

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

VICENTE FLORENTINO CASTALDO ANDRADE

**DOENÇA DE GRAVES-BASEDOW: ANÁLISE CRÍTICA
DOS FATORES PROGNÓSTICOS DE REMISSÃO CLÍNICA
APÓS TRATAMENTO COM DROGAS ANTI-TIREOIDEANAS.**

CURITIBA

1998

VICENTE FLORENTINO CASTALDO ANDRADE

**DOENÇA DE GRAVES-BASEDOW: ANÁLISE CRÍTICA
DOS FATORES PROGNÓSTICOS DE REMISSÃO CLÍNICA
APÓS TRATAMENTO COM DROGAS ANTI-TIREOIDEANAS.**

CURITIBA

1998

VICENTE FLORENTINO CASTALDO ANDRADE

**DOENÇA DE GRAVES-BASEDOW: ANÁLISE CRÍTICA
DOS FATORES PROGNÓSTICOS DE REMISSÃO CLÍNICA
APÓS TRATAMENTO COM DROGAS ANTI-TIREOIDEANAS.**

**Dissertação apresentada como requisito
parcial à obtenção do grau de Mestre. Curso
de Pós-Graduação em Medicina Interna,
Setor de Ciências da Saúde, Universidade
Federal do Paraná.**

Orientadora: Profa. Dra. Doris Rosenthal

**Universidade Federal do Rio de
Janeiro**

Co-orientador: Prof. Dr. Hans Graf

**Universidade Federal do
Paraná**

Co-orientador: Prof. Dr. Rui Maciel

Escola Paulista de Medicina

CURITIBA

1998

**“ Hay que endurecerse pero sin perder
la ternura jamas”**

Dr.Ernesto Guevara.

DEDICATORIA

Ao Dr. Galdino e dona Dylma, pelo milagre da vida;
aos meus irmãos, Gal e Marco, pelos risos da nossa
eterna infância;
à minha família, tronco generoso de amor e aconchego;
ao Professor Hans Graf, pai de todo estímulo;
à Maria Isabel, sentido final da minha existência.

AGRADECIMENTOS

À especialidade de Endocrinologia&Metabologia do Departamento de Clínica Médica da Universidade Federal do Paraná, a quem devo muito da minha formação como médico e ser humano, e especialmente ao Dr. Hans Graf, a quem não há palavras para expressar minha gratidão - quem conviveu com ele sabe do que eu estou falando.

Ao Mestrado em Medicina Interna do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná, particularmente aos Professores Roberto Pirajá Moritz de Araújo e Lineu César Werneck, pela oportunidade oferecida.

Aos residentes da especialidade de Endocrinologia&Metabologia, pelo encaminhamento dos pacientes em condições de serem enquadrados no estudo, especialmente à Dra. Fátima Sandmann, pela colaboração na fase inicial do trabalho.

Ao Serviço de Medicina Nuclear do Hospital de Clínicas da UFPR, especialmente ao Dr. Luis Carlos Wolnner, pela colaboração sistemática nos trabalhos realizados pela especialidade de Endocrinologia&Metabologia, e particularmente à Salete, fundamental na realização dos testes e organização do material estocado.

Ao Serviço de Radiologia do Hospital de Clínicas da UFPR, setor de Ultrassonografia, particularmente ao Dr. Maurizio Pedrazzani, pela realização das ecografias de tireóide e pela sistemática receptividade aos trabalhos realizados pela Endocrinologia.

Ao Serviço de Assistência Social do Hospital de Clínicas da UFPR, em especial à Irene Correa Pinto, pela valiosa colaboração na localização e contato dos pacientes que perderam os retornos aos ambulatórios da Endocrinologia.

Ao Dr. Renato José Ramos, pelas sugestões e pelo encaminhamento dos exames que foram realizados fora do Hospital de Clínicas.

À Aymara Fuerschuetzte Ribas, pelas sugestões e adequação do corpo do trabalho às normas técnicas da Universidade Federal do Paraná.

E, em especial, agradeço à todos os pacientes que aceitaram participar desse estudo. Muitos superaram limitações de toda ordem para torná-lo possível e isso precisa ser reconhecido. Muito obrigado!

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS	x
LISTA DE ABREVIATURASxi
RESUMOxiii
ABSTRACT	xiv
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 DOENÇA DE GRAVES-BASEDOW: GENERALIDADES	2
1.2 DOENÇA DE GRAVES-BASEDOW: EVOLUÇÃO CLÍNICA	2
1.3 DOENÇA DE GRAVES-BASEDOW: FATORES PROGNÓSTICOS	5
1.3.1 Fatores clínicos de prognóstico	6
1.3.1.1 Idade	6
1.3.1.2 Sexo	7
1.3.1.3 História familiar de hipertireoidismo	7
1.3.1.4 Presença de oftalmopatia de Graves	8
1.3.1.5 Tamanho do bócio	8
1.3.1.6 Evolução clínica	11
1.3.1.7 Duração do tratamento clínico	11

1.3.1.8 Tempo de remissão clínica da doença	12
1.3.1.9 Dose da droga anti-tireoideana usada	13
1.3.1.10 Tabagismo	17
1.3.2 Fatores complementares prognósticos	17
1.3.2.1 TSH e prova do TRH	17
1.3.2.2 Teste de supressão tireoideana	19
1.3.2.3 Dosagem de tireoglobulina sérica	23
1.3.2.4 Relação T_3/T_4	25
1.3.2.5 Anticorpos antitireoideanos (ATG e ATPO)	28
1.3.2.6 Ecogenicidade tireoideana	30
1.3.2.7 Resposta de T_3 -total e T_3 -livre ao TRH	31
1.3.2.8 Antígeno maior de histocompatibilidade(HLA)	33
1.3.2.9 Anticorpo anti-receptor do TSH (TRAb)	36
1.4. OBJETIVOS	40
2. PACIENTES E MÉTODOS	41
2.1. DESCRIÇÃO DA AMOSTRA	42
2.2 PROTOCOLO DE ADMISSÃO E SEGUIMENTO	42
2.2.1 Protocolo de admissão	43

2.2.1.1 Prova do TRH	43
2.2.1.2 T ₃ -total e T ₃ -livre	44
2.2.1.3 TRAb (anticorpo anti-receptor do TSH)	44
2.2.1.4 Tireoglobulina sérica	45
2.2.1.5 Cintilografia e captação (¹³¹ I) de tireóide	45
2.2.1.6 Ecografia de tireóide (volume tireoideano)	45
2.2.2 Protocolo de seguimento	46
2.3 TRATAMENTO ESTATÍSTICO DOS DADOS	46
3 RESULTADOS	47
3.1 ASPECTOS CLÍNICOS E DE TRATAMENTO REFERENTES AO	
GRUPO I - RECIDIVA	48
3.2 ASPECTOS CLÍNICOS E DE TRATAMENTO REFERENTES AO	
GRUPO II - REMISSÃO	49
3.3 RESULTADOS DOS EXAMES COMPLEMENTARES REFERENTES	
AO GRUPO I - RECIDIVA	52

3.4 RESULTADOS DOS EXAMES COMPLEMENTARES REFERENTES	
AO GRUPO II - REMISSÃO	53
3.5 COMPARAÇÃO DOS DADOS CLÍNICOS E EXAMES	
COMPLEMENTARES (GRUPO I VS. GRUPO II)	56
3.6. RECIDIVA DA DOENÇA DE GRAVES DE ACORDO COM	
O TEMPO DE OBSERVAÇÃO CLÍNICA APÓS SUSPENSÃO DO	
TRATAMENTO	58
3.7. ANÁLISE DA INFLUÊNCIA DO TRATAMENTO PRÉVIO SOBRE AS	
TAXAS DE RECIDIVA E REMISSÃO	58
3.8. ANÁLISE DA INFLUÊNCIA DO TRATAMENTO COMBINADO	
(ANTITIREOIDEANO ASSOCIADO A T ₄) SOBRE AS TAXAS DE	
RECIDIVA E REMISSÃO	59
4 DISCUSSÃO	61
5 CONCLUSOES	75
6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	77

LISTA DE TABELAS

1	ASPECTOS CLÍNICOS E DE TRATAMENTO REFERENTES AOS PACIENTES DO GRUPO I - RECIDIVA	49
2	ASPECTOS CLÍNICOS E DE TRATAMENTO REFERENTES AOS PACIENTES DO GRUPO II - REMISSÃO.....	51
3	RESUMO DOS EXAMES COMPLEMENTARES REFERENTES AO GRUPO I - RECIDIVA	53
4	RESUMO DOS EXAMES COMPLEMENTARES REFERENTES AOGRUPO II - REMISSÃO	55
5	RESUMO DAS MÉDIAS (\pm DP) DOS DADOS CLÍNICOS E EXAMES COMPLEMENTARES DA AMOSTRA COMO UM TODO	57
6	PACIENTES RECIDIVADOS DE ACORDO COM O TEMPO DE OBSERVAÇÃO CLÍNICA APÓS SUSPENSÃO DO TRATAMENTO CLÍNICO	58
7	INFLUÊNCIA DO TRATAMENTO ANTERIOR SOBRE O RESULTADO FINAL DO TRATAMENTO ATUAL	59
8	INFLUÊNCIA DA TERAPÊUTICA COMBINADA (ANTITIREOIDEANO ASSOCIADO A L-T ₄) SOBRE O RESULTADO FINAL DO TRATAMENTO	60

LISTA DE ABREVIATURAS

AAT - Anticorpos antitireoideanos (ATPO+ ATg)
AMPc - 3',5' monofosfato cíclico de adenosina.
ATg - Anticorpo antitireoglobulina.
ATPO- Anticorpo antitireoperoxidase
CD4 - Subtipo 4 dos antígenos de superfície dos linfócitos humanos.
CD8 - Subtipo 8 dos antígenos de superfície dos linfócitos humanos.
CMZ- Carbimazol.
CV- Coeficiente de variação.
DAT - Drogas antitireoideanas.
DG - Doença de Graves-Basedow.
DIT - Diiodotironinas.
DM - Diabetes mellitus.
DNA- Ácido desoxiribonucléico.
DP- Desvio padrão.
EGF - Fator de crescimento epidérmico.
ELISA - Método “ enzyme-linked immunosorbent assay”.
EV - Endovenoso
HLA - Antígeno leucocitário humano.
¹²³I - Iodo radioativo-isótopo 123.
¹³¹I - Iodo radioativo-isótopo 131.
IGF-I - Insulin-like growth factor I .
IgG - Imunoglobulina G .
IRMA- Método imonoradiométrico.
KDa- KiloDalton
LB - Linfócitos B.
LT - Linfócitos T.
MIT - Monoiodotironinas.
MMI - metimazol.
T₃ - Triiodotironina.
T₃-livre - Fração livre do T₃.
T₄ - Tiroxina.
T₄-livre - Fração livre do T₄.
TH - Tireoidite de Hashimoto.
REG - Retículo endoplasmático rugoso.
RIE - Método de radioimunoensaio.
RNA - Ácido ribonucléico.

mRNA - Mensageiro do RNA.

rT₃ - T₃ -reverso.

TBII - Imunoglobulina inibidora da ligação do TSH.

Tc^{99m} - Isótopo radioativo do Tecnécio - pertecnetato.

TG - Tireoglobulina.

TRAB - Anticorpo anti-receptor do TSH.

TRH - Hormônio liberador da tireotrofina.

TSH - Hormônio tireoestimulante ou tireotrofina

TT - Tempo de tratamento

TO - Tempo de seguimento após suspensão do tratamento

VO - Via oral.

RESUMO

O estudo em questão teve por objetivo analisar criticamente os fatores prognósticos de remissão da Doença de Graves-Basedow (DG) tratada clinicamente. Trinta e um pacientes portadores de DG em tratamento clínico (DAT associada ou não a T₄) por pelo menos 12 meses (12-45 meses; média ± DP= 24,2±7,4 meses), clínica e laboratorialmente eutireoideanos, foram avaliados prospectivamente por 3- 36 meses (18,2 ± 9,2 meses) a partir da suspensão do tratamento. A terapêutica foi suspensa após a realização dos seguintes exames: Prova do TRH com dosagem de TSH (basal, 30' e 60'), T₃-total e T₃-livre (basal e 120'); TRAb; tireoglobulina sérica; cintilografia/captação(¹³¹I) de tireóide (%) e cálculo ultrassonográfico do volume tireoideano (mL). O período mínimo para um paciente ser considerado em remissão foi 6 meses. Dez pacientes recidivaram da doença (23%), constituindo o Grupo I - Recidiva e vinte e um pacientes entraram em remissão (67%), constituindo o Grupo II - Remissão. A análise comparativa dos parâmetros estudados, entre Grupo I vs. Grupo II, mostrou diferença estatisticamente significativa (P< 0,05) para a tireoglobulina sérica (48,5 ± 56,9 vs. 20,1 ± 16,3; P=0,01 - Teste Mann-Withney) e Tempo de Tratamento (29,2 ± 9,3 vs. 21,9 ± 5,12; P= 0,04 - Teste t Student). A terapêutica combinada (DAT + T₄) aparentemente mostrou influenciar o resultado final do tratamento (P= 0,02; Teste Exato de Fisher). O TSH basal (μUI/mL) e seu incremento após estímulo com TRH, o T₃ -total basal (ng/dL) e incremento após estímulo com TRH , o T₃-livre basal (pg/mL) e incremento após estímulo com TRH, o TRAb (U/L) e o volume tireoideano (mL) não apresentaram diferença significativa. Contudo, a sensibilidade e especificidade do TRAb (50% e 87%,respectivamente) e da tireoglobulina sérica (50% e 85,7%, respectivamente) foram comparáveis. Os valores preditivo positivo e negativo da tireoglobulina serica foram 62,5% e 78,2%, respectivamente; para o TRAb, esses valores foram 55,7% e 77%, respectivamente. Concluímos que nenhum parâmetro clínico ou laboratorial atualmente disponível é perfeito em caracterizar a remissão ou recidiva da DG após o período habitual de tratamento, mas a tireoglobulina sérica e o TRAb podem ser úteis em identificar aqueles pacientes com maior probabilidade de recidiva; o tempo para obtenção do eutireoidismo correlacionou-se inversamente com a chance de obtenção de remissão prolongada da doença após o término do tratamento e pode refletir maior dificuldade de obtenção do controle clínico da doença nesses pacientes. A terapêutica combinada pode influenciar positivamente o resultado final do tratamento clínico da DG. O incremento do T3-livre após estímulo com TRH não parece ser um bom indicador para suspensão do tratamento em pacientes com DG.

ABSTRACT

The aim of this study was evaluate clinicals and bioquimicals markers that could be used to predict the remission in patients with Graves-Basedow disease (GD) treated with antithyroid drug (ATD). The study population consisted of thirty-one subjects with GD, who became clinically and biochemically euthyroid after therapy with na ATD (alone or in association with T4) during a period of at least twelve months (12 - 45 months; average \pm SD = $24,2 \pm 7,4$ months). The therapy was withdrawn following serum measurements of TSH (baseline, 30 and 60 minutes after TRH injection), total and free T3 (baseline and 120 minutes after TRH injection, TSH receptor antibodies (TRAB) and tireoglobulin (TG). Moreover, scintiscanning of thyroid with ^{131}I and determination of thyroid volume by ultrasonography were carried out in all patients. The lowest period of time for a patient to be considered in remission was six months. Our results showed that the disease relapsed in ten patients (23 %, comprising group I – Recurrence), whereas the remaining twenty-one were free of disease (67%, comprising Group II – Remission). The comparative analysis of differents variables in the groups showed a significant difference ($P < 0,05$) on serum TG levels ($48,5 \pm 56,9$ ng/mL in group I vs. $20,1 \pm 16,3$ ng/ mL in group II; $P = 0,015$ - Mann-Withney Test) and duration oftherapy ($29,2 \pm 9,3$ months in group I vs. $21,9 \pm 5,$ months in group II ; $P = 0,04$ - Student t Test). In addition, it seems that the combined therapy (ATD plus levothyroxine) influences the therapy results ($P= 0,02$, Fisher Exact Test). The remaining factors studied in this report were not different between the groups. However, the sensitivity and specificity of TRAb (50% and 87%, respectively) were comparable to those of serum TG (50% and 85,7% respectively). The positive and negative predictive values of serum TGL were 62,5% and 78,2%, respectively, whereas for TRAb the values were 55,7% and 77% respectively. We concluded that there is no single factor that can ensure the remission or relapse of the Graves-Basedow disease after the cessation of antithyroid therapy. However, the determination of serum TG and TRAb may be useful in identifying patients with higher likellihood of recurrence. The period of time to reach an euthyroid state is inversely correlated with the likellihood of sustained remission. Moreover, the combined therapy may positively influence the results of the drug therapy in the Graves-Basedow disease. Finally, the increment of free T3 after TRH injection is not as useful tool to determine the cessation of the drug therapy in patients with Graves-Basedow disease. .

1. INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

1.1 DOENÇA DE GRAVES-BASEDOW: GENERALIDADES

A Doença de Graves- Basedow (DG) caracteriza-se clinicamente pela tríade clássica (bócio, hipertireoidismo e exoftalmia) e mixedema pré-tibial (NICOLAU, 1992). Fisiopatologicamente, trata-se de uma doença de origem auto-imune na qual o quadro de hipertireoidismo associado a bócio difuso hiperplásico é induzido por imunoglobulinas da classe Ig G que possuem capacidade de interagir com o receptor do TSH (Thyrotropin Stimulating Hormone) e estimular a captação de iodo e a produção de AMP cíclico pelo tireotrofo, resultando na produção e secreção de T_3 e T_4 (BURMAN & BAKER JR., 1985).

Os trabalhos sugerem que a produção dos auto-anticorpos estimuladores da tireóide, por um clone de linfócitos B-helper anômalos, decorre de um desequilíbrio imunológico no qual essas células não são adequadamente bloqueadas pelos mecanismos repressores do sistema de vigilância imunitária (STRAKOSH et al., 1982).

O tratamento da DG baseia-se no uso de drogas antitireoideanas (DAT), na actinoterapia com ^{131}I e na tireoidectomia subtotal. É aceito, atualmente, que a maioria dos pacientes submetidos às duas últimas modalidades terapêuticas evoluem para hipotireoidismo definitivo a longo prazo (MCKENZIE & ZAKARIJA, 1995), cuja prevalência ultrapassa 50% quando considera-se um período tão longo quanto 20 anos de seguimento (DUNN & CHAPMAN, 1964). Esses dados constituem o principal argumento para a escolha do tratamento clínico como primeira opção para os pacientes com boa expectativa de vida (MCKENZIE & ZAKARIJA, 1995).

1.2 DOENÇA DE GRAVES- BASEDOW : EVOLUÇÃO CLÍNICA

O curso clínico do componente tireotóxico da DG não tratada é variável: em alguns ele pode ser persistente embora possa variar em severidade; em outros,

pode ser cíclico, exibindo exacerbações de variada frequência, intensidade e duração. Com o passar do tempo, de meses ou anos, o componente tireotóxico tende a abater-se espontaneamente, segundo alguns autores (LARSEN & INGBAR, 1992). Sobre pacientes não tratados pelos métodos modernos há pouca informação. MC LARTY et al. (1973) estudaram 21 pacientes hipertireoideos tratados apenas com Propranolol e concluíram que apenas 4 entraram em remissão prolongada. A partir de dados publicados até 1907, SATTLER estimou a mortalidade da DG em 11% , sendo que a morte ocorria mais freqüentemente naqueles em que a doença tinha início agudo e com sintomas severos; na maior parte dos doentes, porém, a doença era crônica e arrastada (citado por MCKENZIE & ZAKARIJA, 1995). Por outro lado, BRAM, em 1920, tratou seus pacientes por mais de um ano de modo inespecífico, mantendo-os reclusos em sanatório, obtendo taxas de remissão acima de 90%, o que sugere que o estresse do dia-a-dia, influências emocionais e sistema imunológico podem estar envolvidos na etiopatogenia da DG (MCKENZIE & ZAKARIJA, 1995).

A incidência de recidiva (ou recorrência) dos sintomas da DG após o tratamento habitualmente empregado com DAT continua sendo motivo de discussão.É provável que ela varie de acordo com muitos fatores independentes da história natural da doença, entre eles a seleção do tipo de paciente a ser tratado clinicamente, diferenças na duração da terapia, no tempo de seguimento após a suspensão do tratamento, na dose de DAT implementada (associada ou não a hormônio tireoideano) em diferentes centros de tratamento ou pela influência geográfica da ingesta de iodo por parte do paciente (SCHLEUSENER et al., 1989). As taxas de recidiva variam amplamente em diferentes estudos, indo de 30 a 67% (**id.**), e estudos de longo seguimento demonstram que a maioria dos pacientes em remissão prolongada tende a manter-se assim desde que não recidive nos primeiros 05 anos (WEETMAN et al., 1994). Pacientes com sintomas moderados da doença, bócio pequeno e que desenvolveram hipertireoidismo pela primeira vez apresentam maior chance de entrar em remissão prolongada após tratamento clínico com DAT do que

aqueles com doença mais severa (inclusive com manifestação clínica de oftalmopatia e mixedema pretibial), bócio volumoso ou hipertireoidismo recidivado (MCKENZIE & ZAKARIJA, 1995). A ingesta de iodo parece ser diretamente proporcional à taxa de recidiva (ALEXANDER et al., 1965). O aumento da ingesta de iodo pela população da América do Norte entre os anos de 1962 e 1973 tem sido responsabilizado pela suposta diminuição da taxa de remissão clínica da DG, após tratamento com DAT, naquele período (WARTOFSKY, 1973). Estudos mais recentes sugerem que a diminuição na ingesta de iodo por aquela população tenha elevado as taxas de remissão clínica prolongada da doença (SOLOMON et al., 1987).

A duração do tratamento com DAT nunca foi definida baseada em dados objetivos que caracterizassem a vantagem de um tempo de tratamento em particular (MCKENZIE & ZAKARIJA, 1995). Ainda assim, aceita-se que um ou dois anos de controle do hipertireoidismo sejam provavelmente necessários para obter-se razoável chance de o paciente permanecer em remissão quando a medicação seja finalmente suspensa (*id.*). Alguns autores têm questionado o uso prolongado de DAT, uma vez que após curtos períodos de tratamento, de apenas poucas semanas (GREER et al., 1977) a seis meses de duração (ALEXANDER et al., 1970), seria possível obter-se taxas de remissão semelhantes às obtidas pelo tratamento com a duração habitual. Assim, muitos pacientes não teriam qualquer benefício em submeterem-se a um período de tratamento longo e caro (MCKENZIE & ZAKARIJA, 1995).

O uso de DAT é popular e disseminado: um levantamento europeu (GLINOER et al., 1987) revelou que 79% dos pacientes tratados por DG receberam essa modalidade de tratamento, a maioria deles por 2 anos. Destes, 49% recidivaram 6 meses após a suspensão da DAT, e 64% dentro de 1 ano.

A utilidade de um parâmetro de predição do resultado final do tratamento clínico da DG na rotina clínica do dia-a-dia é clara quando leva-se em conta as conseqüências de uma decisão equivocada ao suspender-se o tratamento de

um paciente em particular (SCHLEUSENER et al., 1989). Teoricamente, o erro ao optar-se pela suspensão ou não do tratamento clínico de um portador de DG poderia ter duas conseqüências. O risco por continuar o tratamento medicamentoso é muito pequeno, enquanto que a recidiva do hipertireoidismo pode ser de maior risco para o paciente, particularmente o idoso. Desta forma, pode ser mais perigoso suspender-se precocemente o tratamento com antitireoideanos do que continuá-lo desnecessariamente (**id.**).

Segundo SCHLEUSENER et al. (1987), o parâmetro de predição da evolução clínica da DG, idealmente, deveria ter uma alta sensibilidade (percentagem de pacientes com recidiva da DG que são previstos como tal pelo teste), pelo menos 90%, com vista a reduzir a probabilidade de suspender-se indevidamente a terapia antitireoideana. De acordo com esses autores, uma especificidade de 70% (percentagem dos pacientes que permanecem em remissão da DG e são previstos como tal pelo teste) é aceitável, já que isto apenas aumentaria a probabilidade de prolongar-se indevidamente o tratamento.

1.3 DOENÇA DE GRAVES-BASEDOW : FATORES PROGNÓSTICOS

No tratamento clínico da DG, embora, por um lado, seja relativamente fácil reestabelecer o eutireoidismo com o uso das DAT, por outro lado há uma considerável incerteza quanto à remissão prolongada da doença, após a retirada das drogas (GREER et al., 1977). Até aproximadamente 24 anos atrás, havia um virtual consenso de que metade dos pacientes tratados clinicamente, pelo período habitual, experimentariam remissão prolongada da doença (ausência de sinais e sintomas de hipertireoidismo por mais de 6 meses) (YAMADA et al. 1982). Dados mais recentes, contudo, apontam para diminuição das taxas de remissão (WARTOFSKY, 1973), relacionadas supostamente a uma maior ingestão de iodo pela população geral.

Vários métodos já foram propostos com a finalidade de separar os pacientes curados (que permaneceriam em remissão) daqueles que recidivariam caso tivessem suspenso o tratamento clínico. O método ideal seria aquele que, no menor tempo possível de tratamento clínico, possibilitasse prever a recidiva precoce ou remissão prolongada da doença, com elevadas sensibilidade e especificidade. Conseqüentemente, permitiria oferecer aos pacientes com mau prognóstico tratamento definitivo e precoce, uma vez que mantê-los sob tratamento medicamentoso por mais tempo não teria base racional alguma.

1.3.1 Fatores clínicos de prognóstico

1.3.1.1 Idade

O bócio difuso tóxico ocorre em qualquer idade, mas é mais freqüente a partir dos 20 anos, atingindo acme na década dos 40, podendo incidir, porém, em idades mais avançadas (NICOLAU, 1992).

Alguns autores consideram a idade como fator de prognóstico no tratamento clínico da DG, sendo que pacientes mais jovens teriam maior propensão à recidiva após o término do tratamento, principalmente os pacientes pediátricos e portadores de DG juvenil, nos quais as taxas de recidiva chegariam a 73% (NICOLAU, 1992; WINSA et al., 1990). Em um amplo estudo prospectivo multicêntrico envolvendo 451 pacientes portadores de DG, tratados por pelo menos 1 ano com as drogas antitireoideanas habituais, SCHLEUSENER et al. (1989) observaram que a taxa de recidiva foi dependente da idade: ela foi menor nos pacientes de 30 a 40 anos, e, a partir daí, elevou-se fortemente. Os autores justificam esse achado com a provável maior prevalência de nódulos tireoideanos autônomos nos grupos etários mais elevados e expostos a uma dieta supostamente hipiodada. Desta forma, a recidiva do hipertireoidismo estaria

relacionada não apenas a ação dos anticorpos estimuladores do receptor do TSH, mas, também, à produção descontrolada e autônoma de hormônio tireoideano por nódulos tireoideanos.

Alternativamente, HEDLEY et al. (1989), num estudo envolvendo 434 pacientes com DG, seguidos por um período médio de 10 anos (variando de 2 a 25 anos) após a suspensão do tratamento clínico com DAT, concluiu que as taxas de recorrência cumulativa preditas foram similares para pacientes de todas as idades. No mesmo sentido apontou amplo levantamento europeu, que não demonstrou relação entre o resultado do tratamento com DAT e, entre outros parâmetros, a idade do paciente (GLINOER et al., 1987). Um estudo recente refere que pacientes com mais de 40 anos de idade na época do diagnóstico são mais propensos à remissão clínica após tratamento com MMI, principalmente se associado à bócio pequeno e baixos níveis de TRAb (VITTI et al., 1997).

1.3.1.2.Sexo

Estudos realizados na Europa mostram a incidência anual da DG em torno de 22 casos para 100.000 habitantes, sendo a doença mais freqüente no sexo feminino (5:1)(NICOLAU, 1992). Essa nítida maior prevalência do sexo feminino, todavia, não se reflete nas taxas de remissão ou recidiva das mulheres tratadas clinicamente com DAT, que parecem ser idênticas àquelas do sexo oposto (HEDLEY et al., 1989; TALBOT et al., 1989). Entretanto, em alguns estudos a taxa de recidiva entre os homens foi maior do que entre as mulheres (CHO et al., 1992; VITTI et al., 1997).

1.3.1.3 História familiar de hipertireoidismo

Alguns estudos sugeriram que a tendência à recidiva após tratamento medicamentoso de pacientes portadores de DG pudesse se correlacionar com a

história de hipertireoidismo em parentes de primeiro grau (STENSZKY et al., 1983). Contudo, tal dado não foi confirmado pelo estudo prospectivo envolvendo 72 pacientes de origem caucasiana realizado por YOUNG et al. (1988), no qual a história familiar de hipertireoidismo ou outras doenças autoimunes relevantes não tiveram qualquer valor preditivo sobre a recidiva da DG após a suspensão do tratamento.

1.3.1.4 Presença de oftalmopatia de Graves

Portadores de DG com sinais oculares supostamente teriam maior chance de recidiva após tratamento médico (NICOLAU, 1992; VITTI et al., 1997). Todavia, dados contraditórios a essa tese são encontrados na literatura. Nesse sentido, YOUNG et al. (1988) e SCHLEUSENER et al.,(1989) referem que tanto a presença de oftalmopatia quanto sua severidade não apresentaram qualquer valor prognóstico sobre o resultado do tratamento clínico da DG.

1.3.1.5 Tamanho do bócio

O tamanho da glândula na DG varia desde o normal (até 20 gramas) a até mais de 100 gramas.(NICOLAU, 1992).

As características histológicas da tireóide na DG não tratada são hiperplasia e hipertrofia difusa do parênquima, o qual se apresenta com folículos pequenos, de tamanho homogêneo e com pouco colóide em seu interior. Ao contrário da tireóide normal, em que muitos folículos estão em repouso, na DG todos os folículos são hiperfuncionantes.O epitélio folicular é colunar, muitas vezes pseudo-estratificado (devido ao excessivo número de mitoses), podendo apresentar papilas de células que penetram no folículo. Vários fatores têm sido estudados como indutores do crescimento tireoideano na DG, entre eles o IGF-I, TRAb, a interleucina I, o fator de crescimento epidérmico (EGF) e as supostas imunoglobulinas estimuladoras do

crescimento da tireóide (NICOLAU, 1992). Há hipervascularização e infiltração linfocitária tendendo a formar folículos linfóides.

Com o tratamento com DAT, que bloqueiam a síntese de hormônio tireoideano, há mudança do aspecto histológico da glândula, que passa a apresentar folículos maiores e parênquima menos vascularizado. Esse último efeito pode ser também obtido pela administração de soluções de iodo ao paciente.

Clinicamente falando, o bócio pode ser medido de muitas maneiras. A mais prática delas, embora muito dependente da experiência do examinador, consiste de avaliar-se, pela inspeção e palpação da tireóide, o peso da glândula, baseado em que a glândula normal pesaria até 20 gramas. Glândulas com volumes 2, 3 ou 4 vezes o volume normal são caracterizadas como tendo 40, 60 ou 80 gramas, respectivamente. Similarmente, alguns autores classificam o tamanho da tireóide em 3 categorias: ausência de bócio; bócio pequeno (aqueles com peso estimado menor ou igual a 40 gramas); e bócio moderado a grande (aqueles com peso estimado acima de 40 gramas) (LAURBERG et al., 1986; WINSA et al., 1990).

Com o advento da ultra-sonografia, tornou-se possível a mensuração do volume tireoideano através da medida direta dos diâmetros lobares e do ístmo glandular, conforme já descrito (HEGEDÜS et al., 1983; YAMAGUCHI et al., 1990). O volume volume tireoideano normal é de $18,6 \pm 4,5$ mL (faixa de 8-33mL), segundo HEGEDÜS et al., 1983.

O tamanho do bócio tem sido relacionado entre os possíveis fatores prognósticos de significância na previsão do resultado do tratamento clínico da DG (LAURBERG et al., 1986 ; WINSA et al., 1990). LAURBERG et al. (1986) estudaram o tamanho do bócio antes do início do tratamento, baseados em critérios clínicos, através da palpação, de acordo com a classificação: ausência de bócio; bócio pequeno (quando a tireóide foi estimada entre 20-40gramas); bócio médio ou grande (quando a tireóide foi estimada acima de 40 gramas). Os resultados confirmaram os relatos anteriores: pacientes com glândulas menores

(bócio pequeno ou ausente), antes do início do tratamento, tiveram melhores taxas de remissão. Os autores concluíram ser inaceitável não se optar pelo tratamento clínico nos pacientes com bócio de 40 gramas ou menos; alternativamente, glândulas volumosas, sob certas circunstâncias, poderiam receber o tratamento definitivo.

Utilizando-se o volume glandular (mL ou cm³) medido ultra-sonograficamente, previamente ao início da terapêutica medicamentosa, estudos relataram ser este um bom índice para previsão do resultado do tratamento (DIAS JR. et al., 1989; VITTI et al., 1997). Esses autores relatam que doentes com bócios com volume maior que 60-70 mL apresentam piores taxas de remissão.

O tamanho e a persistência do bócio, ao final do tratamento clínico com DAT, também parece relacionar-se significativamente com a recidiva da DG ou com a resistência ao tratamento (TALBOT et al., 1989). Entretanto, GLINOER et al. (1987) relataram que o tamanho da tireóide, entre outros fatores, não apresentou relação com o resultado do tratamento clínico (HEDLEY et al., 1989).

É importante rever os comentários tecidos por LAURBERG et al. (1986) a respeito da discrepância, em diferentes autores, dos resultados obtidos quando se comparam o tamanho do bócio e as taxas de remissão da DG após tratamento clínico. Segundo esses autores, vícios na seleção de pacientes podem ser possíveis explicações. Ocorre que se pacientes com bócio pequeno tendessem a ser tratados por médicos locais (próximos ao paciente) e apenas os pacientes com um quadro clínico mais dramático (e bócio volumoso) fossem encaminhados aos centros de referência, parece óbvio que as taxas de remissão destes tenderiam a ser mais baixas. Por outro lado, se bócios volumosos são encaminhados sistematicamente ao cirurgião, e não aos centros de tireoidologia, similarmente, suas taxas de remissão tenderão a ser mais altas.

O volume do bócio seria um indicador indireto de severidade da doença imunológica subjacente, uma vez que ele parece estar diretamente relacionado ao grau de estimulação da tireóide por elevados e persistentes níveis circulantes de

imunoglobulinas séricas, como relatam estudos envolvendo pacientes portadores de DG com bócio volumosos (WENZEL & LENTE, 1983; HEGEDÜS et al., 1984).

1.3.1.6 Evolução clínica

No presente, quando DAT são usadas, é uma prática comum aceitar-se que a ocorrência de recidiva da DG após um curso de tratamento com a duração habitual (1-2 anos) torna tão baixa a probabilidade de ocorrência de remissão permanente após um segundo ou subsequente curso de tratamento clínico que o tratamento definitivo (cirurgia ou ablação actínica com ^{131}I) é geralmente indicado (MCKENZIE & ZAKARIJA, 1995). Para aqueles que seguem esse modelo de manejo terapêutico do paciente com DG, parece óbvio que a conclusão a respeito do provável sucesso do curso inicial de terapêutica com DAT conviria ser obtida o mais rápido possível.

1.3.1.7 Duração do tratamento clínico

O curso do tratamento nunca foi definido com base em dados objetivos que mostrassem o mérito de um tempo de tratamento em particular. De qualquer maneira, é aceito que um ou dois anos de controle do hipertireoidismo é provavelmente requerido para se ter uma razoável expectativa de que o paciente permaneça em remissão quando a medicação for finalmente suspensa (MCKENZIE & ZAKARIJA, 1995).

Poucos autores têm questionado o bom senso da opção pelo tratamento com a duração habitual. ALEXANDER et al. (1970) demonstraram que o desenvolvimento de supressão da função tireoideana em pacientes tratados com carbimazol (CBZ) e triiodotironina (T_3) foi tão grande com 6 meses quanto com tempos mais longos de tratamento. GREER et al. (1977) descreveram a ocorrência

de remissão prolongada da DG em pacientes tratados com DAT por apenas poucas semanas requeridas até produzir-se e confirmar-se o eutireoidismo.

Estudos prospectivos randomizados, porém, mostraram clara correlação entre as taxas de remissão e o tempo de duração do tratamento: pacientes tratados por 6 meses tiveram taxas de remissão nitidamente menores (31-41%) do que aqueles tratados por 18-24 meses (61-79%) (TAMAI et al., 1980; ALLANNIC et al., 1986; id., 1990). Quando analisaram a proporção de pacientes que desenvolveram supressão durante o primeiro curso de tratamento, HEDLEY et al., (1989) concluíram que aqueles que receberam tratamento por tempo menor que 6 meses apresentaram pior resultado. Por outro lado, cursos de tratamento acima de 36 meses não tenderam a aumentar a proporção de pacientes com teste de supressão positivo. É importante ressaltar neste estudo, que isso só foi válido para os pacientes que tinham teste de supressão positivo (pacientes com supressão negativa apresentaram recorrências similares com tempo de tratamento menor ou maior que 6 meses).

Esses resultados parecem ser consistentes com os obtidos por MCGREGOR et al. (1980a) que sugeriram que pacientes com curso de tratamento mais curto experimentam menor taxa de remissão devido ao menor efeito das DAT sobre a taxa de síntese de TRAb. Analogamente, EDAN et al., (1989) registraram que a proporção de pacientes em tratamento com DAT que não demonstravam imunoglobulinas estimuladoras da tireóide (TSI) aumentou de 37% com 6 meses de tratamento para 79% com 18 meses.

1.3.1.8 Tempo de remissão clínica da doença

Após um curso de tratamento com DAT de duração habitual, 75% dos pacientes que sofrerão recidiva o farão nos primeiros 3 meses após a suspensão do tratamento e 90% recidivarão dentro de 2 anos após terem suspenso o tratamento (MCKENZIE & ZAKARIJA, 1995).

HEDLEY et al. (1989) chegaram a resultados de certa forma diferentes num estudo prospectivo envolvendo 434 pacientes com DG: 40% dos pacientes recidivaram da doença dentro de 1 ano após a suspensão do tratamento. Seguindo-se a essa fase de máximo risco, as recorrências adicionais chegaram a 58% com 5 anos e 61% com 10 anos de seguimento. As recorrências adicionais após 15 anos de seguimento foram em número desprezíveis nesse estudo: a maior parte dos pacientes em remissão neste momento parece estar permanentemente livre de complicações posteriores. SUGRUE et al., (1980), observaram resultados similares, com taxas de recidiva cumulativa, aos 5 e 10 anos de seguimento, de 56 e 62%, respectivamente. Estes autores relatam que nos pacientes com teste de supressão positivo, todas as recidivas ocorreram até 11 anos após a suspensão do tratamento (50 % deles até ao final do segundo ano de seguimento). Nos pacientes não-suprimíveis, todas as recidivas ocorreram em até 5 anos e meio (50% delas ocorreram no primeiro ano de seguimento).

1.3.1.9 Dose de droga antitireoideana usada

As drogas mais comumente usadas no tratamento clínico da DG são os compostos uracil (Propiltiouracil ou PTU) e os imidazólicos (Carbimazol ou CMZ e Metimazol ou MMI), ambos derivados das tiouréias (ou tioamidas), associados ou não a hormônio tireoideano (T_3 ou T_4). As tiouréias reduzem a síntese hormonal pelo bloqueio à organificação do iodo (TAUROG, 1976). Adicionalmente, o PTU tem um efeito periférico sobre a enzima 5'-desiodase (desiodase tipo 1), responsável pela produção de 80% do T_3 circulante, que se faz pela conversão periférica tecidual do T_4 em T_3 . Tal efeito sobre a conversão periférica de T_4 em T_3 , cronicamente, parece não oferecer maior vantagem no tratamento da DG, mas o mesmo não se diria numa situação em que a celeridade na obtenção do eutireoidismo fosse imperiosa (por exemplo, no pré-operatório de portadores de DG ou na crise tireotóxica). Sabe-se que a atividade da 5'-desiodase está aumentada no hipertireoidismo, e que a concentração periférica de T_3 reduz-se

mais rapidamente com o uso de PTU do que com MMI (MCKENZIE & ZAKARIJA, 1995; ABUID & LARSEN, 1974).

A dose habitual de DAT (300mg /dia de PTU ou 30 mg / dia de MMI) é geralmente efetiva em controlar o estado clínico dentro de 4 a 8 semanas. Doses maiores podem ser requeridas nos casos mais severos de hipertireoidismo. As práticas diferem quanto ao tempo ideal para redução da dose de DAT inicialmente empregada ou para adição de hormônio tireoideano, mas o momento ideal parece ser aquele em que o doente encontra-se pela primeira vez clínica e laboratorialmente eutireoideano após iniciado o tratamento. Neste ponto, pode ser feita adição de L-tiroxina (por exemplo , 100µg / dia) , que se manterá até o final do período habitual de tratamento (1-2 anos) (MCKENZIE & ZAKARIJA, 1995).

A toxicidade de todas as DAT é de baixa frequência, principalmente se apenas as mais sérias complicações são consideradas. Prurido, com ou sem *rush* cutâneo, pode ser aliviado pela administração de anti-histamínico ou pela troca por uma tioamida alternativa. A agranulocitose (contagem de granulócitos menor que 500) é o mais temível efeito colateral dessas drogas, mas é rara (0,02%). Ela parece ocorrer precocemente após início da exposição do paciente à droga. Geralmente há reversão do efeito tóxico dessas drogas em questão de dias após suspensão da medicação.

Alguns autores têm observado melhora na taxa de remissão da DG com o uso de esquemas alternativos ao habitual. ROMALDINI et al. (1983) usando doses elevadas de DAT (3-4 vezes as habituais), concomitante à administração de T₃ para prevenir o hipotireoidismo iatrogênico, chegaram a uma taxa de remissão significativamente maior (75% vs. 42 %), num seguimento de 42 meses. Esse manejo tem como base as indicações de que as DAT podem influenciar a DG por serem concentradas na tireóide e terem um efeito imunossupressor sobre a produção de TRAb (MCGREGOR et al., 1980a), via ação sobre linfócitos T-helper (WEETMAN et al., 1983). Isso sugere que a tireóide é um importante sítio de produção de TRAb e que o uso rotineiro de altas doses de DAT é compatível

com o conceito de que a maior concentração intratireoideana de tioamida é mais efetiva como imunossupressor. Contudo, até essa teoria ser melhor consubstanciada e os dados clínicos serem confirmados por outros estudos, o uso de altas doses de DAT não deve ser recomendado como uma prática clínica rotineira (MCKENZIE & ZAKARIJA, 1995).

Outros estudos não confirmaram os resultados de ROMALDINI et al. (1983). WEETMAN et al. (1984) argumentam que novos estudos prospectivos e controlados devem ser montados a fim de identificar a dose mais efetiva e o tempo ideal de duração do tratamento com DAT, cuidando que tenham metodologia similar, de modo a que os seus resultados possam ser comparáveis. Uma teoria alternativa sobre o efeito benéfico das tioamidas sobre o sistema imune postula o desenvolvimento de anticorpos anti-idiotipo contra o TRAb, associado a um aumento das células T-helper, mas com o uso de doses convencionais de DAT (MCKENZIE & ZAKARIJA, 1995). Estudo prospectivo randomizado controlado com placebo recentemente publicado contraria também a tese de que altas doses de DAT melhorariam o resultado final do tratamento medicamentoso da DG (LUCAS et al., 1997).

HASHIZUME et al. (1991) referem que o uso de L-tiroxina, iniciado 6 meses após o início da terapia antitireoideana e continuado por 3 anos após a sua suspensão, leva a um aumento na taxa de remissão da DG, associado a diminuição dos níveis circulantes de TRAb. A hipótese formulada foi de que o uso de T₄ suprimiria o TSH que, por sua vez, levaria a uma diminuição na expressão de antígenos tireoideanos, incluindo o receptor do TSH, resultando em melhor taxa de remissão. Estudos posteriores, realizados em grupos populacionais semelhantes (TAMAI et al., 1995), obtiveram resultados diferentes, sendo incerto se esses resultados díspares se devem a diferenças genéticas e/ou ambientais (ingesta de iodo). Além disso, outros estudos, feitos junto a populações etnicamente diferentes, também não puderam confirmar o valor da terapêutica combinada em melhorar as taxas de remissão da DG (MCIVER et al., 1996; RITTMASER et al., 1996; LUCAS et al., 1997). A adição de T₄, necessária para

evitar o hipotireoidismo quando altas doses de antitireoideanos são usadas, poderia agir como um agente imunomodulador (HASHIZUME et al., 1991; LUCAS et al., 1997).

Outras teorias têm sido formuladas na tentativa de compreender-se a remissão tioamida-induzida da DG. Quando estimulados por antígenos específicos, sabe-se que linfócitos T (LT), então em “repouso”, tornam-se “ativados”, resultando na expressão de antígenos moleculares de superfície, como o antígeno linfocitário humano DR (HLA-DR) (PEAKMAN et al., 1989). Níveis aumentados de linfócitos T ativados são vistos em outras doenças auto-imunes, como no DM tipo 1 (ALVIGGI et al., 1984). Essas células T ativadas podem estar envolvidas em reações imunológicas contra auto-antígenos; podem ser responsáveis pela supressão da auto-agressão e da produção de anticorpos; ou podem ser ativadas como parte de um processo reativo secundário (PEAKMAN et al., 1989). Sabe-se que os níveis de linfócitos T ativados e TRAb estão caracteristicamente elevados nos pacientes com DG recém-diagnosticados, e caem com o início da terapêutica com DAT (*id.*). TÖTTERMAN et al. (1987) monitorizaram os níveis periféricos de LT ativados (isto é, que expressam o HLA DR) e observaram que com o controle do hipertireoidismo houve redução dos LT- helper (CD4) e elevação dos LT-supressores (CD8) circulantes. Embora essas observações possam ser atribuídas ao efeito das DAT sobre o sistema imunológico, outros investigadores têm enfatizado que tais alterações podem ser devido apenas à restauração do eutireoidismo (MCKENZIE & ZAKARIJA, 1995). Entretanto, como a taxa de remissão espontânea da DG não tratada é cerca de 30% (WEETMAN et al., 1984), mas pode chegar a 70% com o tratamento com DAT (KENDALL-TAYLOR, 1984), é provável que estas drogas atuem sobre o sistema imunológico reduzindo a ativação de LT e a produção de TRAb.

Por outro lado, as características imunológicas dos indivíduos que adquirem remissão prolongada são ainda pouco conhecidas, uma vez que os períodos de seguimento nos diferentes estudos tendem a ser curtos (JACKSON et al., 1984) e poucos têm focalizado as alterações imunológicas que ocorrem nos

pacientes em remissão prolongada. LUDGATE et al., (1984) relatam que pacientes em remissão de 1 ano de duração mostram níveis normais de LT ativados, que tendem a elevar-se após este período. No mesmo sentido PEAKMAN et al. (1989) notaram que pacientes em remissão prolongada (12-29 meses) após tratamento com DAT, exibem altos níveis de LT-HLA-DR + circulantes, mas níveis normais de TRAb. Duas possíveis explicações são sugeridas pelos autores: ou essas células não são suficientes para induzir isoladamente a recidiva da DG, ou estariam envolvidas em suprimir o processo fisiopatológico subjacente. Uma hipótese atrativa é que os LT ativados encontrados durante a fase de remissão prolongada não representariam a mesma população encontrada na fase ativa da doença. TOTTERMAN et al. (1987) demonstraram que essas populações de LT ativados correspondem a células T de fenótipo CD8/supressor. Tais células poderiam, então, ser responsáveis pelo bloqueio à reação imunológica direcionada contra antígenos tireoideanos, como o TRAb.

1.3.1.10 Tabagismo

O tabagismo tem sido relacionado com a oftalmopatia de Graves e, menos marcadamente, com a DG (WINSA; MANDAHL; KARLSSON, 1993; SHINE et al., 1990). Em outros estudos, porém, o fumo não piorou a evolução clínica da DG tratada com DAT associadas a T₄ (WEETMAN et al., 1994).

1.3.2 Fatores complementares prognósticos

1.3.2.1 TSH e prova do TRH

A administração de TRH por via oral ou parenteral causa elevação do TSH, em indivíduos normais, com pico deste após 30 a 60 minutos da administração

do TRH (HERSHMAN & PITTMAN, 1970). No hipertireoidismo não tratado a resposta do TSH está bloqueada, observando-se um incremento menor que $1\mu\text{UI}/\text{mL}$ (ORMSTON et al., 1971).

Está bem estabelecido que o TSH não responde ao estímulo com TRH em pacientes com DG antes do tratamento e que essa resposta pode ser normalizada após o tratamento clínico com drogas antitireoideanas (NOTSU et al., 1991). Pacientes portadores de DG que após tratamento clínico com DAT apresentam TSH bloqueado na prova do TRH têm maior probabilidade de recidiva da doença após suspensão da medicação (DAHLBERG et al., 1985; SCHLEUSENER et al., 1987). No estudo de DAHLBERG et al. (1985) a resposta não-bloqueada do TSH ao TRH (incremento do TSH maior ou igual a $2\text{ mUI}/\text{L}$) demonstrou estar relacionada a melhor evolução clínica dos pacientes após tratamento clínico com DAT do que os pacientes que apresentam a resposta bloqueada (71% vs. 25%). Contudo, a sensibilidade e especificidade da resposta do TSH na prova do TRH permanecem insatisfatórias para prever a remissão da DG após tratamento clínico (NOTSU et al., 1991).

Embora a prova do TRH, juntamente com o teste de supressão pelo T_4 , tenham sido amplamente usados no passado para aferição do eixo Hipófise-Tireóide, alguns autores não os consideram adequados para monitorizar o tratamento medicamentoso na DG na prática clínica diária atual (CHO et al., 1992). Desde que a secreção hipofisária basal de TSH, medida por método imunorradiométrico ultra-sensível (IRMA), pode distinguir níveis suprimidos (hipertireoideos) de níveis eutireoideos de TSH sérico (KLEE & HAY, 1987; SPENCER et al., 1987), a medida sérica basal de TSH poderia igualmente substituir aquele teste, além de ser mais útil e prático (TOFT, 1988; NICOLOFF & SPENCER, 1990). Assim, o TSH sérico basal pode apresentar valor preditivo quanto à evolução clínica da DG após tratamento clínico com DAT (SETH & BECKETT, 1985 ; LUCAS et al.,1997). Pacientes que mantêm níveis suprimidos de TSH (menor do que $0,1\text{ mUI}/\text{L}$), durante ou após tratamento medicamentoso, teriam maior probabilidade de recidivar, embora alguns autores tenham obtido resultados conflitantes (YAMADA

et al., 1982; TALBOT et al., 1989), segundo os quais a normalização do TSH refletiria apenas a obtenção do eutireoidismo com o tratamento, sem ter significado prognóstico a longo prazo em termos de remissão clínica. CHO et al. (1992) estudaram 174 pacientes com DG que tiveram suspenso o tratamento com DAT quando atingiam um dos seguintes critérios: Grupo 1) pacientes com normalização concomitante dos níveis séricos de TSH e TRAb; e Grupo 2) pacientes completando um período fixo de tratamento (2 anos). Esses autores observaram que as taxas de remissão não foram significativamente diferentes entre si (51,9% vs 63,1%) nem tampouco com aquelas obtidas por outros autores que trataram seus pacientes por um período de 12-24 meses (HERSHMAN et al., 1966; ALLANNIC et al., 1990; WINSA et al., 1990). Contudo, quando o tratamento foi suspenso baseado na normalização de ambos os indicadores (Grupo 1), o tempo médio de tratamento (10 meses) foi 14 meses mais curto do que no Grupo 2, embora com taxas de remissão similares. Assim, os autores concluem que a aferição repetida periodicamente do TSH basal e TRAb pode ser útil em determinar o tempo “ótimo” de duração do tratamento clínico da DG.

1.3.2.2 Teste de supressão tireoideana

O teste de supressão tireoideana avalia a integridade do eixo hipotálamo-hipófise-tireóide. WERNER et al., em 1952, observaram pela primeira vez que a administração de T_4 a pacientes hipertireoideos não suprimia a atividade tireoideana (citados por LOWRY et al., 1971). A dose de T_3 habitualmente empregada é $1\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{dia}$, dividida em 3 tomadas, por 7-10 dias; a de T_4 , geralmente, é de $200\mu\text{g}/\text{dia}$ por 30 dias - antes da realização do ensaio. Para um teste de supressão ser considerado positivo deve haver uma queda maior do que 50% na medida de captação de ^{131}I de 24h, em relação à medida da captação de 24h basal (controle). (WARTOFSKY, 1994). Nas situações em que haja autonomia de parte (Doença de Plummer) ou de toda a tireóide (Doença de Basedow-Graves), o teste resultará, embora com características diferentes,

negativo, uma vez que em ambas as situações a captação glandular de iodo é independente da tireotrofina (NICOLAU, 1992; LARSEN & INGBAR, 1992)

O teste de supressão têm sido realizado por diferentes autores de maneiras diferentes: com doses e preparações diferentes de hormônios tireoideanos, usados por tempos variados antes da realização do teste; com radioisótopos diferentes (^{123}I , ^{131}I , Tc99m), via de administração do traçador variáveis (VO ou EV) e diferentes tempos de medida da captação após a administração do agente marcado (YAMAGUCHI et al., 1990). O método originalmente descrito por WERNER & SPONER (1955), mediu a captação tireoideana 24h após a administração do radioiodo (citados por YAMAGUCHI et al., 1990). Outros estudos referem que a captação cervical de iodo radioativo medida 10 minutos após este ser administrado endovenosamente não se altera após tratamento do paciente com DAT, uma vez que essas drogas atuam numa fase posterior da síntese dos hormônios tireoideanos (organificação, acoplamento) (LOWRY et al., 1971). ALEXANDER et al., (1966), utilizaram pela primeira vez o teste de supressão antes e regularmente durante o tratamento com DAT medindo a captação cervical do radiiodo 20 minutos após a administração EV do mesmo e sugeriram que o método era útil em detectar pacientes com maior tendência à recidiva (LOWRY et al., 1971). YAMAGUCHI et al. (1990) demonstraram que no teste de supressão pelo T_3 a captação de iodo radioativo de 3h é significativamente relacionada à de 24h, e igualmente efetiva em prever a recidiva após a suspensão das drogas antitireoideanas.

MORGANS et al., (1952) estudando pacientes tornados eutireoideos (tanto pelo tratamento clínico quanto pelo tratamento cirúrgico) notaram pela primeira vez que estes adquiriam novamente a supressibilidade (citados por LOWRY et al., 1971). O teste de supressão tireoideana tem sido amplamente usado para predição do resultado do tratamento clínico da DG (CASSIDY, 1965; HALES et al., 1969; ALEXANDER et al., 1970; LOWRY et al., 1971; WILKIN et al., 1981; YAMAMOTO et al., 1983; YAMAGUCHI et al., 1990). A taxa de remissão nos

pacientes com supressão positiva é consistentemente maior do que nos pacientes com supressão negativa, embora de maneira variável nos diversos estudos: a taxa de supressão variou de 26-69% enquanto que a taxa de remissão entre pacientes suprimidos variou de 60-96%. Essas observações sugerem a utilidade do teste como parâmetro de remissão da DG em pacientes tratados e as discrepâncias podem dever-se a diferenças nos protocolos de pesquisa implantados, diferença no teste e no critério de supressão utilizados, duração do tratamento com DAT e período de seguimento após a suspensão do tratamento (YAMAMOTO et al., 1983). Esse autor, em dois estudos diferentes, (o primeiro com maior número de pacientes envolvidos e originários de serviços de atendimento diferentes visando evitar a seleção dos mesmos), realizou o teste de supressão (com a medida da captação de ^{131}I sendo feita 20 minutos após administração do radioiodo) semestralmente em 193 pacientes com DG tratados com DAT associadas a T_3 (1 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{dia}$), e encontrou taxas de remissão de 95 e 96% entre os pacientes suprimidos, respectivamente, no primeiro e no segundo estudo. Foi considerado teste de supressão positivo aquele em que a captação de ^{131}I 20 minutos após a administração do mesmo fosse menor do que 10% em uma ocasião, ou entre 10-15% em duas ocasiões sucessivas com intervalo de 6 meses entre elas (YAMAMOTO et al., 1979 e 1983).

Contudo, as baixas sensibilidade e especificidade do teste de supressão como um indicador simples de remissão (SCHLEUSENER et al., 1989; GARDNER & UTIGER, 1979), além da óbvia contra-indicação de sua realização em gestantes, e realização cautelosa em idosos, são dados que limitam o teste (WARTOKSKY, 1994). Adicionalmente, outros autores não obtiveram resultados tão bons de remissão entre pacientes com teste de supressão considerados positivos quando aumentaram tanto o número de pacientes envolvidos em seus estudos quanto o tempo de seguimento após a suspensão da terapêutica medicamentosa (CASSIDY, 1965; ALEXANDER et al., 1970; 1973), o que sugere que o número e a seleção de pacientes pode ter interferido sobre os seus resultados anteriores. O tempo de tratamento parece também influenciar os resultados e pode ser uma

outra razão porque a extensão do seguimento pós-suspensão das DAT não interferiu nas taxas de remissão entre os dois estudos de YAMAMOTO et al. (1979; 1983), mas sim sobre os resultados de CASSIDY (1965) e ALEXANDER et al. (1970; 1973), cujos tempos de tratamento em seus estudos foram de 12-20 meses e 13 meses (em média), respectivamente. Realmente, MCLARTY & ALEXANDER (1975) reportaram diferentes taxas de remissão para pacientes suprimidos com diferentes tempos de tratamento, sendo de 60% após tratamento por 12 meses e 79% após tratamentos mais longos.

O tratamento mais longo parece aumentar a supressibilidade tireoideana, sendo que a maior parte dos pacientes (2/3) atinge esse estado 3 anos após iniciado o uso de DAT, e mesmo após esse período a taxa de pacientes supressíveis continua a aumentar anualmente conforme prolonga-se o tratamento (YAMAMOTO et al., 1983), sugerindo que os pacientes relutantes em submeter-se à cirurgia ou tratamento actínico têm uma boa razão em optar pelo tratamento clínico, na expectativa de obterem eventual supressão e remissão prolongada. Por outro lado, ALEXANDER et al. (1970) relatam que a predição de remissão prolongada não foi maior quando o teste de supressão foi realizado com 3 meses, 6 meses ou com maior tempo de tratamento, sugerindo o autor que, nesses pacientes, se outros parâmetros prognósticos forem ruins (tamanho da glândula, marcadores imunológicos, entre outros) o tratamento clínico não deve ser prolongado por mais tempo.

A baixa captação tireoideana de radioiodo, na vigência do tratamento com antitireoideanos (sem associação de hormônio tireoideano), pode ter valor preditivo na evolução da DG . HALES et al. (1969) estudaram 63 pacientes com DG em tratamento com DAT e observaram que os pacientes que demonstraram baixa captação de ^{131}I (sem administração de T_3 ou T_4) apresentaram menor taxa de recorrência do aqueles que apresentaram teste de supressão positivo (3,8% vs. 27,3%). Além disso, segundo IKENOUE et al. (1991), a captação de ^{131}I (5 h) seria um bom indicador da função tireoideana: quando analisada juntamente com o TSH, em pacientes portadores de DG tratada com DAT, ela

mostrou ser o melhor preditor de recidiva na análise discriminante realizada por eles, embora possa sofrer influência da ingestão de iodo por parte do paciente.

Por outro lado, após a suspensão da terapêutica medicamentosa, elevação da captação tireoideana de radioiodo pode ocorrer transitoriamente (rebote) e nem sempre significar recidiva da DG; esse fenômeno ocorreria devido a depleção intratireoideana de iodo (LOWRY et al., 1971; YAMAGUCHI et al., 1990).

1.3.2.3 Tireoglobulina sérica

A tireoglobulina (TG) é uma glicoproteína de elevado peso molecular (660 kDa) sintetizada pela célula folicular e secretada no espaço folicular, dentro do colóide, do qual é a principal proteína (representa cerca de 75% do peso da glândula).

A TG humana contém aproximadamente 110 resíduos do aminoácido tirosina. Esta é a unidade que será halogenada e constituirá a base para a síntese de hormônios tireoideanos. Em populações com ingestão adequada de iodo, a molécula de TG pode conter cerca de 7 moléculas de moniodotirosina (MIT), 5 de diiodotirosina (DIT) e cerca de 2 moléculas de tiroxina (T_4); em média, para cada três moléculas de TG detecta-se a presença de uma de triiodotironina (T_3). Em áreas de deficiência de iodo há elevação da razão MIT/DIT, e maior síntese de T_3 , adaptativamente (NICOLAU, 1992; LARSEN & INGBAR, 1992).

Os níveis séricos de TG em indivíduos normais são menores que 30 ng/mL (LARSEN & INGBAR, 1992), mas estão elevados na DG ou na presença de metástases em portadores de carcinoma de tireóide, sendo esta última evidência a base racional para a mais estabelecida aplicação clínica da dosagem sérica de TG (WILSON et al., 1989). O mecanismo pelo qual a TG se eleva na DG não é bem compreendido, embora tenha-se demonstrado que a injeção de IgG de pacientes com DG em ratos tenha provocado rápida e prolongada elevação da liberação da glicoproteína, e que a liberação da mesma foi experimentalmente

demonstrada em células foliculares de tireóides humanas cultivadas em meio contendo Ig G de pacientes com DG, sugerindo, assim, que o nível sérico de TG reflete a atividade do TRAb (WERNER et al., 1991). Segundo IKENOUE et al. (1991) o nível sérico de TG representa um indicador de estimulação tireoideana, e isso pode se fazer pelo próprio TSH ou pelo TRAb. Estudos correlacionam a concentração sérica de TG e o tamanho do bócio, sugerindo que entre os fatores que afetam seus níveis séricos estaria a massa tireoideana (YAMAGUCHI et al., 1990; WERNER et al., 1991). Níveis de TG são também medidos em portadores de DG antes do início do tratamento com DAT, com o objetivo de identificar pacientes com maior probabilidade de recidivar (ULLER & VAN HERLE, 1978; KAWAMURA et al., 1983; IKENOUE et al., 1991).

Desde a introdução do primeiro ensaio para medida sérica da TG (VAN HERLE et al., 1973), muitos relatos foram feitos a respeito de problemas no uso de métodos de radioimunoensaio (RIE) para sua mensuração quando anticorpos antitireoglobulina estão presentes, o mesmo se dando com os métodos ELISA (KOSTRUP et al., 1985). Por esses métodos, quando os pacientes são anticorpos antitireoglobulina-positivo, podem ser demonstrados valores falsamente elevados de TG, o que não ocorreria com o uso de métodos imunorradiométricos (IRMA). Quando o soro testado é negativo para os anticorpos antitireoglobulina, os métodos RIA e IRMA apresentam boa correlação entre si (WILSON et al., 1989).

ULLER & VAN HERLE (1978) relataram que níveis mais baixos de TG sérica mostraram bom valor prognóstico em termos de prever remissão clínica em pacientes portadores de DG, antes do de iniciado tratamento com DAT. KAWAMURA et al. (1983) mediram o nível sérico de tireoglobulina em 29 pacientes (método de RIE) após um curso de tratamento com DAT de 12 meses de duração: a TG achava-se na faixa normal em pacientes que permaneceram em remissão por mais de 7 meses, enquanto que nos pacientes que acabaram por recidivar houve uma elevação no nível de TG sérica, que precedeu à elevação sérica do T_3 . Isso levou os autores a concluir que elevação sérica da TG pode ser um bom preditor de estimulação tireoideana em uma fase

precoce da recidiva da DG. IZUMI et al.(1978) e GARDNER et al.(1979b) mostraram que, embora os níveis médios de TG declinassem significativamente nos pacientes que permaneceram em remissão por um período substancial de tempo, a predição de recidiva em um indivíduo em particular foi mais incerta. WILSON et al. (1989) concluíram que muitos pacientes com níveis normais de TG recidivaram ou permaneceram em remissão, enquanto que níveis elevados da mesma foram encontrados em uma proporção de pacientes de ambos os grupos, sendo a dosagem de TG sérica, portanto, um pobre indicador prognóstico do resultado final da DG, concordantemente com outros autores (TALBOT et al., 1989 ; WERNER et al., 1991). Quando analisado juntamente com outros indicadores de estimulação tireoideana (elevada captação de ^{131}I - 5h, peso da glândula aumentado durante o tratamento medicamentoso e presença de TRAb sérico), o nível sérico de TG mostrou-se útil em prever recidiva da DG com uma sensibilidade de 100% quando os quatro índices citados eram positivos, embora 14% dos pacientes recidivassem quando nenhum deles era positivo(IKENOUE et al., 1991).

As discrepâncias em torno do valor prognóstico da TG sérica no resultado final da DG tratada clinicamente podem estar relacionadas à diferentes regimes de ingestão de iodo pelas populações envolvidas nos diferentes estudos, uma vez que muitos relatos de seu bom valor prognóstico adviram de estudos realizados em países onde há alta ingestão do halógeno, com o contrário se dando nos estudos onde a ingestão seria mais baixa (WERNER et al., 1991).

1.3.2.4 Relação T_3/T_4

O principal produto hormonal da tireóide é a tiroxina (T_4), embora o hormônio metabolicamente ativo seja a triiodotironina (T_3). Sabe-se que 80% do T_3 circulante advém da conversão enzimática periférica (pela 5'-desiodase) do T_4 ; apenas 20% dessa iodotironina, metabolicamente mais potente do que o T_4 , são secretados diretamente pelas células foliculares tireoideanas (NICOLAU, 1992). A

tireóide é capaz de fazer a desalogenação tanto de T_4 como de T_3 . A razão de T_4 para T_3 na tireoglobulina humana é aproximadamente 13 : 1, e a razão T_4 / T_3 dos hormônios secretados diretamente pela tireóide é de cerca de 10 : 1.

A principal via do metabolismo da tiroxina é sua conversão ao hormônio ativo T_3 . Todas as outras reações de desiodinação das iodotironinas levam a produtos metabolicamente inativos, como o T_3 -reverso (rT_3), cuja produção preferencial se daria em condições metabolicamente defensivas uma vez que tal situação reduziria o metabolismo celular e tecidual (NICOLAU, 1992; LARSEN & INGBAR, 1992). Existem três classes de desidases no homem e no rato: desidase tipo 1 (5'), desidase tipo 2 (5') e desidase tipo 3 (5).

Na Doença de Graves ocorre uma situação em que a tireóide produz proporcionalmente mais T_3 do que em situações normais, e isto pode dever-se a maior atividade da enzima 5'-deiodinase tireoideana tipo 1 (LARSEN & INGBAR, 1992). Durante o tratamento clínico com DAT, alguns pacientes permanecem com níveis séricos elevados de T_3 a despeito de terem atingido níveis séricos normais de T_4 , situação esta que caracterizaria a chamada "Doença de Graves T_3 -predominante", na qual os pacientes apresentariam: 1) maior atividade da enzima 5'-desiodase tireoideana; 2) menor conteúdo tanto de T_3 quanto de T_4 na molécula de tireoglobulina; e 3) maiores níveis de atividade de TRAb sérico, comparado com pacientes com DG que têm níveis normais de T_3 e T_4 (TAKAMATSU et al., 1986). Esses autores sustentam que a elevada relação T_3 / T_4 (maior do que 20) nesses pacientes seria consequência da maior atividade da enzima 5'-desiodase tireoideana, mediada por elevados níveis de TRAb, e demonstraram que muitos desses pacientes não experimentavam remissão da doença ao terem descontinuado o tratamento com DAT. A relação T_3 / T_4 tem uma tendência a elevar-se com o tratamento medicamentoso devido à maior inibição sobre a síntese de T_4 do que sobre a síntese de T_3 causada por essas drogas. Assim, pacientes que a partir de 3 meses de tratamento com DAT apresentassem relação T_3 / T_4 maior do que 20 teriam menor probabilidade de remissão caso tivessem suspenso o tratamento. A relação T_3 / T_4 elevada antes de

iniciada a terapêutica também representaria pior prognóstico de remissão, desde que persistisse elevada após iniciado o tratamento; caso normalizasse com o início do mesmo, ou fosse já baixa previamente a ele, o prognóstico, igualmente, seria favorável (50% de probabilidade). YAMADA et al. (1982) estudaram a relação T_3/T_4 em pacientes com DG antes e após o tratamento com DAT, notando que a diferença foi significativa, sendo maior antes de iniciado o mesmo. Relacionando o teste de supressão ao estudo da relação T_3/T_4 durante o tratamento, esses autores observaram que esta última diminuiu significativamente conforme a supressibilidade aumentou, e finalmente normalizou quando a tireóide tornou-se suprimida pelo T_3 . Isso levou a que os autores concluíssem que a relação T_3/T_4 provê informação adicional sobre a normalização da função tireoideana com o tratamento com DAT, juntamente com o teste de supressão tireoideana. Por outro lado, DIAS JR et al. (1989) não observaram diferença significativa entre a relação T_3/T_4 de grupos de pacientes que recidivaram e que permaneceram em remissão, nem, tampouco, caracterizaram relação significativa entre os níveis de TRAb e a relação T_3/T_4 , indicando que outros fatores, além do TRAb, podem influenciar a proporção entre esses dois hormônios circulantes na DG.

A severidade da doença, medida pelos níveis séricos circulantes de T_3 e T_4 , antes do início do tratamento, é considerada outro fator prognóstico importante quanto ao resultado final da DG (YOUNG et al., 1988): elevação leve-moderada dos níveis dos hormônios tireoideanos estaria associada com bom prognóstico, enquanto que elevações extremas dos níveis séricos, principalmente de T_3 , e, em menor extensão, de T_4 e T_4 -livre, estariam associadas a mau prognóstico. Segundo esses autores, nível relativamente baixos de T_3 antes de iniciado o tratamento clínico, por si só, estariam relacionados a bom prognóstico, mas principalmente se associados a bócio não-volumoso.

1.3.2.5 Anticorpos antitireoideanos (ATG e ATPO)

Além do anticorpo anti-receptor do TSH (aqui analisado separadamente), quatro tipos de anticorpos antitireoideanos são demonstrados (LARSEN & INGBAR, 1992) por meio de diferentes técnicas: anticorpo antitireoglobulina (ATG), anticorpo anti-tireoperoxidase (ATPO), anticorpo anticolóide (contra um antígeno diferente da TG) e, finalmente, um anticorpo contra um componente nuclear de célula folicular tireoideana. Apenas os três primeiros são imunoglobulinas órgão-específicas, e só os dois primeiros são utilizados na rotina clínica pela facilidade de realização de seus ensaios. Os antígenos microssomais, anteriormente descritos apenas em cultura de células tireoideanas, foram também encontrados em vasos sanguíneos, mas é agora reconhecido que o antígeno microssomal tireoideano é a peroxidase tireoideana, e pelo menos alguns anticorpos antiperoxidase (ATPO) inibem a formação de hormônio tireoideano (TAKAICHI et al., 1989). Em pacientes com DG, a frequência é de 80% para ATPO e de 30% para ATG. Em indivíduos sem outras evidências de doença tireoideana, ambos os anticorpos estão presentes, em baixos títulos, em até 10%; sua frequência aumenta com a idade, particularmente na mulher, e, como esses anticorpos relacionam-se com a presença de focos de infiltração linfocítica da tireóide, provavelmente refletem a presença de tireoidite crônica (LARSEN & INGBAR, 1992).

Os ATPO séricos encontrados em pacientes com tireoidite de Hashimoto e DG possuem atividade citolítica devido à "citotoxicidade celular dependente de anticorpos" contra as células da tireóide (TAKAICHI et al., 1989). Os ensaios de ATPO têm maior valor preditivo para doenças da tireóide por apresentarem maior sensibilidade e especificidade do que os ATG (NICOLAU, 1992).

O grau de infiltração linfocitária da glândula tireóide em pacientes com hipertireoidismo devido a DG correlaciona-se com a presença de anticorpos antitireóide, e pacientes com esses anticorpos são mais propensos a desenvolver

hipotireoidismo após serem submetidos a tireoidectomia subtotal para tratamento dessa condição (TAKAICHI et al., 1989), e em até 20% dos pacientes com DG tratados clinicamente pode-se observar hipotireoidismo subsequente à retirada da DAT. Segundo esses autores, em tais pacientes a disfunção tireoideana pode ser devida à destruição tireoideana por mecanismos autoimunes e/ou pela presença de anticorpos bloqueadores do receptor do TSH.

HIROTA et al. (1986) estudaram com biópsia por agulha pacientes com história de DG tratada apenas com DAT, que permaneceram em remissão prolongada (por mais do que 10 anos após a suspensão do tratamento), e concluíram que muitos pacientes portadores de DG que permaneceram em remissão prolongada após tratamento clínico com DAT apresentavam histologicamente TH, sugerindo, assim, que a maioria dos pacientes em remissão prolongada seria portadora dessa condição. Comparando os títulos de ATPO e ATGL séricos mensurados 10 anos antes nos mesmos pacientes em remissão, os autores notaram que houve elevação significativa dos seus títulos, o que pode sugerir que a evolução para TH é uma tendência de longo prazo nos pacientes com DG em remissão. Estudos que analisaram o prognóstico da DG tratada clinicamente em relação aos AAT (ATPO e ATGL) chegaram a conclusões diversas. Alguns autores, contrariando as evidências apresentadas acima, têm relatado que a taxa de recidiva é maior em pacientes que apresentam elevados títulos de ATPO (HAMADA et al., 1987), o que sugeriria que esses anticorpos teriam um significado diferente na DG e na TH, sendo que naquela doença poderia representar uma expressão de atividade da doença, enquanto que na TH estariam correlacionados à infiltração linfocitária e destruição da glândula. Segundo os autores, a quantidade de antígeno microssomal estaria aumentada nas tireóides de pacientes portadores de tireotoxicose, provavelmente resultante da estimulação dessas glândulas por TRAb, e poderia-se prever que pacientes com altos títulos desses anticorpos responderiam pobremente à terapia com DAT.

Já TAKAICHI et al. (1989) notaram que a recidiva da DG em pacientes tratados clinicamente foi significativamente menor nos pacientes que

apresentavam ambos os anticorpos antitireoideanos (ATPO + ATG) positivos e imputaram a diferença no resultado final do tratamento entre os dois grupos de pacientes à destruição de células foliculares mediada por anticorpos, que foi responsabilizada pela evolução ao hipotireoidismo sofrida por alguns pacientes no estudo. Nos pacientes com DG em remissão, o processo destrutivo sofrido pela tireóide contrabalançaria o processo estimulatório induzido pelo TRAb. Segundo esses autores, os ATGL seriam uma outra variável a ser considerada, juntamente com os ATPO, para justificar os resultados de outros estudos em que os ATPO (isoladamente) foram relacionados a mau prognóstico da DG tratada clinicamente (HAMADA et al., 1987). Frisam os autores que o significado dos ATGL permanecem controversos, com alguns relatos indicando que eles não manifestariam "citotoxicidade celular mediada por anticorpos" similar àquela induzida pelos ATPO, enquanto que outros sustentam que eles são capazes de mediar a citólise de células foliculares. TAKAMATSU et al. (1990), por outro lado, utilizando um ensaio mais moderno para avaliação de ATPO concluíram que a persistência de níveis elevados desses anticorpos durante o tratamento com DAT relaciona-se com mau prognóstico para remissão da DG, enquanto que os pacientes que sofrem decréscimo dos níveis desses anticorpos com o tratamento teriam maior probabilidade de remissão da doença.

1.3.2.6 Ecogenicidade tireoideana

A maior aplicação clínica da ultra-sonografia de tireóide está na distinção entre nódulos císticos e sólidos, mas ela é também muito útil na determinação do volume das estruturas analisadas, biópsia dirigida de nódulos de tireóide e controle evolutivo do tratamento de certas doenças da tireóide, como o tratamento supressivo de bóciós e nódulos tireoideanos (NICOLAU, 1992).

Recentemente, um padrão ultra-sonográfico tireoideano anormal, caracterizado por hipoecogenicidade difusa foi descrita na TH (GUTEKUNST et al., 1989) e na DG (MÜLLER et al., 1986). VITTI et al. (1992) relatam uma

associação entre hipoecogenicidade tireoideana difusa e evolução para hipotireoidismo em pacientes com TH, uma vez que 20% dos pacientes com bócio e AAT positivos apresentaram essa evolução. A correlação entre esses achados e o estudo histológico das peças cirúrgicas de pacientes eventualmente submetidos a cirurgias para descompressão traqueal evidenciou que o padrão hipoecogênico estaria associado à infiltração linfocítica difusa do parênquima tireoideano, enquanto que aqueles pacientes com padrão ecográfico normal apresentariam apenas focos de tireoidite.

Segundo VITTI et al. (1992), o padrão hipoecogênico tireoideano na DG poderia ter um outro significado, indicando um reduzido conteúdo colóide e aumento da celularidade, e estaria associado à maior frequência de positividade para TRAb e à recidiva do hipertireoidismo ao final do tratamento clínico da DG. O padrão hipoecogênico estudado na época do diagnóstico (antes de iniciado o tratamento com DAT) foi superior em sensibilidade e especificidade à positividade do TRAb ao final do tratamento quanto à predição de recidiva da DG após suspensão do tratamento.

1.3.2.7 Resposta do T₃-total e T₃-livre ao TRH

A administração de TRH sintético por via parenteral ou oral causa pronta liberação de TSH pela hipófise, e a resposta do TSH ao TRH tem sido utilizada principalmente como um meio de avaliar a reserva hipofisária de TSH e para diferenciação entre os hipotireoidismo primário, secundário e terciário (HERSHMAN et al., 1970; ORMSTON et al., 1971).

A dosagem concomitante do T₃-total durante a realização da prova do TRH foi primeiro realizada por SHENKMAN et al. (1972), que demonstraram que em indivíduos normais o T₃ sofria uma elevação cujo pico ocorria 120min após a administração endovenosa do TRH, mantendo-se num platô até o tempo final de observação (180min). Pacientes com hipotireoidismo primário, secundário e

terciário não apresentaram resposta do T_3 ao TRH. A elevação do T_3 se dá pelo estímulo do TSH endógeno sobre a tireóide que, normalmente, produziria elevação da iodotironina. Segundo os autores, a dosagem concomitante do T_3 dá outra dimensão à Prova do TRH por avaliar também a reserva tireoideana.

Estudando vários parâmetros prognósticos quanto a evolução da DG após tratamento clínico com DAT, YAMADA et al. (1982) compararam um grupo de pacientes com Prova do TRH/ Teste de Supressão pelo T_3 normais e um grupo controle (pessoas normais sem doença tireoideana), observando que a responsividade tireoideana ao TSH exógeno (10 U de TSH bovino) e ao endógeno (estimulado pela Prova do TRH), avaliada pela dosagem sérica do T_3 e T_4 nos tempos basal e pós-estímulo (120min), foi idêntica nos dois grupos, concluindo que uma completa normalização da função tireoideana ocorrera nesses pacientes. Isso foi confirmado com a suspensão da terapêutica com DAT uma vez que, por um período de seguimento de 30 meses (em média), nenhum dos pacientes recidivou.

Adicionalmente, sabe-se que a fração livre do hormônio tireoideanos é considerada a fração responsável pelo seu efeito celular, correspondendo a 0,03% do T_4 -total e 0,3% do T_3 -total. Assim, sua dosagem sérica poderia ser um bom indicador do estado funcional da glândula, o que foi demonstrado por FRANKLYN et al. (1984), em cujo estudo ficou clara a utilidade das dosagens séricas por RIE do T_4 -livre e T_3 -livre. Nesse estudo, os pacientes hipertireoideos apresentavam elevados níveis de T_3 -livre ao diagnóstico da DG; e, com o início do tratamento, apresentaram um queda relativamente mais marcada do T_3 -livre do que do T_4 -livre, o que levou os autores a questionarem se essa fração do hormônio tireoideano a mais afetada no hipertireoidismo. Realmente, no hipertireoidismo causado pela DG, ocorre um situação em que a tireóide produz quantidades anormais e desproporcionalmente elevadas de T_3 em relação ao T_4 , provavelmente pelo estímulo do TRAb sobre a enzima 5'-desiodase tireoideana (NICOLAU, 1992).

Mais recentemente NOTSU et al. (1991) relataram um estudo em que a resposta do T₃-livre plasmático ao TRH foi avaliada como um possível marcador do curso clínico da DG em pacientes tratados com DAT. O incremento tanto do TSH quanto do T₃-livre foram significativamente menores nos pacientes que recidivaram do que nos pacientes que permaneceram em remissão ou nos controles, havendo sobreposição entre os grupos em relação ao incremento do TSH, mas não em relação ao delta (incremento) do T₃-livre. Como muitos pacientes que recidivaram não apresentaram incremento do T₃-livre ao TRH, mas T₃-livre, T₄-livre, TSH basais e incremento do TSH normais, e os pacientes que entraram em remissão após suspensão do tratamento mostraram hiper-resposta do TSH ao TRH, os autores sugerem que a recuperação funcional do eixo hipotálamo-hipófise precede a recuperação do eixo hipófise-tireóide nos pacientes com DG tratados com DAT, provavelmente pela depleção dos estoques de hormônio pré-formado resultante do tratamento. Ressaltam os autores que permanece para ser esclarecido se a recuperação endócrina reflete recuperação imunológica, uma vez que os anticorpos anti-receptor do TSH (TRAb) foram menos sensíveis em detectar remissão clínica do que o incremento do T₃-livre: 2/22 pacientes em remissão apresentaram TRAb positivo, mas delta T₃-livre normal; enquanto que 6/9 pacientes que recidivaram eram TRAb negativo, mas demonstraram delta T₃-livre significativamente baixo.

1.3.2.8 Antígeno maior de histocompatibilidade (HLA)

Os antígenos HLA são os marcadores mais comumente mencionados como associados com desordens autoimunes. Eles são glicoproteínas da superfície celular que são produtos dos genes do Complexo Maior de Histocompatibilidade Humana, localizados no braço curto do cromossomo 6. Esses antígenos são divididos em três grupos funcional e morfológicamente diferentes, denominados Classe I (CI), Classe II (CII) e Classe III (CIII) (NICOLAU, 1992).

Em relação à DG, observou-se que certos antígenos HLA foram detectados mais frequentemente do que na população-controle, o que sugere que os genes responsáveis pelas anormalidades imunológicas que resultam na DG podem estar associados ao código genético para um determinante HLA em particular; ou, ainda, que um determinante HLA em particular facilita, mas pode não ser obrigatoriamente requerido, na expressão da doença (BURMAN & BAKER, 1985). Os antígenos HLA-B8 e DRw3, entre outros, têm sido demonstrados ser mais prevalentes em pacientes portadores de DG (GRUMET et al., 1974; MCKENZIE & ZAKARIJA, 1995; MCGREGOR et al., 1980b; SCHLEUSENER et al., 1987; BALDINI et al., 1995; ALLANNIC et al., 1980).

Alguns autores relacionaram a presença do HLA-DRw3 a uma evolução com pior prognóstico da DG em termos de remissão clínica após o tratamento com DAT (MCGREGOR et al., 1980; WINSA et al., 1990). Estudando 65 pacientes com DG tratada clinicamente por pelo menos 12 meses, notaram que o HLA-DRw3 foi útil em prever a recidiva em 90% dos pacientes, uma vez que todos os portadores desse marcador, exceto 2 pacientes, recidivaram dentro de 12 meses após a retirada da DAT. Quando eles combinaram positividade para o TRAb à expressão deste antígeno CII, pôde-se prever o curso clínico da doença em 62 de 65 pacientes (95%). Outros estudos, porém, não confirmaram esses achados. YOUNG et al. (1988), SCHLEUSENER et al. (1987; 1989), ALLANNIC et al. (1990) e BALDINI et al. (1995) não puderam demonstrar relação entre os sistema HLA e a evolução clínica da DG após tratamento clínico com DAT. Esses resultados discrepantes não são surpreendentes se se leva em conta que muitos fatores genéticos e ambientais podem desempenhar papel no desenvolvimento das doenças auto-imunes (SCHLEUSENER et al., 1987). Além disso, BALDINI et al. (1995) ressaltam que os resultados diferentes obtidos nos diferentes estudos podem dever-se à heterogeneidade das séries e dos protocolos de tratamento utilizados, uma vez que algumas séries envolveram pacientes já previamente tratados por tratamento clínico, cirurgia e/ou iodo radioativo; em outros estudos foi utilizado um protocolo em que doses fixas de DAT eram administradas aos

pacientes; por fim, em certos protocolos a duração do tratamento foi mais curta do que a habitual.

1.3.2.9 Anticorpo anti-receptor do TSH (TRAb)

Existe uma concordância universal de que as anormalidades características da DG resultam da ação sobre a glândula de imunoglobulinas da classe IgG, que podem ser anticorpos contra componentes ou regiões da membrana plasmática das células foliculares tireoideanas, possivelmente regiões que incluem o receptor do TSH em si (LARSEN & INGBAR, 1992). Essas imunoglobulinas, ligar-se-iam a suas regiões antigênicas complementares na membrana plasmática e, conseqüentemente, ativariam o sistema adenil-ciclase, desta forma iniciando uma cadeia de reações que levaria ao crescimento tireoideano, ao aumento da vascularização glandular, e à hipersecreção de hormônio tireoideano (LARSEN & INGBAR, 1992).

Diversos procedimentos foram desenvolvidos visando demonstrar a presença de IgG relacionadas à DG no sangue; todos os ensaios são de natureza biológica e detectam uma atividade, não necessariamente um composto específico ou classe de compostos específicos (LARSEN & INGBAR, 1992).

Vários ensaios foram desenvolvidos para detectar e quantificar os anticorpos estimuladores da tireóide, resultando em uma confusa proliferação de métodos de sensibilidade e especificidade variável, e terminologia ambígua.(MCKENZIE & ZAKARIJA, 1995). Os dois tipos básicos de ensaios mais amplamente empregados baseiam-se na identificação e quantificação de imunoglobulinas G que atuam, ou na estimulação direta sobre um preparado de fragmentos de tireóide humana (chamadas de thyroid stimulating antibody - TSAb, ou thyroid stimulating immunoglobulins - TSI), ou na inibição da ligação de TSH marcado (TSH-¹²⁵I) ao seu receptor (TSH - binding inhibitory immunoglobulin- TBII) (LARSEN & INGBAR, 1992; MCKENZIE & ZAKARIJA, 1995). No presente estudo,

com a finalidade de se unificar a expressão, todos os anticorpos anti-receptor do TSH são designados como TRAb (Thyrotropin Receptor Antibody).

Geralmente, nas técnicas para identificação de TSI, Ig G são testadas quanto à sua capacidade em estimular a atividade da adenil-ciclase (e conseqüente acúmulo de AMP-cíclico) em fragmentos de tireóide humana. A atividade de TSI está presente em 80% dos pacientes com DG ativa. Outros ensaios menos usados baseiam-se na mensuração da capacidade do soro de portadores de DG em estimular o acúmulo de iodo marcado ou o aumento da liberação de hormônio tireoideano em tireóide de várias espécies, *in vitro*, ou na estimulação do acúmulo de AMP-cíclico e iodo marcado em uma linhagem de células tireoideanas de rato (LARSEN & INGBAR, 1992; MCKENZIE & ZAKARIJA, 1995).

Técnicas por radioreceptor são empregadas para demonstrar que Ig G presentes no soro de portadores de DG são capazes de inibir a ligação de TSH bovino marcado com ^{125}I a sítios de ligação específicos em membranas de células tireoideanas humanas ou porcinas (TBII). Essa capacidade de TBII resulta da competição das Ig G pela ligação ao receptor do TSH, impedindo a ligação do TSH- ^{125}I ao mesmo. Os fatores responsáveis poderiam agir em outro ponto da membrana plasmática da célula folicular, e assim induzir à alteração da conformação do receptor do TSH e impedir a ligação do TSH. Ainda que muitos tenham se referido às imunoglobulinas que possuem esta atividade como “imunoglobulinas estimuladores da tireóide” (TSI), o termo é inadequado, já que o teste não avalia a capacidade dessas Ig G induzirem a uma estimulação funcional da célula folicular. As TBII estão presentes em 90% dos pacientes com DG ativa (LARSEN & INGBAR, 1992; MCKENZIE & ZAKARIJA, 1995).

As Ig G de pacientes com DG podem apresentar atividade TSI ou TBII que não se correlacionam mutuamente. Alguns soros, potentes em atividade TBII, não apresentam atividade TSI, e vice-versa. Por outro lado, ambas as atividades apresentam significativa correlação (principalmente TBII) com a não-supressibilidade tireoideana, com o grau de hiperfunção glandular e com a

recidiva após a suspensão do tratamento clínico da DG (LARSEN & INGBAR, 1992; MCKENZIE & ZAKARIJA, 1995).

Atividade TBII é também detectável em aproximadamente 50% dos pacientes com oftalmopatia de Graves e eutireoidismo, e ocasionalmente em pacientes com TH e parentes eutireoideanos de portadores de DG. A ausência de hipertireoidismo nessas situações é atribuída à limitação da responsividade tireoideana à estimulação por esses fatores séricos, ou à dissociação entre as atividades TSI e TBII.

O conceito de que algumas Ig G relacionadas à DG são primariamente agonistas, e outras antagonistas, em relação à estimulação tireoideana, é sustentado pela concepção do receptor do TSH ser constituído por dois domínios. Um, relacionado à ligação do TSH em sí, mas não ligado diretamente à ativação do sistema adenil-ciclase; e um segundo domínio, contendo gangliosídeos, seria relacionado ao sistema adenil-ciclase e necessariamente requerido para sua ativação. Embora alvo de discussão, essa hipótese explicaria por que, pela predominância de ligação de Ig G a um ou outro dos dois sítios descritos, se determinaria a natureza de sua atividade biológica (LARSEN & INGBAR, 1992).

Como a produção de imunoglobulinas estimuladoras da tireóide é responsabilizada pela gênese e manutenção do hipertireoidismo na DG, sua atividade sérica deveria correlacionar-se com o seu curso clínico e com a supressibilidade da glândula (KUZUYA et al., 1979). Em estudos envolvendo pacientes com DG antes de iniciado o tratamento com DAT, a atividade de TBII estava elevada em 50-100% deles (TENG & YEUNG, 1980; DAVIES et al., 1977; O'DONNELL et al., 1978). Com o início da terapêutica antitireoideana, uma redução progressiva da atividade de TBII em direção à normalidade, já a partir do primeiro mês, foi relatada em estudos em que foi realizada a mensuração seriada da atividade do TRAb, com estabilização dentro da normalidade após cerca de 3 a 12 meses (FENZI et al., 1979; MCGREGOR et al., 1980a ; GARCÍA-MAYOR et al.,

1992). Pacientes que não demonstraram redução nos níveis de TRAb após iniciada a terapêutica foram mais propensos à recidiva da doença ao terem suspensa a medicação (TENG & YEUNG, 1980). No estudo levado a cabo por esses autores, os pacientes com níveis persistentemente positivos de TRAb invariavelmente recidivaram após retirado o tratamento clínico. Assim, a dosagem repetida desse parâmetro poderia encurtar a duração do tratamento medicamentoso requerido, uma vez que pacientes resistentes à normalização poderiam ser encaminhados mais brevemente ao tratamento definitivo (tireoidectomia subtotal ou ablação actínica com ^{131}I) (EDAM et al., 1989).

Os níveis de TRAb pós-tratamento são também referidos como indicador prognóstico do resultado final da DG tratada com DAT, estando significativamente mais elevados no grupo de pacientes que recidivam do que naqueles que permanecem em remissão (ALLANNIC et al., 1990; CHO et al., 1992; SCHLEUSENER et al., 1989; TENG & YEUNG, 1980; YOUNG et al., 1988; WILSON et al., 1989;; WINSA et al., 1990). Contudo, devido à grande variação de valores observados para o TRAb, há sobreposição de valores entre pacientes que recidivam e que remitem da doença, e os resultados não podem ser aplicados a pacientes individualmente, mas apenas a grupos de pacientes (ALLANNIC et al., 1990).

Por outro lado, vários estudos não puderam confirmar o valor preditivo dos níveis de TRAb, antes de iniciado o tratamento medicamentoso, sobre resultado final da DG (ALLANNIC et al., 1990; EDAM et al., 1989; SCHLEUSENER et al., 1989). Além disso, GARCÍA-MAYOR et al. (1992) observaram que entre 21,5% e 41% dos pacientes TRAb-negativo, ao final do tratamento medicamentoso, recidivaram da doença com a suspensão do tratamento, após um seguimento de 2 anos. Tal resultado foi similar ao observado por eles, em um estudo prospectivo e randomizado, envolvendo 55 pacientes portadores de DG, cuja terapêutica foi suspensa apenas quando o TRAb encontrava-se negativado (30% recidivaram em até 12 meses após a suspensão do tratamento; 50% recidivaram em 24 meses)(GARCÍA-MAYOR et al., 1992).

As razões para as grandes variações entre os resultados obtidos provavelmente devem-se aos diferentes protocolos seguidos pelos diferentes estudos. Visando eliminar tais vícios, realizou-se uma meta-análise envolvendo praticamente 1000 pacientes, oriundos de várias publicações selecionadas (FELDT-RASMUSSEN et al., 1994) que foram divididos em 4 grupos de acordo com o tipo de ensaio usado para mensuração da atividade do TRAb ou com o número de pacientes envolvidos. Os autores observaram que os resultados diferiram entre si de acordo com o delineamento do estudo (prospectivo vs. retrospectivo), mas não de acordo com o ensaio utilizado, de modo que os dados dos estudos retrospectivos foram eliminados.

FELDT-RASMUSSEN et al. (1994) citam que um valor indetectável de TRAb ao final do tratamento clínico habitual da DG gera uma redução altamente significativa do risco de recidiva após a suspensão do mesmo. Os pacientes TRAb-negativo tiveram 65% a menos de risco de recidiva do que aqueles TRAb-positivo. Caso o nível de TRAb eventualmente fosse o parâmetro determinante do tempo de duração do tratamento, os autores alertam que 25% dos pacientes que se tornam TRAb-negativo possivelmente recidivarão após suspensão do tratamento. Por outro lado, como também 25% dos pacientes TRAb-positivo (cerca de 10% da população total de portadores de DG tratada) ainda assim permanecerão em remissão após a suspensão do tratamento, este subgrupo provavelmente será tratado de modo mais agressivo desnecessariamente, caso a positividade do TRAb seja o parâmetro utilizado para indicar o tratamento ablativo a um eventual paciente. Concluem os autores que 25 % dos pacientes serão classificados erroneamente, dentro de cada um dos possíveis resultados do teste (positivo ou negativo), pelos métodos atualmente disponíveis para detecção do TRAb, que não oferecem preditibilidade suficiente.

1.4 OBJETIVOS

Os objetivos do presente estudo foram:

1. Avaliar criticamente a influência de certos parâmetros clínicos como idade, sexo, tempo de tratamento (TT), tempo de remissão (TO), tratamento clínico prévio, tratamento cirúrgico prévio, tratamento prévio com iodo radioativo e uso de DAT associada a L-T₄ em prever a evolução clínica da DG após o término do tratamento clínico de pelo menos 1 ano de duração, após a obtenção de eutireoidismo, com o uso de DAT associada ou não a L-T₄;
2. Avaliar criticamente a utilidade de certos exames complementares como a resposta do TSH, do T₃-total e do T₃-livre à Prova do TRH, Cintilografia de tireóide com medida da captação de ¹³¹I, Ecografia de tireóide com medida do volume tireoideano, TRab e Tireoglobulina sérica como parâmetros de previsão da recidiva ou remissão da DG após tratamento clínico;
3. Confirmar os achados recentes (NOTSU et al, 1991) que sugerem que a resposta do T₃-livre na Prova do TRH seria um parâmetro mais apurado que os anteriormente descritos para identificar os pacientes que entrarão em remissão após o término do tratamento clínico da DG.

2. PACIENTES E MÉTODOS

2 PACIENTES E MÉTODOS

2.1 DESCRIÇÃO DA AMOSTRA

O presente trabalho envolveu o estudo prospectivo de uma amostra composta por trinta e um pacientes, sendo 05 homens e 26 mulheres, com idades variando de 19 a 70 anos (média \pm DP= 38,9 \pm 14,8 anos). Esses pacientes foram selecionados para participar do estudo, de acordo com os seguintes critérios de inclusão:

a) Diagnóstico clínico de hipertireoidismo com bócio difuso com ou sem oftalmopatia de Graves;

b) confirmação complementar, bioquímica e cintilográfica, deste diagnóstico, demonstrando níveis de T₃-total e T₄-total elevados com TSH suprimido ($< 0,1$ mUI / mL) ;

c) submissão a tratamento com drogas antitireoideanas (PTU ou MMI) , por pelo menos 1 ano (média \pm DP= 24,4 \pm 7,4 meses) antes da suspensão da terapêutica. As doses de PTU variaram de 100 a 600 mg /dia, as doses de MMI variaram de 10-40 mg/dia, associados ou não a L-tiroxina cujas doses variaram de 25 a 100 mcg/dia;

d) encontrar-se clinicamente sem sinais e sintomas de tireotoxicose, e bioquimicamente eutireoideano, este definido como o paciente apresentando nível sérico de TSH dentro da faixa da normalidade (0,4 a 4,0 mUI/ ml), quando então foram incluídos nos protocolo e submetidos aos exames complementares. O tratamento foi suspenso em todos os pacientes após a realização da Prova do TRH;

e) autorizar por escrito, em impresso explicativo próprio para esse fim, sua participação no estudo, pelo termo de consentimento livre e esclarecido;

2.2 PROTOCOLO DE ADMISSÃO E SEGUIMENTO

2.2.1 Protocolo de admissão

Os dados relativos a cada paciente foram arquivados em fichas individuais de protocolo de seguimento. Antes da suspensão do tratamento, todos os pacientes foram submetidos aos seguintes exames complementares:

2.2.1.1 Prova do TRH

Amostras de soro foram obtidas no tempo de prova "0 minuto" (basal), e 200 µg de TRH (thyrotropin-releasing hormone) foram administradas *in bolus*, EV. Amostras de soro foram obtidas nos tempos 30 minutos, 60 minutos e 120 minutos após a injeção de TRH. O TSH foi dosado através de ensaio de terceira geração pelo método de quimioluminescência (kits comerciais da DPC- Diagnostic Products Corporation, Los Angeles- CA), nas amostras dos tempos 0 minuto (basal), 30 minutos e 60 minutos. A faixa de sensibilidade do método é de 0,002 a 75 µUI/ mL, e a faixa de eutireoidismo entre 0,4 e 4 µUI/ mL; os coeficientes de variação intraensaio e interensaio referidos pelo fabricante são entre 3,9-13,8% e 8-17,5%, respectivamente. Foi considerado como incremento do TSH (Δ TSH) a subtração do valor do TSH dosado aos 30 minutos daquele obtido no tempo basal da prova; valores maiores ou iguais a 2 e menores do que 30 são considerados normais ((DAHLBERG et al., 1985).

2.2.1.2 T₃-total e T₃-livre

Foram obtidas amostras de soro dos tempos “0 minuto” (B’) e 120 minutos após injeção endovenosa de TRH. As dosagens de T₃-livre foram realizadas, por radioimunoensaio (kits comerciais DPC- Diagnostic Products Corporation, Los Angeles- CA). A faixa de eutireoidismo é definida entre 1,4- 4,4 pg/ mL e de hipertireoidismo como acima de 5,2 pg/ mL; o coeficiente de variação interensaio entre 2,8-4,8% e o coeficiente de variação intraensaio entre 4,5-10%. O T₃- total foi dosado por quimioluminescência, utilizando-se kits comerciais DPC (kits comerciais DPC - Diagnostic Products Corporation, Los Angeles- CA). A faixa de eutireoidismo é definida entre 82- 179 ng/ dL e o coeficiente de variação intraensaio entre 6,8-11,6%. Foi considerado como incremento do T₃- total e do T₃-livre (ΔT_3 - total e T₃- livre) a subtração do valor do T₃- total e do T₃-livre dosado aos 120 minutos subtraído daquele obtido no tempo basal da prova. Não há valores de referência para o incremento do T₃- total e do T₃-livre considerados normais, atualmente.

As dosagens de TSH, T₃-total e T₃-livre foram realizadas pelo Laboratório Hormocentro, em Curitiba- PR.

2.2.1.3 TRAb (anticorpo anti-receptor do TSH)

Foram efetuadas medidas da atividade do TRAb pelo método de ensaio por radioreceptor. Valores normais são definidos como entre 0 - 10 U/L; valores positivos como acima de 10 U/L. Os ensaios do TRAb foram realizados pela Central de Radioimunoensaio de São Paulo (CRIESp), em São Paulo- SP, utilizando-se kits comerciais da B.R.A.M.H.S. AG, Hennigsdorf/Berlin, Germany.

2.2.1.4 Tireoglobulina sérica

A tireoglobulina foi dosada por radioimunensaio, tendo por fase sólida o ^{125}I e a detecção da radioatividade realizada pelo sistema automático de duplo canal, pelo Laboratório CRIESP, em São Paulo-SP, utilizando-se kits comerciais (B.R.A.M.H.S. AG, Hennigsdorf/Berlin, Germany). Valores normais são definidos como menores que 30 ng/ mL.

2.2.1.5 Cintilografia e captação (^{131}I) de tireoide

Foi realizada após administração VO de ^{131}I (100 μCi), medindo-se a captação de ^{131}I 2h./24h após a sua administração, utilizando-se Cintilador Retilíneo PHO DOT, com cristal de 03 polegadas. O cintilograma foi realizado 24h após a administração do radiofármaco, com colimador de 61 furos, a uma velocidade de 30 cm / minuto. Tais procedimentos foram realizados no Laboratório de Medicina Nuclear do HC/ UFPR, onde os valores de referência para a normalidade são 5-15% / 15-30%, para 2h / 24h, respectivamente.

2.2.1.6 Ecografia de tireóide (volume tireoideano)

Foi realizada no Serviço de Radiologia do Hospital de Clínicas da UFPR utilizando-se aparelho ultra-sonográfico marca Sonoline, da Siemens, com transdutor linear de alta-freqüência (7.5 MHz) , sempre pelo mesmo ultra-sonografista. Foram feitas medidas dos diâmetros ântero-posterior (D1), súpero-inferior (D2), e látero-lateral (D3) de cada lobo tireoideano, à partir dos quais calculou-se o volume tireoideano (expresso em mL), conforme previamente relatado (GHARIB et al.,1987; YAMAGUCHI et al., 1990). O volume tireoideano considerado normal é $18,6 \pm 4,5$ mL, faixa de 8 a 33 ml (HEGEDÜS et al,1983).

2.2.2 Protocolo de seguimento

Uma vez realizados todos os exames complementares, a droga anti-tireoideana (PTU ou MMI), associada ou não a L-tiroxina, foi suspensa. Trimestralmente foi realizada avaliação clínica completa e dosagens séricas de T_4 -total e TSH. O diagnóstico de recidiva foi definido no paciente com manifestações clínicas de tireotoxicose no qual a concentração plasmática do T_4 -total estava aumentada ($> 12,5 \mu\text{g/dl}$) e a concentração plasmática de TSH suprimida ($< 0,1 \text{ mUI/ mL}$), sendo o paciente tratado de forma adequada. O tempo de seguimento variou de 03-36 meses (média \pm DP= $18,2 \pm 9,1$ meses), e o tempo de seguimento mínimo para considerar-se um paciente em remissão foi de 6 meses. No fechamento do seguimento para análise dos dados, os pacientes foram agrupados em dois grupos: **Grupo I** (Recidiva) e **Grupo II** (Remissão), de acordo com sua evolução clínica.

2.3 TRATAMENTO ESTATÍSTICO DOS DADOS:

Foi feita uma comparação entre os grupos **GI** (Recidiva) e **GII** (Remissão) em relação a todas as covariáveis com o objetivo de verificar a existência de diferenças estatisticamente significativas nos valores dos dois grupos. Aplicou-se o teste paramétrico “t” de Student quando a premissa de Normalidade se verificou e quando isto não acontecia usou-se o teste não-paramétrico de Wilcoxon-Mann-Whitney. Na aplicação do teste “t” verificou-se a Normalidade das amostras por meio do Teste de Filliben e a igualdade de variâncias foi verificada pelo Teste F, aplicando-se, consonantemente, a versão adequada do Teste “t” (clássica, quando as variâncias eram iguais; ou de Aspin-Welch quando as variâncias eram diferentes). Nas situações em que isso foi indicado, utilizou-se o Teste Exato de Fisher.

3. RESULTADOS

3 RESULTADOS

Os dados do Grupo I (Recidiva) e do Grupo II (Remissão) estão resumidos nas tabelas seguintes, segundo os vários parâmetros analisados. Nas tabelas 1 e 2 encontram-se os aspectos clínicos e de tratamento dos Grupos I e II, respectivamente. Nas tabelas 3 e 4 encontram-se o resumo dos exames complementares do Grupo I e Grupo II, respectivamente. Na tabela 5 são demonstrados os valores médios dos dados clínicos e exames complementares da amostra como um todo e dos Grupos I e II separadamente, comparados entre si, com as diferenças estatisticamente significativas. A tabela 6 mostra a evolução do número de pacientes recidivados, em termos absolutos e relativos, de acordo com o tempo de observação após a suspensão do tratamento. A tabela 7 resume os dados referentes à influência do tratamento anterior sobre o resultado final do tratamento focalizado no presente estudo. Na tabela 8 está o resultado da análise da influência da terapêutica combinada (DAT + L-tiroxina) sobre o resultado final do tratamento da DG na série aqui estudada.

3.1 ASPECTOS CLÍNICOS E DE TRATAMENTO REFERENTES AO GRUPO I - RECIDIVA

Dos 31 pacientes envolvidos no estudo, 10 indivíduos (32,2%) recidivaram da doença, sendo um homem e nove mulheres, com idades variando entre 19-70 anos (média \pm DP= 38,0 \pm 6,5 anos), como mostra a tabela 1. Quatro pacientes do GI já haviam sido previamente tratados por hipertireoidismo devido a DG, mas recidivaram, sendo que 3 deles haviam recebido somente tratamento clínico anterior e um deles fora tratado cirurgicamente (tireoidectomia subtotal). Receberam terapêutica combinada (DAT + L-tiroxina) 6/10 pacientes do GI.

TABELA 1 - ASPECTOS CLÍNICOS E DE TRATAMENTO DO GRUPO I -
 RECIDIVA

	SEXO	IDADE	TRATAMENTO PRÉVIO			DAT+LT ₄
			DAT	CIRURGIA	DTx ¹³¹ I	
1	F	19	-	-	-	+
2	F	49	-	-	-	+
3	F	57	-	-	-	-
4	F	24	-	-	-	+
5	F	20	-	-	-	+
6	M	70	+	-	-	-
7	F	23	+	+	-	-
8	F	68	+	-	-	+
9	F	25	+	-	-	-
10	F	25	-	-	-	+

3.2. ASPECTOS CLÍNICOS E DE TRATAMENTO REFERENTES AO GRUPO II -

REMISSÃO

Dos 31 pacientes relacionados no presente estudo, 21 deles (67%) permaneceram em remissão durante o período de seguimento, constituindo o Grupo II, sendo 17 mulheres e 4 homens, com idade variadno de 19 a 60 anos ($39,4 \pm 11,7$ anos) como mostra a tabela 2. Oito pacientes do GII haviam recebido tratamento prévio, sendo que 4 deles recidivaram após um curso de tratamento clínico e 4 recidivaram após tratamento ablativo (2 pacientes submetidos a tireoidectomia subtotal e 2 pacientes a tratamento com radiodo. Os dois pacientes que se submeteram a tireoidectomia subtotal o fizeram 3 anos e 2 anos e 10 meses antes de serem incluídos no estudo. Os dois pacientes que receberam

tratamento com ^{131}I receberam dose de 12 mCi, um deles 1 ano e o outro 2 anos e seis meses antes de serem incluídos no protocolo. Apenas 1/21 pacientes do GII não recebeu terapêutica combinada (DAT + L-tiroxina).

TABELA 2 - ASPECTOS CLÍNICOS E DE TRATAMENTO DOS PACIENTES DO
GRUPO II – REMISSÃO

SEXO	IDADE	TRATAMENTO PRÉVIO				
		DAT	CIRURGIA	DTx ¹³¹ I	DAT + LT ₄	
11	F	51	+	-	+	+
12	F	45	-	-	-	+
13	F	25	+	+	-	+
14	M	48	-	-	-	-
15	F	44	+	-	-	+
16	M	47	-	-	-	+
17	F	60	-	-	-	+
18	F	22	-	-	-	+
19	F	19	-	-	-	+
20	F	37	-	-	-	+
21	F	44	+	-	-	+
22	F	33	+	-	+	+
23	F	48	-	-	-	+
24	F	51	+	-	-	+
25	F	35	-	-	-	+
26	M	23	+	+	-	+
27	F	56	-	-	-	+
28	F	37	-	-	-	+
29	M	27	-	-	-	+
30	F	33	+	-	-	+
31	F	42	-	-	-	+

3.3. RESULTADOS DOS EXAMES COMPLEMENTARES REFERENTES AO

GRUPO I - RECIDIVA:

A tabela 3 resume os resultados relativos aos exames complementares dos pacientes do GI-Recidiva (média \pm DP). O tempo médio de tratamento (TT) dos pacientes do GI foi $29,2 \pm 9,3$ meses e o período de seguimento em observação (TO) após a suspensão do tratamento, $14,8 \pm 11,1$ meses. O valor sérico médio do TSH basal e seu incremento após TRH foram, respectivamente, $2,3 \pm 0,9$ μ UI/mL e $14,4 \pm 6,7$ μ UI/mL. Os valores médios do T₃-total sérico e seu incremento pós-TRH foram $130,3, \pm 20,2$ ng/dL e $6,2 \pm 35,4$ ng/dL, respectivamente. Os valores séricos médios de T₃-livre basal e seu incremento após estímulo pelo TRH foram, respectivamente, $3,2 \pm 1,0$ pg/ mL e $1,3 \pm 1,2$ pg/ mL. Os níveis médios de captação de ¹³¹I de 2h/24h (%) foram $11,9 \pm 8,1\%$ / $25,3 \pm 14,6\%$. Os valores médios de TRAb, tireoglobulina sérica e do volume tireoideano foram $13,8 \pm 14,6$ U/L; $48,5 \pm 56,9$ ng/mL e $9,9 \pm 6,7$ mL, respectivamente. Dos valores relatados, encontram-se aumentados os valores médios de TRAb (acima de 10U/L) e de TG (acima de 30ng/mL).

TABELA 3 - RESULTADOS DOS EXAMES COMPLEMENTARES DOS
PACIENTES DO GRUPO I – RECIDIVA

	TT	TO	TSH		T ₃ -total		T ₃ -livre		TRAb	CA2	CA24	TG	VT
			(meses)	(meses)	(μ UI/mL)	(ng/dL)	(pg/ mL)	(U/L)					
			B'	Δ	B'	Δ	B'	Δ					
01	26	30	1.5	10.7	141	3.5	3.5	1.0	4,55	9,5	35,2	6,7	8,74
02	32	08	0.84	6.6	126	12.0	3.1	0,8	5,10	4,6	4,7	20,4	18
03	44	27	3,62	21,6	113,5	-10,5	3,0	0,8	16,4	30,3	51,0	27,8	13,2
04	24	17	2,14	16,9	150,5	27,5	5,1	0,0	6,1	7,6	25,8	47,5	3,14
05	45	05	2,84	25,9	127,5	-7,5	3,2	0,2	16,3	17,0	30,0	49,6	14,6
06	15	04	2,38	8,1	124,5	0,0	2,8	1,8	0,4	8,0	27,0	20,7	1,2
07	28	03	3,48	11,7	84,6	6,6	2,3	1,5	46,0	10,4	19,3	39,2	5,14
08	24	05	2,63	13,0	148,5	-72,1	1,3	4,4	30,75	5,0	10,0	205	21,4
09	24	20	1,42	8,5	147	57,5	4,3	1,2	0,15	7,1	10,4	23,5	7,86
10	30	29	2,17	22,5	140	45,5	3,7	1,2	12,35	19,5	40,1	44,5	5,3
Média	29,2	14,8	2,3	14,5	130,3	6,2	3,23	1,3	13,8	11,9	25,3	48,5	9,9
DP	9,3	11,1	0,9	6,7	20,2	35,4	1,0	1,2	14,6	8,1	14,6	56,9	6,68

3.4. RESULTADOS DOS EXAMES COMPLEMENTARES REFERENTES AOS

GRUPO II - REMISSÃO:

A tabela 4 resume os resultados referentes aos pacientes do GII. O tempo médio de tratamento dos pacientes do GII foi $21,9 \pm 5,1$ meses e o período médio de seguimento em observação, após a suspensão do tratamento, $19,9 \pm 7,9$ meses. O valor sérico médio do TSH basal e seu incremento após TRH foram, respectivamente, $1,7 \pm 0,9 \mu\text{UI/mL}$ e $11,0 \pm 7,4 \mu\text{UI/mL}$. Os valores médios do T₃-total sérico e seu incremento pós-TRH foram $113,1 \pm 35,7 \text{ ng/dL}$ e $13,7 \pm 26,5$

ng/dL, respectivamente. Os valores séricos médios de T₃-livre basal e seu incremento após estímulo pelo TRH foram, respectivamente, $2,9 \pm 0,7$ pg/ mL e $0,9 \pm 0,9$ pg/ mL. Os níveis médios de captação de ¹³¹I de 2 hs./24hs. (%) foram $9,2 \pm 6,2\%$ / $20,8 \pm 14,0\%$. Os valores médios de TRAb, tireoglobulina sérica e do volume tireoideano foram, respectivamente, $6,8 \pm 4,9$ U/L; $20,1 \pm 16,3$ ng/mL e $8,8 \pm 8,6$ mL. Todos os valores médios acima relatados encontram-se dentro da normalidade.

TABELA 4 - RESULTADOS DOS EXAMES COMPLEMENTARES DOS PACIENTES DO
GRUPO II – REMISSÃO

	TT	TO	TSH		T ₃ -total		T ₃ -livre		TRAb	Ca2h	Ca24h	TG	VT
	(meses)	(meses)	(μ UI/mL)	(ng/dL)	(ng/dL)	(pg/ mL)	(U/L)	(%)	(%)	(ng/mL)	(mL)		
			B'	Δ	B'	Δ	B'	Δ					
11	12	25	0,98	7,3	133,5	7,5	2,5	-0,3	5,60	9,0	24,5	3,65	1,92
12	21	18	2,46	22,2	84,0	0,8	1,9	0,6	0,40	12,5	36,5	28,5	9,16
13	18	13	1,20	3,5	114	-36,9	2,0	0,1	2,75	3,80	7,80	13,5	2,97
14	26	25	1,02	5,1	90,2	60,2	4,3	0,3	7,90	30,0	54,0	13,4	39,8
15	24	22	0,86	8,7	97,05	-0,75	2,0	1,2	7,60	5,0	19,0	16,6	1,92
16	17	19	1,61	7,0	160,5	-28,0	3,3	0,4	5,0	9,40	26,0	12,0	NR
17	20	06	1,42	4,9	118,5	-10,0	2,6	0,5	10,55	5,0	2,0	15,0	1,44
18	28	25	1,10	7,7	91,5	37,0	3,2	2,4	5,25	7,20	19,0	8,80	3,24
19	29	06	0,88	7,6	82,0	26,0	4,1	2,4	7,15	1,20	3,80	10,80	5,53
20	24	26	2,54	19,7	215	28,0	4,0	2,0	2,90	10,20	19,20	8,20	7,92
21	13	19	1,31	10,0	168	-16,5	2,2	1,8	2,55	7,50	17,80	21,30	6,74
22	20	06	0,93	8,6	80,6	33,4	2,7	2,1	15,75	4,60	7,70	11,70	1,45
23	25	36	1,61	18,2	144,5	-27,0	2,7	2,7	8,45	10,1	22,3	17,0	NR
24	26	33	1,63	5,8	86,4	33,1	2,8	0,8	5,05	4,40	14,2	18,0	7,26
25	20	17	2,10	23,4	77,6	2,15	2,8	0,7	4,75	10,0	21,0	39,3	12,8
26	22	19	0,24	2,9	88,8	41,7	2,5	0,4	14,2	8,10	13,6	9,9	5,13
27	27	26	3,00	9,0	118	11,5	3,0	0,1	3,0	5,6	5,0	19,7	3,85
28	15	22	4,20	27,8	77,7	38,8	2,0	0,4	1,05	7,0	8,0	55,0	12,2
29	26	18	1,10	2,3	106	22,5	3,1	0,3	19,85	13,0	41,0	14,30	20,7
30	18	18	2,42	12,3	131,5	40,0	3,6	0,6	5,95	9,80	41,80	14,70	10,2
31	29	19	2,68	19,9	110	24,0	2,8	-0,6	7,60	19,50	33,0	71,00	12,4
Média	21,9	19,9	1,68	11,0	113,1	13,7	2,86	0,9	6,8	9,2	20,8	20,1	8,8
DP	5,12	7,88	0,90	7,4	35,7	26,5	0,7	0,9	4,9	6,2	14,0	16,3	8,6

3.5. COMPARAÇÃO DOS DADOS CLÍNICOS E EXAMES COMPLEMENTARES

ENTRE OS GRUPO I - RECIDIVA VS. GRUPO II - REMISÃO:

Os valores médios (\pm DP) dos vários parâmetros estudados comparativamente entre os Grupos I e II, e respectivos valores-P de significância estatística, estão expostos na tabela 5. Observa-se que houve diferença estatisticamente significativa entre os Grupos I e II apenas com relação ao tempo de tratamento (TT) ($29,2 \pm 9,3$ meses vs. $21,9 \pm 5,12$ meses; $p= 0,04$) e ao nível sérico de tireoglobulina(TG) ($48,5 \pm 56,9$ ng/mL vs. $20,1 \pm 16,3$ ng/mL; $p= 0,01$), ambos significativamente maiores no GI-Recidiva.

Considerando-se como nível de corte o limite da normalidade para a tireoglobulina sérica (30ng/mL), obteve-se sensibilidade e especificidade do teste de 50% e 85,7%, respectivamente. Os níveis séricos médios da atividade do TRAb não evidenciaram diferença estatística significativa entre os dois grupos. Contudo, considerando-se como nível de corte para o TRAb o limite da normalidade(10 U/L), obteve-se sensibilidade e especificidade para o teste de 50% e 87%, respectivamente. O Valor Preditivo positivo e negativo da tireoglobulina sérica foram 62,5% e 78,2%, respectivamente; para o TRAb, esses valores foram 55,7% e 77%, respectivamente.

TABELA 5 -RESUMO DOS DADOS CLÍNICOS E EXAMES COMPLEMENTARES
DA AMOSTRA COMO UM TODO (GI+GII), DO GRUPO I-RECIDIVA
E DO GRUPO II – REMISSÃO

VARIÁVEL	GRUPO I + GRUPO II	GRUPO I	GRUPO II	P
	(n= 31) (média ± DP)	(n= 10) (média ± DP)	(n = 21) (média ± DP)	
IDADE (anos)	38,9 ± 14,8	38,0 ± 20,7	39,4 ± 11,7	0,6
TEMPO DE TRATAMENTO(meses)	DE 24,2 ± 7,4	29,2 ± 9,3	21,9 ± 5,12	0,04*
TEMPO DE SEGUIMENTO EM REMISSÃO (meses)	18,2 ± 9,2	14,8 ± 11,1	19,9 ± 7,9	0,15
TSH basal (μUI/ dL)	1,9 ± 0,9	2,3 ± 0,9	1,7 ± 0,9	0,09
Δ TSH (μUI/ dL)	12,2 ± 7,4	14,5 ± 6,7	11,0 ± 7,4	0,14
T ₃ -total basal (ng/ dL)	118,6 ± 32,7	130,3 ± 20,2	113,1 ± 35,7	0,06
Δ T ₃ -total (ng/ dL)	11,3 ± 29,3	6,2 ± 35,4	13,7 ± 26,5	0,52
T ₃ -livre basal (pg/ mL)	3,0 ± 0,8	3,2 ± 1,0	2,9 ± 0,7	0,1
Δ T ₃ -livre (pg/ mL)	1,02 ± 1,04	1,3 ± 1,2	0,9 ± 0,9	0,35
TRAb (U/L)	9,1 ± 9,5	13,8 ± 14,6	6,8 ± 4,9	0,35
Captação 2hs.(%)	10,1 ± 6,8	11,9 ± 8,1	9,2 ± 6,2	0,39
Captação 24hs.(%)	22,3 ± 14,1	25,3 ± 14,6	20,8 ± 14,0	0,41
Tireoglobulina (ng/mL)	29,3 ± 36,4	48,5 ± 56,9	20,1 ± 16,3	0,01*
Volume Tireoideano (mL)	9,14 ± 8,2	9,9 ± 6,7	8,8 ± 8,6	0,51

* P < 0.05 (Teste t Student)

3.6. RECIDIVA DA DOENÇA DE GRAVES DE ACORDO COM O TEMPO DE OBSERVAÇÃO CLÍNICA APÓS SUSPENSÃO DA TERAPÊUTICA:

De acordo com o tempo de observação após a suspensão do tratamento, nota-se que a maior parte dos pacientes que recidivaram o fizeram nos primeiros 24 meses após cessado o tratamento (70%), conforma ilustra a tabela 6.

TABELA 6 – NÚMERO DE PACIENTES RECIDIVADOS DE ACORDO COM O TEMPO DE OBSERVAÇÃO APÓS SUSPENSÃO DO TRATAMENTO

Tempo de observação	Número de recidivas	Índice de recidivas
0-12 meses	5	50%
12-24 meses	2	20%
mais que 24 meses	3	30%

3.7. ANÁLISE DA INFLUÊNCIA DO TRATAMENTO PRÉVIO SOBRE AS

TAXAS DE RECIDIVA

A tabela 7 ilustra a influência do tratamento prévio (clínico, cirúrgico e actínico com ^{131}I) sobre as taxas de recidiva. Dos 10 pacientes recidivados (GI), quatro haviam recebido tratamento anterior, contra 8/21 pacientes do GII, e isso não teve influência sobre o resultado final do tratamento ($p= 0,61$ - Teste Exato de Fisher).

TABELA 7 – CORRELAÇÃO ENTRE O TRATAMENTO PRÉVIO (CLÍNICO, CIRÚRGICO E ACTÍNICO COM ^{131}I) E O RESULTADO FINAL DA DG TRATADA CLINICAMENTE

TRATAMENTO ANTERIOR	Grupo I-RECIDIVA	Grupo II-REMISSÃO
SIM	4	8
NÃO	6	13
TOTAL	10	21
P= 0,61		

3.8. ANÁLISE DA INFLUÊNCIA DO TRATAMENTO COMBINADO SOBRE AS

TAXAS DE REMISSÃO DA DG TRATADA CLINICAMENTE :

A tabela 8 ilustra a influência que o tratamento combinado (DAT + L-tiroxina) teve sobre as taxas de remissão da DG após a suspensão do tratamento clínico. Dos 10 pacientes recidivados (GI), seis receberam terapêutica combinada, contra 20 / 21 pacientes do GII, e isso teve influência sobre o resultado final do tratamento ($p= 0,027$ - Teste Exato de Fisher).

TABELA 8 – CORRELAÇÃO ENTRE O USO DA TERAPÊUTICA COMBINADA
(DAT + L-TIROXINA) E O RESULTADO FINAL DO TRATAMENTO
CLÍNICO DA DG

TERAPÊUTICA	GrupoI-RECIDIVA	GrupoII-REMISSÃO
COMBINADA		
SIM	6	20
NÃO	4	1
TOTAL	10	21
P= 0,02*		

* P < 0,05 (Teste Exato de Fisher)

4. DISCUSSÃO

4 DISCUSSÃO

O tratamento com DAT é efetivo no controle do hipertireoidismo da DG, mas a sua eficácia a longo prazo quanto à cura doença varia de 30 a 67% em diferentes estudos (SCHLEUSENER et al., 1989; VITTI et al., 1997). A incidência de recidiva da DG após tratamento clínico varia de acordo com muitos fatores, independentes da história natural da doença, entre eles a seleção do paciente a ser tratado clinicamente, diferenças na duração da terapia, na dose de DAT empregada, no tempo de seguimento após a suspensão das drogas, além de fatores ambientais, como a ingestão de iodo (MCKENZIE & ZAKARIJA, 1995; SCHLEUSENER et al., 1989). Há três modalidades principais de tratamento da DG (clínico, cirúrgico e actínico com iodo radioativo) e a opção por uma delas é geralmente influenciada grandemente pela experiência individual do médico (MCKENZIE & ZAKARIJA, 1995). De maneira geral, o tratamento clínico é mais popular e disseminado no Japão e Europa e preterido nos Estados Unidos da América, onde prevalece o tratamento definitivo com ^{131}I (GLINOER et al., 1987; WARTOFSKY et al., 1991). GLINOER et al., (1987), em um levantamento europeu, referem que 79% dos pacientes com DG receberam tratamento clínico com DAT, sendo que 49% e 64% deles recidivaram 06 meses e 2 anos, respectivamente, após a suspensão do tratamento cuja duração foi, na maioria dos casos, de 2 anos. Num outro estudo europeu, SCHLEUSENER et al., (1989) estabeleceram que 50% dos pacientes tratados clinicamente recidivaram em curto espaço de tempo após o término do mesmo e 78% até dois anos após. Contudo, segundo esses autores, apenas 14% dos pacientes receberam tratamento mais radical no primeiro ano de terapêutica: ou seja, quatro quintos deles o receberam com um ou mais anos de atraso. Tais fatos têm levado alguns autores a questionar se o manejo terapêutico conservador nipo-europeu não seria inferior ao tratamento precoce com radioiodo preferido na América do Norte. (BURGER, 1989)

Vários métodos já foram propostos com a finalidade de separar os pacientes curados daqueles que recidivariam caso suspendessem o tratamento clínico. O

método ideal seria aquele que, com o menor tempo possível de tratamento, possibilitasse prever a recidiva precoce ou a remissão prolongada da doença, com elevadas sensibilidade (percentual de portadores da doença ativa com teste positivo) e especificidade (percentual de pacientes curados da doença com teste negativo).Visando contribuir para o estudo dessa problemática, o presente estudo avaliou prospectivamente 31 pacientes com DG após a suspensão do tratamento clínico com DAT (tapazol ou propiltiouracil) , geralmente associada a L-tiroxina (26 de 31 pacientes). Os critérios de inclusão no protocolo exigiram que o paciente estivesse há pelo menos 12 meses em tratamento clínico (faixa de 12-45 meses; média \pm DP = 24,2 \pm 7,4 meses) e se encontrasse clínica e laboratorialmente eutireoideano (definido como um TSH entre 0,4 e 4,0 mUI/mL). O seguimento foi de no mínimo 6 meses a até 36 meses (média \pm DP = 18,2 \pm 9,1 meses). Durante este período, os pacientes que recidivaram e que entraram em remissão da doença foram classificados, respectivamente, nos Grupo I-Recidiva (GI) e Grupo II-Remissão (GII).

Dos 31 pacientes estudados, 21 permaneceram em remissão durante o seguimento (67%), resultado consoante com a literatura (SCHLEUSENER et al., 1989; VITTI et al., 1997). A maioria dos pacientes envolvidos no estudo recebeu uma combinação terapêutica de DAT e L-tiroxina (84%), supostamente relacionada a maiores taxas de remissão (HASHIZUME et al.,1991). Embora não tenha sido objetivo do presente estudo avaliar a repercussão da terapêutica combinada sobre o resultado final do tratamento clínico, as taxas de remissão observadas nos pacientes submetidos ao tratamento combinado (DAT + L-T₄) foram estatisticamente superiores às observadas entre os pacientes tratados apenas com DAT (P= 0,02; Teste Exato de Fisher). Esses resultados, com exceção aos de HASHIZUME et al. (1991), são contrários aos referidos na literatura (TAMAI et al,1995;McIVER et al.,1996). Acreditamos que o número de pacientes aqui estudados é muito pequeno para se tirar conclusões definitivas. Por outro lado, estamos convencidos de que a terapia combinada pode aumentar a aderência do

paciente ao tratamento, uma vez que ela pode tornar menos freqüentes os exames de laboratório e as visitas ao médico.

Alguns relatos na literatura sugerem que esquemas terapêuticos utilizando antitireoideanos em doses mais elevadas que as habituais, associadas a hormônio tireoideano a fim de evitar-se o hipotireoidismo iatrogênico, proporcionam maiores taxas de remissão clínica da DG (ROMALDINI et al., 1983), mas outros autores divergem dessas conclusões (WEETMAN et al., 1984; LUCAS et al., 1997). As DAT são concentradas na tireóide e parecem ter um efeito imunossupressor sobre a produção de imunoglobulinas anti-receptor do TSH (TRAb) (MCGREGOR et al., 1980a; WEETMAN et al., 1983; PEAKMAN et al.,1989; TÖTTERMAN et al., 1987). Adicionalmente, HASHIZUME et al. (1991) relatam que o uso de L-tiroxina associada à doses elevadas de DAT aumentaria significativamente as taxas de remissão da DG por diminuir a expressão de antígenos tireoideanos e, conseqüentemente, reduzir a produção de TRAb, mas há estudos contestando esses resultados (TAMAI et al.,1995; RITTMASER,et al.,1995;McIVER et al., 1996; LUCAS et al., 1997).

Metade dos pacientes que recidivaram o fizeram nos primeiros 8 meses e 70% das recidivas ocorreram em até 24 meses após retirada a medicação, confirmando vários dados da literatura que afirmam ser a recidiva mais freqüente nos primeiros meses após o término do tratamento (HEDLEY et al.,1989; WEETMAN et al., 1984; SCHLEUSENER et al., 1989; WILSON et al., 1989; VITTI et al. 1997), e que até 90% dos pacientes que recidivarão o farão nos 2 anos seguintes à suspensão do tratamento (MCKENZIE & ZAKARIJA, 1995). Outros autores, ainda, afirmam que os pacientes que não recidivarem em até 5 anos após encerrada a terapêutica, têm chances desprezíveis de sofrê-la desde então (SUGRUE et al., 1980; HEDLEY et al., 1989).

As médias para idade não apresentaram diferença estatisticamente significativa entre GI e GII, como apontam alguns autores (GLINOER et al., 1987; HEDLEY et al., 1989). Outros autores (NICOLAU, 1992; WINSA et al., 1990) defendem a tese

de que grupos etários mais jovens (crianças e adolescentes) seriam mais propensos a doença mais grave e pior prognóstico, com até 73% de taxa de recidiva. Em idades maiores do que 40 anos, estudos envolvendo populações supostamente submetidas a dieta hipoiodada e, portanto, mais prevalentes em nódulos tireoideanos autônomos (SCHLEUSENER et al., 1989), mostraram menores chances de remissão. Contudo, outros autores demonstraram que a partir da quinta década a chance de remissão é maior desde que, ao início do tratamento, esteja associada a bócio pequeno e baixos níveis de TRAb (VITTI et al., 1997).

Embora alguns estudos (CHO et al., 1992; VITTI et al., 1997) tenham evidenciado maior propensão de recidiva em populações masculinas, tal fato, de modo geral, não é referendado pela literatura (HEDLEY et al., 1989; TALBOT et al., 1989).

O tamanho do bócio tem sido relacionado como um dos mais importantes fatores prognósticos da DG (LAURBERG et al., 1986; WINSA et al., 1990; VITTI et al., 1997). Trabalhos envolvendo pacientes com DG e bócios relativamente volumosos sugerem que o tamanho do bócio parece estar diretamente relacionado ao grau de estimulação da tireóide por níveis persistentemente elevados de imunoglobulinas séricas (HEGEDÜS et al., 1984; WENZEL & LENTE, 1983). Estudos analisando a influência do tamanho do bócio, anteriormente ao início da terapêutica antitireoideana, mensurado clinicamente pela palpação (LAURBERG et al., 1986) ou ecograficamente (VITTI et al., 1997), claramente revelam que glândulas maiores são mais propensas à recidiva após o término do tratamento. Bócios de grande tamanho e que não diminuem com o tratamento clínico da DG, do mesmo modo, relacionam-se significativamente com a recidiva da doença ou resistência ao tratamento (TALBOT et al., 1989), mas outros pesquisadores não confirmam esses achados (GLINOER et al., 1987; LUCAS et al., 1997). Por outro lado, diminuição do bócio durante o tratamento é um indicador clínico favorável de remissão prolongada após suspensão do tratamento (LARSEN & INGBAR, 1992). No presente estudo todos os pacientes foram

avaliados ecograficamente pelo mesmo ultra-sonografista, através da medida do volume tireoideano, ao final do tratamento. Nossos dados revelam que o volume médio final da tireóide (mL) após o tratamento não foi estatisticamente diferente entre os pacientes que recidivaram e os que remiram da doença, embora a média dos volumes tenha sido ligeiramente maior no grupo que recidivou ($9,9 \pm 6,7$ mL vs. $8,8 \pm 8,6$ mL, $P=0,51$), resultados esses que são concordantes com GLINOER et al. (1987) e LUCAS et al. (1997).

As médias dos volumes em ambos os grupos encontravam-se nos limites da normalidade ao final do tratamento (GI = $9,9 \pm 6,7$ mL; GII = $8,8 \pm 8,6$ mL). Em um estudo envolvendo indivíduos normais HEGEDÜS et al. (1983) obteve o volume tireoideano normal de $18,6 \pm 4,5$ mL (faixa de 8-33mL). Em um grupo amostral composto por indivíduos normais, etnicamente diferente, YAMAGUCHI et al. (1990) determinou o volume normal como $7,8 \pm 2,3$ mL. Porém, este suposto fator de bom prognóstico não se refletiu sobre nossas taxas de remissão, que foram similares às de outros estudos (SCHELEUSENER et al., 1989; VITTI et al., 1997).

É interessante o comentário de LAURBERG et al. (1986) a respeito dos dados discrepantes encontrados na literatura quanto à influência do volume da tireóide sobre o resultado final do tratamento clínico da DG. Esses autores alertam que a seleção de pacientes pode ser uma fonte importante de vícios de amostragem. Os pacientes com bólios volumosos e/ou doença mais severa tendem a ser encaminhados ou aos centros de referência em tireoidologia ou ao cirurgião. Os casos mais amenos de DG tendem, por outro lado, a ser manejados por clínicos mais próximos ao paciente, desta forma selecionando os casos mais graves para os centros de referência, que teriam suas taxas de remissão pioradas. Adicionalmente, pacientes com bólio volumosos e/ou doença severa muitas vezes são direcionados precocemente para o tratamento definitivo (DAHLBERG et al., 1985; VITTI et al., 1997). É inegável que essa problemática está presente também em nosso meio.

A recorrência da DG após um período de tratamento com a duração habitual torna baixa a chance de remissão prolongada um segundo tratamento (MCKENZIE & ZAKARIJA,1995). Doze dos 31 pacientes envolvidos no presente estudo (38,7%) recebiam novo período de tratamento clínico quando nele foram incluídos e, desses, 8 permaneceram em remissão durante o período de seguimento clínico, o que leva a crer que em algumas situações pode-se tentar novamente o tratamento clínico em pacientes portadores de DG recidivada, principalmente quando se associam DAT+L-T₄. Dos pacientes incluídos no estudo, 7 submeteram-se anteriormente a tratamento clínico e 5 a tratamento ablativo - três deles a cirurgia (sendo que um deles recidivou três meses após a suspensão do tratamento) e dois deles a actinoterapia com ¹³¹I (sendo que nenhum deles recidivou após 15,5 meses de tempo médio de seguimento). Esses dados sugerem que pacientes com DG já submetidos a tratamento ablativo, mas que apresentam recidiva, podem eventualmente entrar em remissão após um novo curso de tratamento clínico. Pode-se especular que nesta situação a massa de tecido tireoideano é menor, o que poderia influenciar positivamente o tratamento clínico subsequente. Confirmando este raciocínio, submissão a tratamento anterior não mostrou influenciar negativamente o resultado final do novo curso de tratamento (P= 0,61 - Teste Exato de Fisher).

A duração do tratamento clínico é citada como um fator prognóstico sobre o resultado final do tratamento clínico da DG ; um a dois anos de tratamento são possivelmente requeridos para se ter chances razoáveis de remissão prolongada da doença (MCKENZIE & ZAKARIJA, 1995), mas alguns autores afirmam que tratamentos mais curtos (maiores ou iguais a 6 meses) são provavelmente suficientes para obter-se as mesmas taxas de remissão prolongada (ALEXANDER et al., 1970; GREER et al., 1977). Outros sugerem que o resultado do tratamento não melhora quando se estende além de 24 meses até a duração de 36 meses (EDAN et al., 1989). De toda sorte, nenhum dado da literatura indica que o prolongamento do tratamento piore o prognóstico do tratamento.

Contudo, no estudo em questão, o tempo de tratamento foi significativamente maior no Grupo I (Recidiva) do que no Grupo II (Remissão) ($29,2 \pm 9,3$ vs. $21,9 \pm 5,2$; $P=0,04$). Uma possível explicação para esse achado, diferente dos dados da literatura, pode ser encontrada no critério de inclusão dos pacientes no protocolo: encontrar-se clínica e laboratorialmente eutireoideanos (eutireoidismo aqui definido como um TSH entre $0,4-4,0$ mUI/ml) após pelo menos 12 meses de tratamento clínico com DAT associadas ou não à L-tiroxina. Assim, todos os pacientes portadores de DG então acompanhados nos ambulatórios especializados do HC-UFPR, em tratamento medicamentoso há pelo menos 12 meses, eram avaliados clínica e laboratorialmente a cada 3 meses. Sua inclusão no protocolo de pesquisa foi protelada até que cumprissem aquela exigência. Considerando-se que os pacientes com quadro clínico mais severo teoricamente tendem a atingir o eutireoidismo com maior dificuldade (LARSEN & INGBAR, 1992; NICOLAU, 1992), parece óbvio que, ao condicionar-se a inclusão no protocolo ao eutireoidismo, necessariamente alongou-se o tempo de tratamento (TT) dos pacientes com forma clínica mais grave da doença (e com maior propensão à recidiva da mesma), conseqüentemente encurtando-se o tempo de tratamento dos pacientes com apresentação mais amena da doença. Realmente, conforme demonstra DAHLBERG et al. (1985), quando a retirada progressiva da terapêutica (5 mg de Metimazol trimestralmente) foi condicionada à obtenção de uma Prova do TRH normal (incremento do TSH entre 2 e 30 mUI/L) a cada 3 meses, o tempo de tratamento foi significativamente maior no grupo de pacientes com forma clínica mais grave da DG , ou seja, aqueles em que a resposta do TSH permaneceu bloqueada por mais tempo ($27 \pm 0,5$ vs. $13,3 \pm 0,8$ meses; $p=0,0001$); esses pacientes recidivaram com maior freqüência (20/28 ou 71% vs. 12/46 ou 26%; $p=0,003$). Dessa forma, o tempo de tratamento medicamentoso necessário para a obtenção do eutireoidismo parece relacionar-se inversamente com a chance de remissão prolongada após o término do mesmo.

Muitos fatores humorais têm sido usados para predizer a recidiva da DG ao final do tratamento clínico. Está bem estabelecido que o TSH não responde ao

estímulo com TRH antes do tratamento e que essa resposta pode ser normalizada após o tratamento clínico com DAT (NOTSU et al.,1991). Pacientes portadores de DG que, após tratamento clínico com DAT, apresentam TSH bloqueado na Prova do TRH têm maior chance de recidiva da doença após suspensão do mesmo (DAHLBERG et al.,1985; SCHLEUSENER et al., 1989). Contudo, a sensibilidade e especificidade da resposta do TSH à Prova do TRH permanecem insatisfatórias (NOTSU et al.,1991). O TSH basal, medido por método ultra-sensível (imunorradiométrico-IRMA), pode distinguir eutireoidismo de hipertireoidismo (KLEE & HAY, 1987; SPENCER et al., 1987) e substituiria a Prova do TRH, além de ser mais prático (TOFT, 1988; NICOLOFF & SPENCER, 1990). Desta forma, o TSH basal pode apresentar valor preditivo quanto à evolução clínica da DG após tratamento clínico (SETH et al., 1985; TALBOT et al., 1989; LUCAS et al., 1997): pacientes que mantêm níveis séricos suprimidos de TSH ($< 0,1$ mUI / mL) no final do tratamento teriam maior probabilidade de recidivar, embora certos autores aleguem que a normalização do TSH refletiria apenas a obtenção do eutireoidismo com o tratamento, não oferecendo valor prognóstico sobre o resultado do mesmo (YAMADA et al.,1992; TALBOT et al., 1989). CHO et al. (1992), ainda, relatam que a obtenção concomitante de níveis séricos normais de TSH basal e TRAb pode ser eficaz em determinar o “tempo ótimo” de tratamento (média de 10 meses), embora sem melhorar as taxas de remissão da DG quando o período de tratamento é fixo em 24 meses.

Na série de pacientes aqui estudada, todos estavam clinicamente eutireoideanos e apresentavam níveis séricos basais normais de TSH-IRMA (0,4-4 mUI /mL), com uma exceção (paciente nº 28 do GII – Remissão com valor de TSH= 4,2 mUI/mL). Com a exceção citada, estes correlacionaram-se em sua integralidade com a resposta do TSH à Prova do TRH, já que ela se mostrou normal em todos os pacientes, de acordo com critérios já descritos (DAHLBERG et al., 1985). Esses resultados são concordantes com a tese de que o nível sérico basal de TSH ultra-sensível pode substituir a Prova do TRH como método de demonstração do eutireoidismo (TOFT, 1988; NICOLOFF & SPENCER, 1990).

Contudo, nem um nem outro pôde diferenciar os pacientes que remiram daqueles que recidivaram da doença, concordante, portanto, com outros autores (YAMADA et al., 1982; TALBOT et al., 1989).

A baixa captação tireoideana basal de ^{131}I (sem o uso de hormônio tireoideano) também parece apresentar valor preditivo quanto ao resultado final da DG tratada clinicamente (HALES et al., 1969). Outros autores relatam que a captação tireoideana de ^{131}I é um bom indicador da função tireoideana se analisada juntamente com o TSH basal (IKENOUE et al.,1991). Entretanto, no presente estudo, embora todos os pacientes estivessem clínica e laboratorialmente eutireoideos (TSH normal), os níveis médios da captação basal de ^{131}I , medidos 2h e 24h após a administração VO de 100 μCi do radiofármaco, não foi significativamente diferente entre os grupos I e II. Assim, a captação basal de radioiodo não pareceu oferecer valor prognóstico para remissão clínica em pacientes portadores de DG tratados clinicamente, mesmo com níveis normais de TSH..

A tireoglobulina (TG) parece ser outro fator sérico de utilidade na avaliação do resultado final do tratamento da DG, mesmo antes dele ser iniciado (ULLER & VAN HERLE,1978). Os seus níveis séricos estão abaixo de 30 ng/mL em indivíduos normais, mas encontram-se elevados em portadores de DG não tratada (WILSON et al., 1989), provavelmente refletindo a estimulação tireoideana pelo TRAb (IKENOUE et al., 1991; WERNER et al., 1991). Estudos sugerem haver correlação entre o tamanho da massa tireoideana e a concentração sérica de TG (YAMAGUCHI et al., 1990; WERNER et al., 1991). Vários autores referem que os níveis séricos de TG, contudo, são pobres indicadores prognóstico do resultado final da DG tratada clinicamente (WILSON et al., 1989 ; TALBOT et al, 1989; WERNER et al., 1991). Contrariando essa tese, por outro lado, IKENOUE et al. (1991) concluíram que os níveis séricos de TG ,quando associados a outros três índices de estimulação tireoideana (captação elevada de ^{131}I -5h, peso aumentado da glândula durante o tratamento e presença de TRAb) puderam prever a recidiva em 100% dos pacientes. Entretanto, 14% deles recidivaram

quando nenhum dos índices estimulatórios estavam presentes. No estudo aqui em análise, o nível sérico médio de TG (ng/ mL) foi significativamente mais elevado nos pacientes do Grupo I (recidivados), sugerindo ser ele um bom parâmetro laboratorial na previsão do resultado final da DG após tratamento clínico ($48,5 \pm 56,9$ vs. $20,1 \pm 16,3$; $P= 0,015$). Esses resultados são compatíveis com aqueles obtidos por KAWAMURA et al. (1983). Segundo esses autores, pacientes com níveis normais de TG após um curso de tratamento com DAT de 12 meses de duração, têm maior chance de obter remissão prolongada (maior do que 7 meses) após a suspensão do mesmo.

Com relação ao significado da dosagem de TG sérica como fator prognóstico do resultado do tratamento clínico da DG, as discrepâncias entre os diferentes estudos devem-se possivelmente a diferentes regimes de ingestão de iodo por suas populações, já que muitos relatos de seu bom valor prognóstico adviram de estudos realizados em países onde há alta ingestão do halógeno, com o contrário se dando nos estudos onde a ingestão de iodo era mais baixa (WERNER et al., 1991).

Outros parâmetros complementares podem ter importância no prognóstico final da DG tratada clinicamente, como a relação T_3/T_4 antes e durante o tratamento medicamentoso, a presença de anticorpos antimicrosomal (ATPO) e antitireoglobulina (ATG), a hipoecogenicidade tireoideana determinada pela ultrasonografia e o estudo do antígeno leucocitário humano (HLA) (TAKAMATSU et al., 1986; YAMADA et al., 1982; HAMADA et al., 1987; TAKAICHI et al., 1989; GUTEKUNST et al., 1989; VITTI et al., 1992; SCHLEUSENER et al., 1987; WINSA et al., 1990; WEETMAN et al., 1994).

Embora tenha-se estudado ecograficamente os pacientes no estudo agora em discussão, analisou-se unicamente o tamanho da glândula pela ecografia. Entretanto, cita-se na literatura que, na TH, o padrão ecográfico hipoecogênico estaria relacionado a infiltrado linfocitário difuso do parênquima tireoideano (VITTI et al., 1992). Segundo esses autores, na DG aquele padrão ecográfico,

caracterizado antes de iniciado o tratamento, teria significado diferente: reduzido conteúdo colóide, aumento da celularidade do parênquima, maior frequência de positividade para TRAb, e, conseqüentemente, maior chance de recidiva da DG após suspensão do tratamento clínico.

A dosagem do T₃-total, e provavelmente do T₃-livre, antes e após a administração EV de TRH, em indivíduos normais, demonstra um pico estimulado desses hormônios 120 minutos após a injeção (SHENKMAN et al., 1972). YAMADA et al. (1982) estudaram a resposta do T₃-total e T₄-total, nesses mesmos tempos, em pacientes portadores de DG tratados clinicamente, que apresentavam prova do TRH e teste de supressão normais, e em indivíduos normais. Esses autores notaram que a resposta do T₃-total e do T₄-total foram idênticas nos dois grupos, caracterizando recuperação completa da função tireoideana naqueles pacientes, o que foi confirmado com a suspensão da terapêutica, havendo manutenção do eutireoidismo em todos os pacientes por um período médio de 30 meses. NOTSU et al. (1991) similarmente referiram a utilidade da baixa resposta do T₃-livre, nos mesmos tempos de prova, em identificar pacientes mais propensos à recidiva da DG, de maneira mais confiável, inclusive, do que a a resposta do TSH na Prova do TRH e do nível sérico de TRAb. Nossos resultados, porém, não confirmam os resultados de NOTSU et al. (1991). Foram estudados o T₃-total e T₃-livre, nos tempos basal e 120 minutos após a injeção EV de TRH, e não foram observadas diferenças estatisticamente significativas no incremento desses parâmetros quando se analisou as médias dos Grupos I contra o Grupo II.

A produção de imunoglobulinas estimuladoras da tireóide é responsabilizada pelo hipertireoiedismo na DG e sua atividade sérica deveria correlacionar-se com seu curso clínico e com a supressibilidade da glândula (KUZUYA et al., 1979). Antes de iniciado o tratamento com DAT, a atividade de TRAb é positiva em 50-100% dos pacientes (TENG & YEUNG,1980). Com o início da terapêutica antitireoideana ocorre uma redução progressiva dos níveis de TRAb em direção a normalidade, que é atingida de 3-12 meses depois (FENZI et

al., 1979; MCGREGOR et al., 1980a; GARCÍA-MAYOR et al, 1992). Pacientes com níveis persistentemente altos de TRAb são propensos à recidiva após terminado o tratamento (TENG & YEUNG,1980); aqueles que os mantêm elevados e/ou custam a normalizá-los após iniciada a terapêutica seriam candidatos ao tratamento definitivo devido ao mau prognóstico (EDAM et al., 1989).

Vários estudos referem os níveis de TRAb, pré e pós-tratamento, como bons indicadores do resultado final do tratamento da DG (WILSON et al., 1989; WINSA et al., 1990; SCHLEUSENER et al., 1989; TENG & YEUNG, 1980; CHO et al., 1992; YOUNG et al., 1988; ALLANNIC et al., 1990; VITTI et al., 1997), mas os resultados não podem ser aplicados a um paciente em particular, devido à grande sobreposição de valores entre pacientes que recidivam e que remitem da DG (ALLANNIC et al., 1990). Adicionalmente, outros estudos não puderam confirmar o valor preditivo da atividade do TRAb pré-tratamento sobre o resultado final do tratamento (SCHLEUSENER et al.,1989; EDAM et al. ,1989; ALLANNIC et al., 1990). O TRAb ao final do tratamento também apresenta valor preditivo discutível: segundo GARCÍA-MAYOR et al.(1992), 30% e 50% dos pacientes cuja terapêutica foi suspensa com base na negatificação do TRAb, recidivaram da doença 12 e 24 meses, respectivamente, após a suspensão do tratamento. No presente estudo, embora os níveis médios de TRAb ao final do tratamento clínico da DG (U/ L) tenha sido praticamente duas vezes maior no Grupo I (Recidiva) quando comparados ao Grupo II (Remissão), esse parâmetro imunológico de atividade da DG não apresentou significância estatística ($13,8 \pm 14,6$ vs. $6,8 \pm 4,9$; $p=0,35$). O pequeno número da amostra estudada pode ser uma possível explicação para os resultados obtidos.

FELDT-RASMUSSEN et al. (1994) alertam que 25% dos pacientes TRAb-negativo recidivarão a doença após a suspensão da terapêutica, mesmo percentual de pacientes que, mesmo sendo TRAb-positivo, vão sofrer remissão prolongada dos sintomas da doença após retirada a medicação. Pacientes com bório pequeno e baixos níveis de TRAb antes de iniciado o tratamento teriam cerca de 45% de chance sofrer remissão prolongada: esses parâmetros seriam

cruciais na opção terapêutica de um paciente individualmente quando do diagnóstico (VITTI et al., 1997).

5. CONCLUSÕES

5 CONCLUSÕES

Concluimos que:

1. Em termos práticos, nenhum método atualmente disponível como marcador clínico ou laboratorial de cura da DG oferece sensibilidade e especificidade ideal;
2. O tempo de tratamento prévio até a obtenção do eutireoidismo parece relacionar-se inversamente com a chance de remissão prolongada, refletindo maior dificuldade na obtenção do eutireoidismo nos casos mais severos de DG;
3. Níveis elevados de tireoglobulina sérica, após tratamento com a duração habitual, estão relacionados à maior chance de recidiva da DG, o mesmo provavelmente podendo ser dito de níveis séricos elevados de TRAb;
4. O uso da terapêutica combinada (DAT + L-T₄) na DG parece aumentar a expectativa de remissão prolongada quando comparada com o tratamento apenas com DAT, embora essa afirmação necessite ser confirmada por novos estudos controlados;
5. Ao contrário dos achados citados na literatura, a resposta do T₃-livre na prova do TRH não parece ser útil em identificar os pacientes que entrarão em remissão da DG após o término do tratamento clínico.

6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABUID, J. & LARSEN, P.R. Triiodothyronine and thyroxine in hyperthyroidism; comparison of the acute changes during therapy with antithyroid agents. **J. Clin. Invest.**, New York, v. 54, p. 201-208, 1974.

ALEXANDER, W. D.; HARDEN, R. M.; KOUTRAS, D. A. et al. Influence of iodine intake after treatment with antithyroid drugs. **Lancet**, London, v. 2, p. 866-868, 1965.

MCLARTY, D. G.; HORTON, P.; PHARMAKIOTIS, A. D. Sequential assesment during drug treatment of thyrotoxicosis. **Clin. Endocrinol.**, Oxford, v. 2, p. 43-50, 1973.

MCLARTY, D. G.; ROBERTSON, J. et al. Prediction of the long-term results of antithyroid drug therapy for thyrotoxicosis. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, Bethesda, v. 30, p. 540-543, 1970.

ALLANNIC, H.; FAUCHET, R.; LORCY, Y. et al. HLA and Graves' disease: an association with HLA-DRw3. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, Bethesda, v. 51, p. 863-867, 1980.

ORGIAZZI, J.; FAUCHET, R. et al. Antithyroid drugs and Graves' disease: a prospective randomized evaluation of the efficacy of treatment duration. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, Bethesda, v. 70, p. 675-679, 1990.

ORGIAZZI, J.; LORCY, Y. et al. Relapse rate in patients with Graves' disease treated with anti-thyroid drug: a prospective randomized study of treatment duration. **Ann. Endocrinol.**, Paris, v. 47, p. 30, 1986.

ALVIGGI, A.; JOHNSTON, C.; HOSKINS, P. J. et al. Pathogenesis of insulin-dependent diabetes: a role for activated T cells. **Lancet**, London, v.2, p. 4-6, 1984.

BALDINI, M.; PAPPALATTERA, M.; LECCHI, L. et al. Human lymphocyte antigens in Graves' disease: correlation with persistent course of disease. **Am. J. Med. Scien.**, Philadelphia, v.309, n. 1, p. 43-48, 1995.

BURGER, A. G. Diagnosis of thyroid nodules: prediction of relapse in Graves' disease; introduction of special reports (editorial). **Acta Endocrinol.**, Copenhagen, v.120, p. 545-546, 1989.

BURMAN, K. D. & BAKER JR., J. R. Immune mechanisms in Graves' disease. **Endocr. Rev.**, Baltimore, v. 6, p.183-232, 1995.

CASSIDY, C. E. Use of a thyroid supression test as a guide to prognosis of hyperthyroidism treated with antithyroid drugs. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, Bethesda, v. 25, p.155-156, 1965.

CHO, B. Y.; SHONG, M. H.; YI, K. H. et al. Evaluation of serum basal thyrotrophin levels and thyrotrophin receptor antibody activities as prognostic markers for discontinuation of thyroid drug treatment in patients with Graves' disease. **Clin. Endocrinol.**, Oxford, v. 36, p. 585-590, 1992.

DAHLBERG, P. A.; KARLSSON, F. A.; JANSON, R.; WIDW, L. Thyrotrophin-release hormone testing during antithyroid drug treatment of Graves' disease as an indicator of remission. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, Bethesda, v. 61, p.1100-1104, 1985.

DAVIES, T. F.; YEO, P. P. B.; EVERED, D. C. et al. Value of thyroid-stimulating antibody determinations in predicting short-term thyrotoxic relapse in Graves' disease. **Lancet**, London, v. 1, p.1181-1186, 1977.

DIAS JR., A. A.; SCALISSI, N. M.; MARONE, M. M. S. et al. Doença de Basedow-Graves: análise de diferentes parâmetros na previsão de remissão após tratamento clínico. **Rev. Paul. Med.**, São Paulo, v. 107 n. 2, p. 69-74, 1989.

DUNN, J. T.; CHAPMAN, E. M. Rising incidence of hypothyroidism after radioactive-iodine therapy in thyrotoxicosis. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v. 271, p. 1037-1042, 1964.

EDAN, G.; MASSART, C.; HODY, B. et al. Optimum duration of thyroid drug treatment determined by assay of thyroid stimulating antibody in patients with Graves' disease. **Br. Med. J.**, London, v. 298, p. 359-361, 1989.

FELDT-RASMUSSEN, U.; SCHLEUSENER, H.; CARAYON, P. Meta-analysis evaluation of the impact of the thyrotrophin receptor antibodies on long term remission after medical therapy of Graves' disease. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, Bethesda, v. 78, p.98-102, 1994.

FENZI, G.; HASHIZUME, K.; ROUDEBUSH, C. P.; DEGROOT, L. Changes in thyroid-stimulating immunoglobulins during antithyroid therapy. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, Bethesda, v. 48, p. 572-576, 1979.

FRANKLYN, J. A.; SHEPPARD, M. C.; RAMSDEN, D. B. et al. Measurement of free thyroxine and free triiodothyronine in thyrotoxicosis and hypothyroidism. **Clin. Endocrinol.**, Oxford, v. 20, p.107-110, 1984.

GARCÍA-MAYOR, R. V. G.; PÁRAMO, C.; CANO, R. L. et al. Antithyroid drug and Graves' hyperthyroidism; significance of treatment duration and TRAB determination on lasting remission. **J. Endocrinol. Invest.**, Milão, v. 15, p. 815-820, 1992.

GARDNER, D. F. & UTIGER, R. D. The natural history of hyperthyroidism due to Graves' disease in remission: sequential studies of pituitary-thyroid regulation and various serum parameters. **J Clin. Endocrinol. Metab.**, Bethesda, v. 49, p. 417-421, 1979a.

GARDNER, D. F.; ROTHMAN, J.; UTIGER, R. Serum thyroglobulin in normal subjects and patients with hyperthyroidism due to Graves' disease. **Clin. Endocrinol.**, Oxford, v. 11, p. 505-511, 1979b.

GHARIB, H.; JAMES, E. M.; CHARBONEAU, W. et al. Supressive therapy with levothyroxine for solitary thyroid nodules - a double-blind controlled clinical study. **N Engl J Med**, Boston, v.317, p.70-75, 1987.

GLINOER, D.; HESCH, D.; LAGASSE, R.; LAURBERG, P. The management of hyperthyroidism due to Graves' disease in Europe in 1986; results of an international survey. **Acta Endocrinol.**, Copenhagen, v. 155, p. 1-25, 1987.

GLINOER, D.; SOLOMON, B. et al. Differences and similarities in the diagnosis and the treatment of Graves' disease in Europe, Japan and the United States. **Thyroid**, New York, v. 1, p. 129-135, 1991.

GREER, M. A.; KAMMER, H.; BOUMA, D. J. Short-term antithyroid drug therapy for the thyrotoxicosis of Graves' disease. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v. 297, p. 173-176, 1977.

GREER, M. A.; MEIHOFF, W. C.; STUDER, H. Treatment of hyperthyroidism with a single daily dose of propylthiouracil. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v. 272, p. 88-891, 1965.

GRUMET, P. C.; PAYNE, R. O.; KONISHI, J.; KRISS, J. HLA antigens as markers for disease susceptibility and autoimmunity in Graves' disease. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, Bethesda, v. 39, p. 1115-1119, 1974.

GUTEKUNST, R.; HAFERMANN, W.; MANSKY, T. et al. Ultrasonography related to clinical and laboratory findings in lymphocytic thyroiditis. **Acta Endocrinol.**, Copenhagen, v. 121, p.129-135, 1989.

HAYAKI, I.; KAWAI, I. et als. Lack of effect of thyroxine administration on elevated thyroid stimulating hormone receptor antibody levels in treated Graves' disease patients. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v.80,p.1481-84,1995.

HALES, I.; STIEL, J.; HEAP, T. et al. Prediction of the long-term results of antithyroid drug therapy for thyrotoxicosis. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, Bethesda, v. 29, p. 998-1001, 1969.

HAMADA, N.; ITO, K.; MIMURA, T. et al. Retrospective reevaluation of the significance of thyroid microsomal antibody in the treatment of Graves' disease. **Acta Endocrinol.**, Copenhagen, v. 114, p. 328-335, 1987.

HASHIZUME, K.; ICHIKAWA, K.; SAKURAI, A. et al. Administration of thyroxine in Graves' disease: effects on the level of antibodies to thyroid-stimulating hormone receptors and on the risk of recurrence of hyperthyroidism. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v. 14, p. 947-953, 1991.

HEGEDÜS, L.; HANSEN, J. M.; BECH, K. et al. Thyroid stimulating immunoglobulins in Graves' disease with goitre growth, low thyroxine and increasing triiodothyronina during PTU treatment. **Acta Endocrinol**, Copenhagen, v. 107, p. 482-488, 1984.

HEGEDÜS, L.; PERRILD, H.; POULSEN, L. R. et al. The determination of thyroid volume by ultrasound and its relationship to body weight, age, and sex in normal subjects. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, Bethesda, v..56,.p. 260-263, 1983.

HEDLEY, A. J.; YOUNG, R. E.; JONES, S. J. et al. Antithyroid drugs in the treatment of hyperthyroidism of Graves' disease: long-term follow-up of 434 patients. **Clin. Endocrinol.**, Oxford, v. 31, p. 209-218, 1989.

HERSHMAN, J. M.; GIVENS, J. R.; CASSIDY, C. E.; ASTWOOD, E. B. Long -term outcome of hyperthyroidism treated with antithyroid drugs. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, Bethesda, v. 26, p. 803-807, 1966.

HERSHMAN, J. M. & PITTMAN, J. A. Response to synthetic thyrotropin-releasing hormone in man. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, Bethesda, v. 31, p. 457-460, 1970.

HIROTA, Y.; TAMAI, H.; HAYASHI, Y. et al. Thyroid function and histology in forty-five patients with hyperthyroid Graves' disease in clinical remission more than ten years after thionamide drug treatment. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, Bethesda, v. 62, p.165-169, 1986.

IKENOUE, H.; OKAMURA, K.; SATO, K. et al. Prediction of relapse in drug-treated Graves' disease using thyroid stimulating indices. **Acta Endocrinol.**, Copenhagen, v. 125, p. 643-650, 1991.

IZUMI, M. & LARSEN, P. R. Correlation of sequential changes in serum thyroglobulin, triiodothyronine and thyroxine in patients with Graves' disease and subacute thyroiditis. **Metabolism**, Duluth, v. 27, p. 449-460, 1978.

JACKSON, R. A.; BARTON, F. H.; BURCH, W. M. et al. DR-HIa + T cells in new onset Graves' disease. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, Bethesda, v. 59, p. 187- 190, 1984.

KAWAMURA, S.; KISHINO, B.; TAJIMA, K. et al. Serum thyroglobulin changes in patients with Graves' disease treated with long term antithyroid drug therapy. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, Bethesda, v. 56, p. 507-512, 1983.

KENDALL-TAYLOR, P. Are anti-thyroid drugs immunosuppressive? **Br. Med. J.**, London, v. 288, p. 509-511, 1984.

KLEE, G. G.; HAY, I. D. Assessment of sensitive thyrotropin assays for an expanded role in thyroid function testing: proposed criteria for analytic performance and clinical utility. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, Bethesda, v. 64, p. 461-471, 1987.

KOSTRUP, J.; FELDT-RASMUSSEN, U.; BAITRON, H. R. et al. An enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) for measurement of human serum thyroglobulin; evaluation of influence of thyroglobulin antibodies. **Scand. J. Clin. Lab. Invest.**, Oslo, v. 45, p. 471-476, 1985.

KUMA, K.; MOZAI, T. Serum triiodothyronine to thyroxine ratio: a newly recognized predictor of the outcome of hyperthyroidism due to Graves' disease. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, Bethesda, v. 62, p. 980-983, 1986.

KUZUYA, N.; CHUIU, S. C.; IKEDA, H. et al. Correlation between thyroid stimulators and 3,5,3'-triiodothyronine suppressibility in patients during treatment for hyperthyroidism with thionamide drugs: comparison of assays by thyroid-stimulating and thyrotropin-displacing activities. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, Bethesda, v. 48, p. 706-711, 1979.

LARSEN, P. R. & INGBAR, S. H. Thyroid gland. In: WILSON, J. D. & FOSTER, D. W. **Williams textbook of endocrinology**. 8. ed. Philadelphia : W.D. Saunders, 1992. p. 357-487.

LAURBERG, P.; HANSEN, P. E. B.; IVERSEN, E. et al. Goitre size and outcome of medical treatment of Greves' disease. **Acta Endocrinol.**, Copenhagen, v. 111, p. 39-43, 1986.

LOWRY, R. C.; LOWE, D.; HADDEN, D. R. et al. Thyroid suppressibility: follow-up for two years after antithyroid treatment. **Br. Med. J.**, London, v. 2, p.19- 22, 1971.

LUCAS, A.; SALINAS, I.; RIUS, F. et al. Medical therapy of Graves' disease: does thyroxine prevent recurrence of hyperthyroidism? **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, Bethesda, v. 82, p. 2410-2413, 1997.

LUDGATE, M. E.; MCGREGOR, A. M.; WEETMAN, A. P. et al. Analysis of T cell subsets in Graves' disease: alterations associated with carbimazole. **Br. Med. J.**, London, v. 288, p. 526-530, 1984

MCGREGOR, A. M.; PETERSEN, M. M.; MCLACHLAN, S. M. et al. Carbimazol and the autoimmune response in Graves' disease. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v. 303, p. 302-307, 1980a.

MCGREGOR, A. M.; REES SMITH, B.; HALL, R. et al. Prediction of relapse in hyperthyroid Graves' disease. **Lancet**, London, v. 1, p.1101-1103, 1980b.

MCIVER, B.; RAE, P.; BECKETT, G. et al. Lack of effect of thyroxine in patients with Graves' hyperthyroidism who are treated with an antithyroid drug. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v. 25, p. 220-224, 1996.

MCKENZIE, J. M. & ZAKARIJA, M. Hyperthyroidism. In: DE GROOT, L. J.; BESSER, M.; BURGUER, H. G.; JAMESON, J. L. et al. **Endocrinology**. 3. ed. Philadelphia : W.B. Saunders, 1995. v. 1, p. 676-711.

MCLARTY, D. G. & ALEXANDER, W. D. Assesment of thyroid function during and after treatment of thyrotoxicosis. **J. Clin. Pathol.**, London, v. 28, p. 251-254, 1975.

BROWLIE, B. E. W.; ALEXANDER, W. D.; PAPAPETROU, P. D. Remission of thyrotoxicosis during treatment with propranolol. **Br. Med. J.**, London, v. 2, p. 332-334, 1973.

MÜLLER, H. W.; SCHRODER, S.; SCHNEIDER, C. et al. Sonography tissue characterisation in thyroid gland diagnosis. **Klin. Wochenschr.**, v. 63, p. 706-710, 1986.

NICOLAU, W. Tirotoxicose. In: WAJCHENBERG, B. L. **Tratado de endocrinologia clínica**. São Paulo : Roca, 1992. p. 330-403.

NICOLOFF, J. T. & SPENCER, C. A. The use and misuse of the sensitive thyrotropin assays. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, Bethesda, v. 71, p. 553-558, 1990.

NOTSU, K.; OKA, N.; MASAKI, Y. et al. Plasma free triiodothyronine response to thyrotropin-releasing hormone to predict the remission of Graves' disease treated with antithyroid drugs. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, Bethesda, v. 73, p. 396-400, 1991.

O'DONNELL, J.; TROKOUDES, K.; SILVERBERG, J. et al. Thyrotropin displacement activity of serum immunoglobulins from patients with Graves' disease. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, Bethesda, v. 46, p. 770-776, 1978.

ORMSTON, B. J.; CRYER, R. J.; CARRY, R. J. et al. Thyrotropin releasing-hormone as a thyroid-function test. **Lancet**, London, v. 2, p. 10-14, 1971.

PEAKMAN, M.; HUSSAIN, M.; CUNDY, T. et al. Increased activated T-lymphocytes and normal thyrotropin receptor antibody levels in Graves' disease in long-term remission. **J. Clin. Lab. Immunol.**, Edinburg, v. 30, p. 1-5, 1989.

PICKERILL, A. P.; WATSON, P.; CHATTERJEE, V. K.; EDWARDE, O. M. Treatment of Graves' disease with the block-replace regimen of

antithyroid drugs: the effect of treatment duration and immunogenetic susceptibility on relapse. **Quart. J. Med.**, Oxford, v. 87, p. 337-341, 1994.

RAGO, T.; MANCUSI, 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.**, Copenhagen, v. 126, p.128-131, 1992.

RITTMASER, R.S.; ZWICKER, H.; ABBOT, E.C. et al. Effect of methimazole with or without exogenous L-thyroxine on serum concentrations of thyrotropin (TSH) receptor antibodies in patients with Graves' disease. **J Clin Endocrinol Metab.**, Bethesda, v.81, p.3283-3288, 1996.

ROMALDINI, J. H.; BROMBERG, N.; WERNER, R. S. et al. Comparison of effects of high and low dosage regimens of antithyroid drugs in the management of Graves' hyperthyroidism. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, Bethesda, v. 57, p. 563-570, 1983.

SCHLEUSENER, H.; SCHWANDER, J.; FISCHER, C. et al. Prospective multicentre study on the prediction of relapse after antithyroid drug treatment in patients with Graves' disease. **Acta Endocrinol.**, Copenhagen, v. 120, p. 689-701, 1989.

SCHLEUSENER, H.; SCHWANDER, J.; HOLL, G. et al. Do HLA Dr-typing and measurement of TSH-receptor antibody help in the prediction of the clinical course of Graves' thyrotoxicosis after antithyroid drug treatment? **Acta Endocrinol.**, Copenhagen, v. 281, p. 318-324, 1987. Suppl.

SETH, J.; BECKETT, G. Biochemical diagnosis of hyperthyroidism. **J Clin. Endocrinol. Metab.**, Bethesda, v. 14, p. 373, 1985.

SHENKMAN, L.; MITSUMA, T.; SUPHAVAI, A. et al. Triiodothyronine and thyroid-stimulating hormone response to thyrotrophin-releasing hormone; a new test of thyroidal and pituitary reserve. **Lancet**, London, v. 1, p. 111-113, 1972.

SHINE, B.; FELS, P.; EDWARDS, O. M.; WEETMAN, A. P. Association between Graves' ophthalmopathy and smoking. **Lancet**, London, v. 335, p. 1261-1263, 1990.

SOLOMON, B. L.; EVAUL, J. E.; BURMAN, K. D.; WARTOFSKY, L. Remission rates with anti-thyroid drug therapy; continuing influence of iodine intake? **Ann. Intern. Med.**, Philadelphia, v. 107, p. 510-512, 1987.

SPENCER, C.; EIGEN, A.; SHEN, D. et al. Specificity of sensitive assays of thyrotropin (TSH) used to screen for thyroid disease in hospitalized patients. **Clin. Chem.**, Washington, v. 33, p. 1391-1396, 1987.

STENSZKY, V.; BALAZS, C. S.; KOZOM, L. et al. Identification of subsets of patients with Graves' disease by cluster analysis. **Clin. Endocrinol.**, Oxford, v. 18, p. 335-345, 1983.

STRAKOSH, D. R.; WENZEL, B. E.; ROW, V. V.; VOLPE, R. Immunology of autoimmune thyroid disease. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v.307, p.1499, 1982.

SUGRUE, D.; MCEVOY, M.; FEELY, J. et al. Hyperthyroidism in the land of Graves- results of treatment by surgery, radiodine, and carbimazole in 837 cases. **Quart. J. Med.**, Oxford, v. 49, p. 51-61, 1980.

TAKAICHI, Y.; TAMAI, H.; HONDA, K. et al. The significance of antithyroglobulin and antithyroidal microsomal antibodies in patients with hyperthyroidism due to Graves' disease treated with antithyroidal drugs. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, Bethesda, v. 68, p.1097-1100, 1989.

TAKAMATSU, J.; HOSOYA, T.; KOHNO, Y. et al. Changes in serum autoantibodies to thyroid peroxidase during antithyroid drug therapy for Graves' disease. **Endocrinol. Japon.**, v. 37 n. 2, p. 275-283, 1990.

TALBOT, J. N.; DURON, F.; FÉRON, F. et al. Thyroglobulin, thyrotropin binding inhibiting immunoglobulins assayed at the withdrawal of antithyroid drug therapy as predictors of relapse of Graves' disease within one year. **J. Endocrinol. Invest.**, Milão, v. 12, p. 589-595, 1989.

TAMAI, H.; NAKAGAWA, T.; FUKINO, O. et al. Thionamide therapy in Graves' disease: relation of relapse rate to duration of therapy. **Ann. Intern. Med.**, Philadelphia, v. 92, p. 488-490, 1980.

TAUROG, A. The mechanism of action of the thioureydene antithyroid drugs. **Endocrinology**, Baltimore, v. 98, p.1031-1046, 1976.

TENG, C. S; YEUNG, R. T. T. 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.**, Bethesda, v. 50, p.144-147, 1980.

TOFT, A. D. Use of sensitive immunoradiometric assay for thyrotropin in clinical practice. **Mayo Clin. Proc.**, Rochester, v. 63, p.1035-1042, 1988.

TONACCHERA, M.; VITTI, P.; CHIOVATO, L. et al. Clinical use of Chinese hamster ovary cells transfected with the human TSH receptor (CHO-R) for detection of TSH receptor antibodies. **J. Endocrinol. Invest.**, Milão, v.15, p. 35, 1992. Suppl. 3.

TOTSUKA, Y.;KOJIMA, I. et al. Outcome of patients with Graves' disease after long-term medical treatment guided by triiodothyronine (T₃) suppression test. **Clin. Endocrinol.**, Oxford, v. 19, p.467-476, 1983.

TOTTERMAN, T. H.; KARLSSON, F. A.; BENGTSSON, M. et al. Induction of circulating activated suppressor-like T cells by methimazole therapy for Graves' disease. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v. 316, p.15-22, 1987.

ULLER, R. P.;VAN HERLE, A. J. Effect of therapy on serum thyroglobulin levels in patients with Graves' disease. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, Bethesda, v. 46, p. 747-751, 1978.

VAN HERLE, A. J.; ULLER, A. P.; MATHEWS, A. L. et al. Radioimmunoassay for the measurement of thyroglobulin in human serum. **J. Clin. Invest.**, New York, v. 52, p.1320-1327, 1973.

VITTI, P.; RAGO, T.; CHIOVATO, L. et al. Clinical features of patients with Graves' disease undergoing remission after antithyroid drug treatment. **Thyroid**, New York, v. 7, p. 369-375, 1997.

WARTOFSKY, L. Low remission after therapy for Graves' disease : possible relation of dietary iodine with antithyroid therapy results. **JAMA**, v. 226, p. 1083-1088, 1973.

_____. Diseases of the thyroid. In: ISSELBACHER, K. J.; BRAUNWALD, E.; WILSON, J. D.; MARTIN, J. B.; FAUCI, A. S.; KASPER, D. L. **Harrison's principles of internal medicine**. 13. ed. New York : McGraw-Hill, 1994. p.1930-1953.

WEETMAN, A. P.; MCGREGOR, A. M.; HALL, R. Evidence for an effect of antithyroid drugs on the natural history of Graves' disease. **Clin. Endocrinol.**, Oxford, v. 20, p.163-169, 1984.

WEETMAN, A. P.; MCGREGOR, A. M.; HALL, R. Methimazole inhibits thyroid autoantibody production by an action on accessory cells. **Clin. Immunol. Immunopathol.**, Orlando, v. 28, p. 39-45, 1983.

WENZEL, K. W.; LENTE, J. R. Syndrome of persisting thyroid stimulating immunoglobulins and growth promotion of goiter combined with low thyroxine and high triiodothyronine serum levels in drug treated Graves' disease. **J. Endocrinol. Invest.**, Milão, v. 6, p. 389-394, 1983.

WERNER, R. S.; ROMALDINI, J. H.; FARAH, C. S. et al. Serum thyroid-stimulating antibody, thyroglobulin levels, and thyroid suppressibility measurement as predictors of the outcome of combined methimazole and triiodothyronine therapy in Graves' disease. **Thyroid**, New York, v. 1, p. 293-299, 1991.

WILKIN, T. J.; ISLES, T. E.; CROOKS, J. et al. Patterns of change in the early (20-minute) radiodine uptake during carbimazole treatment for Graves' disease and their relationship to the outcome. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, Bethesda, v. 52, p. 1067-1072, 1981.

WILSON, R.; MCKILLOP, J. H.; JENKINS, C. et al. Serum thyroglobulin- its measurement and clinical use. **Ann. Clin. Biochem.**, London, v. 26, p. 401-406, 1989.

WINSA, B.; DAHLBERG, P. A.; JANSON, R. et al. Factors influencing the outcome of thyrostatic drug therapy in Graves' disease. **Acta Endocrinol.**, Copenhagen, v. 122, p. 722-728, 1990.

WINSA, B.; MANDAHL, A.; KARLSSON, F. A. Graves' disease, endocrine ophthalmopathy and smoking. **Acta Endocrinol.**, Copenhagen, v. 126, p.156-160, 1993.

YAMADA, T.; TAKASU, N.; SATO, A. et al. Pituitary-thyroid feedback regulation in patients with Graves' disease during antithyroid drug therapy. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, Bethesda, v. 54, p. 83-88, 1982.

YAMAGUCHI, T.; KOBAYASHI, I.; YAMAGUCHI, Y. et al. Studies on the T₃ supression test with reference to the thyroidal I¹²³ uptake in Graves' disease: comparison of 24-hour and 3-hour uptake. **Endocrinol. Japon.**, v. 37, p. 443-450, 1990.

YAMAMOTO, M.; IGARASHI, T.; KIMURA, S. et al. Thyroid suppression test and outcome of hyperthyroidism treated with antithyroid drugs and triiodothyronine. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, Bethesda, v. 48, p. 72-77, 1979.

YOUNG, E. T.; STEEL, N. R.; TAYLOR, J. J. et al. Prediction of remission after antithyroid drug treatment in Graves' disease. **Quart. J. Med.**, Oxford, v. 66, n. 250, p. 175-189, 1988.