

Avaliação da taxa de remissão de pacientes com Doença de Graves sob o uso de drogas antitireoidianas em um hospital público do Distrito Federal

Evaluation of the remission rate of patients with Graves' Disease under the use of antithyroid drugs at a public hospital in the Distrito Federal

DOI:10.34119/bjhrv6n5-550

Recebimento dos originais: 08/09/2023

Aceitação para publicação: 13/10/2023

Ana Júlia Souza Malheiros

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário de Brasília (UniCEUB)

Endereço: SEPN 707/907, Asa Norte, Brasília – DF, CEP: 70790-075

E-mail: anajuliamalheiros15@gmail.com

Isabela Santos Rossignaux Vieira

Graduada em Medicina

Instituição: Centro Universitário de Brasília (UniCEUB)

Endereço: SEPN 707/907, Asa Norte, Brasília – DF, CEP: 70790-075

E-mail: isabela.srvieira@sempreceub.com

Anna Luiza Zapalowski Galvão

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário de Brasília (UniCEUB)

Endereço: SEPN 707/907, Asa Norte, Brasília – DF, CEP: 70790-075

E-mail: anna.galvao@sempreceub.com

Hugo Carneiro Fernandes

Graduando em Medicina

Instituição: Centro Universitário de Brasília (UniCEUB)

Endereço: SEPN 707/907, Asa Norte, Brasília – DF, CEP: 70790-075

E-mail: hugo.cf@sempreceub.com

Márcio Garrison Dytz

Doutor em Endocrinologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

Instituição: Centro Universitário de Brasília (UniCEUB)

Endereço: SEPN 707/907, Asa Norte, Brasília – DF, CEP: 70790-075

E-mail: marcio.dytz@ceub.com

RESUMO

A doença de Graves (DG) é uma condição autoimune e a causa mais comum de hipertireoidismo, sendo mais prevalente em mulheres dos 20 aos 50 anos. Trata-se de uma síndrome envolvendo aumento e hiperatividade da glândula tireóide resultante de fatores genéticos e ambientais. Sua patogênese parte da produção de autoanticorpos TRAb que estimulam os receptores de TSH levando à superprodução de hormônios tireoidianos T3 e T4. Os principais sinais e sintomas são intolerância ao calor, sudorese, fadiga, perda de peso, taquicardia, alterações oculares e bócio. O diagnóstico é feito pelos achados do exame físico e dosagem hormonal elevada de T3 e T4 ou indetectável de TSH. São utilizadas 3 abordagens de

tratamento, drogas antitireoidianas (DAT), iodo radioativo (I131) e tireoidectomia. As DATs são as mais prevalentes no Brasil e induzem a remissão da doença após 6 a 12 meses de uso em 30 a 70% dos casos ao reduzirem a síntese de T3 e T4, contudo há um alto percentual de recidiva (60 a 70%), o qual está intimamente relacionado com o tempo de administração das drogas e a adesão ao tratamento prolongado. Assim, este trabalho teve por objetivo avaliar a taxa de remissão de pacientes com hipertireoidismo secundário a doença de Graves sob o uso de DATs no Hospital Regional de Sobradinho (HRS) do Distrito Federal, determinando o tempo médio de uso necessário para alcance da remissão e o perfil epidemiológico dos pacientes do referido hospital. Trata-se de estudo retrospectivo e transversal de caráter descritivo com abordagem qualitativa e de natureza básica, sendo um estudo documental com revisão de prontuários de pacientes que fizeram acompanhamento da DG no HRS de 2015 a 2020. Foram analisados 33 pacientes com diagnóstico de hipertireoidismo no ambulatório de endocrinologia do HRS, destes, 29 são mulheres (4 homens). 93,9% fizeram uso de metimazol e apenas 6,1% usaram Propiltiouracil. A dose máxima utilizada foi de 60 mg, porém a maioria utilizou a dose de 30mg de metimazol (24,2%). Dentre os pacientes avaliados, 6 entraram em remissão com o uso de metimazol e todos os pacientes que entraram em remissão com drogas antitireoidianas tiveram recidiva da doença. Por fim, foram avaliados 29 pacientes e a taxa de remissão do hipertireoidismo foi de 18,2% (n=6), o que vai de encontro com a literatura, que corresponde a uma média de 30 a 50%. Entretanto, entre os pacientes que remiram com o tratamento primário, houve diferença estatística entre as idades de remissão. A média de idade de quem entrou em remissão foi 33+/- 7 anos e quem não entrou em remissão foi 46 +/- 18 (p valor= 0,008), apresentando significância estatística e colaborando para maiores estudos relacionados ao hipertireoidismo.

Palavras-chave: Hipertireoidismo, Doença de Graves, drogas antitireoidianas, metimazol.

ABSTRACT

Graves' disease (GD) is an autoimmune condition and the most common cause of hyperthyroidism, being more prevalent in women aged 20 to 50. It is a syndrome involving enlargement and hyperactivity of the thyroid gland resulting from genetic and environmental factors. Its pathogenesis starts with the production of TRAb autoantibodies that stimulate TSH receptors, leading to overproduction of thyroid hormones T3 and T4. The main signs and symptoms are heat intolerance, sweating, fatigue, weight loss, tachycardia, ocular changes, and goiter. Diagnosis is made through findings from physical examination and elevated hormonal levels of T3 and T4 or undetectable TSH. Three treatment approaches are used: antithyroid drugs (ATDs), radioactive iodine (I131), and thyroidectomy. ATDs are the most prevalent in Brazil and induce disease remission in 30 to 70% of cases after 6 to 12 months of use by reducing the synthesis of T3 and T4. However, there is a high recurrence rate (60 to 70%), closely related to the duration of drug administration and adherence to prolonged treatment. Thus, the objective of this study was to evaluate the remission rate of patients with secondary hyperthyroidism due to Graves' disease under the use of ATDs at the Regional Hospital of Sobradinho (HRS) in the Federal District in Brazil, determining the average time of use required to achieve remission and the epidemiological profile of patients at the mentioned hospital. This is a retrospective and cross-sectional descriptive study with a qualitative and basic nature. It is a document-based study involving a review of patient records who underwent GD follow-up at HRS from 2015 to 2020. Thirty-three patients with hyperthyroidism diagnosed at the endocrinology outpatient clinic of HRS were analyzed, out of which 29 were women (4 men). 93.9% used methimazole, and only 6.1% used Propylthiouracil. The maximum dose used was 60 mg, but the majority used a dose of 30 mg of methimazole (24.2%). Among the evaluated patients, 6 entered remission with the use of methimazole, and all patients who

achieved remission with antithyroid drugs experienced a recurrence of the disease. Lastly, 29 patients were evaluated, and the remission rate of hyperthyroidism was 18.2% (n=6), which aligns with the literature, averaging between 30 to 50%. However, among patients who achieved remission through primary treatment, there was a statistically significant difference in remission ages. The mean age of those who achieved remission was 33+/- 7 years, whereas those who did not achieve remission was 46 +/- 18 (p-value= 0.008), demonstrating statistical significance and contributing to further studies related to hyperthyroidism.

Keywords: Hyperthyroidism, Graves' Disease, antithyroid drugs, methimazole.

1 INTRODUÇÃO

1.1 EPIDEMIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA

A doença de Graves é uma condição autoimune, sendo a causa mais comum de hipertireoidismo no mundo, responsável por 60-80% de todos os casos. Sua prevalência é de 0,5 - 2% da população, com uma incidência de 20-50 casos por 100.000 habitantes. É mais frequente em mulheres, numa proporção de 5-10:1 e seu pico de incidência varia entre 20 e 50 anos, podendo surgir em qualquer faixa etária. A prevalência é similar entre caucasianos e asiáticos, e menor em negros (DAVIES, 1992; VANDERPUMP, 1999; WEETMAN, 2000).

A causa desse processo autoimune é, provavelmente, resultante de susceptibilidade genética com fatores ambientais sobrepostos (SMITH, 2016; BOTELHO, 2020.). Seu processo patológico chave é o estímulo dos receptores de TSH (hormônio estimulante da tireoide) por auto anticorpos denominados anticorpos contra receptor de tireotropina (TRAb), resultando na geração de hormônios tireoidianos (tiroxina e triiodotironina) em excesso ou tireotoxicose. A patologia é caracterizada por hipertireoidismo, oftalmopatia, bócio e mixedema pré-tibial em alguns casos (DABON-ALMIRANTE, 1998; LIVOLSI, 2000; PASCHKE, 1997).

Como toda doença autoimune, é mais comum em pacientes com histórico familiar positivo. Estresse, tabagismo, infecções, excesso de iodo, pós parto são fatores predisponentes. (GUIMARÃES FILHO, 2015; NEVES, 2008; TOMER, 1999).

1.2 SINAIS, SINTOMAS E AVALIAÇÃO DIAGNÓSTICA

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

são exclusivos do hipertireoidismo de Graves. (MAIA, 2013; MCDERMOTT, 2020).

O diagnóstico pode ser definido pelo exame físico com achados de oftalmopatia e bócio difuso e por níveis elevados de T3 e T4, dosagens indetectáveis de TSH, não sendo necessário, na maioria dos casos, outros exames para investigar a etiologia. Se o diagnóstico ainda for incerto após a avaliação inicial, pode ser realizada a testagem de receptores de TSH (TSH-R), autoanticorpos TRAb, teste de captação de iodo, cintilografia de tireoide e ultrassonografia de tireoide com dopplerfluxometria (SMITH, 2016; MAIA, 2013).

1.3 TRATAMENTO

O tratamento com beta bloqueadores ou inibidores dos canais de cálcio deve ser realizado em pacientes com sintomas adrenérgicos (palpitações, tremores, ansiedade) e com tireotoxicose, caso não haja contraindicações. Esses medicamentos auxiliam na redução da frequência cardíaca e palpitações, tremores, pressão arterial e demais sintomas.

Atualmente, são utilizadas três abordagens terapêuticas no tratamento do hipertireoidismo na doença de Graves: drogas antitireoidianas (DAT), iodo radioativo (I131) e tireoidectomia. Nenhuma das terapias é considerada a ideal, já que não atuam propriamente na patogênese da doença.

Não se tem um consenso a respeito do tratamento do hipertireoidismo de Graves entre as entidades médicas mundialmente. Um estudo realizado pela Associação Americana de Tireoide (ATA), Associação Européia de Tireoide (ETA) e pela Associação Japonesa de Tireoide (JTA) demonstrou que o uso de radioiodo (I131) era a terapia de escolha, seguida pelas drogas antitireoidianas (DATs). Contudo, essa preferência é variável de acordo com o local analisado. Os Estados Unidos seguem a linha do estudo, em razão da alta recidiva da doença após o uso de DATs, com dois terços da ATA favoráveis ao uso de I131 como primeira linha. Entretanto, no Japão, por exemplo, o uso de DATs chega a quase 90% dentre todas modalidades de tratamento. Na Coreia do Sul, 10% dos endocrinologistas recomendam a tireoidectomia como primeira escolha de tratamento, algo dificilmente observado em outros países, onde a cirurgia é majoritariamente a terceira linha de tratamento. (TAYLOR, 2018; ZARIF, 2020).

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

meses. (MAIA, 2013).

As DAT são pertencentes à classe das tionamidas (propiltiouracil, metimazol), seu mecanismo de ação primário é baseado na redução da síntese de T3 e T4 pelas células foliculares (ANDRADE, 2001; SILVA, 2012; PIMENTA, 2020). As DAT induzem a remissão da doença, após um período mínimo de 6 meses de uso em 30% a 70% dos casos. No entanto, o percentual de recidiva é alto, variando de 60% a 70%. Conseqüentemente, somente um número pequeno de pacientes consegue alcançar a remissão ou mantê-la por longos períodos após a suspensão do tratamento. Já o iodo radioativo ou a tireoidectomia resultam em uma cura muito mais rápida, contudo, cursam com altas taxas de hipotireoidismo secundário ao tratamento, sendo necessária a reposição com tiroxina por toda a vida (JÚNIOR, 2006; PEIXOTO, 2005).

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

A dosagem do metimazol deve ser estabelecida de acordo com a gravidade do caso e a taxa de resposta à terapia. Em pacientes com tireotoxicose leve a moderada, quando o níveis de T4 estão entre 1-1,5 vezes o limite superior de normalidade a dose indicada é de 5 a 10 mg por dia, única, o que facilita a adesão ao tratamento. Em casos moderados com T4 aumentado em 1,5-2 vezes, uma dose de 10-20mg/dia. Entretanto, em casos graves, doses maiores divididas podem ser mais eficazes, sendo necessário 40 a 60 mg por dia em casos de T4 entre 2 a 3 vezes o limite superior de normalidade.. Após 6 a 8 semanas, a maioria dos pacientes já atinge o eutireoidismo. (HOANG, 2022; MAIA, 2013; GIRGIS, 2011).

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

De acordo com as últimas diretrizes a respeito de hipertireoidismo e tireotoxicose da Associação Americana de Tireoide (American Thyroid Association - ATA), a remissão é melhor alcançada com a administração de DATs nas situações clínicas específicas e favoráveis ao seu uso, dentre elas, pacientes com alta probabilidade de remissão como mulheres, pacientes

com bóciós pequenos, doença leve e níveis de TRAb negativos ou baixos. As drogas antitireoidianas também são recomendadas em gestantes, idosos, pessoas com comorbidades que aumentem o risco cirúrgico, pacientes com longevidade limitada que sejam incapazes de seguir os regulamentos de segurança de radiação, entre outros. (ROSS et al, 2016)

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

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

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

Já o tratamento cirúrgico tem indicações mais limitadas, restringindo-se aos casos de compressões sintomáticas, bóciós grandes (maiores que 80 gramas), suspeita de neoplasia tireoidea, alergia às DATs, grandes nódulos, hiperparatireoidismo coexistente que também exige cirurgia, entre outros. No entanto, não é recomendado em pacientes com comorbidades cardiopulmonares, câncer em fase terminal e gestação, salvo em casos específicos. Não é um tratamento de ampla escolha, porque embora seja um tratamento definitivo que curse com

eutireoidismo, pode causar também hipotireoidismo sendo necessária a suplementação com T4 oral pelo resto da vida. Além dos riscos intrínsecos cirúrgicos aos quais os pacientes são submetidos, como infecções, complicações e lesões em vasos cervicais e traqueais (ANDRADE, 2001; ROSS, 2016).

Em virtude do exposto e do difícil manejo da Doença de Graves e do uso de DATs, o presente estudo buscou analisar a relação entre o uso de metimazol e a taxa de remissão local, determinando o tempo médio em meses sob o uso de DATs necessário para tal. Além de determinar o perfil epidemiológico dos pacientes tratados com as 3 modalidades abordadas, a fim de fundamentar uma melhoria na escolha de tratamento dos pacientes com doença de Graves do Distrito Federal.

2 METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão retrospectiva dos pacientes diagnosticados com Doença de Graves entre 2015 e 2020. Um grupo de 33 pacientes foi coletado para o estudo. Os 33 pacientes eram pacientes com diagnóstico de DG e hipertireoidismo caracterizado pelo bócio difuso, com níveis elevados de T4L e/ou T3 total, com supressão de TSH sérico.

Trata-se de uma pesquisa retrospectiva e transversal de caráter descritivo, com abordagem qualitativa e de natureza básica, sendo um estudo documental com revisão de prontuários de pacientes que fizeram acompanhamento da doença de Graves no Hospital Regional de Sobradinho (HRS) da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal, no período de 2015 a 2020.

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

Para compor o universo amostral, foram selecionados 33 pacientes que foram acompanhados com doença de Graves, no Hospital Regional de Sobradinho e que realizaram tratamento com drogas antitireoidianas por pelo menos 12 meses, ou radioiodoterapia ou tireoidectomia no período de 2015 a 2020. Os critérios de inclusão foram: pacientes com hipertireoidismo secundário à doença de Graves, acompanhados no serviço de endocrinologia do HRS; idade igual ou superior a 18 anos. O critério de exclusão foi: pacientes que perderam o acompanhamento no serviço de endocrinologia do HRS com menos de 12 meses de tratamento.

Após a seleção da amostra, foram investigados todos os prontuários dos pacientes eleitos. A coleta foi realizada com análise de prontuários eletrônicos dos referidos pacientes por

meio do acesso da base de produção da Secretaria de Estado de Saúde do DF Trakcare®. A análise estatística dos dados coletados e armazenados no Excel foi feita pelo programa SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) versão 22.0, tendo os resultados posteriormente expressos em número, porcentagem, tabelas e gráficos.

Para análise dos objetivos foram aplicados testes específicos para verificar hipóteses relativas às possíveis associações entre as variáveis clínicas e epidemiológicas e o desfecho clínico mensurado das seguintes variáveis: gênero, idade, histórico obstétrico, dose média da medicação utilizada, níveis de T4 livre e T3 total ao diagnóstico, dosagem de TRAb, volume da tireoide, presença de comorbidades, presença de oftalmopatia de Graves, histórico de tabagismo e efeitos adversos ao tratamento. Os testes estatísticos foram escolhidos após o teste da normalidade das distribuições e de outros pressupostos quando necessários. Foi considerado o nível de significância estatística de 5% ($p < 0,05$).

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

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

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

A variáveis a respeito dos 33 pacientes da pesquisa foram analisadas, permitindo a descrição do perfil epidemiológico dos pacientes com doença de Graves do HRS. 29 pacientes correspondem ao sexo feminino, os outros 4 pacientes são do sexo masculino. A média de idade dos participantes é de 43,7 e a mediana 39 (18 a 86 anos). 24 dos pacientes não são fumantes, estando o tabagismo correspondendo a 30% dos pacientes, indo ao encontro dos dados da literatura a respeito da prevalência desse fator de risco. Nove pacientes apresentavam oftalmopatia, sendo que em dois destes, a oftalmopatia era bilateral. As comorbidades relatadas na tabela 1 foram: hipertensão arterial sistêmica (HAS) (7) dislipidemia (5), diabetes mellitus (3), asma (3), depressão (3), obesidade, arritmias, encefalopatia anóxica, insuficiência venosa,

osteoporose, DPOC, AVE, glaucoma, plaquetopenia crônica e fibromialgia (tabela 1). Os efeitos adversos relatados com o tratamento se resumiram ao hipotireoidismo secundário ao iodo (7) e à cefaléia pelo uso de metimazol (1).

Tabela 1: comorbidades e frequência na população do estudo

	Comorbidades	Número de casos
1	Hipertensão Arterial Sistêmica	7
2	Dislipidemia	5
3	Depressão	3
4	Diabetes Mellitus tipo 2	3
5	Asma	3
6	Ansiedade	1
7	Leucopenia	1
8	Enxaqueca	1
9	Vitiligo	1
10	Insuficiência Venosa	1
11	Labirintopatia	1
12	Hiperglicemia	1
13	Insônia	1
14	Encefalopatia anóxica no parto	1
15	Paralisia cerebral	1
16	Hipercolesterolemia	1
17	Obesidade	1
18	Acidente Vascular Encefálico	1
19	Facectomia	1
20	Osteoporose	1
21	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica	1
22	Arritmia	1
23	Fibromialgia	1
24	Plaquetopenia Crônica	1
25	Glaucoma	1

Fonte: elaborado pelo autor.

A respeito do tratamento realizado, 100% (33) dos participantes foram submetidos ao tratamento primário medicamentoso com drogas antitireoidianas. Um total de 31 pacientes fizeram tratamento primário com metimazol enquanto 3 utilizaram propiltiouracil. Dentre os 31 pacientes que utilizaram metimazol como tratamento primário, 6 (19%) atingiram a remissão, mas posteriormente 100% destes recidivaram a doença. Dos que não obtiveram remissão do quadro, 11 foram tratados com I-131, 10 continuaram tratamento com drogas antitireoidianas, 2 ainda estavam em tratamento, 1 foi submetido à cirurgia, 1 interrompeu o tratamento e 2 não possuíam tal registro em prontuário.

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

Entre os 10 pacientes que não remitiram, mas mantiveram a medicação no tratamento primário, 2 trocaram a medicação pelo PTU em decorrência de gestação. Do total, 1 remitiu (após o uso do PTU) e 9 seguiram em tratamento. Dos 11 que foram tratados com I-131, todos remitiram a doença e 7 (63%) desenvolveram quadro de hipotireoidismo e iniciaram tratamento para reposição de T4, o que vai ao encontro da literatura, na qual a maior parte dos pacientes submetidos à iodoterapia tornar-se-ão hipotireoideos.

Foi realizada análise estatística dos dados coletados pelo programa SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) versão 22.0. Foram analisados 33 pacientes com diagnóstico de hipertireoidismo no ambulatório de endocrinologia do HRS. A respeito das frequências é possível concluir que do total de pacientes, 87,9% são mulheres e 12,1% homens (tabela 2). 93,9% dos pacientes usaram metimazol e apenas 6,1% usaram Propilitouracil.

Tabela 2: Gênero

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

Fonte: elaborado pelo autor.

Tabela 3: Evolução

Evolução					
		Frequência	Porcentagem	Porcentagem válida	Porcentagem cumulativa
Válido	Remissão	6	18,2	20,7	20,7
	Manteve medicação	11	33,3	37,9	58,6
	Iodo	10	30,3	34,5	93,1
	Cirurgia	1	3,0	3,4	96,6
	Interrompeu o tratamento	1	3,0	3,4	100,0
	Total	29	87,9	100,0	
Omisso	Sistema	4	12,1		
Total		33	100,0		

Fonte: elaborado pelo autor.

Dos 33 pacientes, obteve-se informação sobre a evolução do tratamento primário de apenas de 29 e dentre esses a taxa de remissão do hipertireoidismo foi de 18,2% (n=6) (tabela 3).

Tabela 4: Dose máxima de Metimazol

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

Fonte: elaborado pelo autor.

A dose máxima de metimazol utilizada foi de 60 mg, porém a maioria utilizou a dose

de 30 mg (24,2%) (tabela 4).

Tabela 5: Recidiva após uso

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

Fonte: elaborado pelo autor.

20,6% (n=6) dos pacientes em remissão tiveram recidiva da doença (tabela 5).

Tabela 6: Terapias secundárias

Tratamento secundário					
		Frequência	Porcentagem	Porcentagem válida	Porcentagem cumulativa
Válido	Metimazol	5	15,2	33,3	33,3
	PTU	4	12,1	26,7	60,0
	Iodo	5	15,2	33,3	93,3
	Não fez	1	3,0	6,7	100,0
Total		15	45,5	100,0	
Omisso	Sistema	18	54,5		
Total		33	100,0		

Fonte: elaborado pelo autor.

Os pacientes foram submetidos a um tratamento secundário após a recidiva. Foram obtidos dados a respeito de 15 pacientes, dos quais 5 fizeram tratamento com metimazol, 4 com PTU, 5 com iodo e 1 não deu continuidade ao tratamento da doença (tabela 6).

Tabela 7: Número de pacientes tabagistas

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

Fonte: elaborado pelo autor.

18,2% do total de 29 pacientes eram tabagistas, sendo uma porcentagem importante levando em consideração que esse é um dos principais fatores de risco para a doença (tabela 7).

Tabela 8: Proporção de pacientes com oftalmopatia

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

Fonte: elaborado pelo autor.

A oftalmopatia estava presente em 9 de 30 pacientes (tabela 8).

Foi realizada a análise estatística das variáveis qualitativas, utilizando o teste de qui quadrado de pearson (tabela 9).

Tabela 9: Teste qui-quadrado

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

Fonte: elaborado pelo autor

Não houve diferença estatística entre a dose máxima de metimazol e remissão (tabela 10 e 11).

Tabela 10: Tabulação cruzada remissão x dose máxima de metimazol

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

Fonte: elaborado pelo autor

Tabela 11: tabulação cruzada remissão x dose máxima do metimazol

Tabulação cruzada Remissão * Dose máxima metimazol				
			Dose Máxima metimazol	
			40mg	60mg
Remissão	Sim	Contagem	1	0
		% em Remissão	16,7%	0,0%
	Não	Contagem	5	1
				21

		% em Remissão	23,8%	4,8%	100,0%
Total		Contagem	6	1	27
		% em Remissão	22,2%	3,7%	100,0%

Fonte: elaborado pelo autor.

Tabela 12: Teste qui-quadrado

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

Fonte: elaborado pelo autor.

Também foi utilizado o teste de Levene, o qual foi significativo. O valor do teste de Levene para igualdade de variâncias foi = 0,015 (<0,05), logo não se assume a homogeneidade das variâncias e optamos por utilizar o valor da linha "Variâncias iguais não assumidas", logo observamos que houve diferença estatística entre as idades de quem entrou em remissão, a idade foi menor de entre o grupo que entrou em remissão (tabela 14 e 15).

A média de idade de quem entrou em remissão foi 33+/- 7 anos e quem não entrou em remissão foi 46 =/- 18 anos (p valor= 0,008), apresentando significância estatística (tabela 13).

Tabela 13: Estatísticas de grupo

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

Fonte: elaborado pelo autor.

Tabela 14: Teste de amostras independentes

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

Fonte: elaborado pelo autor.

Tabela 15: Teste de Levene

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

Fonte: elaborado pelo autor.

Tabela 16: Teste de amostras independentes

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

Fonte: elaborado pelo autor.

A terapia com DATs apresenta, de acordo com dados da literatura, altas taxas de recidiva após interrupção do tratamento. As mesmas variam entre 60-70%. Este estudo encontrou a taxa de 100% de recidiva, diferindo da literatura, que pode ser decorrente de conta de suas limitações de pesquisa.

Dados históricos indicam que um período de 4 a 12 semanas seja necessário para o alcance do eutireoidismo com o uso de DATs, a depender da dose utilizada e da gravidade da doença. Porém, apesar de estudos sugerirem o alcance do eutireoidismo de forma efetiva e rápida, o mesmo não é tão duradouro e a recidiva continua sendo muito alta e um grande fator a ser levado em consideração. (EL KAWKGI, 2021)

O estudo demonstrou que apesar de uma porcentagem importante dos pacientes alcançar a remissão, todos recidivaram a doença e isso levanta o questionamento que o tratamento com DATs deve ser cada vez mais individualizado. Levando em consideração não só fatores de risco, para determinada terapia como também fatores que favoreçam a remissão, como a idade, conforme encontrado pelo presente estudo. Esses fatores são tão importantes quanto a opinião do paciente. O mesmo deve estar ciente dos riscos e benefícios de cada terapia e a equipe deve levar em consideração os valores pessoais de cada um e a capacidade crítica dos mesmos. Os pacientes podem auxiliar na decisão de realizar terapias que causam danos ou removam a tireoide ou terapias com baixa taxa de cura e alta taxa de eventos adversos, que podem causar remissão ou serem utilizadas pela vida toda. (HOANG, 2022).

A pesquisa passou por limitações durante o processo de coleta de dados, não atingindo o número de pacientes esperado. O contexto de pandemia global do vírus Sars-Cov-2 prejudicou o andamento da coleta de dados em 2020 e 2021. Ademais, foi solicitado aos órgãos competentes que disponibilizassem a lista com o CID (Classificação Internacional de Doenças) de todos os pacientes que caberiam no estudo, entretanto, obteve-se resposta negativa quanto ao pedido, sendo necessário um trabalho manual e minucioso de pesquisa de mais 2.000 pacientes atendidos no ambulatório desde o ano de 2015, o que lesou o potencial do projeto que

havia sido criado, e as horas dedicadas apenas à coleta de dados dos pacientes.

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

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir dos dados obtidos, foi possível avaliar a taxa de remissão dos pacientes com Doença de Graves do hospital referido. Uma porcentagem de pacientes alcançou remissão com tratamento primário, entretanto todos esses pacientes recidivaram a doença, que por fim teve falha total de alcance de remissão. Os resultados obtidos diferem do padrão descrito na literatura, na qual a taxa de remissão varia de 30-70%. Entretanto, entre os pacientes que remitiram com o tratamento primário, houve diferença estatística entre as idades de remissão. A média de idade de quem entrou em remissão foi 33+/- 7 anos e quem não entrou em remissão foi 46 +/- 18 anos (p valor= 0,008), apresentando significância estatística e colaborando para maiores estudos relacionados ao hipertireoidismo.

O estudo ressalta a importância da individualização do paciente, levando em consideração suas vontades, opiniões e capacidade crítica, além dos fatores biológicos, na escolha da melhor terapia para o hipertireoidismo de Graves.

REFERÊNCIAS

- ABRAHAM, P. et al. A systematic review of drug therapy for Graves' hyperthyroidism. *European Journal of Endocrinology*. v. 153. p. 489-498. 2005.
- ARAUJO, F. et al. Proposta de metodologia para tratamento individualizado com iodo-131 em pacientes portadores de hipertireoidismo da doença de Graves. *Radiologia Brasileira*. v. 40. n. 6. 2007.
- ANDRADE, V. A.; GROSS, J. L.; MAIA, A. L. Tratamento do Hipertireoidismo da Doença de Graves. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*. v. 45, n. 6, p. 609-618. 2001.
- AZIZI, F.; MALBOOSBAF, R. Long-term Antithyroid Drug Treatment: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Thyroid*. v. 27. p. 1223-1231. 2017.
- BARTALENA, L.; TANDA, M. L. Clinical practice. Graves' ophthalmopathy. *The New England journal of medicine*. v. 360. p. 994-1001. 2009.
- BENKER, G. et al. Response to methimazole in Graves' disease. The European Multicenter Study Group. *Clinical Endocrinology*. v. 43. n. 3. 1995.
- BOELAERT, K. et al. Comparison of Mortality in Hyperthyroidism During Periods of Treatment With Thionamides and After Radioiodine. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. v.98 p.1869-1882. 2013.
- BOTELHO, J. B. L. et al. Avaliação histórica dos diagnósticos histopatológicos tireoidianos no período de 2008 a 2018 em uma região endêmica para o Bócio/ Historical evaluation of histopathological thyroid diagnoses from 2008 to 2018 in a goiter-endemic region. *Brazilian Journal of Health Review*, 3(6), 17051–17060. <https://doi.org/10.34119/bjhrv3n6-130.2020>.
- BURCH, H. B.; COOPER, D. S. Management of Graves Disease: A Review. *JAMA*. v. 314. n. 23. p. 2544-2554. 2015.
- BURCH, H. B.; COOPER, D. S. Antithyroid drug therapy: 70 years later. *European Journal of Endocrinology*. v. 179. p. 261-274. 2018.
- COOPER, D. S. Antithyroid Drugs in the Management of Patients with Graves' Disease: An Evidence-Based Approach to Therapeutic Controversies. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. v. 88. n. 8. p. 3474-3481. 2003.
- COSTA, G. M.; CHASSOT, F. Tratamento do hipertireoidismo da doença de Graves com o radioisótopo Iodo 131. *SaBios: Revista de Saúde e Biologia*. v.7. n.3. p.110-119. 2012.
- DABON-ALMIRANTE, C. L.; SURKS, M. I. Clinical and laboratory diagnosis of thyrotoxicosis. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. v. 27. p. 25-35. 1998.
- DAVIES, T. F. New thinking on the immunology of Graves' disease. *Thyroid Today*. v. 15. p. 1-11. 1992.
- DELIT, C. et al. Thyrocardiac disease and its management with radioactive iodine. *The Journal of the American Medical Association*, v. 176, p. 262-67. 1961.
- EL KAWKGI, O. M. et al. Comparison of long-term antithyroid drugs versus radioactive iodine or surgery for Graves' disease: A review of the literature. *Clinical Endocrinology*. v. 95. n. 1. 2021.

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

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

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

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

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

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

HOANG, T. D. et al. 2022 Update on Clinical Management of Gravez Disease and Thyroid Eye Disease. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. v. 51, p. 287-304. 2022.

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

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

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

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

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

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

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

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

- MCDERMOTT, M. T. In the Clinic® Hyperthyroidism. *Annals of Internal Medicine*. 2020.
- MENDES, E. L.; SOUSA, E. G. Análise do perfil clínico de pacientes portadores da doença de Graves tratados com Iodo 131. Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Faculdades Integradas ICESP, Brasília. 2013.
- MONTE, O.; CALLIARI, P.E.L.; LONGUI, A. C. Utilização do I131 no tratamento da doença de Basedow-Graves na infância e adolescência. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. v. 48. n. 1. 2004.
- NEVES, C. et al. Doença de Graves. *Arquivos de Medicina*. v. 22, n. 4/5, p.137-146. 2008.
- PASCHKE, R.; LUDGATE, M. The thyrotropin receptor in thyroid diseases. *New England Journal of Medicine*. v. 337. n. 23. p. 1675–1681. 1997.
- PEIXOTO, M. C.; COELI, C. M.; VAISMAN, M. Avaliação do Tratamento Clínico da Doença de Graves. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*. v. 49, n. 3, p. 410-419. 2005.
- PIMENTA, Y, S. et al. Avaliação do perfil pós dose terapêutica com iodo-131 em pacientes da FCECON com carcinoma diferenciado de tireóide no período de 2012 a 2016 . *Brazilian Journal Health Review*. 2020.
- POKHREL, B.; BHUSAL, K. Graves Disease. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2020.
- ROSS, D. S. et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid*. v. 26, n. 10. p. 1343 - 1421. 2016.
- SENA, H. et al. Inhibitory Effects of α -Lipoic Acid on Oxidative Stress-Induced Adipogenesis in Orbital Fibroblasts From Patients With Graves Ophthalmopathy. *Medicine*. v. 95. p. 1-8. 2016.
- SILVA, R. S. Análise retrospectiva do diagnóstico e evolução terapêutica em uma população de pacientes com doença de Graves. Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Comissão de Residência Médica do Hospital do Servidor Público Municipal, São Paulo. 2012.
- SMITH, T. J.; HEGEDÜS, L. Graves' Disease. Review Article. *The New England Journal of Medicine*. v. 375. p. 1552-1565. 2016.
- SPAULDING, S. W.; Which Contributes More to the Increased Mortality in Hyperthyroidism: The Type of Therapy or Prolonged Incomplete Control of Hyperthyroidism. *Clinical Thyroidology*. v.25. p.125-129. 2013
- STEFAN, M. et al. Genetic–epigenetic dysregulation of thymic TSH receptor gene expression triggers thyroid autoimmunity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. v. 111. n.34. p 12562-12567. 2014.
- TAYLOR, P. N. et al. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Nature Review Endocrinology*. v 14. p. 301-316. 2018.
- TOMER, Y. et al. Mapping the major susceptibility loci for familial Graves' and Hashimoto's diseases: evidence for genetic heterogeneity and gene interactions. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. v. 84. n. 12. p. 4656-4664. 1999.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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