



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO, CLÍNICO E LABORATORIAL DE PACIENTES
PORTADORES DE HIPERTIREOIDISMO ATENDIDOS NO HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO JOÃO DE BARROS BARRETO
Período de julho de 1993 a janeiro de 2005

ALINE LIBONATI GALÚCIO

BELÉM – PARÁ
2006

ALINE LIBONATI GALÚCIO

**PERFIL EPIDEMIOLÓGICO, CLÍNICO E LABORATORIAL DE PACIENTES
PORTADORES DE HIPERTIREOIDISMO ATENDIDOS NO HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO JOÃO DE BARROS BARRETO**

Período de julho de 1993 a janeiro de 2005

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado para obtenção do
grau em Medicina pela
Universidade Federal do Pará.

Orientador (a): Prof^ª. Dr^ª. Rosana
Maria Feio Libonati.

Belém – Pará
2006

ALINE LIBONATI GALÚCIO

**PERFIL EPIDEMIOLÓGICO, CLÍNICO E LABORATORIAL DE PACIENTES
PORTADORES DE HIPERTIREOIDISMO ATENDIDOS NO HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO JOÃO DE BARROS BARRETO
Período de julho de 1993 a janeiro de 2005**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado para obtenção do
grau em Medicina pela
Universidade Federal do Pará.

Orientador (a): Prof^a. Dr^a. Rosana
Maria Feio Libonati.

AVALIAÇÃO DA BANCA EXAMINADORA:

1º Examinador: _____

2º Examinador: _____

3º Examinador: _____

Julgado em: ____ / ____ / ____

Conceito: _____

Aos meus amados e queridos pais
Celso e Catarina, por seu amor, carinho, dedicação e
ensinamento, exemplo de determinação e garra,
dando-me forças para jamais
desistir dos meus objetivos.

Aos meus avós,
pela torcida ao meu sucesso,
pelas palavras de sabedoria,
incentivando-me em um dos momentos
mais difíceis da minha vida – o vestibular.

Aos meus irmãos,
Bianca e Luís Antônio,
pelo companheirismo e amizade,
pelas brincadeiras e risos,
por momentos inesquecíveis.

AGRADECIMENTOS

À Dr^a Rosana Libonati, minha tia, minha amiga, minha colega de trabalho. Obrigada pela paciência e dedicação na orientação deste estudo, pelos ensinamentos e conselhos à minha futura carreira.

Ao Tio Paulo, por sua disposição em ensinar medicina, por seus conselhos e apoio durante toda a minha formação médica.

Ao Hospital Universitário João de Barros Barreto, pela possibilidade de desenvolvimento desta monografia, trabalho de conclusão de curso.

Aos médicos e funcionários do serviço de Endocrinologia do Hospital Barros Barreto, pela boa receptividade à realização da pesquisa.

Aos funcionários do DAME (Divisão dos Arquivos Médicos) do Hospital Barros Barreto.

Aos pacientes, pela boa vontade em participar desta pesquisa.

À minha família, pelo apoio durante toda a minha vida.

Ao Raphael Cecim, meu namorado, por sua companhia e compreensão, por tornar meus dias mais felizes.

À Carmem, pelo grande auxílio nos estudos estatísticos desta monografia.

Aos meus amigos, pelas horas de descontração e alegria.

O sucesso significa uma vida bem sucedida.
Quando se está em paz, alegre e
fazendo o que gosta de fazer,
então terá alcançado o sucesso.

(Joseph Murphy)

RESUMO

O hipertireoidismo é uma das principais doenças da tireóide, acometendo cerca de 2% da população de mulheres. É definido pelo aumento da função tireoideana representada pela elevação de T₄ e T₃, resultando na tireotoxicose caracterizada pelo hipermetabolismo do organismo. O objetivo principal do estudo foi conhecer o perfil epidemiológico, clínico e laboratorial de pacientes com hipertireoidismo atendidos no ambulatório de endocrinologia do HUIBB. Foi um estudo de série de casos com uma amostra de 210 pacientes, e por meio de um protocolo de pesquisa, foi feita entrevista com os pacientes e pesquisa de dados do prontuário. Dos 210 pacientes estudados, a maioria (29%) esteve na faixa etária de 40 a 49 anos e 180 (85,7%) foram do sexo feminino. A causa mais freqüente de hipertireoidismo foi a doença de Graves, ocorrendo em 164 pacientes (78,1%). Os principais sintomas e sinais foram palpitação (75,2%), nervosismo (61,4%), fadiga (55,2%), bócio (89,5%), emagrecimento (74,3%) e tremores (73,3%). Hipertensão arterial sistêmica foi a principal doença associada (8,6%) e arritmias foi a principal complicação (5,7%). A média da dosagem de TSH foi 0,069±0,172 UuI/ml e de T₄ livre foi 5,08±2,82 ng/dl. A principal alteração eletrocardiográfica foi taquicardia sinusal, seguido por fibrilação atrial. Dos 22 pacientes que fizeram ecocardiograma, refluxo mitral leve foi o principal achado nove (40,9%). O uso de tionamidas foi a primeira escolha terapêutica, utilizada em 205 (97,6%) pacientes, sendo que apenas 48 pacientes (23,4%) tiveram remissão da tireotoxicose. A tireoidectomia subtotal foi realizada em apenas cinco pacientes, sendo a cura observada em apenas 1 (20%) caso. O iodo radioativo foi utilizado em 93 pacientes com média da dosagem de 13,2±4,3 mCi. A média de acompanhamento durante o estudo foi 8,5±9,75 meses, neste período 12 (19%) tornaram-se eutireóideos, dezoito (28%) evoluíram para hipotireoidismo e nove (14,1%) necessitou fazer a segunda dose de iodo. Conclui-se que o perfil dos pacientes com hipertireoidismo atendidos no HUIBB foi semelhante ao observado na literatura mundial.

Palavras-chaves: tireóide, hipertireoidismo, doença de Graves, tionamidas, iodo radioativo.

ABSTRACT

The hyperthyroidism is one of the main disease of thyroid, with on its incidence about 2% of the population of women. It is defined by the increase of the thyroid's function represented by the rise of T4 and T3, resulting in thyrotoxic characterized by the accelerate metabolism of the organism. The main objective of this study was to know the profile epidemiologist, physician and laboratorial of patients with hyperthyroidism taken care of in the clinic of endocrinology of the HUIBB. It was a serial study of cases with a sample of 210 patients, and by means of a research protocol, interview with the patients was made and searches of data of the handbook. Of the 210 studied patients, the majority (29%) was in the age band of 40 the 49 years and 180 (85,7%) had been of the feminine sex. The hyperthyroidism cause most frequent was the Graves' disease, occurring in 164 patients (78.1%). The main symptoms and signals had been palpitation (75.2%), nervousness (61.4%), fatigue (55.2%), goiter (89.5%), weight loss (74.3%) and tremors (73.3%). Systemic arterial hypertension was main associated disease (8.6%) and arrhythmias were the main complication (5.7%). The average of the dosage of TSH was $0,069 \pm 0,172$ UuI/ml and of free T4 was $5,08 \pm 2,82$ ng/dl. The main electrocardiographic alteration was sinusal palpitations, followed for atrial fibrillation. Of the 22 patients who had made ecocardiogram, mitral valve with low ebb was main finding 9 (40.9%). The use of anthyroid drugs was the first therapeutical choice, used in 205 (97.6%) patient ones, being that only 48 patients (23.4%) had had remission of hyperthyroidism. The partial tyroidectomy was carried through in only 5 patients, having been the cure observed in only 20% of the cases. The radioactive iodine was used in 93 patients with average of the dosage of $13,2 \pm 4,3$ mCi. The accompaniment average during the study was $8,5 \pm 9,75$ months, in this period 12 (19%) had become euthyroid, eighteen (28%) had evolved for hypothyroidism and nine (14.1%) needed to make the second dose of iodine. One concludes that the profile of the patients with hyperthyroidism taken care of in the HUIBB was similar to the observed one in world-wide literature.

Word-keys: thyroid, hyperthyroidism, Graves' disease, anthyroid drugs, radioactive iodine.

SUMÁRIO

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

LISTA DE ABREVIATURAS

1	INTRODUÇÃO.....	15
2	JUSTIFICATIVA.....	16
3	OBJETIVOS.....	17
4	REVISÃO DA LITERATURA.....	18
4.1	ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS.....	18
4.2	ETIOLOGIA.....	19
4.3	DOENÇA DE GRAVES.....	19
4.3.1	ETIOPATOGENIA.....	20
4.3.2	MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS.....	21
4.3.3	DIAGNÓSTICO.....	24
4.3.4	DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.....	27
4.3.5	TRATAMENTO.....	28
4.3.6	SITUAÇÕES ESPECIAIS.....	39
5	CASUÍSTICA E MÉTODO.....	42
5.1	TIPO DE ESTUDO.....	42
5.2	LOCAL.....	42
5.3	COLETA DE DADOS.....	42
5.4	PROCEDIMENTOS.....	42
5.5	VARIÁVEIS.....	42
5.6	DESCRIÇÃO E ANÁLISE DOS DADOS.....	42
5.7	ESPECIFICAÇÃO DA AMOSTRA.....	43
5.8	EXAMES LABORATORIAIS E DE IMAGENS.....	43
5.9	MÉTODO ESTATÍSTICO.....	43
6	RESULTADOS.....	45
6.1	DADOS DEMOGRÁFICOS.....	45
6.2	ETIOLOGIA.....	47
6.3	ASPECTOS CLÍNICOS.....	48

6.4	EXAMES DIAGNÓSTICOS E COMPLEMENTARES.....	54
7	DISCUSSÃO.....	61
8	CONCLUSÕES.....	69
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	70
	APÊNDICE.....	78
	ANEXOS.....	79

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura	Título das Figuras	Página
1	Patogênese do hipertireoidismo na doença de Graves (Adaptado de Vilar <i>et al</i> , 2001).	21
2	Distribuição por faixa etária de pacientes com hipertireoidismo atendidos no ambulatório do Hospital Universitário João de Barros Barreto. Período julho de 1993 a janeiro de 2005.	45
3	Teste do Qui-quadrado: Aderência, proporções esperadas desiguais. Proporções de pacientes com hipertireoidismo atendidos no ambulatório do Hospital Universitário João de Barros Barreto. Período julho de 1993 a janeiro de 2005.	46
4	Distribuição da faixa etária por sexo de pacientes com hipertireoidismo atendidos no ambulatório do Hospital Universitário João de Barros Barreto. Período de julho 1993 a janeiro de 2005.	46
5	Distribuição das causas de hipertireoidismo diagnosticadas nos pacientes atendidos no ambulatório do Hospital Universitário João de Barros Barreto. Período julho de 1993 a janeiro de 2005.	47
6	Distribuição das causas de hipertireoidismo pelo sexo dos pacientes atendidos no ambulatório do Hospital Universitário João de Barros Barreto. Período de julho 1993 a janeiro de 2005.	48
7	Distribuição dos sintomas relacionados à causa do hipertireoidismo de pacientes atendidos no ambulatório do Hospital Universitário João de Barros Barreto. Período julho de 1993 a janeiro de 2005.	51
8	Distribuição dos sinais observados em pacientes com hipertireoidismo atendidos no ambulatório do Hospital Universitário João de Barros Barreto. Período julho de 1993 a janeiro de 2005.	51
9	Distribuição das doenças associadas de pacientes com hipertireoidismo atendidos no ambulatório do Hospital Universitário João de Barros Barreto. Período julho de 1993 a janeiro de 2005.	52
10	Distribuição das complicações de pacientes com hipertireoidismo atendidos	52

	no ambulatório do Hospital Universitário João de Barros Barreto. Período julho de 1993 a janeiro de 2005.	
11	Frequência das internações hospitalares de pacientes com hipertireoidismo atendidos no ambulatório do Hospital Universitário João de Barros Barreto. Período junho de 1993 a janeiro de 2005.	53
12	Evolução do parto de grávidas com hipertireoidismo acompanhadas no ambulatório do Hospital Universitário João de Barros Barreto. Período junho de 1993 a janeiro de 2005.	53
13	Diagnóstico ultra-sonográfico da tireóide de pacientes com hipertireoidismo atendidos no ambulatório do Hospital Universitário João de Barros Barreto. Período junho de 1993 a janeiro de 2005.	54
14	Principais achados do eletrocardiograma de pacientes atendidos com hipertireoidismo no ambulatório do Hospital Universitário João de Barros Barreto. Período julho de 1993 a janeiro de 2005.	55
15	Achados do ecocardiograma de pacientes atendidos com hipertireoidismo no ambulatório do Hospital Universitário João de Barros Barreto. Período julho de 1993 a janeiro de 2005.	56
16	Terapia primária em pacientes com hipertireoidismo atendidos no ambulatório do Hospital Universitário João de Barros Barreto. Período julho de 1993 a janeiro de 2005.	56
17	Terapia secundária em pacientes com hipertireoidismo atendidos no ambulatório do Hospital Universitário João de Barros Barreto. Período julho de 1993 a janeiro de 2005.	57
18	Uso de tapazol e propiltiouracil em pacientes com hipertireoidismo atendidos no ambulatório do Hospital Universitário João de Barros Barreto. Período julho de 1993 a janeiro de 2005.	57
19	Evolução após tireoidectomia subtotal de pacientes atendidos no ambulatório do Hospital Universitário João de Barros Barreto. Período julho de 1993 a janeiro de 2005.	59
20	Evolução após a realização do iodo radioativo de pacientes com	60

hipertireoidismo atendidos no ambulatório do Hospital Universitário João de Barros Barreto. Período julho de 1993 a janeiro de 2005.

- 21 Distribuição do número de doses do iodo radioativo nos pacientes com hipertireoidismo atendidos no ambulatório do Hospital Universitário João de Barros Barreto. Período julho de 1993 a janeiro de 2005. 60

LISTA DE ABREVIATURAS

DATs	Drogas antitireoideanas
DAT	Droga antitireoideana
ECG	Eletrocardiograma
ECO	Ecocardiograma
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HUJBB	Hospital Universitário João de Barros Barreto
ICC	Insuficiência cardíaca congestiva
MTZ	Metimazol
PTU	Propiltiouracil
T3	Triiodotironina
T4	Tiroxina
TSH	Hormônio estimulante da tireóide
USG	Untra-sonografia

1 INTRODUÇÃO

O hipertireoidismo foi relatado pela primeira vez no ano de 1786 pelo médico inglês Caleb Hillier Parry, o qual observou seis pacientes do sexo feminino com palpitação, cardiomegalia, proptose e bócio. Seus achados foram publicados posteriormente em 1825, na forma de bócio difuso tóxico (AWADELLA e PORTILLO, 2002; BECKER *et al.*, 1990).

É definido pelo aumento do volume e da atividade da tireóide, representado pelo bócio e níveis séricos elevados de T_3 e T_4 , respectivamente. As manifestações clínicas correspondem a tireotoxicose - síndrome caracterizada pelo hipermetabolismo do organismo, conseqüente a ação periférica excessiva desses hormônios. Apesar das alterações serem multissistêmicas, a principal é no sistema cardiovascular (GARDNER e GREENSPAN, 2004).

Apresenta-se, principalmente, sob as formas de bócio difuso tóxico ou doença de Basedow-Graves (auto-imune), presente em 80% dos pacientes com hipertireoidismo, bócio multinodular tóxico e adenoma tóxico ou doença de Plummer. A doença de Graves pode estar associada a outras doenças auto-imunes, como diabetes melito tipo 1, lupus eritematoso sistêmico e anemia perniciosa. O hipertireoidismo pode levar a complicações como insuficiência cardíaca, fibrilação atrial e a crise tireotóxica (rara) que pode ser fatal quando não tratada precocemente (ANDRADE *et al.*, 2001; LOPES, 2003).

O tratamento utilizado não mudou nos últimos 50 anos podendo ser as drogas antitireoideanas (DATs), iodo radioativo e procedimento cirúrgico (tireoidectomia subtotal). Vários estudos foram realizados para analisar a eficácia terapêutica, entretanto ainda não há um consenso claro sobre o melhor tratamento a ser empregado. As DATs podem ter sérios efeitos colaterais, como por exemplo agranulocitose podendo ser fatal caso a droga não seja suspensa. O iodo radioativo e a cirurgia podem levar ao hipotireoidismo (VILAR *et al.*, 2001).

O estudo abordará os aspectos epidemiológicos, clínicos e laboratoriais de pacientes portadores de hipertireoidismo atendidos no ambulatório HUIBB, no período de julho de 1993 a janeiro de 2005, descrevendo dados atuais da doença na região e enfatizando aos profissionais de saúde a sua grande relevância na prática clínica, em vista de sua alta morbidade.

2 JUSTIFICATIVA

As doenças da glândula tireóide são freqüentes na endocrinologia e o hipertireoidismo é uma das enfermidades mais freqüentes dessa glândula (BECKER *et al.*, 1990). Vem acometendo a população, principalmente de mulheres. Ao longo do século passado e início desse século, na Inglaterra, por exemplo, a prevalência na população geral foi de 2% em mulheres (ANDRADE *et al.*, 2001). Estudos demonstraram que o risco para mulheres apresentarem hipertireoidismo em suas vidas é de 5% (MONGENSEN e GREEN, 1980 apud ANDRADE *et al.*, 2001).

Há poucos estudos no Pará, abordando os aspectos epidemiológicos, clínicos e laboratoriais do hipertireoidismo. O estudo evidenciará a sociedade médica a importância da doença como diagnóstico diferencial, em vista de sua alta prevalência mundial, possibilitando o diagnóstico precoce e evitando o aparecimento de complicações, que podem levar ao óbito do paciente ou, deixar seqüelas, quando o acometimento é na infância, bem como, em gestantes, podendo levar a mal-formações congênitas e sérios problemas ao recém-nascido (AFRADIQUE *et al.*, 2002).

A descrição do tratamento instituído, de suas complicações e de sua eficiência possibilita aos médicos a análise do melhor tratamento a ser utilizado, assim como, demonstra às autoridades a terapia mais adequada, visando restaurar o eutireoidismo do modo mais seguro e menos oneroso.

3 OBJETIVOS

Objetivo Geral:

a- Conhecer o perfil epidemiológico, clínico e laboratorial de pacientes com hipertireoidismo atendidos no ambulatório do HUIBB.

Objetivos Específicos:

a- Avaliar as principais etiologias;

b- Descrever os sinais e sintomas mais freqüentes;

c- Descrever as complicações e doenças associadas ao hipertireoidismo;

d- Conhecer as modalidades terapêuticas mais utilizadas;

e- Avaliar as complicações pós-tratamento, comparando com as relatadas na literatura.

4 REVISÃO DA LITERATURA

O hipertireoidismo é uma afecção sistêmica representada pela hiperatividade da glândula tireóide, que se traduz no aumento da produção e liberação dos hormônios tireoideanos (T_3 e T_4), resultando na síndrome clínica tireotóxicose. Esta é caracterizada pela hiperfunção de múltiplos sistemas, como por exemplo, cardiovascular, neuromuscular, ósseo e gastrointestinal (BANDEIRA *et al.*, 2003; VAISMAN, 1998).

Estudos demonstram que pacientes portadores de hipertireoidismo possuem maior risco de mortalidade resultante de desordens cerebrovasculares, cardiovasculares e fraturas do colo do fêmur (ANDRADE *et al.*, 2004).

Observam-se casos de tireotóxicose não resultantes da hiperfunção da tireóide. As tireoidites, o aumento da ingestão dos hormônios tireoideanos e o carcinoma da tireóide são exemplos de tireotóxicose não relacionados ao hipertireoidismo. A doença de Graves, doença de Plummer e bócio multinodular tóxico são as causas mais freqüentes. As formas mais raras são tumor hipofisário secretor de TSH e síndrome de McCune Albright (BANDEIRA *et al.*, 2003; GREENSPAN e STREWLER, 2000).

4.1 Aspectos Epidemiológicos

O hipertireoidismo é uma condição patológica muito freqüente na prática ambulatorial (VAISMAN, 1998). É mais comum nas mulheres do que nos homens, aproximadamente na proporção 7-10:1. Incide em todas as idades, porém 20-40 anos é o intervalo mais freqüente e abaixo de cinco anos é raro. É mais prevalente na raça branca e asiática e pouco acomete os negros (BANDEIRA *et al.*, 2003; VILAR *et al.*, 2001).

Estudos na Inglaterra demonstraram uma prevalência de 2% em mulheres e 0,2% em homens. Nos Estados Unidos, o hipertireoidismo acomete 0,4% da população em geral. Outros estudos relatam que o risco de homens e mulheres manifestarem a doença em alguma fase da vida é de 1% e 5%, respectivamente (ANDRADE *et al.*, 2001).

A forma mais comum de hipertireoidismo é a doença de Graves. Andrade *et al* (2001) afirmam “a doença de Graves constitui a forma mais comum de hipertireoidismo (60-80%)”. Vilar *et al* (2001) enfatiza “a doença de Graves representa a etiologia mais comum (80% dos casos)”.

4.2 Etiologia

As causas mais comuns são bócio difuso tóxico (Doença de Graves), bócio uninodular tóxico (doença de Plummer) e bócio tóxico multinodular (DRAZEN *et al.*, 2001; VILAR *et al.*, 2001). As causas raras são resistência hipofisária aos hormônios T₃ e T₄, adenoma da hipófise secretor de TSH, síndrome de McCune Albright e doença trofoblástica (BANDEIRA *et al.*, 2003; GREENSPAN e STREWLER, 2000).

Gittoes e Frankly (1998) afirmam que as formas comuns de hipertireoidismo são o bócio difuso tóxico (doença de Graves), bócio multinodular tóxico, adenoma tóxico e, as formas incomuns são tireotoxicose por tumor de hipófise secretor de TSH e resistência ao hormônio tireoideano.

4.3 Doença de Graves

É uma forma de hipertireoidismo auto-imune, caracterizada por tais manifestações clínicas: tireotoxicose e bócio difuso associada ou não a oftalmopatia infiltrativa (também chamada de oftalmopatia de Graves) e, mais raramente a dermatopatia infiltrativa, representada pelo mixedema pré-tibial (BANDEIRA *et al.*, 2003). Pode haver predisposição familiar, pois 15% dos pacientes com esta forma de hipertireoidismo apresentam familiares com o mesmo distúrbio (GREENSPAN e STREWLER, 2000; VILAR *et al.*, 2001).

A doença de Graves evolui com remissão espontânea em cerca de 10 a 20% dos pacientes e em, aproximadamente, metade dos casos não tratados em 25 anos, manifestam clínica de hipotireoidismo devido à destruição da glândula, desencadeada pela auto-imunidade (GREENSPAN e STREWLER, 2000; VILAR *et al.*, 2001).

Pode está associada a outras doenças auto-imunes como *diabetes mellitus* tipo 1, doença de Addison, anemia perniciosa, *miastenia gravis*, lupus eritematoso sistêmico, vitiligo, doença de Sjögren e artrite reumatóide (BANDEIRA *et al.*, 2003; VILAR *et al.*, 2001).

4.3.1 Etiopatogenia

É uma doença auto-imune, desencadeada provavelmente por fatores genéticos, ambientais e endógenos, cujos mecanismos envolvidos são desconhecidos. Acredita-se que os fatores genéticos são pouco determinantes, uma vez que gêmeos monozigóticos apresentam taxa de concordância apenas de 20% e ainda não foi identificado nenhum gene causador da doença de Graves. Há somente uma associação com certos alelos HLA, variável entre as diversas raças (ANDRADE *et al.*, 2001; BANDEIRA *et al.*, 2003).

O sexo feminino é um importante fator para a doença devido à modulação do estrógeno no processo auto-imune (BANDEIRA *et al.*, 2003). Outros fatores predisponentes são gravidez, ingestão excessiva de iodo (principalmente em áreas deficientes), estresse através de vias neuroendócrinas e terapia com lítio, pelo risco de alteração das respostas imunes (ANDRADE *et al.*, 2001; VILAR *et al.*, 2001).

Alguns autores acreditam que as infecções virais e bacterianas podem desencadear a doença, conforme relatos, por exemplo, de epidemias da doença de Graves após infecção por *Yersinia enterocolitica*, a qual possui reação cruzada com antígenos tireoideanos. O tabagismo, apesar de ser um forte fator para o desenvolvimento da oftalmopatia de Graves, possui pouca associação com o hipertireoidismo auto-imune (VILAR *et al.*, 2001).

A auto-imunidade é explicada pela ativação dos linfócitos T que irão estimular os linfócitos B a produzir anticorpos contra os receptores de TSH (antígenos), chamados de anticorpos anti-receptor de TSH (*Thyrotropin Receptor Antibody* - TRAb). Sua função é mimetizar a ação do TSH nas células foliculares da tireóide, desencadeando aumento da produção e secreção dos hormônios tireoideanos (T₃ e T₄) o que resulta em tireotoxicose. Esses anticorpos também levam a hipertrofia e hiperplasia difusa dos folículos tireoidianos da

glândula, caracterizando o bócio difuso (Figura 1) (GREENSPAN e STREWLER, 2000; JORGE *et al*, 2005; MONTE *et al*, 2004; SANDRINI *et al*, 2001).

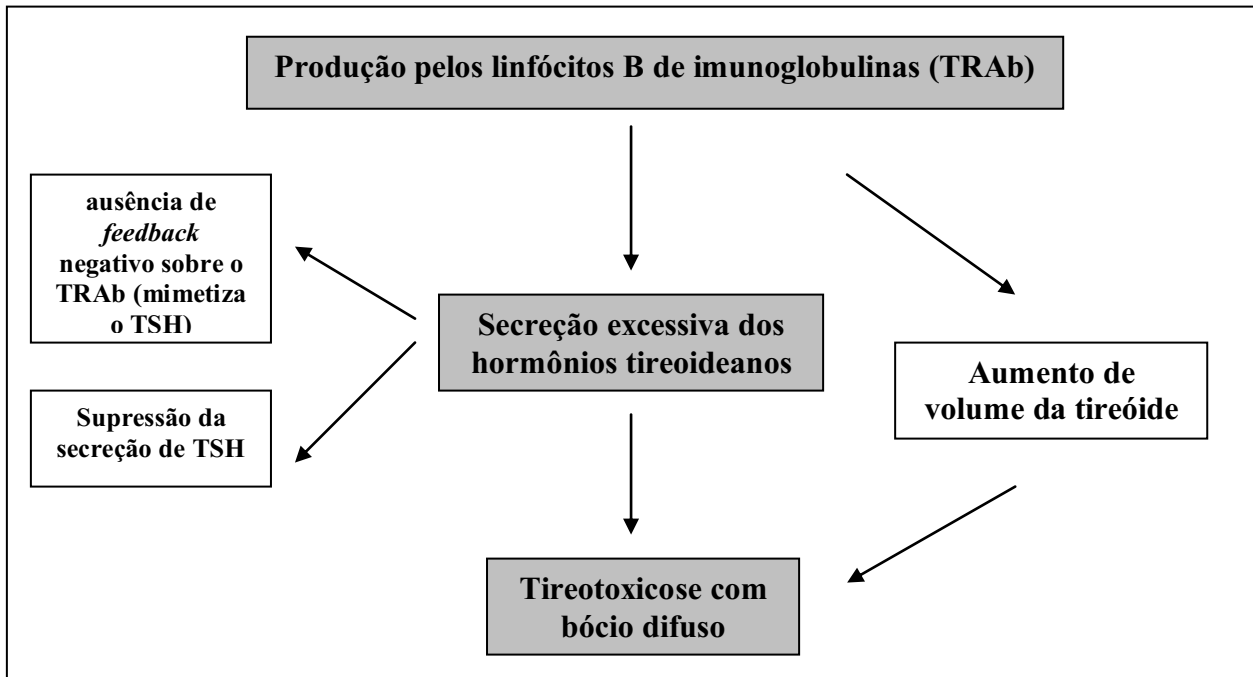


Figura 1. Patogênese do hipertireoidismo na doença de Graves (Adaptado de Vilar *et al*, 2001).

A seqüência detalhada dos eventos que levam a produção de anticorpos ainda não foi totalmente estudada, porém foi identificado um defeito no linfócito T supressor, o qual permite ativação permanente do linfócito T *helper*. Este, por sua vez, ativa os linfócitos B a secretarem anticorpos TRAb (GREENSPAN e STREWLER, 2000; VILAR *et al.*, 2001).

4.3.2 Manifestações Clínicas

São decorrentes do hipermetabolismo causado pelo excesso dos hormônios tireoideanos. Há um aumento dos receptores teciduais às catecolaminas, tornando o organismo hiperfuncionante. As manifestações ocorrem em múltiplos órgãos e podem variar de acordo com a idade do paciente e com o grau da tireotoxicose (BANDEIRA *et al.*, 2003; DRAZEN *et al.*, 2001; GREENSPAN e STREWLER, 2000). Ressalta-se que o quadro clínico, geralmente, reverte-se após a normalização da dosagem dos hormônios.

a) sistema neuromuscular: nervosismo, ansiedade, labilidade emocional, hipercinesia, tremor nas mãos, na língua ou nas pálpebras, fraqueza muscular e atrofia muscular (VAISMAN, 1998). Raramente, o hipertireoidismo pode levar a um quadro de ataque súbito de paralisia flácida e hipocalemia denominado paralisia periódica tireotóxica, de etiologia indefinida, com maior incidência em homens jovens orientais (BANDEIRA *et al.*, 2003; GREENSPAN e STREWLER, 2000; VILAR *et al.*, 2001).

José Vale *et al* (2005) relataram um caso de doença de Graves em um homem branco associado à paralisia periódica hipocalêmica. Grzesiuk *et al* (2002) relataram outro caso que teve como sintoma inicial de hipertireoidismo por Graves, a paralisia periódica hipocalêmica. Ambos admitem, como fisiopatologia, a hiperatividade da bomba Na⁺/K⁺ ATPase induzida pelo hipertireoidismo. Essa alteração resulta no aumento do potássio intra-celular e, conseqüentemente, na hipocalemia.

b) sistema cardiovascular: estão as manifestações mais precoces e graves da doença. É mais evidente nos idosos. Pode ocorrer taquicardia, palpitações, dor precordial, aumento da pressão arterial sistólica, aumento do débito cardíaco, cardiomegalia, arritmias, fibrilação atrial e insuficiência cardíaca congestiva (BANDEIRA *et al.*, 2003; VAISMAN, 1998).

Há relatos de associação da Doença de Graves com hipertensão arterial pulmonar em pacientes com sobrecarga cardíaca direita. Afastadas outras causas, admite-se como mecanismo patogênico, o fenômeno auto-imune aliado à lesão endotelial e o aumento do metabolismo de substâncias vasodilatadoras pulmonares, pela ação direta dos hormônios tireoideanos (BARBOSA *et al.*, 2002; BÚRICO *et al.*, 2002).

c) sistema gastrointestinal: hipermotilidade gastrointestinal, hiperdefecação e diarreia, diminuição da absorção de gorduras causando esteatorréia, vômitos, polifagia e perda ponderal (DRAZEN *et al.*, 2001; GREENSPAN e STREWLER, 2000). Raramente, ocorre ganho de peso, polidipsia, anorexia e constipação intestinal (BANDEIRA *et al.*, 2003).

d) sistema esquelético: diminuição da massa óssea com osteopenia e osteoporose, causando maior risco de fraturas. Ocorre também hipercalcemia e aumento da fosfatase alcalina

(ANDRADE *et al.*, 2001; BANDEIRA *et al.*, 2003; VAISMAN, 1998). Caso raro de inflamação subperiosteal das falanges (osteopatia tireóidea) pode estar presente (GREENSPAN e STREWLER, 2000).

e) olhos: a oftalmopatia é clinicamente evidente em 50% dos casos. As manifestações mais comuns são olhar fixo, retardo (*lid lag*) e retração palpebral, irritação e dor ocular, sensação de areia nos olhos, lacrimejamento, edema da conjuntiva e hiperemia conjuntival, edema e inflamação periorbitária. A proptose (exoftalmia) bilateral (mais freqüente) ou unilateral pode ocorrer em um terço dos pacientes. Diplopia ocorre em cinco a 10% dos casos (BANDEIRA *et al.*, 2003; GREENSPAN e STREWLER, 2000).

A exoftalmia compromete o fechamento da pálpebra durante o sono podendo causar ceratite (inflamação da córnea). Oftalmoplegia e ptose palpebral podem ser encontradas raramente. Casos graves podem levar ao comprometimento da visão lateral e superior, distúrbios da visão a cores e envolvimento do nervo óptico causando a perda da visão (KAHALY, 2001). A Associação Americana da Tireóide criou uma classificação para as manifestações oftalmológicas da doença de Graves (Quadro 1).

Quadro 1. Classificação das alterações oculares na doença de Graves criado pela Associação Americana de Tireóide (Adaptado de Vilar *at al.*, 2001).

Classe 0	Ausência dos sinais e sintomas
Classe I	Sem sintomas, somente sinais (retração da pálpebra superior, olhar fixo e <i>lid lag</i>)
Classe II	Envolvimento de tecidos moles (edema periorbital, congestão e edema da conjuntiva)
Classe III	Exoftalmia
Classe IV	Envolvimento da musculatura extra-ocular
Classe V	Envolvimento da córnea
Classe VI	Envolvimento do nervo óptico (perda da visão)

f) pele e anexos: pele quente, lisa e úmida, hiperhidrose, cabelos finos, áreas de alopecia e onicólise (unhas de Plummer) (BECKER *et al.*, 1990; DRAZEN *et al.*, 2001). Também pode

estar presente hiperpigmentação, prurido e urticária (raros). O mixedema pré-tibial é caracterizado pelo espessamento da pele (semelhante à casca de laranja), particularmente na região inferior da tibia, devido ao acúmulo de glicosaminoglicano. Menos freqüentemente, ocorre em pés, ombros, face e área pré-radial. (LOPES, 2003; GREENSPAN e STREWLER, 2000; VILAR *et al.*, 2001).

g) sistema reprodutor: ciclos menstruais longos, diminuição do fluxo menstrual e/ou ciclos anovulatórios. Pode haver ainda, infertilidade e ginecomastia, pelo aumento da transformação de andrógenos em estrógenos (VILAR *et al.*, 2001).

h) sistema hematopoiético: anemia, geralmente normocítica e normocrômica, leucopenia associada ou não a anemia perniciosa, hiperplasia dos linfonodos, baço e timo (BANDEIRA *et al.*, 2003) e linfocitose (GREENSPAN e STREWLER, 2000).

Silva *et al.* (2002) relataram um caso de pancitopenia (anemia normocítica, trombocitopenia e leucopenia) em um paciente portador de doença de Graves não tratado, que obteve melhora do quadro hematológico com a normalização dos níveis hormonais, concluindo dessa forma, a estreita relação desta doença com distúrbios hematológicos.

i) metabolismo energético: no fígado, ocorre aumento da gliconeogênese e da glicogenólise. Há maior tendência ao *diabetes mellitus* e intolerância à glicose. Piora do controle glicêmico nos diabéticos. Ocorre maior degradação de colesterol e triglicerídios e aumento de ácidos graxos livres (BANDEIRA *et al.*, 2003).

j) tireóide: bócio difuso de volume variável encontrado em aproximadamente 97% dos casos, no entanto, a tireóide pode estar normal. Em alguns casos há frêmito e sopro tireóideo, devido ao notável aumento do suprimento sanguíneo (DRAZEN *et al.*, 2001; GREENSPAN e STREWLER, 2000; VILAR *et al.*, 2001).

Observa-se que as manifestações clínicas do bócio multinodular tóxico e do adenoma tóxico são semelhantes aos achados na Doença de Graves, com exceção ao quadro clínico decorrente da auto-imunidade, como a exoftalmia e o mixedema.

4.3.3 Diagnóstico

4.3.3.1 Bócio Difuso Tóxico

Baseia-se, principalmente, em dados da história clínica e achados do exame físico. A confirmação diagnóstica fundamenta-se na quantificação dos hormônios tireoideanos/hipofisário. Outros exames como dosagem dos anticorpos tireoideanos, captação de iodo e métodos de imagem podem complementar o diagnóstico e fazer o diferencial entre outras etiologias do hipertireoidismo (LOPES, 2003; SANDRINI *et al.*, 2001).

Os hormônios tireoideanos T₃ e T₄ total e T₄ livre estão elevados e o hormônio hipofisário TSH está suprimido. Preferencialmente, dosa-se apenas T₄ livre e TSH. Em cerca de 5% dos casos, o TSH está suprimido e o T₄ livre está normal. Nesta situação, deve-se dosar o T₃ e se estiver aumentado, caracteriza a tireotoxicose por T₃, mais comum na fase inicial da doença ou nas recidivas. Caso o T₃ estiver normal, caracteriza o hipertireoidismo subclínico (LOPES, 2003; VILAR *et al.*, 2001).

Considera-se o TSH o teste diagnóstico mais sensível, no entanto, o T₄ livre é a medida mais confiável para avaliar o paciente nos três primeiros meses de tratamento, pois nesse período o hormônio hipofisário está se adaptando ao novo status tireoideano (CARVALHO e GRAF, 2002). Em um estudo com 4663 pacientes foi realizado testes da função tireoideana e concluiu que a dosagem sérica de TSH possui maior sensibilidade para detecção de disfunções da tireóide (ABDALLA *et al.*, 2002).

A captação de iodo radioativo (I¹³¹) pela tireóide é solicitada para confirmação da tireotoxicose por hipertireoidismo, ou seja, quando se deseja fazer o diagnóstico diferencial com outros casos de tireotoxicose não associada a hiperfunção da tireóide (VILAR *et al.*, 2001). Na doença de Graves, a captação do iodo radioativo nas 24 horas está aumentada (LOPES, 2003).

A dosagem dos anticorpos anti-receptor do TSH (TRAb), apesar de ser específico para a doença de Graves, não é útil para a confirmação do diagnóstico na maioria dos casos devido à clínica exuberante e à dosagem hormonal. A avaliação do TRAb está indicada em certas situações como (MACIEL, 2000; NETO, 2003):

- a) avaliação de pacientes suspeitos de oftalmopatia de graves em eutireoidismo;
- b) avaliação da oftalmopatia unilateral;
- c) diagnóstico de hipertireoidismo subclínico em pacientes com poucos sintomas de tireotoxicose;
- d) avaliação de grávidas com doença de Graves devido ao risco de tireotoxicose neonatal pela passagem transplacentária do TRAb;
- e) grávidas com história de doença de Graves e, no momento atual, estão em eutireoidismo também precisam ser investigadas quanto a presença do TRAb;
- f) suspeita de doença de Graves em comparação com outras causas de hipertireoidismo.

Acreditava-se que o TRAb pudesse ter índice de valor preditivo para remissão dos pacientes tratados com drogas antireoideanas. No entanto, um estudo mostrou que 20% dos pacientes chegam ao eutireoidismo mesmo com TRAb positivo e 10 a 20% dos casos com TRAb negativo recidivam. Portanto, apesar do TRAb ser um bom marcador para doença de Graves, é útil apenas para um pequeno número de casos (MACIEL, 2000).

A ultra-sonografia da tireóide identifica a heterogenicidade e a hipoecogenicidade típicos da hiperfunção da glândula. Na doença de Graves ocorre aumento difuso da ecogenicidade e pode servir como diagnóstico diferencial das outras formas de hipertireoidismo, como por exemplo, doença de Plummer e bócio multinodular tóxico (VAISMAN, 1998). A cintilografia tireoideana com I^{131} ou tecnécio é útil para avaliar o tamanho da glândula e a presença de nódulos “quentes” ou “frios”. Em Graves, há hipercaptação difusa (BANDEIRA *et al.*, 2003; GREENSPAN e STREWLER, 2000; NETO, 2003; VILAR *et al.*, 2001).

4.3.3.2 Oftalmopatia de Graves

O exoftalmômetro de Hertel é um aparelho de medida utilizado para confirmar a presença de exoftalmia e estabelecer sua magnitude. Considera-se alterado uma medida maior que 20 mm na raça branca, maior que 18 mm entre os orientais e acima de 22 mm nos negros. Nas medidas limítrofes, deve-se considerar uma margem de 2 mm (GREENSPAN e STREWLER, 2000; KAHALY, 2001).

A tomografia computadorizada e a ressonância nuclear magnética da órbita podem ser úteis para avaliar a oftalmopatia de Graves e afastar outras doenças orbitárias como tumor retrorbitário, malformações arteriovenosas e outras causas não-endócrinas de exoftalmopatias (LOPES, 2003; VAISMAN, 1998). Tais métodos de imagem também podem demonstrar o espessamento dos músculos extra-oculares posteriores e a compressão do nervo óptico no cone posterior da órbita (KAHALY, 2001).

4.3.4 Diagnóstico Diferencial

Certos sintomas ou sinais clínicos de hipertireoidismo podem simular outras condições fisiológicas ou patológicas, como por exemplo: o nervosismo e a sensação de calor podem ser confundidos com o início da menopausa. A polifagia sem ganho ponderal também ocorre no *diabetes mellitus*, feocromocitoma e doença mieloproliferativa (VAISMAN, 1998).

Pacientes usuários de amiodarona podem manifestar, como reação adversa, tireotoxicose devido apresentar em sua composição 75 mg de iodo em um comprimido de 200 mg. É mais prevalente em áreas deficientes de iodo, afeta aproximadamente 3% dos indivíduos tratados e pode surgir quatro meses até três anos após o início da terapia ou após a interrupção (VILAR *et al.*, 2001).

A tireoidite de Hashimoto, além de fazer parte das doenças auto-imunes da tireóide, possui em suas manifestações clínicas, sinais de tireotoxicose, assemelhando-se com a doença de Graves (DRAZEN *et al.*, 2001; JORGE *et al.*, 2005). Nos casos de tireotoxicose associada à baixa captação de iodo, deve-se considerar as tireoidites aguda e subaguda, tireotoxicose factícia definida como um distúrbio psiconeurótico no qual o paciente ingere hormônio tireoideano para perder peso. Considera-se também metástases funcionantes de carcinoma folicular e o *struma ovarii* (teratomas ovarianos possuem tecido tireoideano funcionante) (LOPES, 2003; VILAR *et al.*, 2001).

Outros diagnósticos diferenciais são adenoma de hipófise secretor de TSH, resistência da hipófise aos hormônios tireoideanos, coriocarcinoma e mola hidatiforme, hipertireoidismo induzido por iodo e a síndrome de McCune Albright, caracterizada por displasia fibrosa,

manchas hiperocrômicas na pele e anormalidades endócrinas como o hipertireoidismo, puberdade precoce e síndrome de Cushing (LOPES, 2003).

A presença de bócio e da tireotoxicose podem simular outras formas de hipertireoidismo mais freqüentes como o bócio multinodular tóxico e a doença de Plummer (bócio nodular tóxico) (BANDEIRA *et al.*, 2003; VILAR *et al.*, 2001).

4.3.5 Tratamento

A doença de Graves, por apresentar etiologia auto-imune, é incurável. Pode desenvolver remissões assim como recidivas. O manejo ideal seria a correção das desordens auto-ímmunes com objetivo de recuperar a função tireoideana normal, porém os mecanismos imunológicos envolvidos ainda não estão bem esclarecidos e o tratamento disponível consiste apenas na redução da capacidade da glândula em responder à estimulação dos anticorpos TRAb (LOPES, 2003; VILAR *et al.*, 2001).

As opções para a terapia do hipertireoidismo não modificaram nos últimos 50 anos. Pode ser farmacoterapia antitireoideana, iodo radioativo ou cirurgia (BECKER *et al.*, 1990; CARVALHO e GRAF, 2002). A escolha do tratamento depende de diversos fatores como: idade do paciente, tamanho da tireóide, gravidade do hipertireoidismo, presença de doenças associadas, situações especiais como acometimento em grávidas e crianças, recursos disponíveis, prática médica local e preferência do paciente (ANDRADE *et al.*, 2001; LOPES, 2003).

4.3.5.1 Tratamento Medicamentoso

As DATs utilizadas no Brasil pertencem ao grupo das tionamidas: propiltiouracil (PTU) e metimazol (MTZ). A terapia adjuvante é representada, principalmente, pelos antagonistas beta-adrenérgicos (propranolol, atenolol, nadolol e metoprolol) e antagonistas dos canais de cálcio (diltiazem e verapamil). Glicocorticóides, iodeto de potássio, lítio, ácido iopanóico, colestiramina e barbitúricos também podem ser administrados (LOPES, 2003; VILAR *et al.*, 2001).

4.3.5.1.1 Drogas Antitireoideanas (DATs)

O mecanismo de ação das tionamidas consiste na inibição da síntese dos hormônios tireoideanos pelas células foliculares da glândula através da inibição da peroxidase tireoideana. Essa enzima catalisa a reação de organificação do iodeto e a reação de acoplamento das iodotirosinas. Apesar de controverso, acredita-se que as tionamidas também apresentem ação imunossupressora evidenciada pela diminuição do TRAb depois de iniciado o tratamento. Particularmente, o PTU apresenta um mecanismo de ação adicional que consiste na inibição da conversão periférica de T_4 em T_3 (ANDRADE *et al.*, 2001; VILAR *et al.*, 2001).

As DATs estão indicadas, como terapia primária, no tratamento do hipertireoidismo. Podem ser usadas para controle do hipertireoidismo, anterior ao tratamento ablativo por meio de cirurgia ou iodo radioativo (LOPES, 2003; GREENSPAN e STREWLER, 2000). As tionamidas apresentam a vantagem de não danificar a tireóide, a paratireóide ou o nervo laringo-recorrente. As desvantagens baseiam-se no alto índice de recidivas, longo período de tratamento e presença de efeitos colaterais, alguns potencialmente fatais (ANDRADE *et al.*, 2001; CARVALHO e GRAF, 2002).

O MTZ possui meia-vida plasmática maior que a do PTU (três a quatro horas e uma hora, respectivamente), assim como a meia-vida tireoideana (24 horas e 12 horas, respectivamente). Ambos apresentam metabolização intra-tireoideana e hepática e a excreção é renal. Possuem baixa solubilidade no pH fisiológico por isso não estão disponíveis na forma parenteral, somente por via oral (LOPES, 2003).

Inicialmente, administra-se PTU 100 mg a cada 8 horas e o MTZ, 20 a 30 mg em dose única diária (BANDEIRA *et al.*, 2003). Dependendo da gravidade do caso, o PTU pode chegar a 800 mg/dia e o MTZ, 60 mg/dia (VAISMAN, 1998). Quanto a duração do tratamento, pode ser de seis meses até 20 anos devido as DATs levar a regressão prolongada do volume do bócio (GREENSPAN e STREWLER, 2000). Após o início do tratamento, deve-se fazer o monitoramento hormonal a cada quatro ou seis semanas e, atingido o eutireoidismo, deve-se reduzir a dose pela metade para evitar o hipotireoidismo. A dose de manutenção é cinco a 15 mg/dia de MTZ e 50 a 150 mg/dia de PTU (CARVALHO e GRAF, 2002; VILAR *et al.*, 2001).

Após a suspensão da droga, a função tireoideana deve ser avaliada a cada quatro a seis semanas nos primeiros seis meses. Posteriormente, a cada dois a três meses e, após esse período, a cada seis meses. É considerada remissão do hipertireoidismo se o paciente permanecer em eutireoidismo por um ano (apenas 50% dos casos). A maioria das recidivas depois da terapia com as tionamidas ocorre nos primeiros 12 meses (LOPES, 2003; CARVALHO e GRAF, 2002; VILAR *et al.*, 2001).

Em estudo de 434 pacientes com duração de 15 anos, observou-se que 40% dos casos recidivaram no primeiro ano. Depois de cinco anos, a taxa de recidiva subiu para 58% e, após 10 anos a taxa foi de 61% (HEDLEY *et al.*, 1989 apud VILAR *et al.*, 2001). Os principais fatores que influenciam na remissão ou recidiva da doença são: duração do tratamento, dose da tionamida, idade e sexo, tamanho do bócio e função tireoideana (VILAR *et al.*, 2001).

Outro método de tratamento medicamentoso é o regime de bloqueio e reposição, caracterizado pelo uso de MTZ até que o paciente evolua para o eutireoidismo. Quando os valores de T₄ retornarem aos níveis normais, adiciona-se levotiroxina 100 µg/dia. Esse esquema terapêutico (MTZ e levotiroxina) pode ser mantido por seis a 24 meses. Quando o volume da glândula voltar ao normal, interrompe-se o MTZ e a levotiroxina é mantida por mais um ano com sua dose devidamente ajustada (GREENSPAN e STREWLER, 2000; VILAR *et al.*, 2001).

As DATs podem causar efeitos colaterais em cerca de 5 a 6% dos casos e são mais comuns nos primeiros três a seis meses de tratamento. Em geral, são reações alérgicas e epigastralgia. As reações mais graves e até fatais ocorrem em menos de 1% (ANDRADE *et al.*, 2001; LOPES, 2003; VILAR *et al.*, 2001).

Em um estudo de coorte, realizado por Peixoto *et al.* (2005), foram analisados 127 pacientes portadores de doença de Graves, os quais foram submetidos ao tratamento clínico com DATs. Quanto aos efeitos colaterais, observou-se que a maioria foi de caráter leve e, os mais comuns foram intolerância gastrointestinal e exantema papular urticariforme.

As reações leves podem ser manifestações cutâneas como *rash*, prurido e urticária, granulocitopenia transitória, anemia, queda de cabelo, diminuição do paladar, anosmia,

intolerância gástrica, febre e artralgia. As reações graves são poliartrite severa, agranulocitose, anemia aplástica, trombocitopenia e síndrome lúpus-símile com vasculite. A hepatite tóxica e a hipoprotrombinemia são mais comuns com o uso do PTU, enquanto que a hepatite colestática e a hipoglicemia estão mais associadas ao uso do MTZ (ANDRADE *et al*, 2001; GREENSPAN e STREWLER, 2000; VILAR *et al*, 2001).

Nos efeitos colaterais leves, como as reações alérgicas cutâneas, as DATs devem ser associadas a um anti-histamínico. Nos casos de leucopenia transitória, o paciente deve ser acompanhado e, se os níveis de leucócitos caírem para abaixo de 3000/mm³, as tionamidas devem ser suspensas para evitar o risco de agranulocitose. O mesmo ocorre em pacientes que evoluem com febre e artralgia. A droga deve ser suspensa para prevenir problemas mais sérios. A perda do paladar e anosmia desaparecem após a retirada da droga (LOPES, 2003).

A agranulocitose é definida como contagem absoluta de granulócitos menor que 500/mm³. A frequência varia de 0,2% a 0,5% dos pacientes e pode levar ao óbito se as tionamidas não forem suspensas. Manifesta-se geralmente por dor em orofaringe, úlceras orais e febre, no entanto, infecções de pele, sepse ou qualquer outra infecção causada por bactérias piogênicas também podem ser formas de apresentação. O paciente deve ser hospitalizado para monitorização e terapia com antibiótico de amplo espectro. Deve-se instituir outro tratamento para o hipertireoidismo. (CARVALHO e GRAF, 2002; GREENSPAN e STREWLER, 2000).

A hepatite colestática cursa com hiperbilirrubinemia severa e ectasia dos ductos biliares. O MTZ deve ser suspenso e o processo de resolução pode demorar vários meses após a retirada da droga (LOPES, 2003).

A hepatite tóxica é caracterizada por mal-estar geral, anorexia, icterícia, colúria e hepatomegalia dolorosa. Bandeira *et al* (2003) relataram os critérios para diagnóstico de hepatite induzida pelo PTU: relação temporal com a DAT, evidências clínica e laboratorial de lesão hepatocelular, ausência de choque ou sepse e exclusão dos agentes virais, outras drogas ou toxinas causadoras de hepatite. Feito o diagnóstico, é obrigatória a suspensão do PTU, devido ao risco de insuficiência hepática aguda e óbito. Deve-se optar por outra forma de tratamento para doença de Graves (VILAR *et al*, 2001).

Souza *et al.* (2002) evidenciaram a alta pontencialidade hepatotóxica do PTU, relatando:

seis meses após o início do tratamento apresentou icterícia, astenia, náuseas, artralgia, hipocolia fecal, colúria, epistaxe e gengivorragia. PTU foi suspenso e iniciou-se propranolol para controle das manifestações clínicas do hipertireoidismo. Houve redução dos níveis de transaminases e da atividade de protombina.

Lopes (2003) afirma que o MTZ parece ser a melhor droga antitireoideana devido ser efetiva, ter toxicidade igual ao PTU com a vantagem ainda de ser dose-dependente, por ser administrada em dose única diária, não parece provocar radiorresistência ao tratamento posterior com iodo radioativo e possui custo menor que o PTU.

4.3.5.1.2 Terapia Adjuvante

É representada pelos bloqueadores beta-adrenérgicos e antagonistas dos canais de cálcio, os quais bloqueiam os efeitos dos hormônios tireoideanos no tecido periférico, diminuindo os sintomas do hipermetabolismo causado pelo sistema nervoso simpático (nervosismo, insônia, taquicardia, palpitações, tremor e sudorese). Os betabloqueadores causam uma discreta redução nos níveis de T₃ sérico ao inibir a conversão de T₄ em T₃ (LOPES, 2003; VILAR *et al.*, 2001).

Os betabloqueadores estão indicados para alívio dos sintomas durante a investigação diagnóstica, na fase inicial do tratamento com as DATs quando ainda não se atingiu o efeito esperado, durante o resultado da terapia ablativa com iodo radioativo e no pré-operatório dos pacientes para tireoidectomia. Eles são mais utilizados na prática clínica quando comparados aos antagonistas dos canais de cálcio cujo uso é restrito para tratar taquiarritmias severas e arritmias ou quando os bloqueadores beta-adrenérgicos estão contra-indicados (asma e bradiarritmias) (LOPES, 2003; VILAR *et al.*, 2001).

O propranolol, principal representante dos betabloqueadores, pode ser administrado na dose de 80 a 120 mg/dia, via oral, fracionado em duas a três tomadas diárias, devendo ser

suspensão gradativamente, conforme os níveis de tiroxina voltarem à normalidade. O diltiazem, representante dos antagonistas dos canais de cálcio, é administrado na dose de 240 a 360 mg/dia (GREENSPAN e STREWLER, 2000; VILAR *et al*, 2001).

4.3.5.1.3 Outras Drogas Antitireoideanas

Outras drogas antitireoideanas podem ser usadas para o controle do hipertireoidismo em situações especiais como: resposta insatisfatória as DATs e aos antagonistas beta-adrenérgicos, quando os mesmos estão contra-indicados, no pré-operatório para cirurgia e nos casos mais graves (VILAR *et al*, 2001).

O iodeto de potássio e o lítio diminuem o transporte de iodo, a organificação do iodo e a secreção dos hormônios tireoideanos. O iodeto de potássio está indicado na crise tireotóxica após tratamento com PTU e no preparo para a tireoidectomia. Pode ser utilizado o lugol cinco a 10 gotas, por via oral, sete a 14 dias, associado as DATs para diminuir a vascularização da glândula e torná-la menos friável. O lítio está indicado para terapia em curto prazo, por exemplo, em pacientes hospitalizados. Porém, sua utilização é limitada devido causar confusão, letargia, convulsões, coma, arritmias ventriculares e bloqueio atrioventricular. Administra-se 300 mg por via oral, três vezes ao dia (LOPES; VILAR *et al*, 2001).

O ácido iopanóico e os glicocorticóides inibem a liberação dos hormônios tireoideanos, assim como, a conversão de T₄ em T₃. Estão indicados no tratamento da crise tireotóxica e no preparo rápido para a cirurgia. O ácido iopanóico é utilizado na dose de 1g/dia e, por ser rico em iodo, prejudica a terapia subsequente com iodo radioativo (LOPES, 2003; GREENSPAN e STREWLER, 2000).

A colestiramina liga-se ao T₄ no intestino, reduzindo seus níveis séricos, quando utilizada na dose de 4g, três vezes ao dia. Os barbitúricos aceleram o metabolismo do T₄, e o fenobarbital, além de diminuir os níveis de T₄, apresenta efeito sedativo no paciente (GREENSPAN e STREWLER, 2000; VILAR *et al*, 2001).

4.3.5.2 Tratamento com Iodo Radioativo

O iodo radioativo é empregado no tratamento do hipertireoidismo há 60 anos, sendo considerado de baixo custo, fácil administração (via oral em solução ou cápsulas), efeito rápido e seguro. Pode ser utilizado como terapia de primeira linha ou depois de tratamento prévio com DATs (ANDRADE *et al*, 2001; LIMA *et al*, 2003; VILAR *et al*, 2001).

Um estudo comparativo entre o custo de tratamento com as DATs, a radioterapia e a cirurgia demonstrou que o iodo radioativo possui menor custo, melhores índices custo/eficácia e custo/efetividade, tanto em pacientes de instituições particulares quanto os de serviço público, apresentando ainda como vantagem adicional a redução do volume glandular e dose dependente (WARD *et al*, 1986 apud ANDRADE *et al*, 2001).

O ^{131}I , especificamente a radiação beta, danifica a tireóide por tais mecanismos: tireoidite aguda e atrofia crônica gradual. Inicialmente, há necrose celular e, conseqüentemente, resposta inflamatória, com infiltrado de granulócitos e células mononucleares. A lesão dos folículos tireoideanos libera grande quantidade de hormônio tireoideano para a circulação sangüínea levando a exarcebação transitória da tireotoxicose. Progressivamente, ocorre atrofia da tireóide, fibrose intersticial e perda da função tireoideana (ANDRADE *et al.*, 2001; LOPES, 2003; GREENSPAN e STREWLER, 2000).

Está indicado, principalmente, em hipertireoidismo moderado a grave, pacientes idosos, naqueles que recidivaram após a remissão com as tionamidas, na presença de graves efeitos colaterais pelas DATs e na recidiva após tratamento cirúrgico. Nos Estados Unidos, o iodo radioativo já é utilizado como tratamento de primeira linha em pacientes com mais de 21 anos de idade. É contra-indicação absoluta em pacientes grávidas e lactantes. Contra-indicação relativa são níveis baixos da captação de ^{131}I , presença de nódulo tireoideano maligno ou suspeito de malignidade (CARVALHO e GRAF, 2002; DRAZEN *et al.*, 2001; GREENSPAN e STREWLER, 2000).

A dose a ser utilizada é motivo de controvérsia. Alguns autores optam pela dose em função do volume da glândula: 5 mCi para glândulas pequenas, 15 mCi para glândulas médias e 20 mCi para glândulas grandes. Outros preferem o esquema de dose calculada que utiliza a captação da tireóide em 24 horas e o volume da glândula. O objetivo é administrar o ^{131}I numa

quantidade ideal para levar ao eutireoidismo e evitar a deficiência da glândula. No entanto, estudos têm demonstrado que a prevalência final de hipotireoidismo independe da dose de tratamento utilizada, por isso alguns endocrinologistas estão usando doses fixas e maiores de iodo (12 a 15 mCi) para reduzir a necessidade de segunda dose, induzir o hipotireoidismo precoce enquanto o paciente ainda estiver sob controle médico e para diminuir o custo, pois deve-se realizar a ultra-sonografia ou cintilografia para calcular a dose de iodo (LIMA *et al*, 2003; VILAR *et al*, 2001).

O paciente deve ser acompanhado pela clínica e laboratório a cada seis semanas. Cerca de 50 a 75% evoluem para o eutireoidismo e com diminuição do bócio após seis a 12 semanas da realização do iodo radioativo. A maioria necessita apenas de uma única dose de iodo, porém 10 a 20% não conseguem reverter o quadro de tireotoxicose e realizam a segunda dose de iodo. O intervalo mínimo para administração entre as doses é de seis a 12 meses (LOPES, 2003; CARVALHO e GRAF, 2002; GREENSPAN e STREWLER, 2000).

A falência da radioiodoterapia depende do bócio volumoso pré-tratamento, não redução do bócio após administração do ^{131}I , níveis basais de anticorpos elevados e associação com as DATs. Allahabadia *et al* (2000 apud ANDRADE *et al.*, 2001) identificaram em um estudo que o sexo masculino, níveis séricos de T_4 livre elevados e administração de baixa dose de iodo são fatores prognósticos para a falência do tratamento.

Apesar de controverso, alguns endocrinologistas utilizam as DATs pré-iodo radioativo para diminuir a quantidade de hormônio contido na tireóide e a liberação dos mesmos na circulação, evitando o quadro de exarcebação da tireotoxicose conhecido como “tempestade tireoideana”, após o uso de ^{131}I (ANDRADE *et al.*, 2001).

Greenspan e Strewler (2000) ainda acrescentam, afirmando:

pacientes com cardiopatia, tireotoxicose acentuada ou glândulas grandes (> 100g), é desejável atingir um estado eutireóideo, antes de iniciar o iodo radioativo. Estes pacientes são tratados com drogas antitireoideanas, até que fiquem eutireóideos; a medicação, a seguir, é interrompida por cinco a sete dias.

Imseis *et al* (1998 apud ANDRADE *et al.*, 2001) realizaram um estudo comparando o uso do PTU e do MTZ na eficácia do tratamento com iodo radioativo. Foi observado que a redução da eficácia do ^{131}I ocorre apenas nos pacientes que fizeram uso do PTU, devido, talvez, a permanência mais prolongada dessa droga na glândula quando comparada ao MTZ. Eles demonstraram a interferência do PTU com longo intervalo (mais de 55 dias) entre a retirada da droga e a administração do radioisótopo.

Em contrapartida, um estudo clínico randomizado avaliando dois grupos de pacientes com Graves, tratados previamente com MTZ ou tratados apenas com iodo radioativo, verificou que não houve diferença entre os grupos com relação às taxas de persistência de hipertireoidismo, eutireoidismo ou hipotireoidismo (ANDRADE *et al.*, 2001).

A terapia com ^{131}I possui como principal complicação a alta incidência de hipotireoidismo cuja frequência varia com a dose utilizada, no primeiro ano de tratamento e, posteriormente, depende de fatores imunológicos, da associação ou não com as DATs, do tamanho do bócio, da radiosensibilidade individual e da duração do seguimento terapêutico. Feito o diagnóstico de hipotireoidismo deve-se administrar o hormônio tireoideano (levotiroxina 0,05 a 0,2mg/dia) e fazer a monitorização hormonal periodicamente (ANDRADE *et al.*, 2001; GREENSPAN e STREWLER, 2000; VAISMAN, 1998).

A possibilidade de a radioiodoterapia desencadear ou interferir na oftalmopatia de Graves é considerado muito controversa. Alguns autores consideram que a administração do iodo pode agravar a doença ocular pela liberação dos antígenos tireoideanos na circulação após a lesão dos folículos glandulares, porém outros autores, através de estudos, observaram que o radioisótopo não influencia ou pode melhorar a oftalmopatia (ANDRADE *et al.*, 2001). Apesar dessa discussão, em pacientes com oftalmopatia pronunciada e doença ocular ativa que irão se submeter ao iodo radioativo devem fazer terapia profilática com glicocorticóides (LOPES, 2003; VILAR *et al*, 2001).

A Comissão Internacional de Proteção Radiológica estima que o risco de dano genético após a utilização do radioisótopo é, de aproximadamente 0,005%. O tratamento com iodo radioativo parece não interferir na fertilidade, assim como, não há evidências do risco de

carcinogênese. Franklyn *et al* (1994 apud ANDRADE *et al.*, 2001) realizaram um estudo com 7417 pacientes portadores de hipertireoidismo, tratados com ^{131}I e observaram uma redução na incidência e mortalidade por câncer em geral com pequeno aumento do risco de câncer de tireóide e intestino delgado, no entanto, concluíram que essa associação deve-se a tireotoxicose e não ao iodo radioativo devido não haver relação entre essas malignidades com a dose, tempo ou idade de tratamento.

4.3.5.3 Tratamento Cirúrgico

É considerado um tratamento de exceção e está indicado nos pacientes que não obtiveram o controle da doença com as DATs, nos pacientes que se recusam a fazer uso do ^{131}I , pacientes com bólios volumosos com ou sem efeitos obstrutivos, naqueles com suspeita de neoplasia tireoideana associada, aqueles que desejam fazer tratamento definitivo, em casos de hiperparatireoidismo primário associado e para crianças ou gestantes alérgicas às DATs, sendo que nas gestantes, a cirurgia deve ser feita depois do 1º trimestre (ANDRADE *et al.*, 2001; CARVALHO e GRAF, 2002; VAISMAN, 1998).

As complicações pós-cirurgias são o hipotireoidismo (mais freqüente), persistência ou recidiva do hipertireoidismo, hipoparatireoidismo, lesão do nervo laringo-recorrente, além dos riscos que o paciente apresenta em qualquer procedimento cirúrgico como infecções, sangramentos, lesão dos vasos cervicais, de traquéia e até o risco de morte (ANDRADE *et al.*, 2001; VAISMAN, 1998). O hipotireoidismo é tratado com dose substitutiva de levotiroxina. O hipoparatireoidismo é tratado com dose suplementar de cálcio (ANDRADE *et al.*, 2001; LOPES, 2003; VILAR *et al.*, 2001).

O preparo pré-operatório inclui tratamento com DATs durante seis a oito semanas para que o paciente se torne eutireóideo. Além disso, 10 dias antes, o paciente recebe solução saturada de iodeto de potássio (lugol), cinco gotas duas vezes ao dia, para diminuir a vascularização glandular e simplificar a cirurgia (GREENSPAN e STREWLER, 2000; VAISMAN, 1998). O procedimento cirúrgico é a tireoidectomia subtotal. Apesar de permanecer 2 a 3g de tecido tireóideo, freqüentemente, faz-se necessário a reposição hormonal com levotiroxina (GREENSPAN e STREWLER, 2000).

4.3.5.4 Tratamento da Oftalmopatia de Graves

Nos casos leves a moderados, a simples normalização dos níveis hormonais leva ao desaparecimento da oftalmopatia. Porém, adota-se algumas medidas de apoio como elevar a cabeceira da cama ao dormir, evitar o tabagismo, proteger a córnea com uso de óculos de sol, lágrima artificial e tampões oclusivos com pomada a noite. Nos casos moderados, a terapia com diurético para reduzir o volume do tecido retroorbitário pode ser utilizada (LOPES, 2003; KAHALY, 2001; VAISMAN, 1998).

Nos casos severos de doença ocular ativa, deve ser feita a terapia imunossupressora. As drogas mais eficazes são os corticosteróides cujo efeito é antiinflamatório e imunomodulador direto sobre o processo auto-imune orbital, além de inibir a síntese dos glicosaminoglicanos pelos fibroblastos. É feito 1mg/kg de peso corporal de prednisolona oral ou 60 a 80mg/dia de prednisona via oral com redução gradativa da dose. Há melhora, principalmente sobre os sintomas congestivos e sobre a acuidade visual nos casos de neuropatia óptica. Caso não ocorra remissão do quadro clínico ou haja sérios efeitos colaterais, é aconselhável realizar cirurgia de descompressão orbitária (GREENSPAN e STREWLER, 2000; KAHALY, 2001).

Outro método terapêutico para casos graves é a radioterapia, baseada na radiosensibilidade dos linfócitos que infiltram a órbita, na redução da proliferação e síntese de glicosaminoglicanos. A melhora ocorre no primeiro mês após o início da radioterapia sendo mais evidente sobre as alterações dos tecidos moles. Pode haver efeitos colaterais como catarata, retinopatia e carcinogênese secundária (KAHALY, 2001).

A terapia combinada (corticoterapia e radioterapia) é a mais eficaz. Os melhores benefícios ocorrem nas partes moles, musculatura extra-ocular e perda da visão, tendo melhora mínima sobre a proptose. Tratamentos ainda em estudo são a ciclosporina, análogos da somatostatina, imunoglobulinas endovenosas, plasmaférese, colchicina e antagonistas das citocinas (LOPES, 2003; KAHALY, 2001).

Nos casos graves de oftalmopatia de Graves inativa, na presença de neuropatia óptica, no fracasso do tratamento conservador ou na vigência de sérios efeitos colaterais deve ser feita a

cirurgia de descompressão orbitária. Para correção da diplopia, é indicada a cirurgia dos músculos extra-oculares e, a cirurgia das pálpebras para corrigir a retração palpebral (LOPES, 2003; KAHALY, 2001).

4.3.6 Situações Especiais

4.3.6.1 Hipertireoidismo na Criança e Adolescente

O hipertireoidismo é menos freqüente na infância e adolescência quando comparados aos adultos, acometendo um a cinco por cento do total de pacientes afetados. Raramente ocorre em crianças abaixo de cinco anos. A prevalência aumenta na puberdade e o pico máximo é entre 11 e 15 anos. A forma mais comum é a doença de Graves e as meninas são em média cinco vezes mais afetadas que os meninos (MONTE *et al*, 2004).

O acometimento da doença nesta fase, geralmente é de forma insidiosa e diagnóstico difícil. Leva a sérios problemas físicos e psíquicos, como alteração do crescimento, provavelmente pela maturação óssea acelerada (GREENSPAN e STREWLER, 2000), além disso, as alterações do comportamento são mais importantes, em relação à ocorrência na fase adulta, incluindo irritabilidade, nervosismo, intranqüilidade e diminuição do rendimento escolar. Em contrapartida, as alterações oculares possuem menor gravidade (MONTE *et al*, 2004; SANDRINI *et al.*, 2001).

O tratamento não difere da fase adulta, podendo escolher o tratamento medicamentoso com as DATs, a radioiodoterapia ou a tireoidectomia subtotal. Alguns autores aconselham a utilização da terapia mista, na qual o paciente faz uso das DATs antes do tratamento com ^{131}I , pois acreditam que a eficácia aumenta com esta associação. Observa-se, porém, que a terapia medicamentosa apresenta efeitos colaterais mais freqüentes na infância e adolescência, assim como, maior índice de hipotireoidismo pós-iodo quando comparados ao tratamento em adultos (CALEGARO *et al.*, 2002; MONTE *et al*, 2004).

4.3.6.2 Hipertireoidismo e Gravidez

O hipertireoidismo na gestação é infreqüente (uma a duas a cada 1000 gestações), apesar de ser o segundo distúrbio endócrino mais comum depois do diabetes melito. A causa mais freqüente é o hipertireoidismo transitório na primeira metade da gravidez induzido pela secreção inapropriada de hCG e, a segunda causa mais comum é a doença de Graves (CASTRO *et al*, 2003; VILAR *et al*, 2001). Também pode ocorrer hipertireoidismo secundário à secreção inapropriada de hCG em pacientes com coriocarcinoma metastático (MEISTER *et al*, 2005).

Os sintomas são semelhantes aos da população hipertireóideia geral, no entanto, o diagnóstico torna-se difícil, pois durante a gravidez normal surgem sintomas e sinais semelhantes ao hipertireoidismo como palpitação, ansiedade, fadiga, hiperhidrose, taquicardia e o emagrecimento com apetite preservado ou aumentado. Por isso, o diagnóstico é confirmado com a dosagem dos hormônios tireoideanos e do TSH (CASTRO *et al*, 2003).

O hipertireoidismo na gravidez pode levar a sérias complicações, principalmente o não tratado ou mal controlado. Aumenta a morbimortalidade materna e fetal, como pré-eclâmpsia, abortamento espontâneo, rotura prematura da placenta e aumento da prematuridade, baixo peso ao nascer, natimortalidade e malformações congênitas (lábio leporino, ânus imperfurado e anencefalia). Outras complicações são o hipertireoidismo congênito (raro), a doença de Graves e o hipotireoidismo neonatal (LIMA *et al*, 1999; VILAR *et al*, 2001).

O tratamento de escolha é a DAT e, especificamente o PTU devido atravessar a barreira placentária em menor quantidade que o MTZ, inibindo menos a tireóide fetal e a incidência de hipotireoidismo. A dose preconizada é a mínima possível para controlar os sintomas e diminuir os níveis de T₄ livre. O beta-bloqueador está indicado apenas em casos graves já que pode levar a efeitos deletérios ao feto. O iodo radioativo está contra-indicado por atravessar a placenta e lesar a tireóide. Nos casos não responsivos às tionamidas, realizar tireoidectomia subtotal (CASTRO *et al*, 2003; GREENSPAN e STREWLER, 2000).

4.3.6.3 Crise Tireotóxica

É uma complicação rara e grave caracterizada pela exacerbação do hipertireoidismo sendo a doença de Graves a causa mais comum. Incidi em 1% a 2% dos casos de tireotoxicose.

Situações clínicas podem ser fatores precipitantes como infecções, cirurgias, traumas, uso de radioiodo e gravidez. Se o diagnóstico não for precoce e o tratamento não iniciado o mais rápido possível, a crise tireotóxica pode ser fatal (BANDEIRA *et al*, 2003; GRAF, 2001).

O diagnóstico é clínico, onde evidencia manifestações exageradas da tireotoxicose, principalmente no sistema cardiovascular (ICC e fibrilação atrial), sistema nervoso central (crise convulsiva, psicose e coma) e gastrointestinal (diarréia, vômitos e icterícia). A dosagem dos hormônios tireoideanos estão aumentados igualmente nos casos de hipertireoidismo não complicado (GRAF, 2001).

A terapêutica inclui medidas de suporte, através do tratamento do fator desencadeante, administração de antitérmicos e correção dos distúrbios hidroeletrólíticos. O controle da tireotoxicose pode ser feito através do bloqueio da síntese tireoideana pelo uso de PTU, principalmente. Também deve-se bloquear os efeitos adrenérgicos (beta-bloqueador). Pode associar os glicorticóides, os quais inibem a conversão periférica de T4 em T3. A plasmaférese e a exangineotransfusão podem ser usadas para reduzir a quantidade dos hormônios circulantes, apesar de serem pouco utilizadas. O tratamento das complicações como ICC, fibrilação atrial e crise convulsiva também deve ser instituído logo que possível (GRAF, 2001; GREENSPAN e STREWLER, 2000).

5 CASUÍSTICA E METÓDO

5.1 Tipo de Estudo

Estudo de série de casos, parte retrospectivo e parte prospectivo, sendo avaliados pacientes atendidos no Ambulatório de Endocrinologia do HUIBB, no período de julho de 1993 até janeiro de 2005.

5.2 Local

A pesquisa foi feita no Ambulatório de Endocrinologia do Hospital Universitário de assistência terciária João de Barros Barreto.

5.3 Coleta de Dados

Foi feita através de um formulário de perguntas (APÊNDICE A), utilizado para fazer a entrevista com os pacientes e para pesquisar seus dados dos prontuários.

5.4 Procedimentos

Revisão dos prontuários e acompanhamento dos pacientes no ambulatório, através do preenchimento do formulário de perguntas que contém as variáveis estudadas.

5.5 Variáveis

Foram analisadas as variáveis, tais como: idade, sexo, tempo de doença, quadro clínico, exame físico, causa do hipertireoidismo, dosagem de TSH e T₄ livre, achados da ultrassonografia da tireóide, hemograma, eletrocardiograma e ecocardiograma, tratamentos já realizados, evolução pós-tratamento, complicações pós-tratamento e doenças associadas.

5.6 Descrição e Análise dos Dados

O estudo teve uma análise descritiva e analítica, tendo sido utilizado para teste de hipótese o Qui-quadrado. Foram utilizados os programas Epi-info versão 3.3.2. e BioEstat 3.0, sendo considerado significativo um valor de $p \leq 0,05$.

5.7 Especificação da Amostra

A população do estudo foi constituída por pacientes atendidos no Ambulatório de Endocrinologia do HUIBB, no período de julho de 1993 a janeiro de 2005. A amostra em parte foi do tipo não-probabilística, constituída por 15 pacientes que aceitaram participar da pesquisa (amostra por conveniência), avaliados no período de março de 2003 a janeiro de 2005.

Também foram randomizados por sorteio 195 prontuários de pacientes cadastrados com diagnóstico de hipertireoidismo, destes, 35 pacientes foram seguidos prospectivamente e também aceitaram a participar da pesquisa, assinando o termo de consentimento (ANEXO 1). O total da amostra foi 210 pacientes.

Critérios de inclusão: pacientes de ambos os sexos, crianças e adultos, com diagnóstico confirmado de hipertireoidismo pela clínica e/ou exames laboratoriais.

Critérios de exclusão: Pacientes com diagnóstico não confirmado de hipertireoidismo, e pacientes que se negaram a participar da pesquisa.

5.8 Exames Laboratoriais e de Imagens

Os exames laboratoriais (dosagem de TSH, T4 livre e hemograma) foram realizados no laboratório de análises clínicas do HUIBB, sendo que o método utilizado para as dosagens hormonais foi o fluorimétrico.

Os exames de imagem descritos (USG da tireóide e ECO), assim como, o ECG também foram realizados no mesmo hospital.

5.9 Método Estatístico

A casuística estudada foi pacientes atendidos no HUIBB no período de julho de 1993 a fevereiro de 2005.

Foi realizada estatística descritiva. Para estatística analítica utilizou-se o teste de qui-quadrado, caracterizado por ser uma prova não-paramétrica, ou seja, processos estatísticos que

não utilizam parâmetros populacionais, como a média aritmética e o desvio padrão. É um teste recomendado para verificar a relação de dependência e independência entre os grupos e também para o tratamento estatístico de dados oriundos de tabelas com dupla entrada (MARTINS, 2002).

Foi feito cruzamento de variáveis categóricas, o que justifica a escolha do método, que será auxiliado pelo programa BioEstat 3.0, utilizado especificamente para pesquisas nas áreas de ciências biológicas e médicas (AYRES *et al.*, 2003).

6 RESULTADOS

6.1 Dados Demográficos

Dos 210 pacientes com hipertireoidismo atendidos no período de julho de 1993 a janeiro de 2005, 61 (29%) estavam na faixa etária de 40 a 49 anos e 52 (24,8%) na faixa de 30 a 39 anos. Apenas dois casos (1%) foram registrados no intervalo de 0 a 9 anos e 17 (8,1%) pacientes estão entre os idosos (Figura 2). A média de idade dos pacientes foi $41,27 \pm 13,3$ anos.

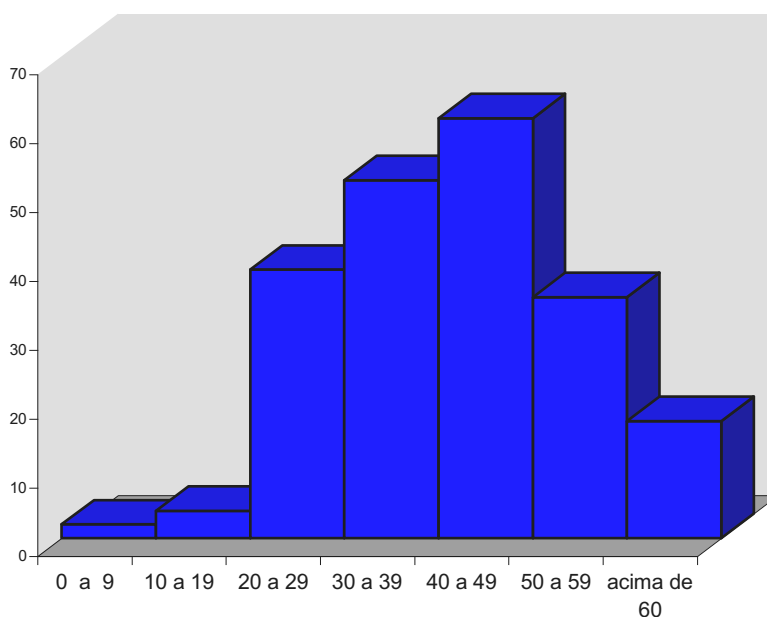


Figura 2 – Distribuição por faixa etária de pacientes com hipertireoidismo atendidos no ambulatório do Hospital Universitário João de Barros Barreto. Período julho de 1993 a janeiro de 2005.

Com relação ao sexo, dos 210 pacientes com hipertireoidismo, a maioria (180 casos) foi do sexo feminino. Foi registrado apenas 30 homens. Utilizando-se o Qui-quadrado Aderência por proporção esperadas desiguais (10F:1M), obteve-se um $p > 0,05$ (Figura 3).

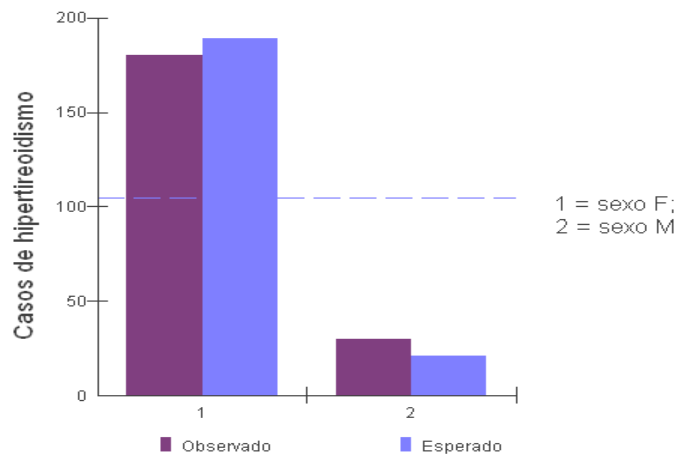


Figura 3 – Teste do Qui-quadrado: Aderência, proporções esperadas desiguais. Proporções de pacientes com hipertireoidismo atendidos no ambulatório do Hospital Universitário João de Barros Barreto. Período julho de 1993 a janeiro de 2005.

A distribuição da faixa etária pelo sexo mostrou que a maior porcentagem entre as mulheres esteve na faixa de 40 a 49 anos (23,9%). A menor frequência esteve no intervalo de 0 a 9 anos. Entre os homens, a faixa etária mais acometida (26,7%) foi 30 a 39 anos, seguida pela faixa acima de 60 anos e 40 a 49 anos, as quais tiveram a mesma frequência (16,7%) (Figura 4).

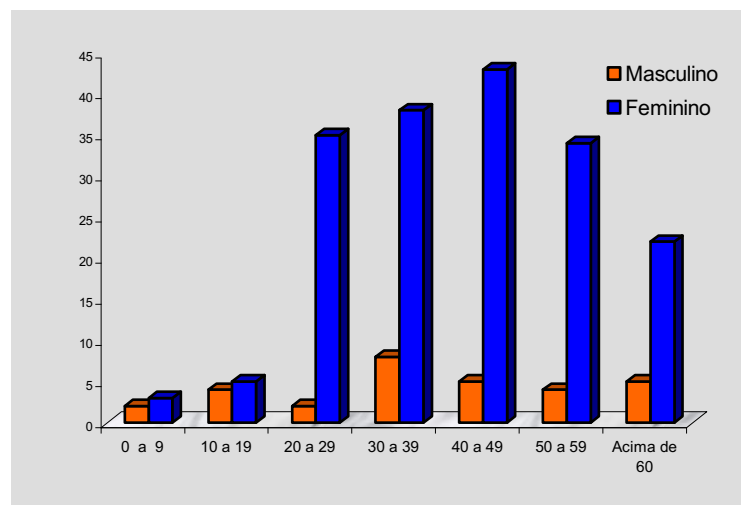


Figura 4 – Distribuição da faixa etária por sexo de pacientes com hipertireoidismo atendidos no ambulatório do Hospital Universitário João de Barros Barreto. Período de julho 1993 a janeiro de 2005.

6.2 Etiologia

As causas de hipertireoidismo descritas nos pacientes estudados foram doença de Graves, bócio multinodular tóxico e bócio uninodular tóxico. A mais freqüente foi a doença de Graves com 164 casos (78,1%), 11 (5,2%) bócio multinodular tóxico e 10 (4,8%) bócio uninodular tóxico. Ressalta-se que dos 210 casos, 25 (11,9%) tiveram diagnóstico não descrito no prontuário (Figura 5).

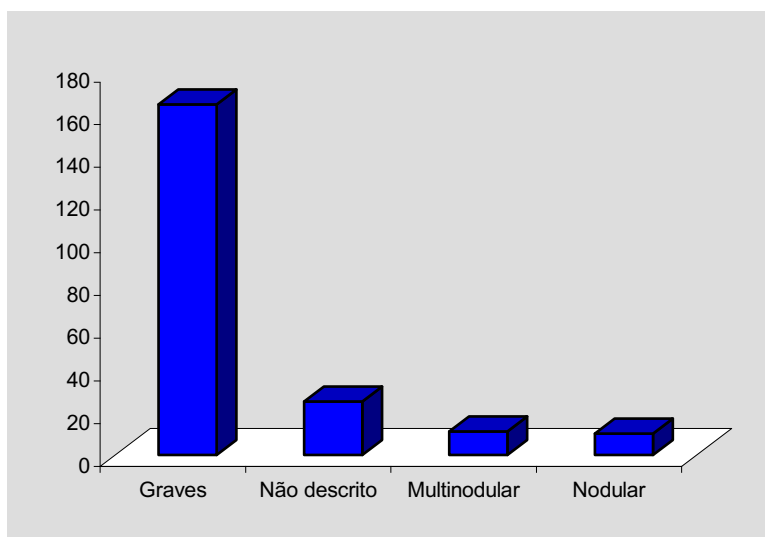


Figura 5 – Distribuição das causas de hipertireoidismo diagnosticadas nos pacientes atendidos no ambulatório do Hospital Universitário João de Barros Barreto. Período julho de 1993 a janeiro de 2005.

Com relação à distribuição das causas de hipertireoidismo pelo sexo, das 180 mulheres descritas no estudo, 140 (78%) possuíam doença de Graves, dez mulheres (5%) tiveram diagnóstico de bócio multinodular tóxico e dez casos (5%) bócio uninodular tóxico. Dos 30 homens descritos, 24 (80%) deles apresentaram doença de Graves, apenas um (3%) teve o diagnóstico de bócio multinodular e nenhum homem foi registrado com diagnóstico de bócio uninodular tóxico. Houve 20 casos de mulheres e cinco casos de homens com diagnóstico não relatado (Figura 6).

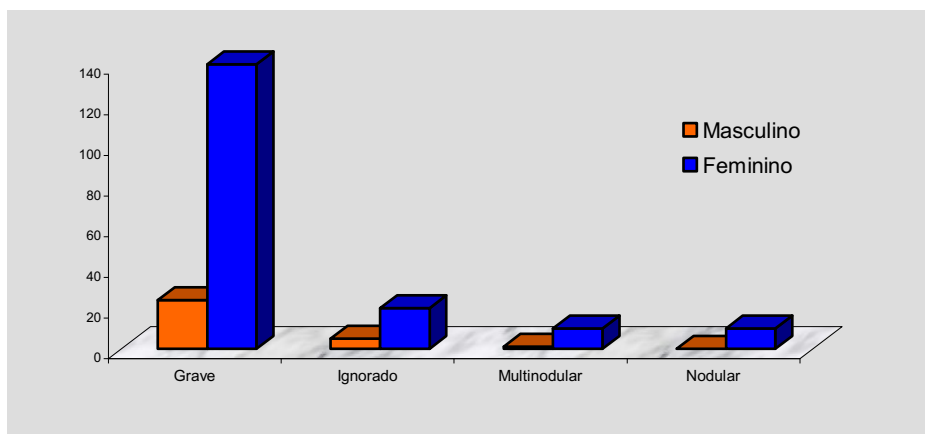


Figura 6 – Distribuição das causas de hipertireoidismo pelo sexo dos pacientes atendidos no ambulatório do Hospital Universitário João de Barros Barreto. Período de julho 1993 a janeiro de 2005.

6.3 Aspectos Clínicos

Quanto a variável tempo de doença dos pacientes estudados, observou-se 26 (12,4%) pacientes cujo tempo não foi descrito. Dos 184 registros, a maioria (46,8%) apresentou tempo de doença na faixa 23 a 39 meses e a minoria (4,9%) esteve no intervalo 74 a 96 meses. A média do tempo foi 45,4 meses com um desvio padrão de 15,6 (Tabela 1).

Tabela 1 - Distribuição do tempo de doença de pacientes com hipertireoidismo atendidos no ambulatório do Hospital Universitário João de Barros Barreto. Período julho de 1993 a janeiro de 2005.

Tempo de doença (mês)	Nº de pacientes	%
6 a 22	32	17,4
23 a 39	86	46,8
40 a 56	22	11,9
57 a 73	22	11,9
74 a 96	9	4,9
Acima de 96	13	7,1
Total	184	100

Fonte: Protocolo de Pesquisa

Os sintomas mais freqüentes foram: palpitação 158 (75,2%), nervosismo 129 (61,4%), fraqueza muscular 116 (55,2%), suor excessivo 113 (53,8%) e insônia 70 (33,3%). Sensação de areia nos olhos 10 (4,8%), odinofagia 8 (3,8%), fotofobia 5 (2,3%) e secura ocular 2 (0,9%) foram os sintomas menos freqüentes (Tabela 2).

Tabela 2 - Distribuição dos sintomas de pacientes com hipertireoidismo atendidos no ambulatório do Hospital Universitário João de Barros Barreto. Período julho de 1993 a janeiro de 2005.

Sintomas	Nº de pacientes	%
Palpitação	158	75,2
Nervosismo	129	61,4
Fraqueza muscular	116	55,2
Suor excessivo	113	53,8
Insônia	70	33,3
Dispnéia	69	32,8
Cefaléia	66	32,8
Labilidade emocional	65	30,9
Agitação	50	23,8
Disfagia	47	22,4
Diarréia	46	21,9
Polifagia	45	21,4
Comprometimento da visão	42	20,0
Irregularidade menstrual	31	14,8
Tontura	31	14,8
Disfonia	26	12,3
Dor ocular	24	11,4
Vômitos	21	10,0
Dor precordial	13	6,2
Lacrimejamento	12	5,7
Hiperemia conjuntival	11	5,2
Parestesia	11	5,2
Sensação de areia nos olhos	10	4,8
Odinofagia	8	3,8
Fotofobia	5	2,3
Secura ocular	2	0,9

Fonte: Protocolo de Pesquisa

Com relação aos sinais observados, dos 210 pacientes descritos, o mais freqüente foi o bócio 188 (89,5%), sendo 154 difusos, 11 multinodulares, 10 uninodulares e 13 não foram descritos. Outros sinais foram: emagrecimento presente em 156 casos (74,3%), tremores 154 (73,3%), taquicardia 110 (52,3), exoftalmia 94 (44,8%) e alopecia 56 (26,7%) (Tabela 3).

Tabela 3 - Distribuição dos sinais de pacientes com hipertireoidismo atendidos no ambulatório do Hospital Universitário João de Barros Barreto. Período julho de 1993 a janeiro de 2005.

Sinais	Nº de pacientes	%
Bócio	188	89,5
Emagrecimento	156	74,3
Tremores	154	73,3
Taquicardia	110	52,3
Exoftalmia	94	44,8
Alopécia	56	26,7
Pele quente e úmida	41	19,5
Pele fina	38	18,1
Aumento da pressão sistólica	33	15,7
Edema periorbitário	23	10,9
Retardo Palpebral	23	10,9
Onicólise	23	10,9
Arritmia	12	5,7
Olhar fixo	5	2,3
Icterícia	5	2,3

Fonte: Protocolo de Pesquisa

Quanto aos sintomas mais freqüentes relacionados à causa do hipertireoidismo, palpitação foi o mais freqüente, seguido por nervosismo (Figura 7). Em relação aos sinais, o bócio foi o mais freqüente, observando que no bócio multinodular e nodular tóxico a ocorrência foi de 100% (Figura 8).

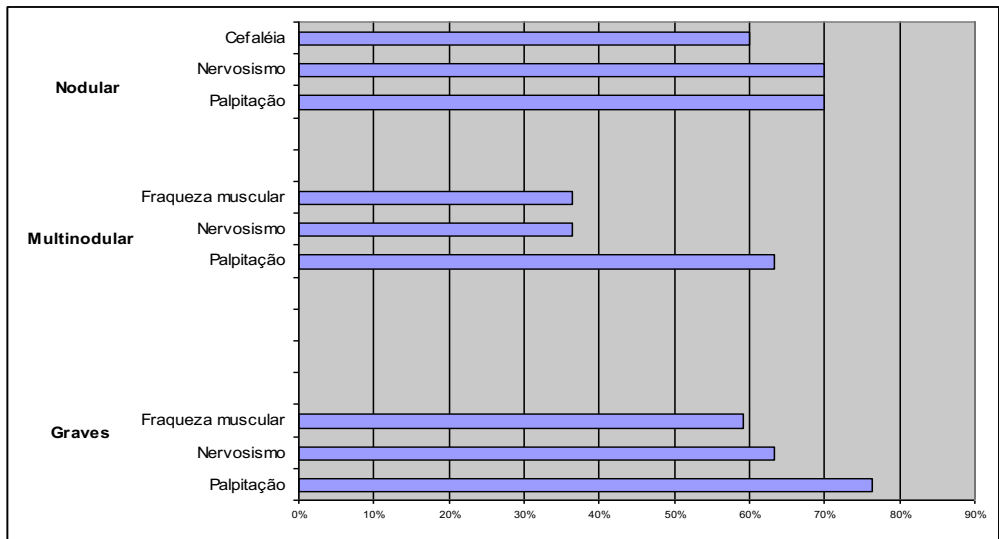


Figura 7 – Distribuição dos sintomas relacionados à causa do hipertireoidismo de pacientes atendidos no ambulatório do Hospital Universitário João de Barros Barreto. Período julho de 1993 a janeiro de 2005.

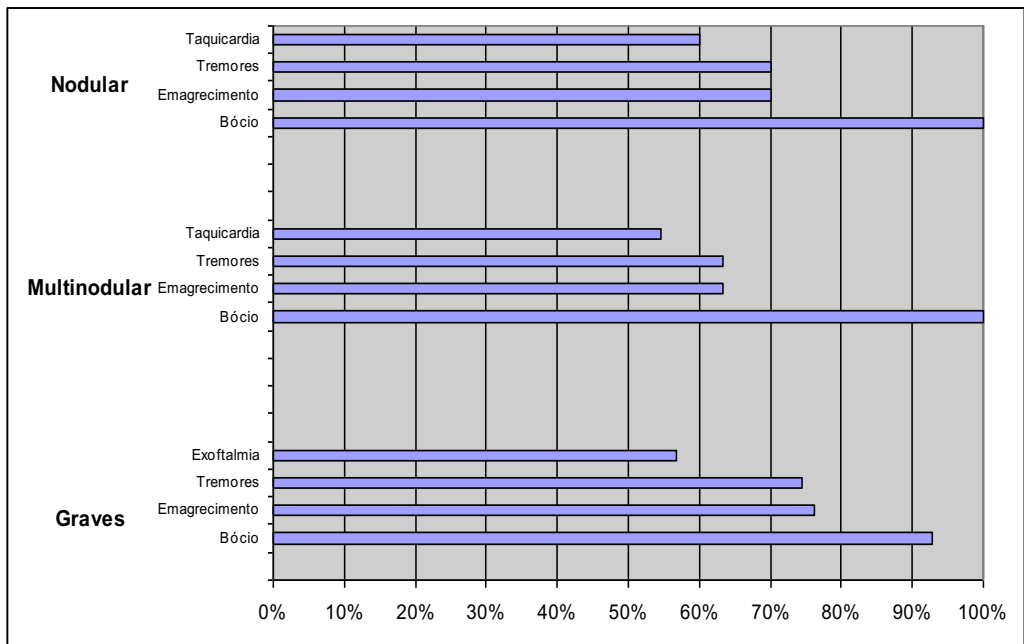


Figura 8 – Distribuição dos sinais observados em pacientes com hipertireoidismo atendidos no ambulatório do Hospital Universitário João de Barros Barreto. Período julho de 1993 a janeiro de 2005.

Dos 210 casos estudados, 51 pacientes (24,3%) apresentaram hipertensão arterial sistêmica como a principal doença associada ao hipertireoidismo, sendo 33 destes pacientes hipertensos pelo aumento da pressão sistólica. Foi observado nove pacientes (4,28%) com *diabetes mellitus* e quatro (1,9%) com psicopatia (Figura 9).

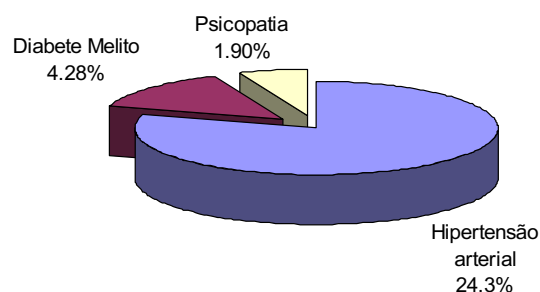


Figura 9 – Distribuição das doenças associadas de pacientes com hipertireoidismo atendidos no ambulatório do Hospital Universitário João de Barros Barreto. Período julho de 1993 a janeiro de 2005.

Quanto às complicações do hipertireoidismo, a mais freqüente foi arritmias acometendo 12 (5,7%) dos 210 pacientes analisados. ICC ocorreu em 11 (5,3%) pacientes, três (1,4%) pacientes apresentou crise tireotóxica e um (0,4%) glaucoma (Figura 10). Observa-se que não relação significativa entre as complicações cardiovasculares e os idosos.

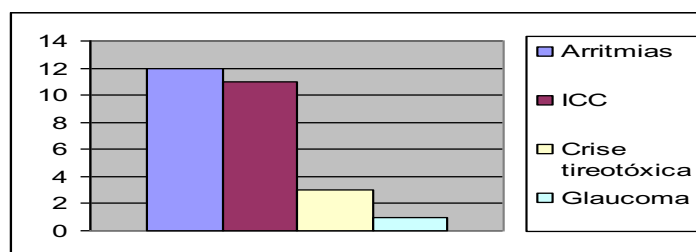


Figura 10 – Distribuição das complicações de pacientes com hipertireoidismo atendidos no ambulatório do Hospital Universitário João de Barros Barreto. Período julho de 1993 a janeiro de 2005.

Dos 210 pacientes com hipertireoidismo, 28 (13,3%) necessitaram de internação hospitalar e a maioria 182 (86,7%) foi acompanhado no ambulatório (Figura 11).

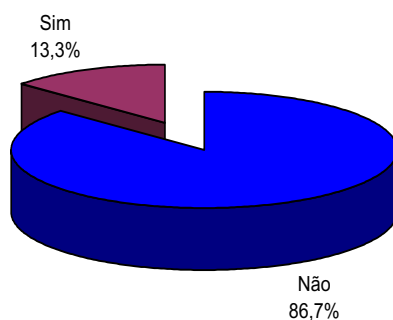


Figura 11 – Frequência das internações hospitalares de pacientes com hipertireoidismo atendidos no ambulatório do Hospital Universitário João de Barros Barreto. Período junho de 1993 a janeiro de 2005.

Das 180 mulheres registradas no estudo, sete (3,9%) estavam grávidas, sendo que 4 (57,1%) tiveram diagnóstico de doença de Graves. Seis foram acompanhadas pelo serviço, sendo descrito cinco casos (83,4%) de filho nascido vivo e um caso (16,6%) de natimorto (figura 12). Não foi registrado nenhum caso de aborto.

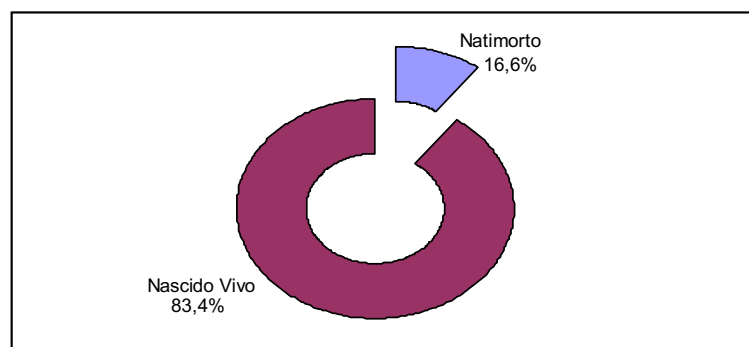


Figura 12 – Evolução do parto de grávidas com hipertireoidismo acompanhadas no ambulatório do Hospital Universitário João de Barros Barreto. Período junho de 1993 a janeiro de 2005.

6.4 Exames Diagnósticos e Complementares

A média da dosagem de TSH, para o referencial de normalidade 0,5 a 4,1 uU/ml, foi 0,069 com desvio padrão 0,172. A média da dosagem de T₄ livre (T4L) foi 5,08±2,82 ng/dl (Tabela 4).

Tabela 4 – Média e desvio padrão da dosagem hormonal de pacientes com hipertireoidismo atendidos no ambulatório do Hospital Universitário João de Barros Barreto. Período junho de 1993 a janeiro de 2005.

Hormônio	Média	Desvio padrão
TSH (0,47-5,01 uUI/ml)	0,069	0,172
T4L (0,71-1,85 ng/dl)	5,08	2,82

Fonte: Protocolo de Pesquisa

Quanto à ultra-sonografia da tireóide, dos 210 pacientes 82 realizaram o exame. Destes 53 (64,7%) tiveram laudo de bócio difuso, 21 (25,6%) laudos foram multinodular, sete (8,5%) foram bócio nodular e apenas um (1,2%) teve laudo normal (Figura 13).

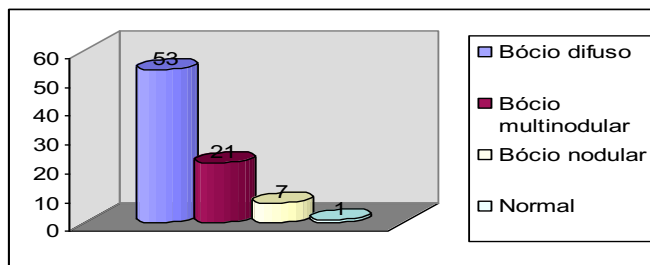


Figura 13 – Diagnóstico ultra-sonográfico da tireóide de pacientes com hipertireoidismo atendidos no ambulatório do Hospital Universitário João de Barros Barreto. Período junho de 1993 a janeiro de 2005.

Com relação ao Hemograma, dos 210 pacientes com hipertireoidismo 187 realizaram o exame, sendo 147 (78,7%) normais, 22 (11,7%) apresentaram leucopenia e 18 (9,6%) anemia (Tabela 5).

Tabela 5 – Achados do hemograma de pacientes com hipertireoidismo atendidos no ambulatório do Hospital Universitário João de Barros Barreto. Período junho de 1993 a janeiro de 2005.

Hemograma	Nº de pacientes	%
Normal	147	78,7
Leucopenia	22	11,7
Anemia	18	9,6
Total	187	100

Fonte: Protocolo de Pesquisa

Dos 44 pacientes que realizaram ECG, a maioria 19 (43,2%) estava dentro da normalidade, o segundo achado mais freqüente foi taquicardia sinusal 9 (20,5%), seguido por fibrilação atrial 8 (18,2%) e hipertrofia do ventrículo esquerdo 4 (9,1%) (Figura 14). Outros achados menos freqüentes foram alteração difusa da repolarização ventricular 3 (6,8%), dois casos (4,8%) de extrassístoles ventriculares e 2 casos (4,8%) de hipertrofia do ventrículo esquerdo. Observou-se que alguns pacientes apresentaram mais de um achado.

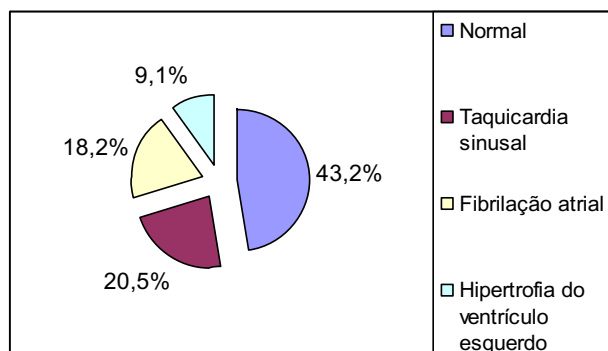


Figura 14 – Principais achados do eletrocardiograma de pacientes com hipertireoidismo atendidos no ambulatório do Hospital Universitário João de Barros Barreto. Período julho de 1993 a janeiro de 2005.

Com relação ao ECO, 22 pacientes realizaram o exame. O achado mais freqüente foi valva mitral com refluxo leve 9 (40,9%), seguido pelos achados normal e valva aórtica com refluxo leve 7 (31,8%) achados cada um e valva tricúspide com refluxo leve 3 (13,6%) (Figura 15). Outros achados menos freqüentes foram dilatação moderada do átrio direito, dilatação leve

do átrio esquerdo, ventrículo esquerdo com hipocinesia difusa moderada e valva tricúspide com refluxo moderado 2 (9,1%). Ressalta-se que alguns pacientes apresentaram mais de um achado.

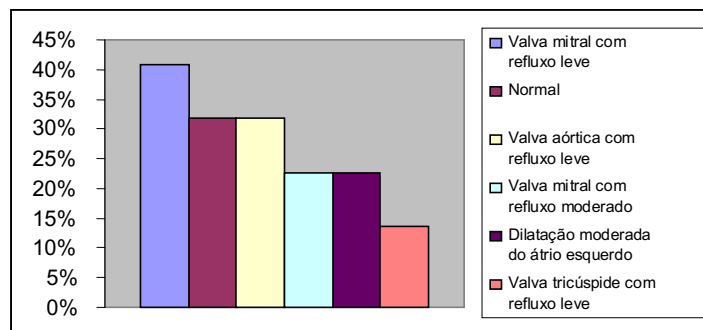


Figura 15 – Achados do ecocardiograma de pacientes com hipertireoidismo atendidos no ambulatório do Hospital Universitário João de Barros Barreto. Período julho de 1993 a janeiro de 2005.

6.5 Tratamento

Dos 210 casos avaliados, 206 receberam tratamento durante a realização da pesquisa. Destes, 201 (97,5%) utilizaram as tionamidas como terapia primária e cinco (2,5%) utilizaram o iodo radioativo como primeira opção terapêutica (Figura 16).

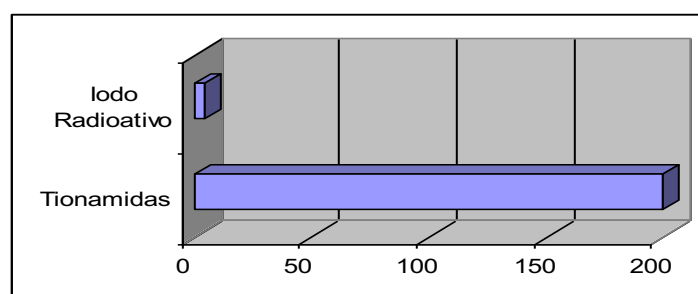


Figura 16 – Terapia primária em pacientes com hipertireoidismo atendidos no ambulatório do Hospital Universitário João de Barros Barreto. Período julho de 1993 a janeiro de 2005.

Dos 201 pacientes, que utilizaram as tionamidas como primeira opção terapêutica, 93 (46,3%) realizaram terapia secundária durante a pesquisa, sendo o iodo radioativo a terapia

mais utilizada 88 casos (94,6%) e a tireoidectomia subtotal foi utilizada em cinco pacientes (5,4%) (Figura 17).

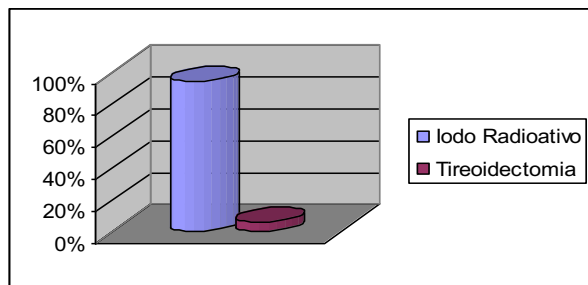


Figura 17 – Terapia secundária em pacientes com hipertireoidismo atendidos no ambulatório do Hospital Universitário João de Barros Barreto. Período julho de 1993 a janeiro de 2005.

Desses 201 pacientes estudados, 77 (38,3%) fizeram uso apenas do tapazol, 14 (7%) utilizaram apenas o propiltiouracil e 110 (54,7%) utilizaram o tapazol e o propiltiouracil em períodos diferentes (Figura 18). Treze pacientes (6,3%) apresentaram efeitos colaterais às tionamidas, sendo que seis (2,9%) tiveram intolerância gástrica, cinco (2,4%) evoluíram com granulocitopenia e dois (0,9%) com agranulocitose (Tabela 6). Dos casos estudados, 98 (46,7%) fizeram uso do beta-bloqueador (Tabela 7).

A média da dosagem do tapazol foi $32,7 \pm 13,7$ mg/dia e a duração de $13 \pm 12,5$ meses. A média da dosagem do propiltiouracil foi $395,3 \pm 192,9$ mg/dia e a duração de $14,5 \pm 26,5$ meses.

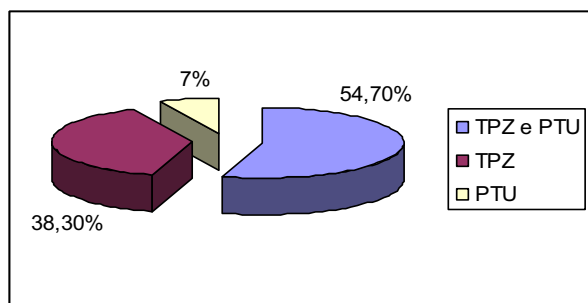


Figura 18 – Uso de tapazol e propiltiouracil em pacientes com hipertireoidismo atendidos no ambulatório do Hospital Universitário do Hospital Universitário João de Barros Barreto. Período julho de 1993 a janeiro de 2005.

Tabela 6 – Distribuição da intolerância às tionamidas em pacientes com hipertireoidismo atendidos no ambulatório do Hospital Universitário do Hospital Universitário João de Barros Barreto. Período julho de 1993 a janeiro 2005.

Efeitos Colaterais	Nº de pacientes	%
Intolerância gástrica	6	2,9
Granulocitopenia	5	2,4
Agranulocitose	2	0,9

Fonte: Protocolo de Pesquisa

Tabela 7 - Distribuição do uso de beta-bloqueador em pacientes com hipertireoidismo atendidos no ambulatório do Hospital Universitário do Hospital Universitário João de Barros Barreto. Período julho de 1993 a janeiro de 2005.

Beta-bloqueador	Nº de pacientes	%
Sim	98	46,7
Não	112	53,3
Total	210	100

Fonte: Protocolo de Pesquisa

Foram descritos 187 pacientes com evolução após o tratamento medicamentoso. Destes, 50 (26,7%) tiveram remissão da tireotoxicose durante a realização desta pesquisa. Catorze pacientes tiveram evolução após o tratamento medicamento não descrita.

Quanto a realização da tireoidectomia subtotal, cinco (2,3%) pacientes foram submetidos a este procedimento. Apenas um apresentou remissão da tireotoxicose, dois evoluíram para hipotireoidismo e dois não obtiveram melhora do quadro (Figura 19).

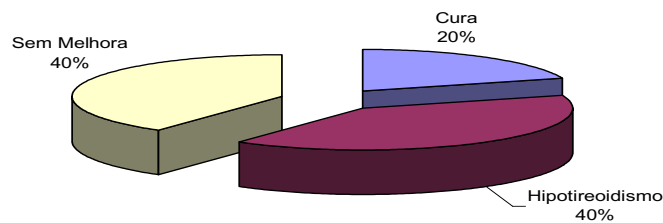


Figura 19 – Evolução após tireoidectomia subtotal de pacientes atendidos no ambulatório do Hospital Universitário do Hospital Universitário João de Barros Barreto. Período julho de 1993 a janeiro de 2005.

Dos 206 casos com hipertireoidismo que receberam tratamento, 93 (45,1%) utilizaram iodo radioativo. A maior dosagem do ^{131}I utilizada foi 30 mCi em apenas dois (2,2%) pacientes e a menor foi 7 mCi em um (1,2%) paciente. A mais freqüente (12 mCi) foi usada em 25 (26,9%) pacientes (Tabela 8), com média da dosagem de $13,2 \pm 4,3$ mCi.

Tabela 8 – Distribuição da dosagem do iodo utilizada em pacientes com hipertireoidismo atendidos no ambulatório do Hospital Universitário do Hospital Universitário João de Barros Barreto. Período julho de 1993 a janeiro de 2005.

Dosagem	Nº	%
Não descrita	56	60,3
12 mCi	25	26,9
15 mCi	4	4,3
14 mCi	3	3,1
30 mCi	2	2,1
11 mCi	1	1,1
10 mCi	1	1,1
7 mCi	1	1,1
Total	93	100

Fonte: Protocolo de Pesquisa

Dos pacientes que utilizaram iodo radioativo, apenas 64 tiveram acompanhamento descrito. Quanto à evolução após a realização do ^{131}I , 32 (50%) permaneceram em

hipertireoidismo, considerando que a média do tempo de acompanhamento foi 8,5 meses com desvio padrão de 9,75. Dezoito (28%) evoluíram para hipotireoidismo com uma média do tempo após o ^{131}I de 4,6 meses e desvio padrão de 2,9. Doze (19%) pacientes tornaram-se eutireóides, considerando que a média do tempo após o ^{131}I foi 8,6 meses com desvio padrão de 8,5 e 2 (3%) pacientes tiveram acompanhamento não descrito no prontuário (Figura 20).

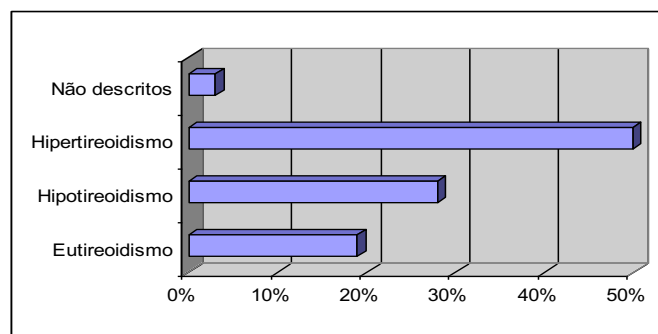


Figura 20 – Evolução após a realização do iodo radioativo de pacientes com hipertireoidismo atendidos no ambulatório do Hospital Universitário do Hospital Universitário João de Barros Barreto. Período julho de 1993 a janeiro de 2005.

Dos 64 pacientes acompanhados depois da radioiodoterapia, nove (14,1%) foram submetidos à segunda dose de ^{131}I até o término da pesquisa (Figura 21). Os outros 23 pacientes que permaneceram em hipertireoidismo ainda estavam sem conduta definida. Destes pacientes, apenas dois estavam em uso de PTU antes da dose terapêutica com iodo radioativo.

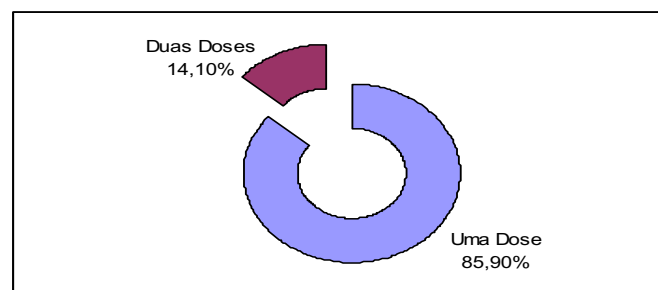


Figura 21 – Distribuição do número de doses do iodo radioativo nos pacientes com hipertireoidismo atendidos no ambulatório do Hospital Universitário do Hospital Universitário João de Barros Barreto. Período julho de 1993 a janeiro de 2005.

7 DISCUSSÃO

O presente estudo apresenta o perfil de pacientes portadores de hipertireoidismo, uma enfermidade que acomete, aproximadamente 0,4% da população geral nos Estados Unidos (ANDRADE, 2001).

Foram estudados 210 pacientes com idade média de 41,27 anos que está de acordo com o estudo com 139 pacientes realizado por Pineda *et al* (2000), os quais relataram que a média das idades foi 40,3 anos, em discordância com o estudo de Lima *et al* (2003), onde a idade média dos 104 pacientes estudados foi 53 anos. No entanto, o intervalo da faixa de idade mais freqüente no atual estudo foi de 40 a 60 anos, igualmente descrito na revisão de literatura feita por Andrade *et al* (2001).

O sexo mais freqüente dos pacientes estudados foi o feminino, em concordância com todas as literaturas revisadas. Andrade *et al* (2001) relataram em seu estudo com 127 pacientes portadores de hipertireoidismo que 106 (83,5%) foram do sexo feminino. Pérez *et al* (2003) também relataram no seu estudo com 49 pacientes que 83,7% foram do sexo feminino e 17,3% do sexo masculino.

Quanto às causas do hipertireoidismo, a mais freqüente foi a doença de Graves com 78,1% e a menos freqüente foi bócio uninodular tóxico com 4,8%. Os achados foram semelhantes à pesquisa de Lima *et al* (2003), os quais descreveram que a maioria dos seus pacientes eram portadores da doença de Graves (64,4%), seguido pelo bócio multinodular tóxico e a causa menos freqüente foi o bócio uninodular tóxico. Beguin (1999) também relatou na sua revisão de literatura que 85% dos casos de hipertireoidismo correspondem à doença de Graves e o bócio multinodular e o uninodular tóxico são responsáveis por apenas 15% do total dos pacientes.

Peixoto *et al* (2005) realizaram uma pesquisa com 127 pacientes portadores de doença de Graves e constataram que o tempo de duração da doença variou de seis a 47 meses e teve média de 14,8 meses com desvio padrão de 23,1. Porém, no presente estudo, a média do tempo de doença foi 45,4 meses e o intervalo entre o tempo mínimo e máximo foi de seis para

mais de 96 meses. Também há discordância com o estudo de Lima *et al* (2003), onde a média da duração da doença foi de 18 meses. Atribui-se a esse fato, a demora no diagnóstico e tratamento da doença por provável subdiagnóstico do hipertireoidismo no âmbito da atenção básica à saúde e, conseqüentemente, ao maior tempo para a referenciar o paciente ao setor de alta complexidade como o serviço onde o atual estudo foi realizado.

Os principais sintomas descritos foram palpitação, nervosismo, fraqueza muscular, suor excessivo, insônia e dispnéia. Semelhante achado ocorreu no estudo de Pineda *et al* (2000), sendo o sintoma mais freqüente palpitação (46,8%), seguido por suor excessivo (30,2%), nervosismo e fraqueza muscular (20,9% cada). Um estudo com 922 pacientes realizado por Limpawattana *et al* (2006) demonstrou que os sintomas mais freqüentes foram dispnéia (95,3%) e palpitação (88,2%). Vilar *et al* (2001) também descreveram como principais sintomas o nervosismo, sudorese excessiva, palpitação, fraqueza muscular e dispnéia.

Ao analisar os sintomas relacionados à causa do hipertireoidismo, fraqueza muscular não foi um dos sintomas mais freqüentes no bócio nodular tóxico em comparação com a doença de Graves e o bócio multinodular tóxico. Isso pode ser explicado pelo fato dos pacientes portadores de adenoma tóxico serem oligossintomáticos (LOPES, 2003). No entanto, palpitação e nervosismo foram os principais sintomas presentes nas três causas de hipertireoidismo.

Vilar *et al* (2001) descreveram como os sinais mais freqüentes, taquicardia, bócio e tremor nas mãos. Limpawattana *et al* (2006) observaram em seu estudo que um dos sinais mais freqüentes foi a perda ponderal (90,8%). O presente estudo está consoante com tais autores, já que os principais sinais foram bócio, emagrecimento, tremores e taquicardia. Awadalla e Portillo (2002) confirmaram ao demonstrarem em sua pesquisa que o bócio, taquicardia e tremores foram os sinais mais observados.

Observou-se que o bócio na doença de Graves ocorreu em, aproximadamente 95% dos casos, em concordância com Bandeira *et al* (2003) que relataram a presença do bócio em cerca de 97% dos pacientes com doença de Graves. Nas outras duas causas de hipertireoidismo descritas neste estudo, o bócio acometeu 100% dos casos. Greenspan e Strewler (2000) confirmaram essa observação descrevendo que o primeiro sinal do adenoma tóxico e bócio

multinodular tóxico é o aumento do volume da tireóide. Vilar *et al* (2001) afirmaram que os portadores de bócio nodular e multinodular tóxico podem ter longa evolução prévia sem a presença do quadro de tireotoxicose.

Quanto às doenças associadas ao hipertireoidismo, a mais freqüente foi a hipertensão arterial sistêmica presente em 51 (24,3%) dos 210 pacientes estudados. Andrade *et al* (2001) em sua revisão de literatura relataram um estudo populacional realizado por Franklyn *et al* (1998), os quais descreveram que os pacientes com hipertireoidismo possuem maior tendência a doenças cardiovasculares em relação à população normal.

O diabetes melito foi a segunda doença associada mais freqüente. Infelizmente, não foi possível obter a informação quanto a classificação do diabetes melito (tipo 1 ou 2), porém em uma revisão de literatura feito por Silva (2005), há estudos evidenciando a associação, principalmente do diabetes melito tipo 1 mas também do tipo 2, com o hipertireoidismo. Souza *et al* (2005) avaliaram 101 pacientes com diabetes melito tipo 1, destes 40% apresentaram disfunção tireoideana, dos quais o hipertireoidismo ocorreu em 9,7%; outro estudo realizado por Umpierrez *et al* (2003) descreveram que o hipertireoidismo está presente em 6% dos pacientes com diabetes melito tipo 2.

A psicose foi descrita em 1,9% dos pacientes estudados. Appolinário *et al* (1994), afirmaram que vários hormônios, inclusive os do eixo tireoideano podem levar a transtornos psiquiátricos quando estão aumentados. Esses autores relatam três casos de hipertireoidismo que cursaram com a síndrome orgânica do humor (maníaco) e outros dois casos de *delirium*.

Um estudo com 72 pacientes portadores de fibrilação atrial realizado no Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul por Barbisan *et al* (2003) mostraram que 16,6% dos casos estudados apresentaram alteração da função tireoideana, sendo que 6,9% dos 72 pacientes tinham hipertireoidismo. Estes dados estão de comum acordo com o atual estudo, no qual a complicação mais freqüente dos pacientes foi arritmia, desta a mais freqüente foi fibrilação atrial. Outro estudo realizado por Cappola *et al* (2006) teve o objetivo de determinar a relação entre a função tireoideana e a incidência de fibrilação atrial e concluíram que a prevalência desta arritmia foi

maior em pacientes com hipertireoidismo quando comparado com aqueles que apresentam função tireoideana normal.

A literatura relata que a ICC como complicação ao hipertireoidismo ocorre, geralmente entre idosos ou associada à crise tireotóxica (BANDEIRA *et al.*, 2003; GREENSPAN e STREWLER, 2000). Carvalho *et al* (1991) relataram em seu estudo com 24 idosos portadores de hipertireoidismo que nove (37,5%) cursaram com ICC. No presente estudo, a segunda complicação cardiovascular mais freqüente foi a ICC, porém não houve relação com a faixa etária acima de 60 anos, provavelmente pela pequena amostra de idosos neste estudo.

Foram registrados três casos (1,4%) de crise tireotóxica, condizente com Vilar *et al* (2001) que relataram a freqüência desta complicação em 1% a 2% dos pacientes hipertireóides. No atual estudo, 28 pacientes (13,3%) necessitaram de internação hospitalar, sendo atribuída às complicações e exacerbação do hipertireoidismo, assim como, aos procedimentos cirúrgicos (tireoidectomia subtotal).

Das 180 mulheres registradas nesse estudo, sete (3,9%) estavam gestantes. Esse achado não foi consoante com a literatura revisada. Carrasco e Cotorás (2001) relataram um caso em Santiago e descreveram que a freqüência do hipertireoidismo durante a gravidez é de 0,05 a 0,2%. De forma semelhante descreveram Cunha *et al* (1996) em seu estudo com 27 mulheres com hipertireoidismo realizado em São Paulo, onde 0,09% estavam grávidas. Castro e Borges (2003) afirmaram em sua revisão de literatura publicada em Lisboa que a ocorrência de hipertireoidismo durante a gravidez é de uma a duas mulheres em 1000 doentes. Esta discordância pode ser devido à taxa de fecundidade mais alta na região do atual estudo em comparação com as localidades onde os respectivos estudos foram realizados.

Das gestantes estudadas, 57,1% apresentaram doença de Graves, observação semelhante às literaturas estudadas (CASTRO E BORGES, 2003; CARRASCO E COTARÓ, 2001). Aproximadamente 17% das gestações acompanhadas tiveram, após o parto, natimorto. Carrasco e Cotorás (2001) podem explicar esse fato ao relatar a ocorrência de malformações congênitas em feto de grávidas hipertireóides. Não foi descrita nos prontuários a evolução dos recém-nascidos.

A confirmação diagnóstica do hipertireoidismo foi feita pela dosagem de TSH e T₄ livre, onde se observa o valor de TSH suprimido e o valor de T₄ livre aumentado, conforme descrito na literatura (VILAR *et al*, 2001). A determinação da causa do hipertireoidismo pode ser complementada pela ultra-sonografia da tireóide, que vai revelar as características do bócio (VAISMAN, 1998). Neste estudo, dos 82 pacientes que realizaram o exame, o achado mais freqüente foi o bócio difuso, seguido pelo bócio multinodular e nodular, em concordância com os relatos da literatura (BEGUIN, 1999).

Os achados no hemograma estão de acordo com os da literatura. Reddy *et al* (1981) realizaram um estudo com 200 pacientes portadores de tireotoxicose com o objetivo de analisar os componentes do sangue e concluiu que a maioria dos pacientes teve hemograma normal e a anemia foi encontrada em 8,5% dos pacientes. Outro estudo feito por Carneiro *et al* (2000) revelou o perfil hematológico de ratas induzidas experimentalmente ao hipertireoidismo, demonstrando que a contagem global de leucócitos foi diminuindo no decorrer dos três meses de acompanhamento.

Dos 44 pacientes que realizaram eletrocardiograma, a maioria foi encontrada dentro dos padrões na normalidade. A alteração mais freqüente foi taquicardia sinusal, seguida por fibrilação atrial e hipertrofia do ventrículo esquerdo. Esses achados são semelhantes ao estudo de Cevallos e Dávila (1985), no qual dos 58 pacientes analisados com hipertireoidismo as três alterações mais freqüentes foi taquicardia sinusal (64%), seguido pela hipertrofia do ventrículo esquerdo (24%) e fibrilação atrial (9%). No estudo de Carvalho *et al* (1991) ao analisarem 24 pacientes, destes, vinte tiveram alterações eletrocardiográficas, sendo que das três mais freqüentes duas foram fibrilação atrial (33,3%) e taquicardia sinusal (20,8%). Carvalho *et al* também observaram que a freqüência de cardiomegalia está mais elevada em pacientes hipertireóides quando comparados aos normais.

Cevallos e Dávila (1985) também relataram achados do ecocardiograma, sendo o mais freqüente o prolapso da valva mitral (21%). Sierra (1987) avaliou a função cardiovascular de 45 pacientes portadores de hipertireoidismo e evidenciou o refluxo da valva mitral como achados do ecocardiograma. Tais achados condizem com o presente estudo, onde a principal alteração na ecocardiografia realizada em 22 pacientes foi o refluxo leve da valva mitral.

Quanto ao tratamento utilizado, o medicamentoso foi a principal escolha, enquanto que a tireoidectomia subtotal foi menos utilizada em concordância com a revisão de literatura de Vilar *et al* (2001), os quais citaram um estudo feito por Leech e Dayan (1998), que compararam a escolha terapêutica na doença de Graves em relação às idades na Europa e nos Estados Unidos. Foi observado maior frequência na escolha das tionamidas em ambas as localidades e em todas as idades, seguido pela escolha do iodo radioativo e por último, a cirurgia. Andrade *et al* (2001) afirmaram ainda que o tratamento cirúrgico é considerado de exceção e Romaldine (2001), em sua revisão de literatura afirma que a tireoidectomia subtotal é cada vez uma terapia menos indicada.

O tapazol foi a tionamida mais utilizada em comparação com o PTU. Esse achado pode ser explicado por Lopes (2003), o qual afirmou que o MTZ é a droga de escolha por ser eficaz, por ser administrada em dose única diária, por não provocar radiorresistência ao tratamento posterior com ¹³¹I e por ter um custo mensal inferior ao PTU. Observou-se a utilização do MTZ e PTU pelo mesmo paciente em períodos diferentes, provavelmente por motivos financeiros e adaptativos do paciente.

Foi observado efeito colateral as tionamidas em 13 pacientes (6,3%) em concordância com os achados descritos na literatura. Andrade *et al* (2001) afirmaram que os efeitos colaterais das tionamidas podem chegar até a 7% dos pacientes. Agranulocitose foi observada em dois (0,9%) pacientes, semelhante ao relato, feito por Graf *et al* (2001), de que este efeito colateral pode ocorrer em 0,5%.

O uso do beta-bloqueador ocorreu em 98 (46,7%) dos 210 pacientes analisados. Sandrini *et al* (2001) afirmaram que o beta-bloqueador deve ser utilizado juntamente com as tionamidas em casos de sintomatologia muito intensa.

No atual estudo, 50 pacientes (26,7%) evoluíram após o tratamento medicamentoso para remissão da tireotoxicose tendo média de duração da terapia de 13 meses para o MTZ e 14,5 meses para o PTU, no entanto, por se tratar de um estudo de série de casos, não foi possível acompanhá-los por até 12 meses após suspensão da droga como a literatura orienta. Sandrini *et al* (2001) observaram em seu estudo com 63 pacientes que a taxa de remissão após um ano de

eutireoidismo foi de 19%. Em discordância, Andrade *et al* (2001) relataram que estudos prévios demonstraram que a remissão da doença após um ano da suspensão da tionamida é de 40% a 50%. Essa variação pode ser devida à aderência ou não do tratamento entre os pacientes, que influencia na efetividade do tratamento.

Após a realização da tireoidectomia subtotal, apenas a minoria (20%) evoluiu para a cura do hipertireoidismo. Dois pacientes (40%) não tiveram melhora do quadro e também 40% evoluíram para hipotireoidismo, o que está de acordo com Conceição *et al* (2000), que realizaram um estudo retrospectivo com 106 pacientes submetidos a tireoidectomia subtotal, evidenciando que 41% evoluiu para hipotireoidismo. Monte *et al* (2004) afirmaram em sua revisão de literatura que o hipotireoidismo pós-tireoidectomia subtotal pode ocorrer em 42% a 60% dos casos.

No entanto, Sandrini *et al* (2001) afirmaram que tireoidectomia subtotal pode levar a cura em 80% dos pacientes e Pérez *et al* (1997) observaram em seu estudo, com 64 pacientes submetidos à cirurgia, que 77% deles obteve cura após o procedimento, 13 % permaneceram em hipertireoidismo e apenas 10% evoluiu para hipotireoidismo. Essa discordância pode ser explicada por Lopes (2003), o qual afirmou que está complicação depende do tamanho do remanescente tireoideano, da duração do seguimento e, no caso de Graves, da intensidade da infiltração linfocítica da glândula, bem como dos correspondentes títulos dos anticorpos. Relata ainda a ocorrência do hipotireoidismo em 12% a 80% dos pacientes.

A evolução pós-iodo radioativo depende da dose utilizada e do tempo de acompanhamento, assim como da captação do iodo pela glândula. Por tal motivo, o resultado de estudos publicados na literatura é muito variável. Vilar *et al* (2001) descreveram que quando se administra doses entre 12 e 15 mCi, o hipotireoidismo ocorre em cerca de 50% no primeiro ano de acompanhamento. Andrade *et al* (2001), em uma de suas revisão de literatura, relataram um estudo clínico que a taxa de hipotireoidismo foi de 55,2% e a taxa de persistência do hipertireoidismo foi 13,8% após um ano de seguimento. Em outra revisão de Andrade *et al* (2004) afirmaram que a taxa de cura varia de 60 a 90%, dependendo da dose utilizada.

No estudo de Ustun *et al* (2005), foram analisados 148 pacientes submetidos ao iodo radioativo com dose de 10 mCi evidenciando que 33,8% evoluíram para hipotireoidismo e 59% para cura depois de 28 meses de acompanhamento. Correa *et al* (2000) realizaram um estudo retrospectivo com 104 pacientes submetidos a radioiodoterapia, observando ao final do estudo que 62,4% estavam em hipotireoidismo e 37,6% tornaram-se eutireóideos.

Utilizando uma dose de 17 mCi, Golbert *et al* (1996) observaram em seu estudo após seis anos de acompanhamento com 53 pacientes que o hipotireoidismo ocorreu em 51%, o eutireoidismo foi observado em 28,3% e 5,7% dos pacientes permaneceram em hipertireoidismo, sendo que 82,2% necessitaram fazer a segunda dose do ¹³¹I.

No presente estudo, 93 (45,1%) pacientes realizaram iodo radioativo. A dose mais freqüente foi 12 mCi com média de 13,2 mCi.. Entre os pacientes que foram acompanhados, a maioria permaneceu em hipertireoidismo (50%), vinte e oito por cento evoluíram para o hipotireoidismo e somente 19% tornaram-se eutireóideos, sendo que o tempo de acompanhamento pós-iodo, neste estudo, teve média de 8,5 meses. Catorze por cento precisaram fazer a segunda dose. Consoante a esses achados, Kristoffesen *et al* (2006) realizaram um estudo retrospectivo com 72 pacientes submetidos ao ¹³¹I, descrevendo que 56% dos pacientes permaneceram em hipertireoidismo. Delgado *et al* (1999) relataram que o hipotireoidismo pós-iodo pode ocorrer em 25% dos casos no primeiro ano e Lopes (2003) afirma que a segunda dose do iodo pode ser feita em 10 a 20% dos casos.

8 CONCLUSÃO

Frente aos resultados obtidos na pesquisa, é possível concluir-se que:

- a) as principais causas de hipertireoidismo foram doença de Graves, bócio multinodular tóxico e o adenoma tóxico, sendo a doença de Graves mais freqüente;
- b) os sintomas e sinais mais freqüentes estiveram de acordo com os descritos na literatura;
- c) as principais complicações foram arritmias, ICC e crise tireotóxica e as doenças associadas foram HAS e diabetes melito;
- d) houve maior número de grávidas hipertireóideas quando comparadas com a literatura;
- e) as terapias utilizadas foram as DATs, iodo radioativo e a tireoidectomia subtotal, sendo que a primeira opção foi as DATs e o procedimento cirúrgico foi o menos realizado;
- f) as DATs apresentaram como principal efeito colateral intolerância gástrica e a agranulocitose foi a menos freqüente;
- g) a efetividade das DATs foi de 26,7%, até o final da realização da pesquisa;
- h) cinquenta por cento dos pacientes que realizaram iodo radioativo permaneceram em hipertireoidismo, durante a pesquisa;
- i) somente 20% dos pacientes submetidos a tireoidectomia subtotal tornaram-se eutireóideos, durante a realização da pesquisa.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABDALLA, L.F., COSTA, S.S.S., VAZ, J.A.R., FIGUEIREDO, L.G., ALBUQUERQUE, R.C., CHANG, T.W., PAIM, A., CASULARI, L.A., NAVES, L. Avaliação de testes de função tireoideana em 4663 pacientes. In: 25º CONGRESSO BRASILEIRO DE ENDOCRINOLOGIA E METABOLOGIA, 2002, Brasília-DF. **Anais do Congresso Brasileiro de Endocrinologia & Metabologia**, São Paulo: FEBRASEM, 2002. p. 437.

AFRADIQUE, M., FUKELMAN, S.R., GAZOLLA, F.M. Doença de Basedow-Graves em pré-escolares. In: 25º CONGRESSO BRASILEIRO DE ENDOCRINOLOGIA E METABOLOGIA, 2002, Brasília-DF. **Anais do Congresso Brasileiro de Endocrinologia & Metabologia**, p.422, São Paulo: FEBRASEM, 2002.

ALLAHABADIA, A., DAYKIN, J., HOLDER, R. L., SHEPPARD, M. C., GOUGH, S. C. L., FRANKLIN, J. A. Age and gender predict the outcome of treatment for Graves' hyperthyroidism. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 85, p. 1038-1042, 2000.

ANDRADE, V.A., GROSS, J.L., MAIA, A.L. Tratamento do hipertireoidismo na doença de graves. **Arquivos Bras de Endocrinologia & Metabologia**, v.45, n.6, São Paulo, Dez.2001.

_____. Iodo radioativo no manejo do hipertireoidismo da doença de Graves. **Arquivos Bras Endocrinologia & Metabologia**, v.48, n.1, p.159-165, São Paulo, fev. 2004.

APPOLINÁRIO, J. C., ASSUMPÇÃO, C. R. L., COUTINHO, W., PÓVOA, L. C. Alterações psiquiátricas no hipertireoidismo: revisão da literatura e apresentação de casos. **J. Bras. Psiquiatr.**, v. 43, n. 11, p. 591-597, 1994.

AYRES, M., AYRES, J.R., AYRES, D., SANTOS, A.S. **BioEstat: aplicações estatísticas nas áreas das ciências biológicas e médicas**. Contagem: Lither Maciel, 1998. p.193.

AWADALLA, S., PORTILLO, J. Enfermedad de Graves em niños: presentación clínica y respuesta al tratamiento. **Rev. Actualiz. Pediatricas**, v. 12, n. 2, p. 47-49, Colômbia, jun. 2002.

BANDEIRA, F.B., MACEDO, G., CALDAS, G., BANDEIRA, C., CAMARGO, K., GRIZ, L., BANDEIRA, M.E. Hipertireoidismo. In: BANDEIRA, F.B., MACEDO, G., CALDAS, G., BANDEIRA, C., CAMARGO, K., GRIZ, L., BANDEIRA, M.E. **Condutas em endocrinologia**. Rio de Janeiro: Medsi, 2003. p.55-66.

LOPES, M. H. C. Hipertireoidismo. In: BANDEIRA, F., MACEDO, G., CALDAS, G., GRIZ, L., FARIA, M.S. **Endocrinologia e diabetes**. Rio de Janeiro: Medsi, 2003. p. 213-235.

BARBISAN, J. N., FUCHS, F. D., SCHAAN, B. D. Prevalence of thyroid dysfunction in patients with acute atrial fibrillation attended at a cardiology emergency room. **Medical Journal São Paulo**, v. 121, n. 4, p. 159-162, 2003.

BARBOSA, S.R.T., SOUZA, L.C., CORRÊA, L.L.A., LEAL, C.T.S., TARDIN, L.L., WARSWAWSKI, L., SOUZA, M.L.V. **Hipertireoidismo e hipertensão pulmonar – relato de caso**. In: 25º CONGRESSO BRASILEIRO DE ENDOCRINOLOGIA E METABOLOGIA, 2002, Brasília-DF. **Anais do Congresso Brasileiro de Endocrinologia & Metabologia**, p.421, São Paulo: FEBRASEM, 2002.

BECKER, K.L., BILEVIKIAN, J.P., BREMNER, W.J., HUNG, W., KAHN, C.R., LORIAUX, D.L., REBAR, R.W., ROBERTSON, G.L., WARTOFISKY, L. **Principles and practice of endocrinology and metabolism**. Philadelphia: Lippincott, 1990. p.331-346.

BEGUIN, E. P. Hipertireoidismo y su tratamiento. **Bol. Hosp. San Juan de Dios**, v. 46, n. 1, p. 59-62, Santiago, feb. 1999.

BÚRIGO, C., PEREIRA, R.M.C., MANSUR, E., MOULIN, M.E., CUNHA, S.J., ROITMAN, I., LAUN, I.C. **Hipertireoidismo associado à hipertensão pulmonar – relato de caso**. In: 25º CONGRESSO BRASILEIRO DE ENDOCRINOLOGIA E METABOLOGIA, 2002, Brasília-DF. **Anais do Congresso Brasileiro de Endocrinologia & Metabologia**, p.442, São Paulo: FEBRASEM, 2002.

CAPPOLA, A. R., FRIED, L. P., ARNOLD, A. M., DANESE, M. D., KULLER, L. H., BURKE, G. L., TRACY, R. P., LADENSON, P. W. Thyroid status, cardiovascular risk, and mortality in older adults. **JAMA**, v. 295, n. 9, p. 1033-1041, mar. 2006.

CARNEIRO, R. A., SERAKIDES, C. M., SOUZA, V. A., NUNES, E. F., NASCIMENTO. Perfil hematológico de ratas castradas e intactas induzidas experimentalmente ao hipertireoidismo. **Arq. Brás. de Méd. Vet. Zootec.**, v. 52, n. 3, Belo Horizonte, jun. 2000.

CARRASCO, C. M. & COTORÁS, J. M. Hipertireoidismo gestacional: análisis a propósito de um caso asociado a mola. **Rev. Méd. de Chile**, v. 129, n. 3, Santiago, mar. 2001.

CARVALHO, E. T., DIAS, V. L., FERNANDES, M. C., BARBATO, A., PAPALÉO, M. Manifestações cardíacas do hipertireoidismo no idoso. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 56, n. 1, p. 31-37, São Paulo, 1991.

CARVALHO, G.A.; GRAF, H. **Hipertireoidismo – projeto diretrizes**. AMBCRM, 2002. Disponível em: <www.sbem.org.br>. Acesso em: 28 março 2004.

CASAGRANDE, A., ROLIN, G. A. F., CZEPIELEWSKI, M. A. **Controle prolongado do hipertireoidismo induzido por octreotide-lar 20 mg em adenoma hipofisário secretor de TSH**. Porto Alegre, 2002. Disponível em: Acesso em: 01 agosto 2006.

CASTRO, J. J. & BORGES, F. Hipertireoidismo e gravidez. **A. Méd. Portug.**, v. 16, p. 334-336, Lisboa, 2003.

CEVALLOS, J. L. & DÁVILA, J. Hipertireoidismo y cardiopatía tirotoxicica estudio clinico y paraclínico de 58 pacientes. **Med. Interna**, v. 1, n. 1, p. 43-47, Caracas, 1985.

CONCEIÇÃO, L. F., SOARES, D. V., MIRANDA, M. O., FARIAS, M. L. F., VAISMAN, M. Função tireoideana pós-tireoidectomia em doença de Basedow-Graves. **Rev. Bras. Méd.**, v. 58, n. 8, p. 905-907, São Paulo, ago, 2000.

CORREA, M. M. G., CORBO, R., BLUM, B., PELLEGRINI, P. M., REBELLO, A. M. O. Radioiodoterapia em pacientes com doença de Basedow-Graves. **Radiol. Bras.**, v. 33, n. 2, p. 101-106, São Paulo, mar.-abr. 2000.

CUNHA, S. P., DUARTE, G., CASTRO, R. M. F., NOGUEIRA, A. A., MAUAD, F. F., DEBBS, A. Hipertireoidismo e gravidez. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, v. 18, n. 3, p. 243-247, São Paulo, abr. 1996.

DELGADO, B., MARTÍN, C., DELGADO, T. Hipertireoidismo: tratamento com yodo radioactivo. **Franteras Méd.**, v. 7, n. 1, p. 49-53, 1999.

DICIONÁRIO de especialidades farmacêuticas. 32 ed. São Paulo: Editora de Publicações Científicas, 2003/04.

FRANKLYN, J. A., MAISONNEUVE, P., SHEPPARD, M. C., BETTERIDGE, J., BOYLE, P. Mortality after the treatment of hyperthyroidism with radioactive iodine. **N. Engl. J. Med.**, v. 338, p. 712-718, 1998.

GOLBERT, A., COELHO, A.C., GASTAL, D. A. Resultados da terapêutica com iodo radioativo na doença de Graves. **Pesqui. Méd.**, v. 29, n. 2, p. 13-15, 1996.

GOLDMAN, L., BENNETT, J.C., DRAZEN, J.M., GILL, G.N., GRIGGS, R.C., KOKKO, J.P., MANDELL, G.L., POWELL, D.W., SCHAFER, A.I. **Cecil tratado de medicina interna**. 21ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001. p.1376-1379.

GRAF, H. Emergências tireoidianas. In: VILAR, L., CASTELLAR, E., MIURA, E., LEAL, E., MACHADO, A.C., TEXEIRA, L., CAMPOS, R. **Endocrinologia clínica**. 2 ed. Rio de Janeiro: Medsi, 2001. p. 307-311.

GREENSPAN, F.S. A glândula tireóide. In: GREENSPAN, F.S.; STREWLER, G. J. **Endocrinologia básica & clínica**. 5 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000. p. 172-181.

GRZESIUK, Anderson Kuntz, PINHEIRO, Marcelo Maia, FIGUEIREDO NETO, Nicandro *et al.* Paralisia periódica hipocalêmica como primeiro sintoma de hipertireoidismo: relato de caso. **Arq. Neuro-Psiquiatr**, jun. 2002, vol.60, n.2B, p.490-492, São Paulo, 2002.

IMSEIS, R. E., VANMIDDLESWORTH, L., MASSIE, J. D., BUSH, A. J., VANMIDDLESWORTH, N. R. Pretreatment with propylthiouracil but not methimazole reduces the therapeutic efficacy of iodine-¹³¹I in hyperthyroidism. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 83, p. 685-887, 1998.

KAHALY, G. Tratamento da oftalmopatia de Graves. In: VILAR, L., CASTELLAR, E., MIURA, E., LEAL, E., MACHADO, A.C., TEXEIRA, L., CAMPOS, R. **Endocrinologia clínica**. 2 ed. Rio de Janeiro: Medsi, 2001. p. 265-281.

KRISTOFFERSEN, U. S., HESSE, B., RASMUSSEN, A. K., KJAER, A. Radioiodine therapy in hyperthyroid disease : poorer outcome in patients with high 24 hours radioiodine uptake. **Clin. Physiol. Funct. Imaging.**, v. 26, n. 3, p. 167-170, Inglaterra, may, 2006.

LABORATORY diagnosis of graves'disease. Disponível em: <www.thyroidmanager.org>. Acesso em: 08 maio 2004.

LIMA, M. A., OLIVEIRA, L. B., PAIM, N., BORGES, M. F. Congenital hyperthyroidism: autopsy report. **Rev. Hosp. Clin. Fac. Méd.**, v. 54, n. 3, p. 103-106, São Paulo, 1999.

LIMA, J. G., NÓBREGA, L. H. C., NÓBREGA, M. L. C., PAIVA, M. T. M. Fatores associados com recidiva precoce do hipertireoidismo após tratamento com radioiodoterapia. **Arquivos Bras de Endocrinologia & Metabologia**, v. 47, n. 6, dez, 2003.

LIMPAWATTANA, P., SAWANYAWISUT, K., MAHANKANUKRAU, A., WONGWIPAPORN, C. Clinical manifestations of primary hyperthyroidism in the elderly patients at the out-patient clinic of Srinagarind Hospital. **J. Med. Assoc. Thai.**, v. 89, n. 2, p. 178-181, Thailand, feb. 2006.

MACIEL, R. M. B. O laboratório no diagnóstico e seguimento de doenças auto-imunes e neoplásicas da tireóide. **Arquivos Bras de Endocrinologia & Metabologia**, v. 46, n. 1, fev, 2002.

MARTINS, G.A. **Estatística geral e aplicada**. 2 ed. São Paulo: Atlas, 2002. p.255.

MEISTER, L. H. E., HAUCK, P. R., GRAF, H., CARVALHO, G. A. Hyperthyroidism due to secretion of human chorionic gonadotropin in a patient with metastatic choriocarcinoma. **Arquivos Bras de Endocrinologia & Metabologia**, v. 49, n. 2, p. 319-322, São Paulo, abr. 2005.

MONTE, Osmar, CALLIARI, Luis Eduardo P. e LONGUI, Carlos A. Utilização do ¹³¹I no tratamento da doença de Basedow-Graves na infância e adolescência. **Arq Bras Endocrinol Metab**, fev. 2004, vol.48, no.1, p.166-170.

NETO, N. L. **Hipertireoidismo e tireotoxicose**. São Paulo, 2003. Disponível em: www.medicina.fm.usp.br. Acesso em: 10 junho 2006.

PEIXOTO, M.C., COELI, C. M., VAISMAN, M. Avaliação do tratamento clínico da doença de Graves. **Arquivos Bras. de Endocrinologia & Metabologia**, v. 49, n. 3, São Paulo, Jun. 2005.

PÉREZ, A. P., SOTO, S. G., RUDOLPH, C. Q. Enfermedad de Graves y cirugía. Análisis de 49 pacientes operados en el período 1995-2002 en el Hospital Clínico Regional de Valdivia. **Cuad. Ci.**, v. 17, n. 1, p. 18-22, Santiago, 2003.

PINEDA, P. B., MICHELSEN, H. D., RIVERA, M. C., LILLO, R. G., MASSARDO, T. V., ARAYA, V. Q., SIERRALTA, P. C., OVIEDO, S. G., LIBERMAN, C. G. Tratamiento del hipertiroidismo con radioyodo: efecto de la dosis administrada sobre la función tiroidea y complicaciones asociadas. **Revista Médica de Chile**, v. 128, n. 5, Santiago, maio, 2000.

REDDY, J., BROWNLIE, B. E., HEATON, D. C., HAMER, J. W., TURNER, J. G. The periphepal blood picture in thyrotoxicosis. **N. Z. Med. J.**, v. 93, n. 679, p. 143-145, New Zealand, mar. 1981.

ROBBINS, S.L., COTRAN, R.S., KUMAR, V., COLLINS, T. **Patologia estrutural e funcional**. 6 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000. p.1012-1013.

ROMALDINI, J. H. Tratamento do hipertireoidismo: o que realmente há de novo? **Arquivos Bras. de Endocrinologia & Metabologia**, v. 45, n. 6, p. 505-506, São Paulo, 2001.

SANDRINI, R., FRANÇA, S.N., LACERDA, L., GRAF, H. Tratamento do hipertireoidismo na infância e na adolescência. **Arquivos Bras. de Endocrinologia & Metabologia**, v.45, n.1, São Paulo, Jan/Fev.2001.

SIERRA, G. C. Evaluación cardiovascular de pacientes hipertireóideos: estudio de 45 casos. **Cienc. Med.**, v. 2, n. 2, p. 27-32, San Miguel de Tucumán, 1987.

SILVA, R. C. Importância da avaliação da função tireoideana em pacientes com *diabetes mellitus*. **Arquivos Bras. de Endocrinologia & Metabologia**, v. 49, n. 2, p. 180-182, São Paulo, abril. 2005.

SILVA, N.Q., MASCARENHAS, A.N., NINNO, F.B. **Pancitopenia na doença de graves – relato de caso**. In: 25º CONGRESSO BRASILEIRO DE ENDOCRINOLOGIA E METABOLOGIA, 2002, Brasília-DF. **Anais do Congresso Brasileiro de Endocrinologia & Metabologia**, p.420, São Paulo: FEBRASEM, 2002.

SOUZA, O. L. R., CARLETO, L. D., GARCIA, V., CARRILHO, A. J. R., OLIVEIRA, M. L. Prevalência de auto-imunidade tireoideana em um grupo de pacientes com *diabetes mellitus* tipo 1 em Londrina-PR. **Arquivos Bras. de Endocrinologia & Metabologia**, v. 49, n. 2, p. 228-233, 2005.

SOUZA, P.R., ZYLBERBERG, D., REIS, S., PERIGAULT, M.C., NABUCO, L.C., LAUN, I.C. Hepatite tóxica por propiltiouracil durante tratamento de hipertireoidismo. In: 25º CONGRESSO BRASILEIRO DE ENDOCRINOLOGIA E METABOLOGIA, 2002, Brasília-DF. **Anais do Congresso Brasileiro de Endocrinologia & Metabologia**, p. 425, São Paulo: FEBRASEM, 2002.

STREWLER, G.J.; GREENSPAN, F.S. **Endocrinologia básica & clínica**. 5 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000. p.172-179.

UMPIERREZ, G. E., LATIF, K. A., MURPHY, M.B., LAMBERT, H. C., STENTZ, F., BUSH, A. Thyroid dysfunction in patients with type 1 diabetes. **Diabetes Care**. v. 26, p. 1181-1185, 2003.

USTUN, F., YUKSEL, M., DURMUS-ALTUN, G., KAYA, M., CARMIK, T. F., SARIKAYA, A., BERKARDA, S. The incidence of recurrence and hypothyroidism after radioiodine treatment in patients with hyperthyroidism in Trakya, a mild iodine deficiency area, during the period 1991-2003. **Ann. Nucl. Med.**, v. 19, n. 8, p. 737-742, dec. 2005.

VAISMAN, M. **Endocrinologia clínica**. Rio de Janeiro: Cultura Médica, 1998. p.79-93.

VALE, J., CANAS, N., LEAL, A., VILAR, H. Paralisia periódica tireotóxica. **Acta Med. Portuguesa**. v. 18, p. 399-492, 2005.

VILAR, L., REA, R., JEFFCOATE, W. Diagnóstico e tratamento da doença de Graves. In: VILAR, L., CASTELLAR, E., MIURA, E., LEAL, E., MACHADO, A.C., TEXEIRA, L., CAMPOS, R. **Endocrinologia clínica**. 2 ed. Rio de Janeiro: Medsi, 2001. p. 237-264.

WARD, L. S., FILHO, A. C., MENABO, E., RIBEIRO, S. R. R., LIMA, M. C., MACIEL, R. M. B. Estudo da relação custo/efetividade no tratamento da doença de Basedow-Graves. **Rev. Ass. Méd. Brasil**, v. 32, p. 147-154, 1986.

APÊNDICE A
FORMULÁRIO

I) Identificação: Matrícula: _____

Nome: _____

Sexo: _____ Idade: _____ Cor: _____ Naturalidade: _____

Procedência: _____ Grau de Instrução: _____

II) Tempo de Doença: _____

III) Principais Sintomas: Antes do tratamento

Sintomas	Presente	Ausente
Nervosismo		
Fraqueza muscular		
Palpitações		
Diarréia		
Vômitos		
Polifagia		
Comprometimento da visão		
Suor excessivo		
Agitação		
Labilidade emocional		

Outros Sintomas:

IV) Achados no Exame Físico: Antes do tratamento

Exame Físico	Presente	Ausente
Tremores nas mãos		
Pulso		
Taquicardia		
Arritmia		
PA		
Aumento da PA sistólica		
Emagrecimento		
Olhar fixo		
Retardo palpebral		
Edema periorbitário		
Proptose		
Pele quente		
Pele úmida		
Pele fina		
Alopecia		
Onicólise		

Bócio		
Difuso		
Uninodular		
Multinodular		
Sopro tireóideo		

Outros Achados:

V) Dosagem Hormonal: Antes do tratamento

Hormônio	Valores
TSH	
T ₄ livre	

VI) Exames Laboratoriais Complementares: Antes do tratamento

Exames	Valores – resultados
Hemograma	

Outros Exames:

VII) Doenças Associadas:

VIII) Tratamentos Realizados:

Metimazol	Duração	Evolução clínica e hormonal

Propiltiouracil	Duração	Evolução clínica e hormonal

Iodo radioativo	Evolução clínica e hormonal
	<p>Melhorado?</p> <p>Curado depois de qto tempo?</p> <p>Evolui para hipo?</p> <p>Depois de qto tempo?</p>

Tireoidectomia	Evolução clínica e hormonal

Outras drogas	Duração	Evolução clínica e hormonal

IX) Exames Laboratoriais Complementares: Depois do tratamento

Exames	Valores – resultados
Hemograma	
TGO	
TGP	

Outros Exames:

X) Imagens:

Exames	Laudos
USG da tireóide	
Cintilografia	

Outras Imagens:

XI) Diagnóstico:

ANEXO A

Termo de Consentimento

Pelo presente **Termo de Consentimento**, declaro que fui informado(a) de forma clara, detalhada e por escrito, da justificativa, dos objetivos e dos procedimentos da pesquisa intitulada “Perfil Epidemiológico, Clínico e Laboratorial de Pacientes Portadores de Hipertireoidismo Atendidos no Hospital Universitário João de Barros Barreto, período de Julho de 1993 a janeiro de 2005”, produzida pela acadêmica de medicina Aline Libonati Galúcio e orientada pela Professora e Doutora Rosana Maria Feio Libonati.

Fui informado (a) ainda:

- a) Da liberdade de participar ou não da pesquisa, tendo assegurado essa liberdade sem quaisquer represálias atuais ou futuras, podendo retirar meu consentimento em qualquer etapa do estudo sem nenhum tipo de penalização ou prejuízo;
- b) Da segurança de que não serei identificado (a) e que se manterá o caráter confidencial das informações relacionadas com a minha privacidade, a proteção da minha imagem e a não estigmatização;
- c) Da liberdade de acesso aos dados do estudo em qualquer etapa da pesquisa;
- d) Da segurança de acesso aos resultados da pesquisa.

Nestes termos e considerando-me livre e esclarecido(a), consinto em participar da pesquisa proposta, resguardando aos autores do projeto a propriedade intelectual das informações geradas e expressando a concordância com a divulgação pública dos resultados.

Belém/PA: ____ / ____ / ____

Assinatura do participante

Compromisso de Orientação

Eu, Rosana Maria Feio Libonati, assumo perante a coordenação do Trabalho de Conclusão de Curso e Colegiado do Curso de Medicina, compromisso de orientação da discente Aline Libonati Galúcio, na elaboração do TCC cujo título provisório é Perfil Epidemiológico, Clínico e Laboratorial dos Pacientes Portadores de Hipertireoidismo Atendidos no Hospital Universitário João de Barros Barreto, período de Julho de 1993 a janeiro de 2005.

Confirmo que conheço os termos das resoluções que regulam o TCC e aceito o compromisso.

Belém, _____ / _____ / _____

Assinatura: _____
Dr.Profª Rosana Maria Feio Libonati

ANEXO B



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO JOÃO DE BARROS BARRETO
COORDENADORIA DE ATIVIDADES ACADÊMICAS
DIVISÃO DE PESQUISA E EXTENSÃO
COMISSÃO DE ÉTICA EM PESQUISA**

TERMO DE APROVAÇÃO

A Comissão de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário João de Barros Barreto analisou no dia 16.07.2004, o projeto de pesquisa *"Perfil epidemiológico clínico e laboratorial dos pacientes portadores de Hipertireoidismo atendidos no HUIBB: período de janeiro de 2003 a outubro de 2004"*, desenvolvido por Aline Libonati Galúcio, sob a Orientação da Profa. Dra. Rosana Maria Feio Lobonati, obtendo **APROVAÇÃO** para desenvolvê-lo nesta instituição.

Belém, 16 de julho de 2004

DR. EDUARDO LEITÃO MAIA DA SILVA

CRM 1997

Coordenador da Comissão de Ética em Pesquisa/ HUIBB