

**Maria Claudia Peixoto
Claudia Medina Coeli
Mário Vaisman**

*Serviços de Endocrinologia e
Núcleo de Estudo em Saúde
Coletiva (NESC), Hospital
Universitário Clementino
Fraga Filho (HUCFF) – UFRJ,
Rio de Janeiro, RJ.*

*Recebido em 27/01/04
Revisado em 12/07/04 e 26/11/04
Aceito em 22/12/04*

RESUMO

O tratamento da doença de Graves (DG) com drogas antitireoidianas (DAT) associa-se à remissão da doença em metade dos indivíduos tratados por no mínimo 6 meses, e o índice de recidiva é alto, variando de 60 a 80%. A presença de fatores prognósticos de sucesso do tratamento medicamentoso da DG é tema de discussão na literatura. Neste estudo avaliamos a incidência de remissão e recidiva em resposta ao tratamento clínico da DG com diferentes esquemas de tratamento com as duas DAT disponíveis no Brasil (propiltiouracil – PTU e metimazol – MMI), bem como determinar a presença de possíveis fatores preditivos de remissão e recidiva da doença e o perfil de efeitos colaterais. Revimos, no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF), prontuários de todos os pacientes submetidos ao tratamento clínico da DG (sem história de tratamento prévio) por pelo menos 6 meses e seguidos após a suspensão da DAT por no mínimo 12 meses. Foram identificados 127 pacientes (idades de 18 a 88 anos; média $39,3 \pm 12,8$), nos quais remissão da doença foi observada em 58 (45,7%) e recidiva em 31 deles (53,4%), num período médio de $14,5 \pm 16,1$ meses. Sexo, idade e tempo de duração dos sintomas antes do tratamento clínico não interferiram significativamente sobre as taxas de remissão e recidiva, enquanto a presença de bócio >40 gramas, oftalmopatia de Graves (OG) e uso de doses diárias de DAT ≥ 600 mg de PTU / 60mg de MMI influenciaram negativamente a taxa de remissão. Além disso, pacientes que apresentaram níveis de TSH $< 0,4 \mu\text{IU/mL}$ entre 4 e 5 semanas após a suspensão da DAT apresentaram maior probabilidade cumulativa de recidiva da doença. Nossos resultados confirmam que a taxa de remissão em longo prazo da DG tratada com DAT é relativamente baixa. Concluímos que a combinação de oftalmopatia, bócio >40g e uso de dose diária de PTU ≥ 600 mg ou MMI ≥ 60 mg relacionou-se fortemente à ausência de remissão da DG. Ademais, observamos que a dosagem de TSH entre 4 e 5 semanas após a suspensão da DAT parece ser uma ferramenta útil na determinação da chance de remissão ou recidiva da doença. (Arq Bras Endocrinol Metab 2005;49/3:410-419)

Descritores: Doença de Graves; Glândula tireóide; Metimazol; Propiltiouracil

ABSTRACT

Evaluation of the Medical Treatment of Graves' Disease (GD).

The treatment of Graves' disease (GD) with antithyroid drugs (ATD) leads to remission of the disease in approximately half of patients treated for at least six months, and the overall relapse rate is high, ranging from 60% to 80%. The presence of prognostic features for achieving a remission after medical treatment is a matter of discussion in the literature. The aim of this study is to evaluate the effect of different ATD regimens available in Brazil (propylthiouracil – PTU and methimazole – MMI) on remission and relapse rates of GD, as well as to determine possible predictors of remission and relapse of the disease and the side effects profile. We reviewed

the records from all patients submitted to medical treatment of GD (and with no report of prior treatment of the disease) for at least six months and followed for at least 12 months after the drug withdrawal at Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF), between October 1978 and August 2003. We identified 127 patients, with the age ranging from 18 to 88 years (mean 39.3 ± 12.8). Remission was observed in 58 patients (45.7%) and relapse occurred in 31 (53.4%), at a mean period of 14.5 ± 16.1 months. We verified that the duration of symptoms before the beginning of medical treatment, age and gender did not influence the rate of remission and the relapse risk, whereas the presence of large goiter size (> 40 grams), Graves' ophthalmopathy and use of high daily doses of ATD (≥ 600 mg of propylthiouracil / 60mg of methimazole MMI) were associated with a decreased remission rate. Moreover, patients who presented a TSH measurement $< 0.4 \mu\text{IU/mL}$ between 4 to 5 weeks after the drug withdrawal showed an increased relapse cumulative probability. In conclusion, our results confirms that lasting remission rate of GD treated with ATD is relatively low. We concluded that the combination of goiter size > 40 g, ophthalmopathy, and use of daily doses of PTU ≥ 600 mg or MMI ≥ 60 mg was vigorously related to lack of remission of GD. Furthermore, TSH measurement between 4 to 5 weeks after the drug withdrawal seems to be a useful tool to determine the remission chance and the relapse risk of the disease. (Arq Bras Endocrinol Metab 2005;49/3:410-419)

Keywords: Graves' disease; Thyroid gland; Methimazole; Propylthiouracil

ADOENÇA DE GRAVES (DG) é uma doença auto-imune na qual a presença de anticorpos anti-receptores do TSH (TRAb) leva ao aumento da síntese e liberação de grande quantidade de hormônios tireoidianos resultando em tireotoxicose. As principais modalidades de tratamento incluem o uso de drogas antitireoidianas (DAT), a ablação com radioiodo e a tireoidectomia.

O tratamento com DAT (propiltiouracil ou metimazol) associa-se à remissão da doença em 30% a 70% dos pacientes tratados por no mínimo 6 meses, uma vez que tais drogas são capazes de bloquear a síntese hormonal e, segundo alguns pesquisadores, capazes de alterar o curso do processo auto-imune subjacente (1-3). Contudo, o índice de recidiva é alto, variando na literatura de 60% a 80%. Cerca de 75% das recidivas ocorrem nos primeiros 3 meses após a suspensão da terapia, grande parte do restante acontece nos 6 meses subsequentes, e apenas 10% após 18 meses (1-5). Assim, apenas um subgrupo de pacientes alcança ou mantém remissão por longos períodos.

Algumas questões ainda não completamente elucidadas são: Esse subgrupo é identificável? Tais indivíduos são identificáveis inicialmente ou apenas durante o tratamento? Alguns achados clínicos ao diagnóstico como bócio pequeno (aumento do volume tireoidiano menor que 2 vezes o tamanho normal), doença de início recente e hipertireoidismo leve são considerados fracos preditores de remissão com o tratamento com ATD, enquanto que a presença de diminuição do tamanho do bócio, níveis plasmáticos de TSH normais e testes negativos para TRAb parecem ser fatores que favorecem a remissão em longo prazo após a suspensão dos fármacos (1-3).

O PTU difere do metimazol pela sua capacidade de inibição da conversão periférica do T4 em T3, mas tal efeito só parece ser vantajoso no tratamento agudo do hipertireoidismo grave. Reações adversas ocorrem em aproximadamente 3,3% dos pacientes em uso de PTU e em 7,1% indivíduos em uso de metimazol (1). O perfil de efeitos colaterais das duas drogas é semelhante e inclui agranulocitose, granulocitopenia, hepatite, colestase, exantema, intolerância gastrointestinal, artralgia, mialgia, neurite, trombocitopenia e síndrome *lupus-like*, entre outros.

O objetivo deste estudo foi a determinação de fatores preditivos à resposta ao tratamento clínico da DG e a avaliação da utilidade dessa modalidade de tratamento em uma significativa amostra de pacientes com a doença acompanhados pelo Serviço de Endocrinologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF) / UFRJ.

MATERIAIS E MÉTODOS

Foi desenvolvido um estudo do tipo coorte não concorrente. Efetuada a revisão de 127 prontuários de pacientes com DG, virgens de tratamento, que foram submetidos ao tratamento clínico (PTU fracionado em 2 a 3 tomadas ao dia ou metimazol em 2 tomadas ou dose única diária) por pelo menos 6 meses e seguidos após a suspensão do ATD por no mínimo 12 meses. O diagnóstico de DG foi baseado em critérios clínicos (sintomas e sinais de tireotoxicose, achado de bócio difuso, frêmito e/ou sopro tireoidiano, oftalmopatia) e laboratoriais (elevação dos níveis plasmáticos de T4 livre, T3 e T4 totais, supressão do TSH e dosagens de anticorpos anti-TPO e/ou anti-microsomal positivas). Foram incluídos todos os pacientes acompanhados no HUCFF / UFRJ ao longo dos últimos 24 anos que preencheram tais critérios. Foram excluídas as pacientes que ficaram grávidas durante o período do estudo.

Avaliamos a presença de efeitos colaterais, remissão e recidiva. Remissão foi considerada a persistência de ausência clínica e laboratorial de hipertireoidismo após pelo menos 3 meses de suspensão da DAT. Foi considerada recidiva da doença o retorno das manifestações clínicas e laboratoriais do hipertireoidismo a partir de 3 meses após a suspensão do tratamento clínico. A volta do quadro clínico da DG antes deste período foi considerada como ausência de remissão.

A remissão e a recidiva foram estudadas globalmente e segundo as seguintes variáveis:

1. Tempo de duração dos sintomas antes de iniciado o tratamento clínico;
2. Tamanho do bócio ao diagnóstico e após o tratamento: Estimado por meio de palpação. O aumento da tireóide foi dividido em até 2 vezes o normal (40g) e maior que 2 vezes (>40g). Redução significativa do volume do bócio foi considerada como pelo menos 50% o seu valor inicial;
3. Idade: Os indivíduos foram divididos em 2 grupos: até 40 anos e >40 anos de idade;
4. Sexo;
5. Presença de oftalmopatia de Graves moderada a grave;
6. Dose de PTU / MMI: Os pacientes foram divididos em 2 grupos: em uso de PTU / MMI <600mg/60mg ao dia e ≥600/60mg ao dia;
7. Níveis de TSH após 4 semanas do término do tratamento clínico: Os pacientes foram divididos em 2 grupos: níveis de TSH menores que 0,4μIU/mL e >0,4μIU/mL.

A análise estatística foi feita por meio dos programas Epi-Info (versão 6.04) e Strata (versão 7.0). Para as variáveis contínuas os resultados foram apresentados através dos valores de média (± desvio-padrão) ou mediana e demais quartis, enquanto que as variáveis categoriais foram apresentadas como proporções.

Foram construídas curvas de Kaplan-Meier para remissão e recidiva segundo variáveis explicativas. As curvas foram comparadas empregando-se o teste do log-rank. Para remissão, modelos de Cox (*Cox Proportional Hazards Model*) foram empregados para a estimativa de *hazard-ratios* e seus respectivos intervalos de confiança de 95%. Inicialmente foram ajustados modelos para cada variável isoladamente (análise univariada). Aquelas variáveis que apresentaram significância ao nível de alfa 25% ($p < 0,25$) foram, então, incluídos em um modelo multivariável, sendo o efeito de cada uma delas ajustado para a presença das demais. A análise multivariável não foi realizada para o estudo de recidiva em função do reduzido número de pacientes estudados ($n = 58$). Para a avaliação da significância

estatística empregou-se o teste bi-caudal, sendo considerado estatisticamente significativo um valor de p (α) $\leq 0,05$.

RESULTADOS

Perfil da amostra: remissão, recidiva e seguimento clínico

Foram avaliados 127 pacientes (106 mulheres e 21 homens) com idade variando entre 18 e 88 anos (média $39,3 \pm 12,8$), submetidos a tratamento clínico com ATD por pelo menos 6 meses e até o máximo de 47 meses (média $14,8 \pm 8,5$), e com seguimento após remissão de pelo menos 12 meses (média $31,1 \pm 13,5$). Na tabela 1 é apresentado o perfil da amostra segundo características demográficas, clínicas e terapêuticas dos pacientes avaliados.

Remissão da doença foi observada em 58 pacientes (45,7%) e recidiva ocorreu em 31 destes casos (53,4%), em um período que variou de 4 a 73 meses após a interrupção da medicação (média de $14,5 \pm 16,1$; mediana de 8 meses), perfazendo um total de 100 pacientes não curados (78,7%). Em 27 pacientes não houve recidiva até pelo menos um ano após a suspensão do ATD, e estes mantêm remissão por $30,1 \pm 27,9$ meses. A figura 1 ilustra o número de pacientes que ainda seguem em remissão e o tempo decorrido desde o seu início, enquanto a figura 2 mostra a época em que ocorreu recidiva. Um paciente desenvolveu hipotireoidismo espontâneo 7,5 anos após a interrupção da DAT.

Tabela 1. Características dos pacientes com doença de Graves antes do início do tratamento.

Características	n	%*
Sexo		
Homens	21	16,5
Mulheres	106	83,4
Idade		$39,1 \pm 12,8$
≤ 40 anos	69	54,3
> 40 anos	58	45,7
Oftalmopatia		
Presente	64	50,4
Ausente	63	49,6
Tamanho do bócio (em gramas)		$5,7 \pm 18,8$
≤ 40g	52	40,9
> 40g	75	59,1
Tempo de duração dos sintomas (em meses)	127	$14,5 \pm 23,1$

* Dados apresentados como proporções para variáveis categoriais ou como médias ± DP para variáveis contínuas.

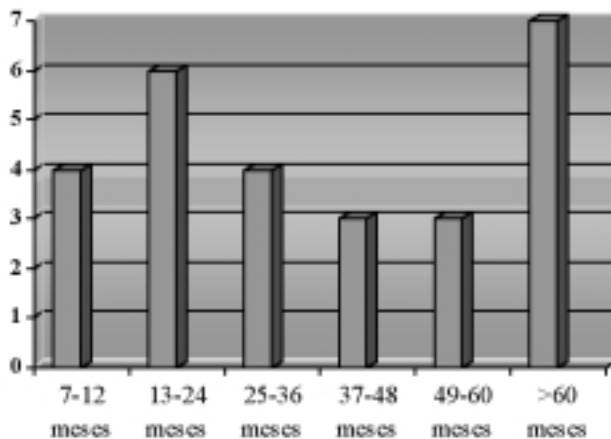


Figura 1. Tempo (em meses) de permanência em remissão dos indivíduos com doença de Graves (n= 27).

A terapêutica empregada nos casos de recidiva consistiu de retomada do tratamento clínico em 8 casos (32,0%), iodo radioativo em 22 (70,9%) e 1 paciente abandonou o acompanhamento. Entre os pacientes que não apresentaram remissão, 56 foram tratados com iodo radioativo (44,1%) e 13 foram submetidos a tireoidectomia (10,2%).

Efeitos colaterais

Efeitos colaterais dos antitireoidianos foram observados em 13 pacientes (10,2%, IC 95% = 5,56-16,86). Dez pacientes apresentaram manifestações de grau leve, sem necessidade de interrupção do tratamento, e o restante (2,4% de toda a população do estudo) apresentou efeitos colaterais graves, o que resultou em suspensão da medicação (leucopenia importante, hepatotoxicidade e prurido intratável, respectivamente). Dez pacientes do grupo do PTU (13,1%), 2 pacientes do grupo do metimazol (5,4%) e um paciente que fez uso de metimazol e PTU por períodos alternados (7,1%) apresentaram efeitos adversos. Cinco pacientes do grupo do PTU apresentaram intolerância gastrointestinal, dois apresentaram urticária, dois apresentaram prurido (em um deles, intratável) e o último leucopenia. Os dois pacientes do grupo do metimazol apresentaram intolerância gastrointestinal, e a paciente que fez uso de ambas as drogas apresentou hepatotoxicidade. Não foi encontrada significância estatística comparando-se a porcentagem de efeitos colaterais com ambas as drogas.

Avaliação da remissão da DG e parâmetros clínicos

Quanto ao tempo de duração dos sintomas (em meses) antes de iniciado o tratamento clínico, não houve diferença significativa entre o grupo que atingiu remis-

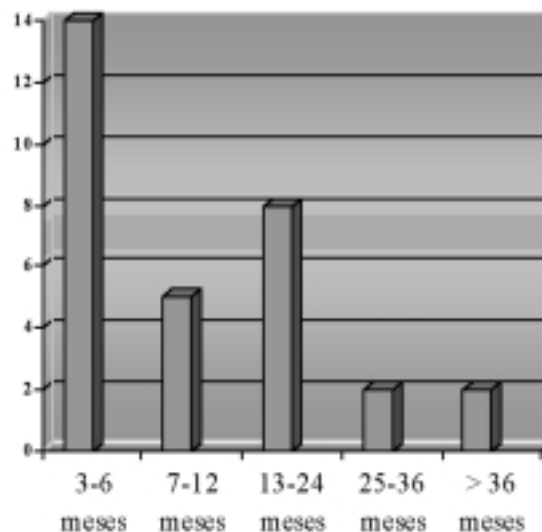


Figura 2. Tempo (em meses) de ocorrência da recidiva (n= 31).

são ($14,8 \pm 23,0$) e aquele que não o fez ($14,2 \pm 23,2$), sendo $p = 0,839$.

Aumento da tireóide ao diagnóstico até 2 vezes foi observado em 52 casos (40,9%) e >2 vezes em 75 (59,1%). A porcentagem de remissão foi de 69,2% e 29,3%, respectivamente. Entre os 58 indivíduos que alcançaram remissão, 36 (62,0%) apresentavam tamanho inicial da tireóide até 2 vezes. As curvas de Kaplan-Meier foram significativamente diferentes ($p = 0,006$), pois os pacientes com bócio grande apresentaram curvas consistentemente mais altas, ou seja, pior prognóstico em atingir remissão quando comparados aos pacientes com tamanho de bócio $\leq 40g$ (figura 3).

Idade ≤ 40 anos foi encontrada em 69 pacientes (54,3%). Remissão da doença ocorreu em 30 destes (43,5%) e em 28 pacientes (48,3%) com idade >40 anos. Não houve diferença significativa entre as curvas de Kaplan-Meier ($p = 0,369$).

Oito homens (38,1%) e cinquenta mulheres (47,2%) evoluíram com remissão da DG, não sendo observadas diferenças significativas entre as curvas ($p = 0,463$).

Oftalmopatia de Graves (OG) moderada a grave foi encontrada em 64 indivíduos (50,4%). Destes, 27 (42,2%) entraram em remissão, enquanto 31 (49,2%) daqueles sem oftalmopatia evoluíram com remissão. As curvas de Kaplan-Meier (figura 4) são consistentemente mais elevadas no grupo com oftalmopatia do que no grupo sem esta doença, denotando pior prognóstico quanto ao alcance da remissão ($p = 0,047$).

Observamos que entre os indivíduos que apresentaram remissão, 54 (93,1%) fizeram uso de doses < 600mg ao dia de PTU ou <60mg ao dia de MMI. As

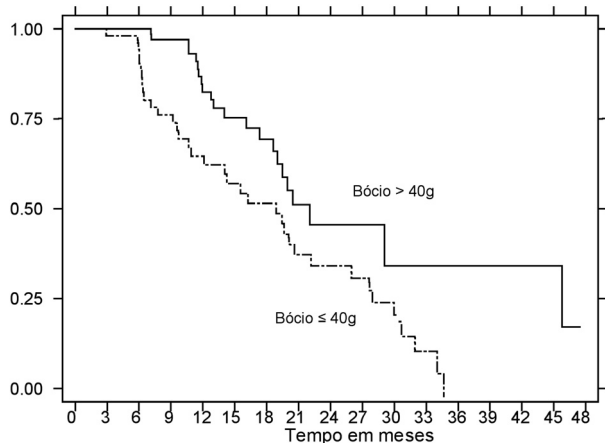


Figura 3. Curvas de Kaplan-Meier para remissão segundo o tamanho inicial do bócio.

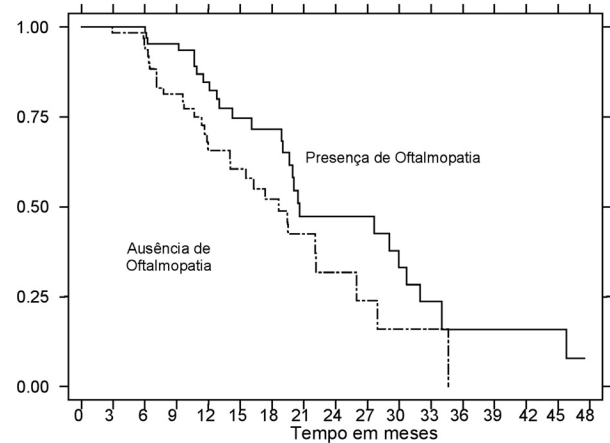


Figura 4. Curvas de Kaplan-Meier para remissão em relação à presença de oftalmopatia de Graves.

Tabela 2. Modelo de regressão proporcional de risco de Cox de covariáveis prognósticas encontradas ao início e durante o tratamento.

Característica	Hazard ratio	Análise Univariada		Análise Multivariável		
		95% IC*	p-valor	Hazard ratio**	95% IC*	p-valor
Oftalmopatia						
Ausente	1,0			1,0		
Presente	1,67	0,98-2,85	0,057	1,73	1,00-3,00	0,050
Tamanho do bócio						
≤ 40g	1,0			1,0		
> 40g	2,15	1,24-3,71	0,006	1,5	1,11-3,42	0,019
Dose PTU / MMI						
< 600/60mg/d	1,0			1,0		
≥ 600/60mg/d	3,19	1,14-8,94	0,027	2,41	0,84-6,87	0,090

* 95% de Intervalo de Confiança

** Ajustada para todas as variáveis que alcançaram significância ao nível de alfa= 0,25 na análise univariada.

curvas de Kaplan-Meier (figura 5) apresentadas pelos pacientes em uso de dose baixa de DAT são sistematicamente mais baixas do que aquelas apresentadas pelo grupo em uso de altas doses de DAT ($p=0,017$), indicando um melhor prognóstico para atingir a remissão entre os pacientes que fizeram uso de doses mais baixas de medicamentos.

Houve redução do volume do bócio $\geq 50\%$ após o tratamento em 23 pacientes (18,1%); destes, 78,3% apresentaram remissão da doença, em detrimento de apenas 38,5% dos indivíduos que não apresentaram redução do volume tireoidiano superior ou igual a 50% ao final do tratamento. Não houve diferença significativa nas curvas de Kaplan-Meier ($p=0,488$).

Por fim, com o objetivo de avaliar o efeito isolado de cada uma das variáveis quando ajustadas para a presença das demais, foi realizada análise multivariável com o ajuste de um modelo de riscos proporcionais de

Cox (*Cox Proportional Hazards Models*). Todas as variáveis explicativas que mostraram significância estatística ao nível de alfa= 0,25 na análise univariada foram incluídas no modelo multivariável. Todas as variáveis mostraram-se positivamente e significativamente associadas à remissão (*hazard ratios* >1), mesmo após o ajuste no modelo multivariável, embora no caso da dose de medicamento esta tenha permanecido significativa apenas ao nível de alfa= 0,10 (tabela 2).

Avaliação da recidiva da DG e parâmetros clínicos

Não observamos diferença estatisticamente significativa quando comparamos as proporções de recidiva e o tamanho inicial do bócio, sua redução ao final do tratamento, idade, sexo, OG e a dose da DAT.

Entre os indivíduos que entraram em remissão, 41 foram submetidos à dosagem de TSH entre 4 e 5

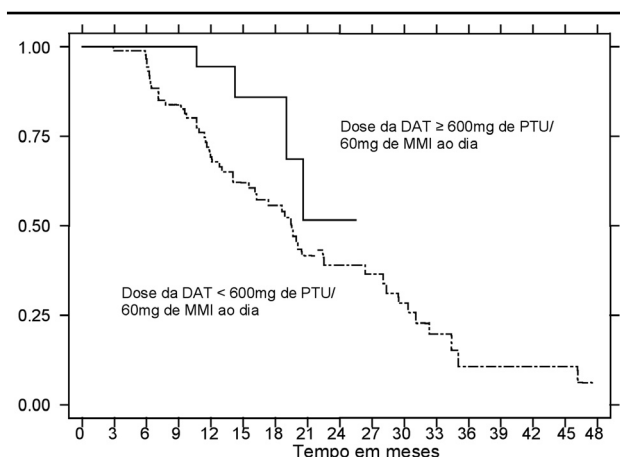


Figura 5. Curvas de Kaplan-Meier para remissão em relação à dose da DAT.

semanas após a suspensão da DAT. Níveis de TSH menores que $0,4\mu\text{IU/mL}$ foram encontrados em 20 pacientes (48,7%). Deste subgrupo, 12 recidivaram (60%), enquanto 10 (47,6%) do subgrupo com $\text{TSH} \geq 0,4\mu\text{IU/mL}$ apresentaram recidiva do hipertireoidismo. A figura 6 mostra curvas de Kaplan-Meier consistentemente mais baixas para o grupo com $\text{TSH} < 0,4\mu\text{IU/mL}$, sendo a diferença entre curvas significativa ao nível de alfa 0,10 ($p = 0,008$), ou seja, este grupo apresentou pior prognóstico com uma menor sobrevida livre de recidiva.

DISCUSSÃO

As DATs têm sido utilizadas há mais de 50 anos e, apesar de muito se saber sobre seus mecanismos de ação, farmacocinética e farmacologia clínica, ainda existem muitas dúvidas relacionadas ao seu uso ideal no tratamento clínico da DG, uma vez que apenas um subgrupo de indivíduos tratados com as mesmas alcança e mantém a remissão da doença por longos períodos.

Em nossa casuística, encontramos uma taxa de remissão e recidiva da DG compatível com os dados oferecidos pela literatura (1-7) (45,7% e 53,4%, respectivamente). Em concordância com o estudo de Greer e cols. (4), constatamos que 61,2% das recidivas ocorreram dentro dos primeiros 12 meses após a suspensão da DAT e 87% dentro dos primeiros 24 meses.

Quanto à presença de efeitos colaterais, observamos uma incidência global de 10,2%. A maioria das reações adversas foi de caráter leve, sem necessidade de interrupção do tratamento. Tal qual na literatura (2,6,8-10), as reações mais comuns consistiram de intolerância gastrointestinal e exantema papular

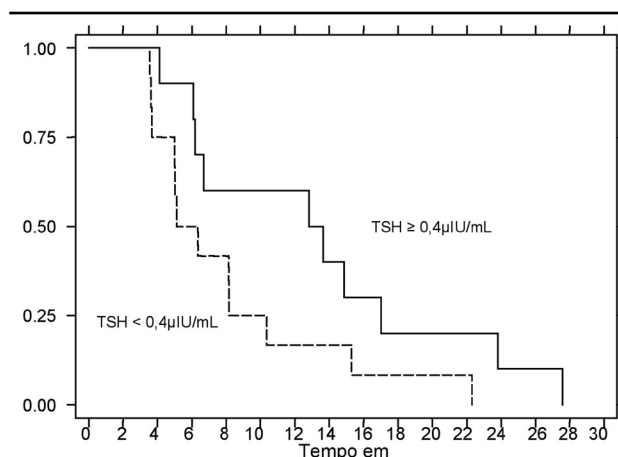


Figura 6. Curvas de Kaplan-Meier para recidiva em relação ao TSH 4 a 5 semanas após a suspensão da DAT.

urticariforme, que surgiram logo na primeira semana de tratamento em todos os casos. A frequência de efeitos colaterais foi maior nos indivíduos que fizeram uso do PTU do que naqueles que foram tratados com MMI, mas não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos, provavelmente pelo número reduzido de indivíduos acometidos.

Vários estudos retrospectivos e prospectivos têm sido conduzidos na tentativa de elucidar a existência de fatores preditivos que ajudem na identificação de pacientes com maior chance de remissão após um curso de tratamento com DAT, e os mais amplamente estudados são:

Tempo de duração dos sintomas antes de iniciado o tratamento clínico: O fato de o hipertireoidismo de longa duração ser considerado um fator prognóstico pobre de alcance da remissão é tema de discussão entre os diversos autores. No nosso estudo, não houve diferença estatisticamente significativa quanto ao tempo de duração dos sintomas de tireotoxicose antes de iniciada a terapêutica com DAT entre o grupo que alcançou remissão e entre aquele que não o fez, em concordância com o estudo prospectivo de Weetman e cols. (11) e em detrimento de Haynes (9) e Orgiazzi (6). A avaliação deste parâmetro pode ter ficado prejudicada devido à controversa confiabilidade das informações fornecidas pelos pacientes, sobretudo por tratar-se de um estudo retrospectivo, no qual tal dado foi coletado por diferentes examinadores.

Tamanho do bócio ao diagnóstico e após o tratamento: A influência do volume do bócio sobre a eficácia de um curso de tratamento com DAT é confirmada por vários trabalhos retrospectivos e prospectivos. É praticamente consenso na literatura que a presença de bócio pequeno relaciona-se a uma maior chance de

remissão da DG, ao passo que a detecção de um bócio volumoso é considerada um fator prognóstico ruim de alcance de remissão do hipertireoidismo (1,4-7,9,12-23). No presente estudo, a porcentagem de remissão no grupo com bócio ≥ 40 g foi de 69,2% e a do grupo com bócio maior foi de 29,3%, o que cursou com significância estatística.

A diminuição do volume do bócio durante o tratamento associa-se à remissão em longo prazo de acordo com alguns estudos (1,6,9,17), mas tal fato não foi observado no estudo prospectivo conduzido por Bouma e cols., que envolveu 68 pacientes (14). No nosso estudo, a análise deste parâmetro ficou prejudicada devido aos diferentes tempos de seguimento do grupo que entrou em remissão e daquele que não a atingiu, uma vez que alguns pacientes da amostra tiveram seu tratamento clínico interrompido porque não estavam apresentando melhora clínica e/ou laboratorial do hipertireoidismo. Ademais, é possível que a ausência de redução de bócios grandes ao longo do tratamento tenha pesado para a decisão de encaminhar alguns indivíduos para o tratamento definitivo.

Idade: Não encontramos relação estatisticamente significativa entre faixa etária e remissão/recidiva da DG em nossa casuística, o que entra em concordância com a maioria dos autores (11,14,17,21-29). Contudo, alguns estudos retrospectivos (5,15,30,31) e um prospectivo (32) sugerem que indivíduos com menos de 40 anos de idade têm menor chance de alcançar remissão, o que poderia ser atribuído à propensão ao declínio da atividade auto-imune tireoidiana em indivíduos mais velhos (30).

Sexo: Assim como para a idade, não encontramos relação entre sexo e a presença de remissão ou recidiva do hipertireoidismo, o que também foi descrito em vários estudos (14,17,21-23,26,28,29). Alguns autores descrevem uma menor chance de remissão da DG em indivíduos do sexo masculino (63,93), o que estaria atrelado a uma maior gravidade do hipertireoidismo em homens.

Presença de Oftalmopatia de Graves moderada a grave: Observamos um pior prognóstico quanto à obtenção de remissão em indivíduos com OG, mas o papel desta na predição de remissão em longo prazo da DG é controverso na literatura. Em alguns estudos (5,6,33), sua presença associou-se à ausência de remissão ou recidiva da DG, enquanto que em vários outros sua presença não influenciou na evolução da doença (11,14,17,18,22,25-27,34).

Tabagismo: Sabemos que o fumo é capaz de aumentar a incidência e afetar negativamente o prognóstico da doença de Graves por meio de modu-

lação da autoimunidade tireoidiana (35). O impacto negativo do fumo na evolução da DG foi primeiramente observado por Glinoe e cols. (36). Neste estudo prospectivo conduzido na Bélgica, foi visto que o efeito deletério do fumo foi independente dos títulos de TRAb ao final do tratamento com DAT. Comparando-se com o risco de recidiva global de 30%, obtiveram-se 4 grupos: 1) Não fumantes com TRAb negativo ao final do tratamento: taxa de recidiva de 18%; 2) Fumantes com TRAb negativo ao final do tratamento: taxa de recidiva de 57%; 3) Não fumantes com TRAb positivo ao final do tratamento: taxa de recidiva de 86%; 4) Fumantes com TRAb positivo ao final do tratamento: taxa de recidiva de 100%. É considerado fator prognóstico significativo de recidiva em estudos prospectivos (21,28), e um estudo retrospectivo (33) concluiu que o tabagismo aumentou a probabilidade de recidiva em homens tratados com DAT durante pelo menos 1 ano. Outro trabalho retrospectivo (37) que estudou 36 pacientes não fumantes e 26 tabagistas com DG, mostrou que estes últimos demoram mais tempo para atingir a remissão da doença, têm maior chance de recidiva e a duração da remissão é mais curta em comparação ao grupo de não fumantes. Dois trabalhos não encontraram associação do tabagismo à remissão ou recidiva (27,38).

Níveis séricos de T3 e T4 livre no início do tratamento: Níveis hormonais elevados refletem a gravidade do hipertireoidismo, e diversos trabalhos a consideram um preditor de ausência de remissão ou recidiva (6,12-14,17,23), em detrimento de quatro estudos prospectivos (22,25,34,38).

Níveis de TRAb: Níveis de TRAb pré-tratamento não são preditivos da evolução pós-tratamento em pacientes individuais. Como um grupo, entretanto, pacientes que recidivam tendem a apresentar títulos mais altos (6,15,17,22,39-41). No trabalho de Vitti e cols. (5), recidiva do hipertireoidismo ocorreu em 85% dos indivíduos com níveis de TRAb > 30 U/L e em 53% daqueles com níveis ≤ 30 U/L. Apesar da dosagem de TRAb antes do início da terapia ser indicativa da gravidade da doença, seu uso rotineiro ainda não é indicado (6). Michelangeli e cols. (41) mostraram que a queda dos títulos de TRAb ocorre mais rapidamente em pacientes que futuramente entrarão em remissão do que em pacientes que não entrarão, e além disso, se o valor do TRAb normalizar após 12 meses de tratamento, o paciente tem uma chance de pelo menos 70% de alcançar remissão da doença. Valores positivos de TRAb ao final do tratamento com MMI foram encontrados em 74% dos pacientes que posteriormente recidivaram, e em 33%

dos que permaneceram em remissão (42), o que também foi evidenciado de maneira similar em outros estudos prospectivos (5,17,21,25,27,28,32,36,43,44) e por uma meta-análise realizada em 1994 de 18 trabalhos publicados, somando mais de 1500 pacientes (45). De acordo com essa meta-análise, os estudos prospectivos mostram que pacientes com TRAb negativo ao final do tratamento têm 65% menos risco de recidiva do que indivíduos com TRAb positivo, enquanto que nos estudos retrospectivos o risco é de menos 92%. Contudo, vários trabalhos mostram que pacientes com títulos de TRAb negativos ao final do tratamento ainda têm uma chance de recidiva de 20% a 50% (5,27,41,46-48). Kawai e cols. (49) conduziram um estudo retrospectivo com 1545 pacientes com DG e concluíram que aqueles cujos valores de TRAb eram negativos ao diagnóstico e assim permaneceram durante o tratamento clínico, apresentam um tipo mais leve de DG e podem ser identificados como um subgrupo de melhor prognóstico. Alguns autores não encontraram correlação significativa entre níveis de TRAb e evolução da DG (26,38,50).

Níveis de TSH após 4 semanas do término do tratamento clínico: Alguns estudos têm demonstrado que níveis suprimidos de TSH após 4-5 semanas de suspensão da DAT relacionam-se fortemente com a recidiva da DG, enquanto níveis normais favorecem remissão em longo prazo da doença (1,20,28,51). No presente estudo, a relação entre tais níveis de TSH e o aparecimento de recidiva atingiu uma diferença próxima da significância ($p=0,08$), havendo maior probabilidade cumulativa de recidiva do hipertireoidismo em indivíduos com $TSH < 0,4\mu IU/mL$.

Uma vez avaliados os fatores prognósticos de remissão com o tratamento clínico da DG e tendo se optado por esta modalidade de terapia, qual dose de DAT deve ser inicialmente empregada?

Têm sido hipotetizado que as DATs possuem efeitos imunossupressores (1,6,9,10,52,53). Entretanto, a magnitude clínica deste mecanismo quando comparada à inibição da síntese hormonal tireoidiana ainda não foi esclarecida. Recentemente, dois autores questionaram a noção de que doses elevadas de DAT levem a efeitos imunossupressores mais pronunciados (40,54). Alguns estudos evidenciaram maiores taxas de remissão com o uso de doses de MMI / PTU $\geq 60/600$ mg ao dia (12,26,55), enquanto que em vários outros não foi encontrada diferença significativa entre o uso de altas doses de DAT e o emprego de doses baixas (mas suficientes para a manutenção da função tireoidiana normal) no que diz respeito à incidência de remissão (20,21,23,56-60). Além disso,

na maioria destes trabalhos, os pacientes randomizados para o grupo de altas doses da DAT apresentaram maior incidência de efeitos colaterais (26,56-60). Como altas doses de DAT são capazes de induzir normalização mais acelerada dos níveis hormonais, a prescrição de uma dose inicial de MMI / PTU $\geq 40/400$ mg ao dia é recomendada para pacientes com hipertireoidismo mais grave, ao passo que a maioria dos indivíduos com doença leve a moderada pode ser inicialmente tratada com 10-20mg ao dia de MMI ou o equivalente de PTU (23). No nosso estudo, observamos uma maior taxa de remissão no grupo de pacientes que fizeram uso de doses de MMI / PTU $< 60/600$ mg ao dia; em se tratando de um estudo retrospectivo, uma provável explicação para este resultado seria que doses maiores foram empregadas em indivíduos com hipertireoidismo mais grave e, portanto, já com menor chance de atingir remissão.

Finalmente, nossos resultados confirmam que a taxa de remissão em longo prazo da DG tratada com DAT é relativamente baixa. Concluímos que a combinação de oftalmopatia, tamanho do bócio > 40 g e uso de dose diária de PTU ≥ 600 mg ou MMI ≥ 60 mg (o que possivelmente atrelou-se à maior gravidade do hipertireoidismo, já que se trata de um estudo retrospectivo) relacionou-se fortemente à ausência de remissão da DG. Ademais, observamos que a dosagem do TSH entre 4 a 5 semanas após a suspensão da DAT parece ser uma ferramenta útil na determinação da chance de remissão ou recidiva da doença.

REFERÊNCIAS

1. Larsen PR, Davies TF, Hay ID. The thyroid gland. In: Wilson J, Foster, Kronenberg, Larsen PR. **Williams textbook of endocrinology**, 9th ed, Philadelphia:W.B. Saunders Co, 1998. p.443-5.
2. Franklin JA. Drug Therapy: The management of hyperthyroidism. **N Engl J Med** 1994;330:1731-8.
3. Greenspan FS. The thyroid gland. In: Greenspan, Strewler. **Basic & clinical endocrinology**, 6th ed. New York:Lange/McGraw-Hill, 2001. p.238-40.
4. Greer MA, Kammer H, Bouma DJ. Short-term antithyroid drug therapy for the thyrotoxicosis of Graves' disease. **N Engl J Med** 1977;297:173-6.
5. Vitti P, Rago T, Chiovato L, Pallini S, Ferruccio S, Fiore E, et al. Clinical features of patients with Graves' disease undergoing remission after antithyroid drug treatment. **Thyroid** 1997;7:369-75.
6. Orgiazzi J. Management of Graves' hyperthyroidism. **Endocrinol Metab Clin North Am** 1987;16:365-89.
7. Orgiazzi J, Madec A-M. Reduction of the risk of relapse after withdrawal of medical therapy for Graves' disease. **Thyroid** 2002;12:849-53.

8. Vaisman M, Reis FAA. Tireotoxicose. In: Carneiro AJV, Fraga EG, Pimentel ML, Vargas SSM, Vaisman M. **Clínica médica - Doenças da tireóide**, 1ª ed. São Paulo: Atheneu, 2003. p.33-72.
9. Haynes Jr RC. Thyroid and antithyroid drugs. In: Gilman AG, Rall TW, Nies AS, Taylor P. **Goodman and Gilman's The pharmacological basis of therapeutics**, 8th ed. New York: Macmillan Publishing Co, 1990. p.906-19.
10. Cooper DS. Antithyroid drugs for the treatment of hyperthyroidism caused by Graves' disease. **Endocrinol Metab Clin North Am** 1998;27:225-47.
11. Weetman AP, Ratanachayavong S, Middletown GW, Love W, John R, Owen GM, et al. Prediction of outcome in graves' disease after carbimazole treatment. **Q J Med** 1986;59:409-19.
12. Benker G, Vitti P, Kahaly G, Raue F, Tegler L, Hirche H, et al. and the European Multicentre Study Group. Response to methimazole in Graves' disease. **Clin Endocrinol** 1995;43:257-63.
13. Bolanos F, Gonzales-Ortiz M, Huron H, Sanchez C. Remission of Graves' hyperthyroidism treated with methimazole. **Rev Invest Clin** 2002;54:307-10.
14. Bouma DJ, Kammer H, Greer MA. Follow-up comparison of short-term versus 1-year antithyroid drug therapy for the thyrotoxicosis of Graves' disease. **J Clin Endocrinol Metab** 1982;55:1138-42.
15. Winsa B, Dahlberg A, Jansson R, Agren H, Karlsson FA. Factors influencing the outcome of thyrostatic drug therapy in Graves' disease. **Acta Endocrinol (Copenh)** 1990;122:722-8.
16. Laurberg P, Hansen PE, Iversen E, Jensen SE, Weeke J. Goitre size and outcome of medical treatment of Graves' disease. **Acta Endocrinol (Copenh)** 1986;111:39-43.
17. Young ET, Steel NR, Taylor JJ, Stephenson AM, Stratton A, Holcombe M, et al. Prediction of remission after antithyroid drug treatment in Graves' disease. **Q J Med** 1988;66:175-89.
18. Schleusener H, Schwander J, Fischer C, Holle R, Holl G, Badenhoop K, et al. Prospective multicentre study on the prediction of relapse after antithyroid drug treatment in patients with Graves' disease. **Acta Endocrinol (Copenh)** 1989;120:689-701.
19. De Luis DA, Arconada A, Aller R, Cuellar LA, Terroba MC, Martin Gil J. Clinical evolution of a cohort of patients with Graves-Basedow disease treated with metimazole. **Med Clin (Barc)** 2002;118:777-8.
20. Lucas A, Salinas I, Rius F, Pizarro E, Granada ML, Foz M, et al. Medical therapy of Graves' disease: Does thyroxine prevent recurrence of hyperthyroidism? **J Clin Endocrinol Metab** 1997;82:2410-3.
21. 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.
22. Hernando CA, Megias SM, Pena RE, Pinero BV, Alonso AM, De Paz IA. Factores prognósticos de recidiva, presentes en el momento del diagnóstico del hipertiroidismo em la enfermedad de Graves-Basedow tratada com antitiroideos. **Endocrinologia y Nutricion** 2002;49:38-42.
23. 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.
24. Tamai H, Sudo T, Kimura A, Mukuta T, Matsubayashi S, Kuma K, et al. Association between the DRB1*08032 histocompatibility antigen and methimazole-induced agranulocytosis in Japanese patients with Graves' disease. **Ann Intern Med** 1996;124:490-4.
25. Benker G, Reinwein D, Kahaly G, Tegler L, Alexander WD, Fassbinder J, et al. Is there a methimazole dose effect on remission rate in Graves' disease? Results from a long-term prospective study. **Clin Endocrinol (Oxf)** 1998;49:451-7.
26. Romaldini JH, Bromberg N, Werner RS, Tanaka LM, Rodrigues HF, 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.
27. Topping O, Tallstedt L, Wallin G, Lundell G, Ljunggren JG, Taube A, et al. Graves' hyperthyroidism: treatment with antithyroid drugs, surgery, or radioiodine - a prospective, randomized study. Thyroid Study Group. **J Clin Endocrinol Metab** 1996;81:2986-93.
28. Hoermann R, Quadbeck B, Roggenbuck U, Szabolcs I, Pfeilschifter J, Meng W, et al. Relapse of Graves' disease after successful outcome antithyroid drug therapy: results of a prospective randomized study on the use of levothyroxine. **Thyroid** 2002;12:1119-28.
29. Takasu N, Yamashiro K, Komiya I, Ochi Y, Sato Y, Nagata A. Remission of Graves' hyperthyroidism predicted by smooth decreases of thyroid-stimulation antibody and thyrotropin-binding inhibitor immunoglobulin during antithyroid drug treatment. **Thyroid** 2000;10:891-6.
30. Yamada T, Aizawa T, Koizumi Y, Komiya I, Ichikawa K, Hashizume K. Age-related therapeutic response to antithyroid drug in patients with hyperthyroid Graves' disease. **J Am Geriatr Soc** 1994;42:513-6.
31. Allahabadia A, Daykin J, Kolder RL, Sheppard MC, Gough SC, Franklyn JA. Age and gender predict the outcome of treatment for Graves' hyperthyroidism. **J Clin Endocrinol Metab** 2000;85:1038-42.
32. Tamai H, Nakagawa T, Fukino O, Ohsako N, 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.
33. Kimball LE, Kulinskaya E, Brown B, Johnston C, Farid NR. Does smoking increase relapse rates in Graves' disease? **J Endocrinol Invest** 2002;25:152-7.
34. Allannic H, Fauchet R, Orgiazzi J, Madec AM, Genetet B, Lorcy Y, et al. Antithyroid drugs and Graves' disease: a prospective randomized evaluation of the efficacy of treatment duration. **J Clin Endocrinol Metab** 1990;70:675-9.
35. Vestergaard P, Rejnmark L, Weeke J, Hoeck HC, Nielsen HK, Rungby J, et al. Smoking as a risk factor for Graves' disease, toxic nodular goiter, and autoimmune hypothyroidism. **Thyroid** 2002;12:69-75.
36. Glinoe D, de Nayer P, Bex M and the Belgian Collaborative Study Group on Graves' Disease. Effects of L-thyroxine administration, TSH-receptor antibodies and

- smoking on the risk of recurrence in Graves' hyperthyroidism treated with antithyroid drugs: a double-blind prospective randomized study. **Eur J Endocrinol** 2001;144:475-83.
37. Unuvar N, Serter R, Aral, Y. The effects of smoking on remission and relapse of Graves' disease. **Clin Endocrinol** 1997;46:377-8.
38. Raber W, Kmen E, Waldhausl 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.
39. Takamatsu J, Kuma K, Nozai T. Serum triiodothyronine to thyroxine ratio: a newly recognized predictor of the outcome of hyperthyroidism due to Graves' disease. **J Clin Endocrinol Metab** 1986;62:980-3.
40. Escobar-Morreale HF, Serrano-Gotarredona J, Villar LM, Garcia-Robles R, Gonzalez-Porque P, Sancho JM, et al. Methimazole has no dose-related effect on the serum concentrations of soluble class I major histocompatibility complex antigens, soluble interleukin-2 receptor, and β -2 microglobulin in patients with Graves' disease. **Thyroid** 1996;6:29-36.
41. Michelangeli V, Poon C, Taft J, Newnham H, Topliss D, Colman P. The prognostic value of thyrotropin receptor antibody measurement in the early stages of treatment of Graves' disease with antithyroid drugs. **Thyroid** 1998;8:119-24.
42. Vitti P, Rago T, Mancusi F, Pallini S, Tonacchera M, Santini F, et al. Thyroid hypoechogenic pattern at ultrasonography as a tool for predicting recurrence of hyperthyroidism after medical treatment in patients with Graves' disease. **Acta Endocrinol (Copenh)** 1992;126:128-31.
43. Zingrillo M, D'Aloiso L, Ghiggi MR, Di Cerbo A, Chiodini I, Torlontano M, et al. Thyroid hypoechogenicity after methimazole withdrawal in Graves' disease: a useful index for predicting recurrence? **Clin Endocrinol** 1996;45:201-6.
44. Teng CS, Yeug RTT. Changes in thyroid-stimulating antibody activity in Graves' disease treated with antithyroid drug and its relationship to relapse: a prospective study. **J Clin Endocrinol Metab** 1980;50:144-7.
45. Feldt-Rasmussen U, Schleusener H, Carayon P. Meta-analysis evaluation of the impact of thyrotropin receptor antibodies on long term remission after medical therapy of Graves' disease. **J Clin Endocrinol Metab** 1994;78:98-102.
46. Maugendre D, Massart C. Clinical value of a new TSH binding inhibitory activity assay using human TSH receptors in the follow-up of antithyroid drug treated Graves' disease. Comparison with thyroid stimulating antibody bioassay. **Clin Endocrinol (Oxf)** 2001;54:89-96.
47. Smith BR, McLachlan SM, Furmaniak J. Autoantibodies to the thyrotropin receptor. **Endoc Rev** 1988;9:106-21.
48. Demers LM, Spencer CA. Thyroid tests for the clinical biochemist and physician: Thyroid autoantibodies. **Thyroid** 2003;13:45-56.
49. Kawai K, Tamai H, Matsubayashi S, Mukuta T, Morita T, Kubo C, et al. A study of untreated Graves' patients with undetectable TSH binding inhibitor immunoglobulins and the effect of anti-thyroid drugs. **Clin Endocrinol (Oxf)** 1995;43:551-6.
50. Roti E. TSH receptor antibody measurement in the diagnosis and management of Graves' disease is rarely necessary. In: Davies TF, Roti E, Baverman LE, DeGroot LJ. Thyroid controversy - Stimulating antibodies. **J Clin Endocrinol Metab** 1998;83:3781-3.
51. Wood WE. Role of TSH measurements in predicting the outcome of treatment for Graves' disease following drug therapy. **Postgrad Med J** 1995;71:222-3.
52. Lechpammer M, Lukac J, Lechpammer S, Kusic Z. Antithyroid drug-induced immunomodulation in Graves' disease patients. **Acta Med Croatica** 2002;56:21-6.
53. Mitsiades N, Poulaki V, Tseleni-Balafouta S, Chrousos GP, Koutras DA. Fas ligand expression in thyroid follicular cells from patients with thionamide-treated Graves' disease. **Thyroid** 2000;10:527-32.
54. 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 in relapsing Graves' disease. **J Clin Endocrinol Metab** 1995;80:2470-4.
55. Wilson R, Buchanan L, Fraser WD, McKillop JH, Thomson JA. Do higher doses of carbimazole improve remission in Graves' disease? **Q J Med** 1996;89:381-5.
56. Roti E, Gardini E, Minelli R, Bianconi L, Salvi M, Gavaruzzi G, et al. Effects of chronic iodine administration on thyroid status in euthyroid subjects previously treated with antithyroid drugs for Graves' hyperthyroidism. **J Clin Endocrinol Metab** 1993;76:928-32.
57. Reinwein D, Benker G, Lazarus JH, Alexander WD and 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;76:1526-1.
58. Benker G, Alexander WD, Kahaly G, et al. A prospective randomized trial of methimazole dose effects on remission rate in Graves' disease. **J Endocrinol Invest** 1992;15 (suppl. 2):79.
59. Mashio Y, Beniko M, Ikota A, Mizumoto H, Kunita H. Treatment of hyperthyroidism with a small single daily dose of methimazole. **Acta Endocrinol (Copenh)** 1988;119:139-44.
60. Shiroozu A, Okamura K, Ikenoue H, Sato K, Nakashima T, Yoshinari M, et al. Treatment of hyperthyroidism with a small single daily dose of methimazole. **J Clin Endocrinol Metab** 1986;63:125-8.

Endereço para correspondência:

Maria Claudia Peixoto
Av. Atlântica 4000, ed. Dona Anna, apto. 1801
88330-000 Balneário Camboriú, SC