

Impacto Médico-Social do Tratamento Medicamentoso da Moléstia de Graves-Basedow em Hospital Público Universitário: Avaliação Retrospectiva e Projeção Prospectiva de Conduta Terapêutica

perspectivas

RESUMO

O objetivo do presente estudo foi avaliar esquema terapêutico medicamentoso para aumentar a aderência ao tratamento da moléstia de Graves-Basedow (MGB) em Hospital Público Universitário. Os pacientes foram selecionados segundo critérios rigorosos, que incluíam volume glandular inferior a 60cm³, origem da área urbana de São Paulo e não submetidos a terapia prévia da MGB. Receberam gratuitamente a medicação, eram avisados antecipadamente da data da consulta e acompanhados por um único médico durante todo o tratamento. Foram incluídos 229 pacientes, tratados inicialmente com metimazol (MMI – 60mg/dia) em dose única diária, seguindo-se com combinação de MMI (20mg) com LT4 (100µg) em dose única diária por 24 meses. Apenas 83 pacientes (36,2%) completaram o protocolo quando foram subdivididos em 2 grupos, após a suspensão do MMI+LT4: Grupo 1 (n= 34), que permaneceram em remissão por 3 anos, e Grupo 2 (n= 49), que apresentaram recidiva da doença entre 2 e 36 meses. Os fatores preditivos associados à remissão foram: decréscimo do volume glandular, tireoglobulina sérica < 40ng/ml e valores séricos normais de anticorpos anti-receptor de TSH. Constatamos que apesar do planejamento cuidadoso, mais de 60% dos portadores de MGB não completaram o protocolo e foram encaminhados a tratamento com radioiodo. Admitimos que esse baixo êxito terapêutico poderia ser melhorado mediante identificação dos fatores capazes de indicar quais pacientes estariam propensos a seguir um tratamento de longa duração. (Arq Bras Endocrinol Metab 2005;49/4:575-583)

Descritores: Hipertireoidismo; Graves-Basedow; TRAb; Tireoglobulina; Auto-anticorpos

ABSTRACT

Cost-Effectiveness Of The Clinical Treatment Of Grave's Disease In A Public University Hospital: A Retrospective Analysis And Prospective Projection For A Therapeutic Approach.

The aim of the present study was to evaluate a new proposal for increasing compliance to the clinical management of patients with Graves' disease (GD) in a large and public University Hospital. The patients were carefully selected (no previous GD treatment, goiter volume less than 6mL must be living in the metro area of São Paulo), received medication at no cost, were contacted frequently by the social worker and alerted for the date of consultation and only referred to a single endocrinologist during all phases of treatment. We recruited 229 patients with GD that were initially treated with methimazole (MMI – 60mg q.d) in a single daily dose followed by a combination of MMI (20mg) plus L-T4 (100µg) daily for 24 months. Only 83 patients (36.2%) completed the protocol and were subdivided in: Group 1 (n= 34) that were in remission for 3 years after discontinuation of the MMI and Group 2 (n= 49) that presented recurrence of GD between 2 and 36 months without MMI. Predictive factors associated with remission were:

***Nicolau Lima
Meyer Knobel
Rosalinda Y. Camargo
Eduardo Tomimori
Geraldo Medeiros-Neto***

Unidade de Tiróide, Disciplina de Endocrinologia, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, SP.

*Recebido em 17/08/04
Revisado em 16/03/05
Aceito em 29/03/05*

decrease of the glandular volume, serum TG < 40ng/mL and normal TRAb values. We concluded that in spite of a careful protocol planned to increase compliance, more than 60% of patients with GD did not complete the therapeutic trial and were referred for radioiodine treatment. The solution for this low therapeutic success for GD should be the possible identification of factors that would indicate patients that are not inclined to follow a long period of clinical therapy. (Arq Bras Endocrinol Metab 2005;49/4:575-583)

Keywords: Hyperthyroidism; Graves-Basedow; TRAb; Tireoglobulina; Autoantibodies

ADOENÇA DE GRAVES-BASEDOW (DG) é uma patologia autoimune relacionada a elevação de anticorpos anti-receptor de TSH (TRAb), bem como auto-anticorpos dirigidos contra a tireoperoxidase (TPO) e tireoglobulina (TG) (1). A prevalência da DG é de 2,0-2,5% em mulheres e de 0,2-0,6% em homens (2,3) e as modalidades terapêuticas utilizadas são: radioiodo, cirurgia e tratamento medicamentoso. Em países da Europa preferem-se drogas antitiroídicas (DAT) que são usadas por períodos variáveis de tempo (4). A escolha da terapia pode ser difícil em virtude do curso natural inconstante da doença e da ampla diversidade na resposta ao tratamento. É consensual que fator(es) preditivo(s) da eventual "cura" ou controle da doença ainda não foram identificados (5,6). Admite-se que altas doses de DAT promovem ação imunossupressora (7,8) e tem sido proposto o discutível uso de L-tiroxina associada a DAT (1,9), após a primeira fase de controle da moléstia.

A terapia medicamentosa (MMI + L-T4) utilizada no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo não tem sido satisfatória, constituindo-se em verdadeiro problema médico-social. Contribuem para esta realidade, freqüentemente, a falta de aderência ao tratamento, devido ao elevado número de comprimidos eventualmente necessário, freqüentes ausências às consultas agendadas, controle inadequado do manuseio das DAT, além de seus possíveis efeitos colaterais.

Neste projeto propomos manejo clínico-farmacológico alternativo para esses pacientes, com o objetivo de obter maior aderência terapêutica e eventual elevação do percentual de cura. Para tanto, utilizamos recrutamento mais rigoroso, esquema terapêutico simplificado e cronograma conveniente.

PACIENTES E MÉTODOS

Pacientes

Critérios de inclusão

Pacientes com residência fixa na Grande São Paulo ou em localidades relativamente próximas do Estado de São Paulo e com possibilidade de contacto fácil pela assistente social pelos meios de comunicação existentes. O volume glandular foi previamente avaliado por ultra-sonografia e somente foram incluídos pacientes com volume até 60mL, e idade entre 14 e 65 anos, de ambos os sexos. Todos os pacientes assinaram termo de consentimento pós-esclarecimento onde se informava a duração do tratamento (2 a 3 anos), podendo atingir até 5 anos de acompanhamento.

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo e financiado pela FAPESP (Projeto 97/11821-0).

Critérios de exclusão

Presença de exoftalmopatia severa em atividade, bócio de volume acima de 61mL múltiplos tratamentos medicamentosos anteriores sugestivos de baixa aderência ao tratamento, gravidez, cardiopatias, hepatopatias, diabetes tipo 2 concomitante, bem como outras patologias que possivelmente poderiam interferir no projeto.

Esquema de trabalho

O paciente era atendido sempre pela mesma equipe formada por médico endocrinologista, enfermeira e assistente social, na tentativa de se estabelecer adequada relação do paciente com a instituição e tratamento, tentando se evitar a evasão ou desistência do paciente no decorrer do projeto.

Recrutamento dos pacientes e esquema de tratamento medicamentoso

Os pacientes originários do Ambulatório do Serviço de Endocrinologia do Hospital das Clínicas da FMUSP, após avaliação clínica, foram submetidos a exames iniciais gerais (hemograma, TGO/TGP, gama GT, glicemia, função tireóidea (T4 total, T3 total, T4 livre, TSH, tireoglobulina, TRAb, pesquisa de anticorpos anti-peroxidase e anticorpos anti-tireoglobulina, e ultra-sonografia de tireóide). Os pacientes, na ocasião da primeira consulta, receberam gratuitamente cápsulas contendo 30mg de metimazol (MMI) previamente preparadas pelo Setor de Farmácia do HC-FMUSP. Após 4-8 semanas de uso contínuo de

dose única matinal (60mg) de MMI (Fase 1) o paciente retornava para novos exames laboratoriais. Utilizamos doses elevadas de MMI na tentativa de aumentar o índice de remissão prolongada após o tratamento com DAT, conforme Romaldini et al. (4). Constatado o eutiroidismo, o paciente passava a ser medicado com 20mg de MMI e 100µg de L-T4 em dose única diária. A cada 6 meses e durante 24 meses (Fase 2), os exames mencionados acima eram novamente realizados. Após 24 meses constatado o eutiroidismo clínico-laboratorial o paciente iniciava a Fase 3, isto é, passava a fazer uso de 100µg de L-T4 por dia, por 3 anos, com consulta médica e exames laboratoriais a cada seis meses.

Critérios de controle clínico e laboratorial da moléstia de Graves-Basedow

Critérios de controle clínico: normalização do pulso e frequência cardíaca, ausência de tremor de extremidades, ausência de sudorese, hábito intestinal normal, manutenção do peso adquirido, normalização dos caracteres dos fâneros.

Critérios de controle laboratorial: normalização e manutenção de níveis séricos de hormônios tireóideos (T3, T4, T4L), e do TSH, redução nos níveis séricos de TRAb e TG, bem como diminuição do volume glandular a valores inferiores a 50% do inicial.

Avaliação da função tireoideana, tireoglobulina e auto-anticorpos

As concentrações séricas de T4, T3, T4 livre e TSH foram determinadas por técnica de eletroquimioluminescência (Eclia, Roche Diagnostica do Brasil Ltda.). A sensibilidade funcional foi, respectivamente, de 0,4µg/dL, 0,20ng/dL, 0,4ng/dL e de 0,05mU/L, com coeficiente de variação intra- e inter-ensaio de 8%, 9%, 6% e 5,3% respectivamente. Os valores de referência normais foram: T4= 4,5-12µg/dL, T3= 80-210ng/dL, T4livre= 0,6-1,7ng/dL, TSH= 0,3-3,5mU/L. A TG sérica foi determinada por método imunorradiométrico (DYNtest™ Tg BRAHMS Diagnostica GmbH, Berlin, Alemanha), cuja sensibilidade é de 0,4ng/mL e os coeficientes de variação intra- e inter-ensaio foram, respectivamente, de 9 a 10%. Os valores de referência foram 1,0-15,5ng/mL.

Para pesquisa de anticorpos anti-tireoglobulina (anti-TG) e anti-peroxidase (anti-TPO) foram utilizados estojos comerciais (DYNtest anti-Tg, DYNtest anti-TPO, Brahms Diagnostica GmbH, Berlin, Alemanha). Os coeficientes de variação intra- e inter-ensaio foram 8%, 9% e 7,2%, 12,2%, e os limites de sen-

sibilidade foram de 30UmL e 15U/mL, respectivamente. Foram considerados positivos para anti-TG valores superiores a 200U/mL e anti-TPO valores acima de 60U/mL.

Determinação de anticorpos anti-receptor de TSH (TRAb)

Utilizamos radiobioensaio competitivo comercial (TSH receptor antibody assay, Kronus, Boise, ID, EUA). Os resultados foram expressos em % de inibição da ligação (TBII) do TSH 125-I aos seus receptores solubilizados pelos anticorpos presentes no soro analisado. Valores acima de 10% de inibição foram considerados como sendo positivos para presença de anticorpos anti-receptor de TSH.

Ultra-sonografia

O estudo ultra-sonográfico da glândula tireóide foi conduzido por dois observadores (RC, ET), utilizando-se instrumento ALOKA SSD 500 (Tokyo, Japão) com transdutor de 7,5mHz.

Análise estatística

Para análise estatística, consideramos os resultados até o tempo 24 meses (término da combinação das drogas antitireoideas + L-tiroxina); para verificar a ocorrência de possível marcador capaz de indicar o encaminhamento do paciente para remissão ou recidiva utilizou-se o tempo até 18 meses.

A análise dos fatores diagnósticos ou preditivos ligados à DG obedeceu a dois momentos diferentes: variações absolutas dos valores diagnósticos em um dado momento (estudo longitudinal) e variação percentual entre dois momentos, isto é: zero a seis meses, de 6 a 12 meses, de 12 a 18 meses (estudo transversal).

Terminada a análise bivariada foi necessária a categorização dos dados para que se realizasse a análise por regressão logística. Para tanto, usou-se a curva ROC, através da qual encontra-se a nota de corte mais próxima da ideal. Realizaram-se duas regressões logísticas: uma para o estudo transversal (valor percentual) e outra para o estudo longitudinal (valores absolutos). A análise logística para o estudo transversal, indicou valor preditivo para remissão, quando há redução de 8,7% no valor da determinação do TRAb ($p < 0,01$) aos 18 meses em comparação ao valor encontrado aos 12 meses de tratamento.

A análise logística para o estudo longitudinal indicou como fator preditivo para remissão, a TG com nível $< 40\text{ng/mL}$ aos 18 meses ($p < 0,01$) de tratamento.

RESULTADOS

Pacientes

Foram arrolados para este estudo 229 pacientes, sendo 184 mulheres (80,3%) e 45 homens (19,6%). A mediana da idade média foi de 39,5 anos e a referência de aparecimento dos sinais e sintomas da doença variou de 1 a 14 meses. Nenhum paciente foi previamente submetido a tratamento prévio com tionamidas, ou radioiodo.

Dos 229 indivíduos, apenas 83 (36,2%) chegaram até a Fase 3 e foram distribuídos, retrospectivamente, da seguinte forma:

Grupo 1 (G1): Pacientes em remissão – 34/83 (40,9%) que completaram cinco anos de estudo, não voltaram a apresentar hipertireoidismo clínico e laboratorial e foram considerados em remissão permanente.

Grupo 2 (G2): Pacientes que apresentaram recidiva – 49/83 (59,1%) ao longo da Fase 3: 35 pacientes aos 30 meses, 10 pacientes aos 36 meses, 3 pacientes aos 42 meses e 1 paciente aos 48 meses.

Os restantes 146 pacientes abandonaram o pro-

toloco de estudo por varias razões: por gravidez durante a terapêutica (n= 14), sintomas de alergia ao MMI (n= 14), má aderência à medicação (n= 98), mudança de cidade (9), fatores não identificados (11).

Hormônios Tiroidianos Séricos

Durante o período inicial de 4-8 semanas de uso de MMI 60mg/dia, os níveis séricos de T3, T4, T4L normalizaram-se e os pacientes retornaram ao eutireoidismo. Ambos os grupos (G1 e G2) apresentaram níveis de hormônios tireóideos (média ± EPM) similares antes e depois da terapia (tabelas 1 e 2). O nível sérico médio do T3 diminuiu de 391 ± 24ng/dL (basal) para 135 ± 4ng/dL no grupo G1 e de 444 ± 27ng/dL (basal) para 150 ± 4ng/dL no grupo G2 aos 24 meses de tratamento. O nível sérico médio do T4 decresceu de 19,2 ± 0,6µg/dL (basal) para 8,9 ± 0,3µg/dL no grupo G1 e de 20,8 ± 0,6µg/dL (basal) para 8,8 ± 2,7µg/dL no grupo G2 aos 24 meses. O nível sérico médio do T4L na condição basal no grupo G1 foi de 4,2 ± 0,2ng/dL, decrescendo para 1,3 ± 0,1ng/dL, enquanto no grupo G2 variou de 4,4 ± 0,2ng/dL (basal) para 1,5 ± 0,1ng/dL aos 24 meses de tratamento.

Tabela 1. Níveis séricos dos parâmetros tireoidianos e volume glandular no grupo (G1) em remissão (n= 34)*.

Tempo (meses)	T3 (ng/dL)	T4 (µg/dL)	T4L (ng/dL)	TSH uU/mL	TRAb (%)	TPO U/mL	TG (ng/mL)	Vol. gland. (mL)
0	391 ± 1	19,2 ± 0,6	4,2 ± 0,2	0,05 ± 0,01	48 ± 4	2944 ± 505	73 ± 18	30 ± 2
6	141 ± 6	9,4 ± 0,3	1,3 ± 0,1	0,30 ± 0,01	37 ± 2	2136 ± 530	72 ± 17	27 ± 2
12	148 ± 5	9,0 ± 0,3	1,2 ± 0,1	0,20 ± 0,05	31 ± 2	2354 ± 403	62 ± 11	23 ± 1
18	137 ± 6	8,9 ± 0,4	1,3 ± 0,3	0,30 ± 0,08	25 ± 2	2520 ± 32	50 ± 10	20 ± 1
24	135 ± 4	8,9 ± 0,3	1,3 ± 0,1	0,40 ± 0,08	20 ± 1	1981 ± 495	56 ± 14	19 ± 1
L-tiroxina (100µg)								
30	146 ± 5	9,7 ± 0,2	1,4 ± 0,1	0,35 ± 0,07	20 ± 2	1891 ± 452	33 ± 7	17 ± 1
36	138 ± 5	10,1 ± 0,1	1,3 ± 0,1	0,29 ± 0,06	15 ± 1	1977 ± 505	44 ± 15	16 ± 1
42	136 ± 4	9,5 ± 0,3	1,3 ± 0,1	0,48 ± 0,10	16 ± 1	2178 ± 470	25 ± 6	16 ± 1
48	138 ± 4	9,6 ± 0,3	1,3 ± 0,1	0,43 ± 0,11	15 ± 1	1682 ± 284	24 ± 6	14 ± 1
54	146 ± 4	9,7 ± 0,2	1,3 ± 0,1	0,50 ± 0,11	12 ± 1	1303 ± 254	18 ± 4	14 ± 1

* Resultados expressos como média ± EPM. Os pacientes foram medicados, do tempo 0 a 24 meses, com MMI (20mg) e LT4 (100µg) diariamente, em dose única e, a partir de 24 meses com dose única de LT4 (100µg).

Tabela 2. Níveis séricos dos parâmetros tireoidianos e volume glandular no grupo (G2) em recidiva (n= 49)*.

Tempo (meses)	T3 (ng/dL)	T4 (µg/dL)	T4L (ng/dL)	TSH uU/mL	TRAb (%)	TPO U/mL	TG (ng/mL)	Vol. gland. (mL)
0	446 ± 27	20,8 ± 0,6	4,4 ± 0,20	0,06 ± 0,01	47 ± 3	2318 ± 461	137 ± 22	37 ± 2
6	152 ± 4	9,3 ± 0,2	1,4 ± 0,04	0,19 ± 0,04	42 ± 2	3009 ± 429	151 ± 24	34 ± 2
12	146 ± 4	9,4 ± 0,2	1,3 ± 0,04	0,24 ± 0,06	36 ± 2	2991 ± 427	160 ± 27	31 ± 2
18	141 ± 4	9,0 ± 0,2	1,3 ± 0,03	0,23 ± 0,04	35 ± 2	2450 ± 350	153 ± 27	30 ± 2
24	150 ± 4	8,8 ± 2,7	1,5 ± 0,10	0,35 ± 0,07	30 ± 2	1995 ± 411	114 ± 24	30 ± 2

* Resultados expressos como média ± EPM. Os pacientes foram medicados com MMI (20mg) e LT4 (100µg) durante os 24 meses iniciais. A partir de 24 meses foram acompanhados com LT4 (100µg), diariamente, medicação esta suspensa quando da recidiva.

TSH sérico

Em ambos os grupos (G1 e G2) o valor do TSH sérico encontrava-se abaixo dos níveis normais ($< 0,3\text{mU/L}$), tanto no início como ao término do tratamento, pelo uso diário de L-T4 (100mcg).

Anti-TPO

A determinação do anticorpo anti-peroxidase mostrou-se elevada na condição basal em ambos os grupos: G1 ($2944 \pm 505\text{U/mL}$) e G2 ($2318 \pm 461\text{U/mL}$). Aos 24 meses de tratamento observamos diminuição destes valores, porém sem significância estatística (tabelas 1 e 2). No grupo G1, ao término da Fase 3 (tabela 1) nota-se diminuição significativa em relação ao valor basal (G1: $1303 \pm 254\text{U/mL}$, $p < 0,05$).

TRAb

O valor do TRAb (média \pm EPM) mostrou-se elevado no início do tratamento tanto no grupo G1 ($48,1 \pm 4,1\%$) como no grupo G2 ($47,5 \pm 2,8\%$) e, ao término de 24 meses de tratamento, ambos os grupos G1 ($20,0 \pm 1,0\%$) e G2 ($30,6 \pm 2,4\%$) exibiram queda significativa ($p < 0,01$) em relação aos valores basais, porém, ainda mantinham valores acima do normal (tabela 1). No grupo em remissão notamos maior número de pacientes nos quais o resultado do TRAb retornou aos valores da normalidade (G1: 8/34; G2: 3/49). Durante a fase 3 do tratamento (só uso de L-tiroxina $100\mu\text{g}/\text{dia}$ pelo período de 3 anos) notamos no grupo em remissão (tabela 1) contínua diminuição e normalização dos valores do TRAb. A queda de 8,7%, ou

mais, da determinação do valor do TRAb, comparando-se, respectivamente, o valor obtido aos 12 e aos 18 meses de tratamento, sugere ser um dado preditor de remissão da doença.

Tireoglobulina sérica

Como mostram as tabelas 1 e 2 e figura 2, os níveis séricos de TG (média \pm EPM) na avaliação inicial estavam mais elevados no grupo G2 ($137 \pm 22\text{ng/mL}$) vs. G1 ($73 \pm 18\text{ng/mL}$). Ao término da terapêutica com MMI+LT4 (24m) houve queda dos níveis de TG sérica em ambos os grupos G2 ($114 \pm 24\text{ng/mL}$) e G1 ($56 \pm 14\text{ng/mL}$), porém essa queda não se mostrou estatisticamente significativa comparativamente aos valores basais. Após a retirada do metimazol aos 24 meses de tratamento e uso de L-T4 diariamente ($100\mu\text{g}$) pelo período de três anos, verificamos no grupo em remissão (G1) a contínua diminuição dos níveis séricos de tireoglobulina atingindo média \pm EPM de $18 \pm 4\text{ng/mL}$ ($p < 0,01$, em relação a valores basais). A TG sérica mostrou ter valor preditivo de remissão da doença quando, aos 18 meses de tratamento, o nível sérico estiver abaixo de 40ng/mL .

Volume glandular

Ao final de 24 meses de estudo observamos queda significativa nos valores do volume glandular no grupo G1, que evoluiu para remissão da doença (basal: $30 \pm 2\text{mL}$; 24 meses: $19 \pm 1\text{mL}$, $p < 0,01$), porém não se observou queda estatisticamente significativa no grupo G2 (basal: $37 \pm 2\text{mL}$ vs. 24 meses: $30 \pm 2\text{mL}$).

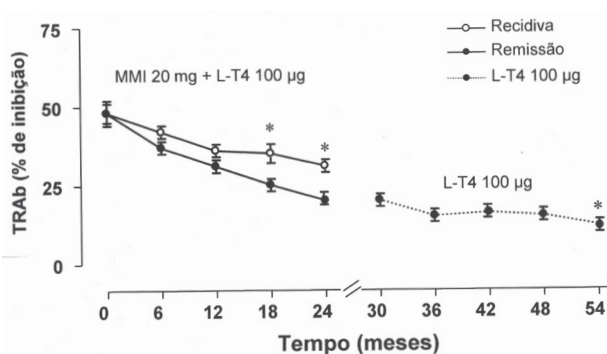


Figura 1. Níveis médios (\pm EPM) de percentual de inibição de anticorpos anti-receptor de TSH (TRAb) no grupo que apresentou recidiva (G2) (—○—) e grupo em remissão (G1) (—●—) durante o uso combinado de MMI (20mg) + L-T4 (100 μg por 24 meses) e uso isolado de LT4 (100 μg) no grupo G1 até 54 meses (—●—). A diferença significativa entre as médias (G1 x G2) está indicada por * ($p < 0,05$). O valor médio final de TRAb no grupo G1 foi significativamente menor comparativamente ao basal.

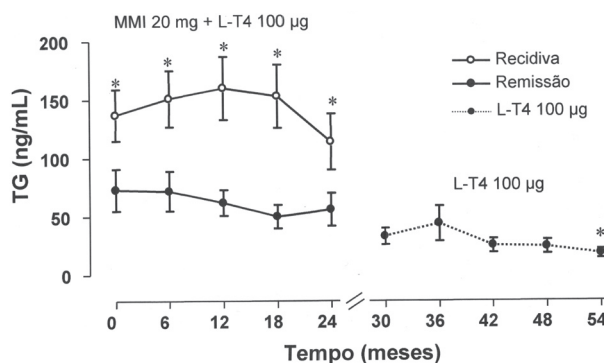


Figura 2. Concentração média (\pm EPM) de tireoglobulina sérica no grupo que apresentou recidiva (G2) (—○—) e grupo em remissão (G1) (—●—) sob a ação de MMI (20mg) + L-T4 (100 μg) por 24 meses, e níveis séricos médios de TG sob a ação de L-T4 (100 μg) no grupo em remissão (G1) (—●—) até 54 meses. Notar que durante os 24 meses iniciais o grupo G2 apresentou, significativamente (*, $p < 0,05$), valores médios mais elevados do que o grupo G1. O valor médio final da TG sérica no grupo G1 mostrou-se significativamente mais baixo ($p < 0,05$) comparativamente ao valor médio inicial.

DISCUSSÃO

Freqüentemente se verifica nos pacientes portadores de doença de Graves o insucesso do tratamento clínico, ocasionado pelo abandono terapêutico, baixa aderência ao tratamento medicamentoso, recidivas constantes, levando a elevados custos para Hospital das Clínicas da FMUSP (freqüentes consultas ambulatoriais repetidos testes laboratoriais e imagens ecográficas). Neste projeto propusemos nova abordagem terapêutica visando reduzir as variáveis que pudessem contribuir para o fracasso da terapêutica clínica. Neste sentido adotamos as seguintes medidas: (1) medicamento como metimazol e L-tiroxina fornecidos sem custo aos pacientes por todo o período de estudo, para serem ingeridos em dose única diária, (2) assistente social contactava os pacientes para confirmar as datas de consultas, (3) os pacientes eram atendidos por um único profissional para estabelecer melhor relação médico-paciente, (4) destacamos uma enfermeira para conduzir os pacientes aos exames ecográficos e coletas de sangue. Mesmo com todos estes cuidados pudemos verificar que somente 36,2% (83/229) dos pacientes chegaram ao término do protocolo estabelecido. Conseqüentemente, cerca de dois terços dos pacientes incluídos (63,8%) abandonaram o tratamento pelos mais diversos motivos (sociais, financeiros, mudança de cidade, incompatibilidade com a medicação, gravidez, ou simplesmente sem razão aparente). Na população estudada, além destes fatores, houve elevado índice de recidiva da doença (59,1%) após 2 anos de uso de medicação anti-tireoidiana. Estes resultados reforçam a dificuldade de tratar clinicamente doença crônica a longo prazo, não só pela alta taxa de abandono terapêutico como pelo alto custo financeiro que acarreta as instituições públicas pela grande quantidade de consultas médicas, inúmeros exames laboratoriais e testes de imagens, além de utilização de equipe de apoio. Analisando estes fatores podemos pensar em possível alternativa terapêutica (radioiodoterapia) para tratamento de doença de Graves-Basedow para população de hospital público.

Os dados da literatura indicam que o percentual de recidiva do hipertireoidismo situa-se entre 24% e 79% (10-13). Concordante com estes dados, o valor relativo de recidiva encontrado neste estudo foi relativamente alto (59,1%). Este aspecto, em parte, pode estar relacionado ao consumo elevado de iodo (14,15). Outras possibilidades seriam as características genéticas das populações estudadas (16), dose de tioamida (6,7,13), duração do tratamento e tempo de seguimento, os quais poderiam influenciar o resultado da terapia (6,10,17).

A incidência progressiva de recidiva em determinado paciente tem sido considerada um importante fator preditivo de recorrência da doença. Todos os pacientes com duas ou mais recidivas após a retirada da droga antitireoidiana apresentaram maior probabilidade de apresentar hipertireoidismo (84% comparativamente a 47%) quando comparados àqueles com apenas uma recorrência da doença (18-20).

O volume do bócio pode refletir a resposta funcional da estimulação do receptor do TSH e tem sido referido em vários estudos como sendo preditor da recidiva (11,12,18,19,21-24). Vitti e cols. (25) admitem insucesso no tratamento com DAT em pacientes com mais de 40mL de volume tireoidiano no início do tratamento. Em nosso estudo observamos a diminuição significativa ($p < 0,001$) do volume glandular ao término de 24 meses de tratamento medicamentoso somente no grupo em remissão G1 (tabela 1 e figura 1). O grupo 2 (recidiva) exibiu redução não significativa do volume glandular, confirmando os resultados anteriores de Perozim e cols. (21). Estes mesmos autores, bem como Rittmaster e cols. (26), verificaram queda significativa nos níveis de TG ao término de 24 meses de terapêutica combinada (MMI + L-T4) no grupo de pacientes que evoluíram para remissão. Em nosso estudo a queda significativa do nível médio de TG só foi observada ao término do estudo (54 meses). Apesar dos dois grupos apresentarem volumes e valores da determinação de anticorpos anti-peroxidase semelhantes, o grupo 2 (recidiva) exibia níveis mais elevados de TG durante o tempo de estudo. Este fenômeno também foi observado por Perozim e cols. (21).

Aizawa e cols. (27) também observaram valores elevados de TG antes do tratamento com subsequente queda de 50% dos valores iniciais, ao término do tratamento. Estes autores sugerem que a liberação de TG pode ser influenciada pela ação do TRAb e TSH no tireócito, bem como pela destruição de unidades foliculares pela moléstia autoimune. Verificaram, igualmente, que a TG sérica e a concentração de TSH eram similares em pacientes que apresentavam anticorpos anti-TPO positivos e negativos, indicando que a eventual destruição folicular causada pela moléstia autoimune não era o maior fator causador da elevação dos níveis de TG no hipertireoidismo. Isto talvez poderia explicar a presença de elevados níveis de anticorpos anti-peroxidase encontrados em nosso estudo e freqüente ausência de anticorpos anti-TG.

Além da DAT, atribui-se à L-T4 a capacidade de influenciar no processo imunológico intratireoidiano pela diminuição da expressão dos auto-antígenos na

superfície do tireotrócito ou por outros mecanismos e, eventualmente inibindo a produção do TRAb (1,9,23). Também foi sugerido que a supressão do TSH pelo uso exógeno de L-T4 pode levar a glândula ao estado de repouso reduzindo o risco de recidiva pela ausência de estímulo tireotrófico (9).

O resultado do esquema terapêutico pode estar relacionado à dose de DAT, tempo de duração e o uso de L-T4 durante ou após a retirada da DAT. Os resultados da literatura são bastante conflitantes. Paschke e cols. (28) não evidenciaram ação imunossupressiva da dose usual de MMI no processo auto-imune intratireoidiano. Outros estudos (7,9), conflitantes com outros relatos (13,26), têm demonstrado menores níveis de TRAb após uso de L-T4 quando comparado ao esquema singular de DAT. Estudo norueguês (8) onde os pacientes foram acompanhados por 6 meses demonstrou que o esquema combinado (60mg MMI+L T4) apresentou melhor efeito sobre a taxa de recidiva que o uso isolado de MMI após 1 ano de seguimento. Este resultado não foi comprovado aos 2 anos de acompanhamento dos pacientes. Romaldini e cols. (7) avaliaram os pacientes por 42 meses utilizando esquema combinado (MMI 60mg +L-T3), obtendo taxa de 75% de remissão. Werner e cols. (29), bem como Slingerland e Burrows (30), encontraram altas taxas de remissão (72%) em pacientes tratados em hospital utilizando 300mg de PTU por um período médio de 4,6 anos. Cabe assinalar que o L-T3 foi usado como suplemento ocasionalmente, enquanto altas doses de DAT podem aumentar o risco de efeito colaterais (7,8). A monoterapia com L-T4 após retirada da DAT mostrou-se eficaz sobre a taxa de recidiva em um só estudo (9), ao passo que Nedrebo e cols. (22) questionam a importância clínica desta terapêutica adicional como fator de induzir menor recidiva.

Há necessidade de se obter marcador confiável para poder prever qual paciente deverá fazer uso de DAT por um tempo maior e qual deverá submeter-se a outra conduta terapêutica (tratamento ablativo). É consensual que os anticorpos anti-receptor de TSH seriam a causa etiológica do hipertireoidismo na DG (31). Em geral, os níveis de TRAb pré-tratamento não são considerados preditivos do êxito pós-terapêutico. Entretanto, como grupo, os pacientes com recidiva tendem a exibir níveis mais elevados de TRAb comparativamente com aqueles que obtêm remissão. A metanálise realizada em estudos com cerca de 1000 pacientes demonstrou redução significativa do risco de recidiva com níveis de TRAb indetectáveis no final do tratamento com DAT (22). Schott e cols. (32), uti-

lizando ensaios de segunda geração para determinação de TRAb, encontraram valores significativamente menores no grupo que sofreu remissão da doença quando comparado ao grupo que recidivou.

No presente estudo pudemos verificar queda significativa ($p < 0,01$) nos níveis de TRAb ao término de 18 e 24 meses de tratamento em ambos os grupos. Notamos, todavia que o grupo G2 apresentava valores médios de TRAb ($30,6 \pm 2,4\%$) significativamente mais elevados do que aqueles observados no grupo G1 ($20,8 \pm 1,8\%$) ao fim de 24 meses ($p < 0,05$, tabelas 1 e 2, figura 1). Utilizando o modelo de regressão logística, determinou-se que o TRAb poderia ter valor preditivo para remissão da doença quando há redução superior a 8,7% dos valores de determinações realizadas, respectivamente aos 12 e aos 18 meses de tratamento.

CONCLUSÕES

A boa relação médico-paciente, esforços para manter ritmo constante de consultas e simplificação do tratamento medicamentoso, da moléstia de Graves-Basedow em hospital público, foram insuficientes para diminuir o abandono terapêutico e evasão hospitalar. No presente trabalho verificamos alta taxa de recidiva (59,1%) da DG após a retirada da medicação anti-tireoidiana. Entretanto, podemos sugerir como indicadores de prognóstico de possível remissão da moléstia, quando houver redução percentual na determinação do valor do TRAb entre 12 e 18 meses de tratamento, e quando TG sérica aos 18 meses de tratamento exibir valor menor que 40ng/mL. O elevado custo/benefício do tratamento clínico da MGB deve ser determinante na eventual escolha preferencial por tratamento com radioiodo em pacientes com reduzida possibilidade de apresentar aderência ao plano terapêutico por período longo.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos a participação da auxiliar de enfermagem Jacyra Matheus de Lima, da biomédica Maria Silvia Cardia, responsável pela execução do segmento laboratorial e os serviços secretariais de Maria Suzette Pott. Este projeto foi financiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (Projeto FAPESP 97/11821-0). Agradecemos ao Dr. Isac de Castro pela participação na análise estatística dos dados.

REFERÊNCIAS

1. Weetman AP, McGregor AM. Autoimmune thyroid disease: further developments in our understanding. **Endocr Rev** 1994;15:788-830.
2. Bjoro T, Holmen J, Krüger O, Midthjell K, Hunstad K, Schreiner T, et al. Prevalence of thyroid disease, thyroid dysfunction and thyroid peroxidase antibodies in a large, unselected population. The Health Study of Nord-Trøndelag (HUNT). **Eur J Endocrinol** 2000;143:639-47.
3. Raber W, Kmen E, Waldhüsl W, Vierhapper H. Medical therapy of Graves' disease: effect on remission rates of methimazole alone and in combination with triiodothyronine. **Eur J Endocrinol** 2000;142:117-24.
4. Glinoeir D, Hesch D, Lagasse R, Laurberg P. The management of hyperthyroidism due to Graves' disease in Europe in 1986. Results of an international survey. **Acta Endocrinol** 1987;285(Suppl):3-23.
5. Maugendre D, Gatel A, Campion L, Massart C, Guilhem I, Lorcy Y, et al. Antithyroid drugs and Graves' disease – prospective randomized assessment of long-term treatment. **Clin Endocrinol** 1999;50:127-32.
6. Cooper DS. Antithyroid drugs in the management of patients with Graves' disease: an evidence-based approach to therapeutic controversies. **J Clin Endocrinol Metab** 2003;88:3474-81.
7. Romaldini JH, Bromberg N, Werner RS, Tanaka LM, Rodrigues HE, Werner MC, et al. Comparison of effects of high and low dosage regimens of antithyroid drugs in the management of Graves' hyperthyroidism. **J Clin Endocrinol Metab** 1983;57:563-70.
8. Jorde R, Ytre-Arne K, Stormer J, Sundsfjord J. Short-term treatment of Graves' disease with methimazole in high versus low doses. **J Int Med** 1995;238:161-5.
9. Hashizume K, Ichikawa K, Sakurai A, Suzuki S, Takeda T, Kobayashi M, et al. Administration of thyroxine in treated Graves' disease. Effects on the level of antibodies to thyroid-stimulating hormone receptors and on the risk of recurrence of hyperthyroidism. **N Engl J Med** 1991;324:947-53.
10. Tamai H, Nakagawa T, Fukino O, Onsaka U, Shinzato R, Suematsu H, et al. Thionamide therapy in Graves' disease: relation of relapse rate to duration of therapy. **Ann Intern Med** 1980;92:488-90.
11. Cho BY, Shong MH, Yi KH, Lee HK, Koh CS, Min HK. Evaluation of serum basal thyrotropin levels and thyrotropin receptor antibody activities as prognostic markers for discontinuation of antithyroid drug treatment in patients with Graves' disease. **Clin Endocrinol** 1992;36:585-90.
12. Hershman JM, Givens JR, Cassidy CE, Astwood EB. Long-term outcome of hyperthyroidism treated with antithyroid drugs. **J Clin Endocrinol Metab** 1966;26:803-7.
13. Reinwein D, Benker G, Lazarus JH, Alexander WD. The European Multicenter Study Group on antithyroid drug treatment. A prospective randomized trial of antithyroid drug dose in Graves' disease therapy. **J Clin Endocrinol Metab** 1993;76:1516-21.
14. Alexander WD, Glasg MD, Harden RM, Koutras DA, Wayne E. Influence of iodine intake after treatment with antithyroid drugs. **Lancet** 1965;ii:866-8.
15. Solomon BL, Evaul JE, Burman KD, et al. Remission rates with antithyroid drug therapy: continuing influence of iodine intake. **Ann Intern Med** 1987;107:510-2.
16. Wiersinga WM. Immunosuppression of Graves' hyperthyroidism – still an elusive goal. **N Engl J Med** 1996;334:265-6.
17. Allanic H, Fauchet R, Orgiazzi J, Madec AM, Genetet B, Lorcy Y, et al. Antithyroid drugs and Graves' disease: a prospective randomized evaluation of the efficiency of treatment duration. **J Clin Endocrinol Metab** 1990;70:675-9.
18. Schleusener H, Schwander J, Fisher C, Holle R, Holl G, Badenhop K, et al. Prospective multicenter study on the prediction of relapse after antithyroid drug treatment in patients with Graves' disease. **Acta Endocrinol** 1989;120:689-701.
19. Winsa B, Dahlberg PA, Jansson R, Agren H, Kalson FA. Factors influencing the outcome of thyrostatic drug therapy in Graves' disease. **Acta Endocrinol** 1990;122:722-8.
20. Wang P-W, Liu R-T, Tung S-C, Chien W-Y, Lu Y-C, Chen C-H, et al. Outcome of Graves' disease after antithyroid drug treatment in Taiwan. **J Formos Med Assoc** 1998;97(9):619-25.
21. Perozim LM, Lima N, Knobel M, Cavaliere H, Medeiros-Neto G. Treatment of Graves' disease: effects of the administration of L-thyroxine associated with methimazole as a single daily dose. **Eur J Med** 1993;2:70-4.
22. Nedrebo BG, Holm PI, Uhlving S, Sorheim JI, Skeie S, Eide GE, et al. Predictors of outcome and comparison of different drug regimens for the prevention of relapse in patients with Graves' disease. **Eur J Endocrinol** 2002;147:583-9.
23. Bolanos F, Gonzalez-Ortiz M, Duron H, Sanchez C. Remission of Graves' hyperthyroidism treated with methimazole. **Rev Invest Clin** 2002;54:307-10.
24. Menendez Torre E, Anda Apinaniz E, Barberia Layana JJ, Valdes Gallego N, Rabal Artal A, Diaz-Cadorniga F, et al. Recurrence and prognostic factors after treatment with antithyroid agents in Graves-Basedow disease. Multicenter study in Northern Spain. **Rev Clin Esp** 2000;200:69-73.
25. Vitti P, Rago T, Chiovato L, Pallini S, Santini F, Fiore E, et al. Clinical features of patients with Graves' disease undergoing remission after antithyroid drug treatment. **Thyroid** 1997;7:369-75.
26. Rittmaster RS, Abbott EC, Douglas R, Givner ML, Lehmann L, Reddy S, et al. Effect of methimazole, with or without l-thyroxine, on remission rates in Graves' disease. **J Clin Endocrinol Metab** 1998;83:814-8.
27. Aizawa T, Ishihara M, Koizumi Y, Hashizume K, Takasu N, Yamada T, et al. Serum thyroglobulin concentration as an indicator for assessing thyroid stimulation in patients with Graves' disease during antithyroid drug therapy. **Am J Med** 1990;89:175-80.
28. Paschke R, Vogg M, Kristoferitsch R, Aktuna D, Wawschinek O, Eber O, et al. Methimazole has no dose-related effect on the intensity of the intrathyroidal autoimmune process relapsing Graves' disease. **J Clin Endocrinol Metab** 1995;80:2470-4.

-
29. Werner RS, Romaldini JH, Farah CS, Werner MC, Bromberg N. Serum thyroid-stimulating antibody, thyroglobulin levels and thyroid suppressibility measurement as predictors of the outcome of combined methimazole and T3 therapy in Graves' disease. **Thyroid** 1991;1:293-300.
 30. Slingerland DW, Burrows BA. Long-term antithyroid treatment in hyperthyroidism. **JAMA** 1979;242:2408-10.
 31. Weetman AP. Graves' disease. **N Engl J Med** 2000;343:1236-48.
 32. Schott M, Morgenthaler NG, Fritzen R, Feldkamp J, Wiltenberg HS, Scherbaum WA, et al. Levels of autoanti-

bodies against human TSH receptor predict relapse of hyperthyroidism in Graves' disease. **Horm Metab Res** 2004;36:92-6.

Endereço para correspondência:

Nicolau Lima
Unidade de Tireóide, Hospital das Clínicas – FMUSP
Av. Enéas Carvalho de Aguiar 255, 8ª andar, bloco 3
05403-903 São Paulo, SP
Fax: (11) 3069-6123
E-mail: nlneto@bol.com.br