

## O uso de drogas antitireoidianas ou da radioablação no tratamento da Doença de Graves: um estudo comparativo baseado na literatura científica

### The use of antithyroid drugs or radiolation in the treatment of Graves Disease: a comparative study based on scientific literature

DOI:10.34119/bjhrv6n5-570

Recebimento dos originais: 22/09/2023

Aceitação para publicação: 24/10/2023

#### **Matheus Furlan Chaves**

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade do Estado de Mato Grosso (UNEMAT)

Endereço: Av. São João, 563, Cavallhada 1, Cáceres - MT, CEP: 78216-060

E-mail: matheus.furlan@unemat.br

#### **Márcio Garcia Barroso**

Doutor em Medicina

Instituição: Universidade do Estado de Mato Grosso (UNEMAT)

Endereço: Av Santos Dumont, s/n, Jardim Universitário, Cáceres - MT, CEP: 78200-000

E-mail: marcio.barroso@unemat.br

#### **Jéssica Ayumi Oshiro**

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS)

Endereço: Cidade Universitária, Av. Costa e Silva, s/n, Pioneiros, Campo Grande - MS, CEP: 79070-900

E-mail: j\_ayumi@ufms.br

#### **Vilker Santos Resende**

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade do Estado de Mato Grosso (UNEMAT)

Endereço: Av. São João, 563, Cavallhada 1, Cáceres - MT, CEP: 78216-060

E-mail: vilker.resende@unemat.br

#### **Bárbara Furlan Chaves**

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul (UEMS)

Endereço: Av. Dom Antônio Barbosa, 4155, Vila Santo Amaro, Campo Grande - MS, CEP: 79115-898

E-mail: babi.furlan@outlook.com

#### **Felipe dos Santos Souza**

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade do Estado de Mato Grosso (UNEMAT)

Endereço: Av. São João, 563, Cavallhada 1, Cáceres - MT, CEP: 78216-060

E-mail: felipe.santos@unemat.br

**Vinícius Antônio da Silva Martins**

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade do Estado de Mato Grosso (UNEMAT)

Endereço: Av. São João, 563, Cavallhada 1, Cáceres - MT, CEP: 78216-060

E-mail: [vinicius.martins@unemat.br](mailto:vinicius.martins@unemat.br)**Dirceu Leite de Barros Cruz**

Graduando em Medicina

Instituição: Anhanguera Uniderp

Endereço: Avenida Ceará, 333, Vila Antônio Vendas, Campo Grande - MS, CEP: 79003-010

E-mail: [dirceulbc@hotmail.com](mailto:dirceulbc@hotmail.com)**RESUMO**

**Introdução:** A doença de Graves (DG) é uma patologia autoimune que envolve produção anormal de anticorpos anti-TRAb, os quais atuam como agonistas dos receptores de hormônio tireoestimulante (TSH), causando aumento da glândula tireoide e produção aumentada de hormônios tireoidianos. O tratamento consiste em diminuir os níveis circulantes desses hormônios. Atualmente, existem duas modalidades principais: as drogas antitireoidianas (DAT) e a radioablação com iodo radioativo (I-131). Este estudo visa caracterizar essas duas técnicas, estabelecendo uma análise comparativa entre elas em relação à eficiência, efeitos adversos agudos e tardios e a eficácia em gerar um estado eutireoideo. Espera-se contribuir para o estabelecimento de um manejo mais efetivo da doença, adequando os tratamentos às individualidades de cada paciente e propiciando uma melhora na sua qualidade de vida. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, realizada via Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) nas seguintes bases de dados: *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE), *Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud* (IBECS) e Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), utilizando os descritores: *Graves Disease*, *Iodine Radioisotopes*, *Antithyroid Drugs*. **Resultados:** A pesquisa inicial resultou em um total de 598 artigos, dos quais 514 foram excluídos pelos critérios de idioma e tempo de publicação, restando 84 artigos, que foram inicialmente selecionados com base na leitura do título e do resumo e, posteriormente, na leitura integral, sendo que 12 se mostraram adequados para a construção da presente revisão. **Discussão:** A terapia com DAT e a radioablação, como principais formas de tratamento da DG, apresentam divergências em diversos aspectos, podendo-se citar: perfil de efeitos adversos, interferência no risco cardiovascular, taxa de remissão e qualidade de vida. A discussão dos benefícios e prejuízos inerentes a cada técnica se faz muito importante na condução de cada caso. Dessa forma, a escolha entre uma modalidade ou outra constitui uma decisão conjunta do médico assistente e paciente. **Conclusão:** Os tratamentos disponíveis para a DG destoam com relação ao perfil de efeitos adversos e as taxas de recorrência da doença. Por isso, a abordagem de cada caso deve ser individualizada, cabendo ao profissional ponderar os benefícios e os riscos de cada método e adequar à realidade de cada indivíduo.

**Palavras-chave:** Doença de Graves, radioisótopos de iodo, drogas antitireoidianas.

**ABSTRACT**

**Introduction:** Graves' disease (GD) is an autoimmune pathology that involves the abnormal production of anti-TRAb antibodies, which act as agonists of thyroid-stimulating hormone (TSH) receptors, causing enlargement of the thyroid gland and increased production of thyroid hormones. Treatment consists of lowering the circulating levels of these hormones. Currently, there are two main modalities: antithyroid drugs (ATD) and radioablation with radioactive

iodine (I-131). This study aims to characterize these two techniques, establishing a comparative analysis between them in terms of efficiency, acute and late adverse effects, and effectiveness in generating a euthyroid state. It is expected to contribute to the establishment of a more effective management of the disease, adapting the treatments to the individualities of each patient and providing an improvement in their quality of life. Methodology: This is an integrative literature review, carried out via the Virtual Health Library (VHL) in the following databases: Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), Spanish Bibliographic Index in Health Sciences (IBECS) and Latin American and Caribbean Literature on Health Sciences (LILACS), using the descriptors: Graves Disease, Iodine Radioisotopes, Antithyroid Drugs. Results: The initial search resulted in a total of 598 articles, of which 514 were excluded due to language and publication time criteria, leaving 84 articles, which were initially selected based on reading the title and abstract and, later, on reading integral, with 12 suitable for the construction of this review. Discussion: DAT therapy and radioablation, as the main forms of GD treatment, differ in several aspects, such as: profile of adverse effects, interference with cardiovascular risk, remission rate and quality of life. The discussion of the benefits and losses inherent to each technique is very important in the conduct of each case. Thus, the choice between one modality or another is a joint decision between the assistant physician and the patient. Conclusion: The treatments available for GD are related to the profile of adverse effects and the rates of disease recurrence. Therefore, the approach to each case must be individualized, and it is up to the professional to weigh the benefits and risks of each method and suit the reality of each individual.

**Keywords:** Graves Disease, iodine radioisotopes, antithyroid drugs.

## 1 INTRODUÇÃO

Também conhecida como doença de Von Basedow ou bócio difuso tóxico, a doença de Graves (DG) é uma patologia autoimune que afeta a tireoide, causando aumento da glândula e produção aumentada de hormônios tireoidianos, triiodotironina (T3) e tiroxina (T4), além de manifestações extra-tireoidianas, bem como anormalidades oculares e dermatopatia (1,2). Dentre as doenças da tireoide, a DG é uma das mais frequentes, sendo mais comum nas mulheres (relação de 10:1), com pico de incidência entre 30 e 60 anos de idade (3,4,5).

A fisiopatologia envolve produção anormal de anticorpos dirigidos contra os receptores de hormônio tireoestimulante (TSH). Esses anticorpos, conhecidos como TRAb, atuam como agonistas, induzindo proliferação do tecido tireoidiano (bócio) e aumento na produção de hormônios (1,3). Além disso, eles podem exercer reação cruzada com antígenos presentes em outras partes do corpo, produzindo sintomas extra-tireoidianos (1).

As manifestações clínicas principais desta doença incluem aquelas provocadas pelo estado de hipertireoidismo e também aquelas relacionadas diretamente com o processo imune. Os hormônios tireoidianos fazem parte da regulação do metabolismo do corpo, dessa forma, a síndrome consumptiva e o apetite aumentado são manifestações inerentes à DG (6,7). As

manifestações cardiovasculares bem como taquicardia, arritmia, palpitações, cardiomegalia e insuficiência cardíaca, também são importantes, já que respondem por grande parte da morbidade e mortalidade (3,8,9).

Existe ainda uma forma grave de apresentação da tireotoxicose denominada tempestade tireoidiana, a qual geralmente está associada a fatores desencadeantes como infecção, cirurgia, trauma, parto ou má adesão ao tratamento. Os pacientes acometidos com esse evento evoluem com alteração da função hepática, estado mental alterado, febre e sinais de insuficiência cardíaca (6).

O tratamento principal desta patologia consiste em diminuir os níveis circulantes de hormônios tireoidianos. Atualmente, existem duas modalidades terapêuticas principais: as drogas antitireoidianas (DAT) e a radioablação com iodo radioativo (I-131) (10,11). As duas técnicas apresentam pontos positivos e negativos, sendo que a decisão entre uma ou outra varia em cada caso. Alguns fatores devem ser levados em conta no momento da escolha da modalidade terapêutica: Idade, sexo, tabagismo, gravidez ou desejo de gravidez e presença de sintomas oculares (12). Além disso, dependendo do país ou continente, uma técnica vai ser preferida em detrimento de outra. Em países da América Latina, Europa, Oceania e Ásia, a terapia de preferência são as drogas antitireoidianas, enquanto nos Estados Unidos é a radioablação (4,8,13).

Quanto às drogas antitireoidianas (DAT), a principal classe são as tionamidas, sendo representada principalmente pelo metimazol (MMI) e propiltiouracil (PTU). Esses medicamentos exercem seu efeito, principalmente, por meio da inibição da tireoperoxidase (TPO), impedindo as etapas de organificação do iodo necessárias para a produção dos hormônios tireoidianos. No caso da radioablação, a radiação ionizante proveniente do iodo provoca danos genético, mutação e morte celular, conseqüentemente ocorre uma redução no tamanho da tireoide e nos níveis circulantes de hormônios, reduzindo, assim, os sintomas decorrentes da doença de Graves (11).

A evolução da doença é prolongada, sendo que o prognóstico varia amplamente em cada paciente. Respostas insatisfatórias ou parciais ao tratamento não são incomuns. Sendo que a característica recidivante da patologia pode fazer com que o paciente necessite de mais de uma modalidade terapêutica durante o curso da doença (14). A terapia com radioiodo, apesar de apresentar índices de recidiva menores quando comparada com as DAT, pode induzir um quadro de hipotireoidismo permanente, tornando o paciente dependente de reposição de levotiroxina (11).

O estudo em questão visa caracterizar as duas técnicas mais utilizadas no tratamento da doença de Graves em adultos: as drogas antitireoidianas e a radioablação, estabelecendo uma análise comparativa entre elas. Com isso, espera-se contribuir para o estabelecimento de qual modalidade de tratamento é mais eficiente em cada caso de DG, ponderando os efeitos adversos agudos e tardios associados a cada técnica, e a eficácia em gerar um estado eutireoideo. Espera-se contribuir para o estabelecimento de um manejo mais efetivo dessa patologia, adequando cada um dos tratamentos às individualidades de cada paciente e propiciando uma melhora na qualidade de vida desses indivíduos.

## 2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura desenvolvida com base nos passos: 1) Elaboração da pergunta norteadora; 2) Busca ou amostragem na literatura; 3) Coleta de dados; 4) Análise crítica dos estudos incluídos; 5) Discussão dos resultados; 6) Apresentação da revisão integrativa (15).

A busca foi realizada no período de janeiro a fevereiro de 2022, via Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) nas seguintes bases de dados: *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE), *Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud* (IBECS) e Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS).

A seleção dos descritores foi realizada a partir dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e *Medical Subject Headings* (MeSH). Os descritores e os operadores booleanos foram combinados da seguinte forma: ("*Graves Disease*") AND ("*Iodine Radioisotopes*") AND ("*Antithyroid Drugs*").

Os critérios de inclusão utilizados foram: artigos escritos nos últimos 5 anos, estudos feitos em humanos e artigos escritos nos idiomas inglês, espanhol e português.

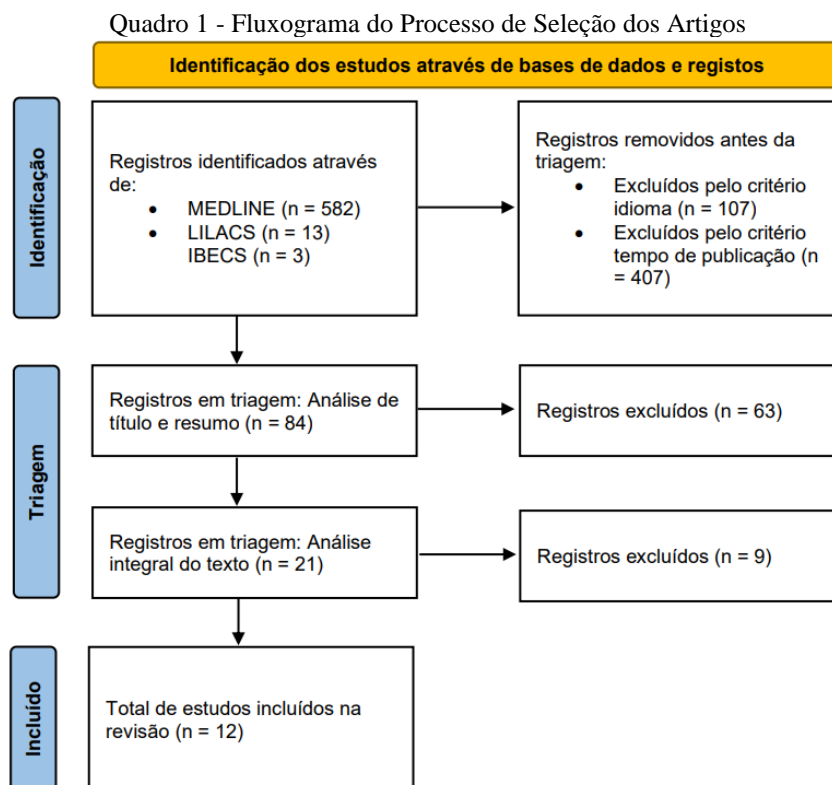
Os critérios de exclusão utilizados foram: artigos indexados repetidamente nas bases de dados, trabalhos que não tratavam da comparação entre drogas antitireoidianas e radioablação na DG e estudos com enfoque na população pediátrica.

Os artigos que apresentavam conformidade com o tema proposto foram analisados inicialmente com base na leitura do título e do resumo, e posteriormente com base na leitura integral, sendo analisados individualmente, de modo sistemático, por dois revisores independentes, respeitando-se os critérios de inclusão e exclusão, selecionando quais trabalhos teriam ou não potencial de elegibilidade. Os dados discordantes foram analisados por consenso entre os dois revisores.

Os dados dos artigos foram coletados e registrados em planilha única no Microsoft® Excel®. A análise dos dados de cada artigo foi realizada de acordo com instrumento (15) adaptado pelo pesquisador, contendo dados referentes à identificação do artigo (título, autores, ano de publicação, revista de publicação e base de dados); caracterização do estudo (tipo de estudo, participantes do estudo/amostra e tamanho da amostra), principais resultados e limitações do estudo.

### 3 RESULTADOS

A pesquisa inicial resultou em um total de 598 artigos, dos quais 582 eram do MEDLINE, 13 do LILACS e 3 do IBECs. Desse total, 514 foram excluídos pelos critérios de idioma e tempo de publicação, restando 84 artigos, que foram submetidos à seleção inicial baseada na leitura do título e do resumo. A partir dessa seleção, 21 artigos passaram para a fase de leitura integral do texto, sendo que 12 se mostraram adequados para a construção da presente revisão. Os dados referentes à seleção dos artigos estão sintetizados no fluxograma (Quadro 1).



Fonte: Adaptado de *Prisma Statement*, 2020 (16).

Do total de 12 artigos utilizados para essa revisão, obtiveram-se: 6 estudos observacionais do tipo coorte, 1 estudo de Outcome Research, 4 revisões e 1 trabalho de revisão



com opinião de especialista. Os dados referentes à identificação de cada artigo, autor, ano de publicação, revista de publicação e tipo de estudo estão sintetizados no Quadro 2.

Quadro 2 - Características dos Artigos Seleccionados

Titulo	Autor	Ano	Revista de Publicação	Tipo de Estudo	Amostra
Association of Radioactive Iodine, Antithyroid Drug, and Surgical Treatments With Solid Cancer Mortality in Patients With Hyperthyroidism.	Kitahara <i>et. al.</i>	2020	JAMA Network Open	Estudo Coorte	31.363
Audit of long-term treatment outcomes of thyrotoxicosis in a single-center virtual clinic: The utility of long-term antithyroid drugs.	Levy <i>et. al.</i>	2022	Clinical Endocrinology	Outcome Research	1.489
Comparison of long-term antithyroid drugs versus radioactive iodine or surgery for Graves' disease: A review of the literature.	El Kawkgi <i>et. al.</i>	2021	Clinical Endocrinology	Revisão de Literatura	-
Current controversies in the management of Graves' hyperthyroidism.	Francis <i>et. al.</i>	2020	Expert Review of Endocrinology & Metabolism	Revisão de Literatura	-
Graves' Disease: Can It Be Cured?	Wiersinga	2019	Endocrinology and Metabolism (Seoul)	Revisão de Literatura	-
Impaired Quality of Life After Radioiodine Therapy Compared to Antithyroid Drugs or Surgical Treatment for Graves' Hyperthyroidism: A Long-Term Follow-Up with the Thyroid-Related Patient-Reported Outcome Questionnaire and 36-Item Short Form Health Status Survey.	Torrington <i>et. al.</i>	2019	Thyroid	Estudo Coorte	1.186
Long-term treatment of hyperthyroidism with antithyroid drugs: 35 years of personal clinical experience.	Azizi	2020	Thyroid	Revisão de literatura + Opinião de especialista	-
Management of Graves Thyroidal and Extrathyroidal Disease: An Update.	Kahaly	2020	Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism	Revisão de Literatura	-
Outcomes of Graves' Disease Patients Following Antithyroid Drugs, Radioactive Iodine, or Thyroidectomy as the First-line Treatment.	Liu <i>et. al.</i>	2021	Annals of Surgery	Estudo Coorte	6.385
Patterns of Use, Efficacy, and Safety of Treatment Options for Patients with Graves' Disease: A Nationwide Population-Based Study.	Brito <i>et. al.</i>	2020	Thyroid	Estudo Coorte Retrospectivo	4.661
Primary therapy of Graves' disease and cardiovascular morbidity and mortality: a linked-record cohort study.	Okosieme <i>et. al.</i>	2019	Lancet Diabetes & Endocrinology	Estudo Coorte Retrospectivo	4.189
The Long-Term Outcome of Treatment for Graves' Hyperthyroidism.	Sjölin <i>et. al.</i>	2019	Thyroid	Estudo Coorte	2.430

Fonte: Autoral, com base nos estudos usados para revisão integrativa.

## 4 DISCUSSÃO

A terapia com DAT e a radioablação constituem as duas modalidades terapêuticas principais para a DG, as quais apresentam divergências em diversos aspectos, podendo-se citar: perfil de efeitos adversos, interferência no risco cardiovascular, taxa de remissão e qualidade de vida. A discussão dos benefícios e prejuízos inerentes a cada técnica se faz muito importante na condução de cada caso. Dessa forma, a escolha entre uma modalidade ou outra constitui uma decisão conjunta do médico assistente e paciente (13, 14).

### 4.1 EFEITOS ADVERSOS DE CURTO PRAZO

Dentre os efeitos adversos decorrentes das DAT, incluem-se: erupção cutânea (3 a 6%),

prurido (2 a 3%) e urticária (1 a 2%), sintomas gastrointestinais como dispepsia (3 a 4%), náusea e desconforto gástrico (2 a 4%), e artralgia (1,6%). Além disso, é relevante relatar que algumas reações graves podem ocorrer, bem como agranulocitose, hepatotoxicidade e vasculite (13).

Com relação à radioiodoterapia existe um risco maior de desenvolvimento de orbitopatia ou exacerbação de um caso pré-existente em 15 a 20%. Além disso, a radioablação provoca uma destruição controlada do tecido tireoidiano, aumentando o risco de desenvolver a tempestade tireoidiana, uma emergência endócrina com alta letalidade. O tratamento é contraindicado em mulheres grávidas ou que estão amamentando e homens que tenham o desejo de ser pai, já que o iodo radioativo aumenta o risco de mutações e tem potencial teratogênico (13,17).

#### 4.2 EFEITOS ADVERSOS DE LONGO PRAZO

Quanto aos efeitos de longo prazo, o aumento no risco de neoplasia, juntamente com o hipotireoidismo, constitui preocupação relevante, considerando que a terapia ablativa com iodo promove exposição à radiação ionizante. Um estudo de coorte envolvendo 31.363 pacientes com tempo médio de seguimento de 26 anos demonstrou associação positiva entre a radioiodoterapia e o aumento no risco de morte por cânceres sólidos, sendo que a dose de radiação administrada tem relação direta com o aumento desse risco. Enquanto os pacientes que foram tratados com drogas antitireoidianas não apresentaram incremento do risco quando comparados com o controle (18).

No entanto, é importante pontuar algumas limitações desse estudo, bem como o risco de viés de confusão, uma vez que os fatores genéticos, ambientais e comportamentais podem ter influenciado no desfecho. Além disso, por se tratar de um estudo com longo período de seguimento, o metimazol substituiu o propiltiouracil como opção preferida ao longo do tempo. A ausência da medida da função laboratorial inicial dos pacientes também impediu avaliar a gravidade da doença de base, impossibilitando estratificar os pacientes e analisar os desfechos de forma mais fidedigna (18).

#### 4.3 RISCO CARDIOVASCULAR

Uma das maiores preocupações inerentes ao tratamento da DG inclui os danos ao aparelho cardiovascular como efeito colateral, representando um fator significativo na morbimortalidade da doença. Dessa forma, alguns estudos analisaram a influência da modalidade terapêutica escolhida no desfecho cardiovascular. (19) Uma coorte envolvendo 4.189 pessoas demonstrou a doença de Graves como responsável pelo aumento de 23% no risco



de mortalidade cardiovascular e pelo aumento em mais de 2 vezes no risco de desenvolver um evento cardiovascular importante (19).

Um estudo observacional envolvendo 6.385 pacientes evidenciou que a terapia com radioiodo promove diminuição do risco e da mortalidade de doenças cardiovasculares e fibrilação atrial quando comparada com as DAT. No entanto, o hipotireoidismo secundário ao tratamento com radioiodo pode promover piora na resistência à insulina, tornando o paciente mais suscetível ao desenvolvimento de diabetes (19, 20).

Em consonância com esse estudo, o trabalho de Okosieme *et al.* ratificou que o tratamento precoce e bem sucedido com radioiodo promove uma redução na mortalidade cardiovascular. Em contrapartida, essa vantagem não foi observada em pacientes que foram submetidos a terapia com radioiodo, mas que não controlaram o hipertireoidismo. Isso sugere que o fator mais relevante para redução da morbidade cardiovascular é, na realidade, o controle rápido e eficaz da doença e não o método de tratamento (19).

É relevante relatar algumas limitações inerentes a esses estudos, bem como o risco de viés de confusão, já que alguns parâmetros não foram documentados e não puderam ser considerados na comparação, incluindo os níveis basais de hormônios tireoidianos e anti-TRAb, adesão do paciente ao tratamento, tabagismo e presença de orbitopatia (19, 20).

#### 4.4 TAXA DE REMISSÃO

Os dados da literatura demonstraram que as taxas de recidiva após o uso de DAT são maiores quando comparadas à terapia de radioablação. O estudo de Liu *et al.* apresentou uma taxa de recidiva de 75,6% para as DAT e 19,53% para o radioiodo. Já o trabalho de Brito *et al.* demonstrou taxa de falha de 50%, porém, foi observada redução para 25% quando a duração do tratamento foi estendida para 1 ano, sugerindo que tratamentos mais duradouros podem ser interessantes para promover a remissão da doença (20, 21).

Uma alternativa mais recente para os pacientes que não entram em remissão após um curso de tratamento convencional de 12 a 18 meses é a terapia de longo prazo com DAT. Essa tem se mostrado benéfica à medida que promove um controle equiparável à terapia com radioiodo, com complicações mínimas, melhora na qualidade de vida e custo financeiro vantajoso (22, 23).

Nas diretrizes mais antigas, a terapia com radioiodo era a principal escolha para pacientes que não obtiveram remissão após o uso de DAT, mas a terapia de longo prazo tem se apresentado como uma alternativa promissora, à medida que possibilita um controle satisfatório da doença com menor risco de hipotireoidismo (4, 24).

#### 4.5 HIPOTIREOIDISMO

As drogas antitireoidianas são a única modalidade terapêutica que promove a perspectiva de um estado eutireoideo, ou seja, remissão da doença sem a necessidade de uso *ad aeternum* de levotiroxina (17). Embora as diretrizes mais recentes afirmem que o objetivo do tratamento com radioiodo seja causar o hipotireoidismo permanente, as drogas antitireoidianas permitem que alguns pacientes consigam atingir um estado eutireoideo. Isso pode ser considerado uma vantagem, à medida que é a única proposta terapêutica que promove efeito curativo, mesmo que de uma parcela restrita de indivíduos, considerando que a taxa de remissão é alta (25).

Vale ressaltar que as DAT promovem um risco significativamente menor do paciente necessitar de levotiroxina, no entanto, esse risco não é nulo, já que a própria evolução natural da DG pode resultar em estado hipotireoideo. Esse dado pode ser confirmado pelo estudo de Sjölin *et al.*, o qual demonstrou que 23,8% dos pacientes tratados com DAT precisaram de levotiroxina após 6 a 10 anos (4).

#### 4.6 QUALIDADE DE VIDA

Uma coorte envolvendo 1.186 pacientes com tempo de seguimento de 6 a 10 anos avaliou a qualidade de vida através de questionários sobre a função física, mental e social de indivíduos tratados para a DG. Esse estudo evidenciou piora na qualidade de vida em comparação com a população geral. Quando comparados com as DAT, o tratamento com radioiodo demonstrou piora na qualidade de vida a longo prazo. No entanto, por se tratar de um estudo multicêntrico, as variações na rotina clínica e nos esquemas utilizados para tratar os pacientes em cada serviço, representa uma limitação à análise comparativa dos desfechos. Além disso, o seguimento curto e a falta de randomização são pontos negativos(3).

Outrossim, o tratamento com radioiodo aumenta o risco de piora e desenvolvimento de orbitopatia, isso constitui um fator relevante para o desenvolvimento de manifestações psicológicas, podendo afetar diretamente a qualidade de vida do paciente (20).

#### 4.7 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

É essencial ressaltar que a heterogeneidade dos estudos foi um fator limitante, já que diferentes países e serviços utilizam esquemas terapêuticos variáveis, prejudicando a comparação entre eles. A ausência de randomização nos trabalhos encontrados os torna suscetíveis ao viés de seleção.

Além disso, alguns dados relevantes para a análise comparativa não estavam presentes

em boa parte dos trabalhos encontrados, bem como o status laboratorial de cada paciente no início do tratamento, tabagismo, presença ou não de orbitopatia e adesão do paciente. Isso impediu a estratificação dos pacientes e tornou os estudos mais suscetíveis ao viés de confusão.

## 5 CONCLUSÃO

Ao analisar os dados presentes na literatura, percebe-se que os tratamentos disponíveis para a DG destoam com relação ao perfil de efeitos adversos e as taxas de recorrência da doença. Por isso, a abordagem de cada caso deve ser individualizada, cabendo ao profissional ponderar os benefícios e os riscos de cada método e adequar à realidade de cada indivíduo. O tratamento com DAT de longo prazo tem se mostrado promissor em proporcionar taxas de remissão mais altas comparada com a terapia convencional. Dessa forma, mais estudos são necessários para avaliar se essa nova técnica apresenta taxas equiparáveis à abordagem com radioiodo. A ausência de estudos randomizados e a falta de estratificação dos doentes demonstram a necessidade de estudos com desenhos mais rigorosos, visando uma análise mais fidedigna e concreta dos desfechos.

**REFERÊNCIAS**

1. Davies TF, Andersen S, Latif R, Nagayama Y, Barbesino G, Brito M, et al. Graves' disease. *Nature Reviews Disease Primers* [Internet]. 2020 Jul 2;6(1):1–23. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41572-020-0184-y>;
2. Wémeau J-L, Klein M, Sadoul J-L, Briet C, Vélayoudom-Céphise F-L. Graves' disease: Introduction, epidemiology, endogenous and environmental pathogenic factors. *Annales D'endocrinologie* [Internet]. 2018 Dec 1;79(6):599–607. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30342794>;
3. Törring O, Watt T, Sjölin G, Byström K, Abraham-Nordling M, Calissendorff J, et al. Impaired Quality of Life After Radioiodine Therapy Compared to Antithyroid Drugs or Surgical Treatment for Graves' Hyperthyroidism: A Long-Term Follow-Up with the Thyroid-Related Patient-Reported Outcome Questionnaire and 36-Item Short Form Health Status Survey. *Thyroid: Official Journal of the American Thyroid Association* [Internet]. 2019 Mar 1;29(3):322–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30667296/>;
4. Sjölin G, Holmberg M, Törring O, Byström K, Khamisi S, de Laval D, et al. The Long-Term Outcome of Treatment for Graves' Hyperthyroidism. *Thyroid*. 2019 Nov 1;29(11):1545–57;
5. Antonelli A, Ferrari SM, Ragusa F, Elia G, Paparo SR, Ruffilli I, et al. Graves' disease: Epidemiology, genetic and environmental risk factors and viruses. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2020 Feb;34(1):101387;
6. Antonelli A, Fallahi P, Elia G, Ragusa F, Paparo SR, Ruffilli I, et al. Graves' disease: Clinical manifestations, immune pathogenesis (cytokines and chemokines) and therapy. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* [Internet]. 2020 Feb 4;34(1):101388. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1521690X20300154>;
7. Kumar KVSHari, Kansara S, Kotwal N, Singh Y, Upreti V, Nachankar A. Effect of antithyroid therapies on bone and body composition: A prospective, randomized, clinical study comparing antithyroid drugs with radioiodine therapy. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2017;21(4):531;
8. Primary therapy of Graves' disease and cardiovascular morbidity and mortality: a linked-record cohort study. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* [Internet]. 2019 Apr 1 [cited 2021 Sep 17];7(4):278–87. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2213858719300592>;
9. Song E, Kim M, Park S, Park MJ, Kim JA, Roh E, et al. Treatment Modality and Risk of Heart Failure in Patients With Long-Standing Graves' Disease: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Frontiers in Endocrinology*. 2021 Oct 8;12;
10. Hussain YS, Hookham JC, Allahabadia A, Balasubramanian SP. Epidemiology, management and outcomes of Graves' disease—real life data. *Endocrine* [Internet]. 2017;56(3):568–78. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5435772/>;

11. Kahaly George J, Bartalena L, Hegedüs L, Leenhardt L, Poppe K, Pearce Simon H. 2018 European Thyroid Association Guideline for the Management of Graves' Hyperthyroidism. *European Thyroid Journal* [Internet]. 2018;7(4):167–86. Available from: [http://cmim.org/guias2019/14\\_ThyroidAssociationGuideline.pdf](http://cmim.org/guias2019/14_ThyroidAssociationGuideline.pdf);
12. Sjölin G, Byström K, Holmberg M, Törring O, Khamisi S, Calissendorff J, et al. Treatment of patients with Graves' disease in Sweden compared to international surveys of an "index patient." *Endocrinology, Diabetes & Metabolism*. 2021 Mar 16;4(3);
13. Kahaly GJ. Management of Graves Thyroidal and Extrathyroidal Disease: An Update. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2020 Sep 14;105(12):3704–20.
14. Vilar L. *Endocrinologia Clínica*. 7ª edição. Editora Guanabara Koogan; 2021;
15. SOUZA, M. T.; SILVA, M. D.; CARVALHO, R. Revisão integrativa: o que é e como fazer. *Einstein*, v. 8, n. 1, pt. 1, p. 102-6, 2010. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/eins/a/ZQTBkV....> Acesso em 10 jul 2021;
16. PRISMA. PRISMA [Internet]. Prisma-statement.org. 2020. Available from: <http://prisma-statement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram.aspx>;
17. Francis N, Francis T, Lazarus JH, Okosieme OE. Current controversies in the management of Graves' hyperthyroidism. *Expert Review of Endocrinology & Metabolism*. 2020 Apr 21;15(3):159–69;
18. Kitahara CM, Preston DL, Sosa JA, Berrington de Gonzalez A. Association of Radioactive Iodine, Antithyroid Drug, and Surgical Treatments With Solid Cancer Mortality in Patients With Hyperthyroidism. *JAMA Network Open* [Internet]. 2020 Jul 23 [cited 2020 Dec 20];3(7):e209660. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/article-abstract/2768567>;
19. Okosieme OE, Taylor PN, Evans C, Thayer D, Chai A, Khan I, Draman MS, Tennant B, Geen J, Sayers A, French R, Lazarus JH, Premawardhana LD, Dayan CM. Primary therapy of Graves' disease and cardiovascular morbidity and mortality: a linked-record cohort study. *Lancet Diabetes And Endocrinology* [Internet]. Abr 2019 [cited 2023 jun 5];7(4):278-87. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2213858719300592>;
20. Liu X, Wong CKH, Chan WWL, Tang EHM, Woo YC, Lam CLK, et al. Outcomes of Graves' Disease Patients Following Antithyroid Drugs, Radioactive Iodine, or Thyroidectomy as the First-line Treatment. *Annals of Surgery* [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2021 Nov 10];273(6):1197–206. Available from: [https://journals.lww.com/annalsurgery/Fulltext/2021/06000/Outcomes\\_of\\_Graves\\_Disease\\_Patients\\_Following.27.aspx](https://journals.lww.com/annalsurgery/Fulltext/2021/06000/Outcomes_of_Graves_Disease_Patients_Following.27.aspx);
21. Brito JP, Payne S, Singh Ospina N, Rodriguez-Gutierrez R, Maraka S, Sangaralingham LR, et al. Patterns of Use, Efficacy, and Safety of Treatment Options for Patients with Graves' Disease: A Nationwide Population-Based Study. *Thyroid*. 2020 Mar 1;30(3):357–64;
22. Levy Miles J, Reddy N, Price D, Bhake R, Bremner E, Barrowcliffe M, et al. Audit of long-term treatment outcomes of thyrotoxicosis in a single-centre virtual clinic: The utility of long-term antithyroid drugs. *Clinical Endocrinology*. 2022 Mar 20;

23. El Kawkgi OM, Ross DS, Stan MN. Comparison of long-term antithyroid drugs versus radioactive iodine or surgery for Graves' disease: A review of the literature. *Clinical Endocrinology*. 2020 Dec 6;95(1):3–12;
24. Azizi F. Long-Term Treatment of Hyperthyroidism with Antithyroid Drugs: 35 Years of Personal Clinical Experience. *Thyroid*. 2020 May 11;
25. Wiersinga WM. Graves' Disease: Can It Be Cured? *Endocrinology and Metabolism* [Internet]. 2019 Mar 1;34(1):29–38. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6435849/>;