. p. 127-132. 1999.

MCDERMOTT, M. T. In the Clinic® Hyperthyroidism. *Annals of Internal Medicine*. 2020.

MENDES, E. L.; SOUSA, E. G. Análise do perfil clínico de pacientes portadores da doença de Graves tratados com Iodo 131. Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Faculdades Integradas ICESP, Brasília. 2013.

MONTE, O.; CALLIARI, P.E.L.; LONGUI, A. C. Utilização do I131 no tratamento da doença de Basedow-Graves na infância e adolescência. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. v. 48. n. 1. 2004.

NEVES, C. et al. Doença de Graves. *Arquivos de Medicina*. v. 22, n. 4/5, p.137-146. 2008.

PASCHKE, R.; LUDGATE, M. The thyrotropin receptor in thyroid diseases. *New England Journal of Medicine*. v. 337. n. 23. p. 1675–1681. 1997.

PEIXOTO, M. C.; COELI, C. M.; VAISMAN, M. Avaliação do Tratamento Clínico da Doença de Graves. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*. v. 49, n. 3, p. 410-419. 2005.

POKHREL, B.; BHUSAL, K. Graves Disease. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2020.

ROSS, D. S. et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid*. v. 26, n. 10. p. 1343 - 1421. 2016.

SENA, H. et al. Inhibitory Effects of α -Lipoic Acid on Oxidative Stress-Induced Adipogenesis in Orbital Fibroblasts From Patients With Graves Ophthalmopathy. *Medicine*. v. 95. p. 1-8. 2016.

SILVA, R. S. Análise retrospectiva do diagnóstico e evolução terapêutica em uma população de pacientes com doença de Graves. Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Comissão de Residência Médica do Hospital do Servidor Público Municipal, São Paulo. 2012.

SMITH, T. J.; HEGEDÜS, L. Graves' Disease. Review Article. The New England Journal of Medicine. v. 375. p. 1552-1565. 2016.

SPAULDING, S. W.; Which Contributes More to the Increased Mortality in Hyperthyroidism: The Type of Therapy or Prolonged Incomplete Control of Hyperthyroidism. Clinical Thyroidology. v.25. p.125-129. 2013

STEFAN, M. et al. Genetic–epigenetic dysregulation of thymic TSH receptor gene expression triggers thyroid autoimmunity. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. v. 111. n.34. p 12562-12567. 2014.

TAYLOR, P. N. et al. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. Nature Review Endocrinology. v 14. p. 301-316. 2018.

TOMER, Y. et al. Mapping the major susceptibility loci for familial Graves' and Hashimoto's diseases: evidence for genetic heterogeneity and gene interactions. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. v. 84. n. 12. p. 4656-4664. 1999.

TOZZOLI, R. et al. TSH receptor autoantibody immunoassay in patients with Graves' disease: improvement of diagnostic accuracy over different generations of methods. Systematic review and meta-analysis. Autoimmunity Reviews. v. 12. p. 107-113. 2012.

UZZAMAN, A.; SEONG, H. C. Classification of hypersensitivity reactions. Allergy Asthma Proc. v. 33. n.3. p. 96-99. 2012.

VANDERPUMP, M. P. J.; TUNBRIDGE, W. M. G. The epidemiology of autoimmune thyroid disease. *In*: VOLPÉ, R. Autoimmune endocrinopathies. Vol. 15 of Contemporary endocrinology. Totowa, N.J.: Humana Press, 1999. p. 141-162.

VIANA, V. et al. Relato de Caso: Doença de Graves. Revista de Iniciação Científica da Universidade Vale do Rio Verde, Três Corações, v. 5, n. 1, p. 23-32. 2015.

WEETMAN, A. P. Graves' Disease. New England Journal of Medicine. v. 343. n. 17. p. 1236-1248. 2000.

WEETMAN, A. P. Graves' hyperthyroidism: how long should antithyroid drug therapy be continued to achieve remission?. Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism. v. 2. n. 1. 2006.

WÈMEAU J-L, et al. Graves' disease: Introduction, epidemiology, endogenous and environmental pathogenic factors. Annals of Endocrinology. 2018.

XIONG, H. et al. Genetic associations of the thyroid stimulating hormone receptor gene with Graves diseases and Graves ophthalmopathy: A meta-analysis. *Scientific Reports*. v. 6. n. 30356. p. 1-9. 2016.

YANG, Z. et al. T cell metabolism in autoimmune disease. *Arthritis Research & Therapy*. v. 17. n. 29. 2015

ZARIF, H. A. et al. Comparison Between the Treatment Modalities for Graves' Disease at King Abdulaziz Medical City, Jeddah. *Cureus*. v. 12. n. 1. 2020.