

# HIPERTIROIDISMO EM MEIO HOSPITALAR

## Avaliação em Cinco Anos

HELENA VILAR, E. LACERDA NOBRE, Z. JORGE, C. LOPES, S. ANDRÉ, L. SALGADO, A. MACEDO, J. JÁCOME DE CASTRO

Serviços de Endocrinologia, de Cirurgia e de Anatomia Patológica. Hospital Militar Principal. Serviço de Medicina Nuclear. Hospital da Força Aérea. Lisboa

### RESUMO

**Introdução:** As Doenças da tiróide constituem uma área de particular interesse para este Serviço constituindo 30% dos 3561 doentes observados nos últimos cinco anos (data em que foi criada uma consulta de grupo e informatizados os dados do ambulatório).

**Objectivos:** Determinar a prevalência do Hipertiroidismo (HT) na consulta externa, as suas etiologias e caracterizar a prática diagnóstica e terapêutica.

**Metodologia:** Foram revistos todos os processos dos doentes observados no Serviço, nos últimos cinco anos, com diagnóstico de HT. De um total de 105 processos foram analisados 96. Os dados analisados incluíram: dados demográficos, etiologia da doença, exames complementares de diagnóstico efectuados, opções terapêuticas e seguimento. Os dados foram analisados de forma independente consoante a data da primeira consulta fosse antes ou após 1999.

As variáveis foram analisadas por métodos de estatística descritiva, nomeadamente tabelas de frequência e de contingência para as variáveis categóricas e média, desvio padrão, máximos e mínimos para as variáveis contínuas.

**Resultados:** Dos doentes avaliados, 72% eram do sexo feminino e 28% do masculino, apresentando uma idade média de 50 anos. 49,0% tinham Doença de Graves (DG); 14,6% Bócio Multinodular Tóxico (BMNT); 11,5% HT autoimune; 10,4% HT iatrogénico; 7,3% Tiroidite sub-aguda e 7,3% Adenoma Tóxico (AT). Na DG, a primeira opção terapêutica foram os Anti Tiroideos de Síntese (ATS) em 92% dos doentes (em 40,4% associou-se levotiroxina); 5% fizeram terapêutica com <sup>131</sup>Iodo e 3% foram submetidos a cirurgia. Neste Grupo, seis meses após suspensão da terapêutica médica 30,4% estavam em recidiva. Dos doentes que recidivaram, 42% foram operados e 28% fizeram tratamento com <sup>131</sup>Iodo. Os restantes 30% fizeram segunda tentativa com ATS. Nos doentes com BMNT a cirurgia foi a terapêutica de primeira linha na maioria dos doentes (78,5%), seguida de <sup>131</sup>Iodo (14,2%). No Adenoma Tóxico, 70% dos doentes fizeram cirurgia e 30% terapêutica com <sup>131</sup>Iodo. Nas restantes patologias avaliadas, nomeadamente HT autoimune, HT iatrogénico e Tiroidite sub-aguda, a terapêutica de eleição foi médica.

**Conclusões:** O Hipertiroidismo constitui 3,5% dos doentes acompanhados em ambulatório neste Serviço. A DG constitui a forma mais prevalente de HT (49%). A terapêutica médica é a terapêutica de primeira linha (92%) na DG. Aos seis meses após suspensão da terapêutica médica, recidivaram 30% dos doentes com DG. Nas recidivas da DG a cirurgia foi a primeira opção. Tanto no BMNT como no AT a cirurgia foi a terapêutica de primeira escolha.

**Complicações:** As complicações que surgiram na terapêutica com ATS foram raras (4.1%), salientando-se um caso de agranulocitose por propiltiouracilo, dois casos de

reação alérgica (um por metibazol e outro por metibazol e propiltiuracilo) e um caso de alteração da função hepática com elevação das transaminases. Em todos os casos houve regressão do quadro clínico laboratorial após suspensão da terapêutica.

*Palavras Chave: Hipertiroidismo, Prevalência, Etiologia, Terapêutica*

## SUMMARY

### HYPERTHYROIDISM IN A HOSPITAL ENVIRONMENT

#### 5-Year Evaluation

**Introduction:** Thyroid diseases are an area of particular interest to this Department, constituting 30% of the 3561 patients observed over the last 5 years (when group consultations were set up and outpatient data computerised).

**Objectives:** To determine the prevalence and aetiologies of Hyperthyroidism (HT) in outpatient clinic and characterise diagnostic and therapy practice.

**Methodology:** All files of patients diagnosed with HT treated in the department over the last 5 years were reviewed. Of a total of 105 files, 96 were analysed. The data analysed included: demographic data, aetiology of disease, complementary diagnostic test reported, treatment options and follow-up. The data was analysed independently depending on whether 1st consultation occurred before or after 1999.

The variables were analysed using descriptive statistical methods, namely frequency and contingency tables for categoric variables and mean, standard deviation, maximum and minimum values for continuous variables

**Results:** Of the patients evaluated, 72% were female and 28% male, with an average age of 50. 49.0% had Graves' Disease (GD); 14.6% toxic multinodular goitre (TMNG); 11.5% autoimmune HT; 10.4% iatrogenic HT; 7.3% subacute thyroiditis and 7.3% toxic adenoma (TA). Medical treatment was 1st option for 92% of patients with GD (40.4% of cases combined with levothyroxine); 5% received <sup>131</sup>Iodine treatment and 3% underwent surgery. In this group, 6 months after suspension of medical treatment, 30.4% had suffered a relapse. Of the patients who suffered a relapse, 42% underwent surgery and 28% received <sup>131</sup>Iodine treatment. The remaining 30% made a second attempt with synthetic antithyroid drugs. For patients with TMNG, surgery was the 1st treatment option for the majority of patients (78.5%), followed by <sup>131</sup>Iodine (14.2%). 70% of patients with toxic adenoma underwent surgery and 30% <sup>131</sup>Iodine treatment. For other pathologies, namely autoimmune HT, iatrogenic HT and subacute thyroiditis, the option was medical treatment.

**Conclusions:** Hyperthyroidism was diagnosed in 3.5% of patients observed as outpatients in this Department. GD was the most prevalent form of HT (49%). Medical treatment is the first treatment option (92%) for GD. 6 months after suspension of medical treatment, 30% of patients had suffered a relapse of GD. For these patients, surgery was the 1st option. For both TMNG and TA, surgery was the first treatment option.

**Complications:** The adverse effects that occurred with ATDs (antithyroid drugs) were detected in 4,1% patients; one case of agranulocytosis with propylthiouracil, 2 cases of allergic reactions – rash (one due to the use of methimazole and the other to propylthiouracil), and one case of minor hepatocellular toxicity.

In all patients there was improvement after stopping medical treatment.

*Key Words: Hyperthyroidism, Prevalence, Aetiology, Treatment.*

## INTRODUÇÃO

O Hipertiroidismo (HT) é uma patologia frequente, surgindo em cerca de 2% no sexo feminino e em 0,2% no sexo masculino<sup>1,2</sup>, sendo a sua causa mais habitual a Doença de Graves (DG).

A prevalência da Doença de Graves, como causa de hipertiroidismo, corresponde a cerca de 60% dos casos, seguindo-se o bócio multinodular tóxico e os nódulos solitários hiperfuncionantes.

Outras causas importantes, embora de menor frequência, são as tiroidites, o hipertiroidismo iatrogénico e os tumores secretores de TSH.

A terapêutica do hipertiroidismo passa habitualmente pelo recurso a antitiroideos de síntese, <sup>131</sup>I ou cirurgia. No entanto, não existe uma modalidade terapêutica consensual para cada causa de hipertiroidismo.

Na Doença de Graves persiste a controvérsia em relação à melhor forma de tratamento ou aquela que deve ser escolhida como primeira opção. O melhor conhecimento da doença e o desenvolvimento de uma terapêutica dirigida à diminuição da resposta imunológica aos agentes específicos, poderá representar uma arma terapêutica futura<sup>6</sup>.

As doenças da tiroideia constituem uma área de particular interesse para o Serviço de Endocrinologia do Hospital Militar Principal e representam cerca de 30% do volume das consultas externas do Serviço, que hoje serve de referência como centro hospitalar aos cerca de 500.000 beneficiários dos sistemas de saúde das Forças Armadas / Forças de Segurança.

Em 1998, data da reestruturação do Serviço, com a informatização da consulta, foi constituído um grupo multidisciplinar para as doenças da tiróide, que engloba a Endocrinologia, a Cirurgia, a Medicina Nuclear e a Anatomia Patológica, com o objectivo de melhorar a avaliação diagnóstica e otimizar a decisão terapêutica dos doentes com patologia tiroideia.

## OBJECTIVOS

Com este trabalho, pretende-se analisar a prevalência do hipertiroidismo e das suas diferentes causas, nos doentes que têm recorrido a este serviço assim como dar a conhecer as opções terapêuticas em vigor e os seus respectivos resultados.

## MATERIAL E MÉTODOS

A avaliação da prevalência do hipertiroidismo e das suas diferentes causas, nos doentes que recorreram a

este serviço foi determinada através de um estudo transversal retrospectivo. Foram revistos manualmente, todos os processos dos doentes observados no Serviço, nos últimos cinco anos, com diagnóstico de hipertiroidismo (105 doentes).

Os dados analisados incluíram: dados demográficos, etiologia da doença, exames complementares de diagnóstico efectuadas, opções terapêuticas e seguimento 6 meses após suspensão de terapêutica.

Procedeu-se a uma análise descritiva das variáveis através de métodos de estatística descritiva, nomeadamente tabelas de frequência e de contingência para as variáveis categóricas e média, desvio padrão, máximos e mínimos para as variáveis contínuas. Os dados foram analisados de forma independente consoante a data da primeira consulta fosse antes ou após 1999.

## RESULTADOS

### População estudada

Dos 105 doentes com diagnóstico de hipertiroidismo, foram analisados 96 (por insuficiência de dados registados no processo, nomeadamente ausência de um diagnóstico definitivo, não se analisaram nove casos).

Dos 96 doentes incluídos, 69 doentes eram mulheres (72%) e 27 eram homens (28%). A idade média da população avaliada foi de 50 anos (com um desvio padrão de 18,2 anos), correspondendo a um mínimo de 11 anos e um máximo de 86 anos (apenas três doentes tinham menos de 18 anos).

Em relação às várias patologias estudadas, 47 doentes apresentavam Doença de Graves (DG), 14 doentes tinham Bócio Multinodular Tóxico (BMT), 11 doentes Hipertiroidismo Autoimune (HT AI), 10 doentes Hipertiroidismo Iatrogénico (HT IaT), sete doentes Adenoma Tóxico (AT) e sete doentes Tiroidite subaguda (TSA). (Quadro I)

Quadro I - Patologias por sexo e idade (em percentagem).

	Sexo		Idade		
	Feminino	Masculino	Média ± desvio padrão	Mínima	Máxima
DG	38 (80.9)	9 (19.1)	43.49±16.71	14	86
BMT	12 (85.7)	2 (14.3)	65.71±9.51	45	83
HT AI	8 (72.7)	3 (27.3)	44.55±18.54	13	77
HT IaT	1 (10.0)	9 (90.0)	66.20±11.99	43	86
AT	6 (85.7)	1 (14.3)	48.71±17.81	11	69
Sub-Aguda	4 (57.1)	3 (42.9)	51.83±20.84	21	75

### Exames Complementares por Patologia

A avaliação analítica incluiu: hemograma e velocidade de sedimentação, doseamento de TSH e hormonas tiroideias, anticorpo anti-receptor da TSH (TRAb), anticorpo anti-peroxidase (Ac ATPO) e anticorpo anti-tireoglobulina (Ac ATG) (Quadro II).

Quadro II - Avaliação analítica nas patologias mais frequentes (exames pedidos em %).

	DG (n=47)	BMT (n=14)	HT AI (n=11)
T4	34 (72.3)	9 (64.3)	6 (54.5)
T3	36 (76.6)	10 (71.4)	6 (54.5)
T4L	42 (89.4)	13 (92.9)	11(100)
T3L	38(80.9)	13(92.9)	10(90.9)
TSH	46(97.9)	13(92.9)	11(100.0)
Ac ATG	40(85.1)	13(92.9)	11(100.0)
Ac ATPO	41(87.2)	13(92.9)	11(100.0)
TRAb	39(83.0)	4(28.6)	11(100.0)
Hemograma e VS	33(70.2)	10(71.4)	10(90.9)

Os doentes foram também submetidos a exames de imagem, nomeadamente ecografia tiroideia, cintigrafia da tiróide, e citologia aspirativa da tiróide com agulha fina (Quadro III). Os exames pedidos variaram segundo a patologia em causa.

Quadro III - Avaliação imagiológica nas patologias mais frequentes (exames pedidos em %).

	DG (n=47)	BMT (n=14)	HT AI (n=11)
Ecografia	36	13	9
Cintigrafia	27	12	8
Citologia	11	6	2

### Resultados Terapêuticos por Patologia

#### Doença de Graves

Na doença de Graves, fizeram terapêutica médica, como primeira opção, 92% dos doentes (43 doentes)

tendo sido associada levotiroxina em 40,4%. Da totalidade dos doentes tratados com antitiroideus de síntese, em 45,2% foi utilizado o metimazole (MMI) e em 40,5% o propiltiouracilo (PTU) (14,3% receberam ambos os fármacos). A duração média de terapêutica foi de 24 meses. Seis meses após suspensão da terapêutica, 30,4% dos doentes apresentavam recidiva, 60,9% estavam em eutiroidismo e 8,7% em hipotiroidismo. Dos doentes que recidivaram, 57% foram submetidos a cirurgia e 14% fizeram terapêutica com <sup>131</sup>Iodo.

Ainda como primeira opção terapêutica na Doença de Graves, 5% dos doentes fizeram tratamento com <sup>131</sup>I e 3% foram operados.

Dos efeitos secundários à terapêutica médica utilizada nos 43 doentes, verificou-se um caso de agranulocitose por propiltiuracilo, dois casos de reacção alérgica (*rash* e prurido, um num doente medicado com MMI e outro num doente medicado com MMI e PTU) e um caso de alteração de função hepática com elevação dos transaminases (doente medicado com MMI). Em todos os casos houve remissão clínica e laboratorial após suspensão dos fármacos.

#### Bócio Multinodular Tóxico

A terapêutica de eleição na grande maioria dos doentes foi cirúrgica (78,6%), seguida de <sup>131</sup>I (14,3%).

#### Adenoma Tóxico

Neste grupo de doentes a primeira opção terapêutica foi cirúrgica em 70% e <sup>131</sup>I em 30% dos casos.

#### Hipertiroidismo Auto-Imune

Todos fizeram terapêutica médica, tendo sido dois posteriormente submetidos a terapêutica cirúrgica e três a terapêutica com iodo radioactivo.

#### Hipertiroidismo Iatrogénico

O hipertiroidismo iatrogénico foi diagnosticado em 10,42% da totalidade dos doentes, correspondendo a 10 doentes, todos medicados com amiodarona.

### DISCUSSÃO

O hipertiroidismo constitui uma área de particular interesse para o Serviço de Endocrinologia do Hospital Militar Principal, constituindo 3,5% dos doentes acompanhados em ambulatório neste Serviço.

Existem poucos estudos sobre a prevalência das doenças tiroideias quer na população geral, quer em grupos seleccionados<sup>3</sup>. A prevalência e a forma de disfunção tiroideia dependem de factores étnicos e ge-

ográficos, do grau de iodemia existente e, muito, da origem do grupo analisado (população geral vs consulta hospitalar).

A prevalência do hipertiroidismo no estudo HUNT realizado na Noruega, numa população não seleccionada, revelou uma prevalência de 2,5% no sexo feminino e de 0,6% no sexo masculino<sup>4</sup>.

No Reino Unido, a prevalência do hipertiroidismo previamente diagnosticado é de cerca de 3,7%<sup>5</sup>, o que é sobreponível à prevalência encontrada no nosso Serviço (3,5%), também numa população previamente seleccionada.

A etiologia mais frequente do hipertiroidismo é a Doença de Graves, com uma frequência que ronda os 60% nas diferentes regiões do mundo, seguindo-se os bócios multinodulares tóxicos e os nódulos solitários hiperfuncionantes. Outras causas, menos frequentes, incluem as tiroidites, os tumores secretores de TSH e o hipertiroidismo iatrogénico<sup>6</sup>.

No nosso estudo, dos doentes analisados 49% tinham Doença de Graves, 13,3% Bócio Multinodular Tóxico, 10,5% Hipertiroidismo Auto-imune, 9,5% Hipertiroidismo Iatrogénico, 7,5% Tiroidite sub-aguda e 6,7% Adenoma Tóxico.

Na Doença de Graves a terapêutica de eleição efectuada no nosso Serviço foi a terapêutica médica (92%), tendo sido utilizado em 40,4% o metimazole e em 36,2% o propiltiuracilo. O uso de outras formas de terapêutica de primeira linha, como o iodo radioactivo e a cirurgia, nos nossos doentes, foi muito inferior, tendo sido utilizado em 5% e 3% dos doentes, respectivamente. O tratamento com antitiroideus de síntese continua a ser a terapêutica de primeira linha na Europa e Japão<sup>2</sup>, enquanto que nos EUA é preferida a terapêutica com <sup>131</sup>Iodo<sup>7</sup>. A terapêutica com fármacos antitiroideus pode causar efeitos secundários *minor* em 5,25% dos doentes<sup>9</sup>. Destes, os mais frequentes são a erupção cutânea, o prurido, a febre, as alterações gastrointestinais e as artralguas. No nosso estudo, em 43 doentes com Doença de Graves, verificou-se um caso de *rash* cutâneo e um caso de prurido. A agranulocitose que ocorre em 0,2 a 0,5% dos doentes<sup>10</sup>, o lúpus induzido por fármacos ou outras formas de vasculite, e a disfunção hepática, são os efeitos secundários *major* dos antitiroideus de síntese, que obrigam à suspensão da terapêutica. Verificámos nos nossos doentes, um caso de agranulocitose e um caso de alteração de

função hepática com aumento das transaminases.

A duração da terapêutica nos nossos doentes foi em média de 24 meses, o que corresponde ao tempo médio referido na literatura, embora segundo algumas séries possa variar entre 12 a 24 meses<sup>6</sup>, para evitar uma maior taxa de recidivas.

Os resultados relacionados com a remissão da Doença de Graves continuam controversos, com percentagens que variam entre os 10 e os 75%<sup>11</sup>; as recidivas são mais frequentes nos 6 meses imediatamente após a suspensão de terapêutica, mas podem ocorrer passados vários anos. Um estudo recente, randomizado, realizado nos Estados Unidos para verificar a melhor abordagem da doença de Graves com terapêutica médica, concluiu que: o metimazole é o fármaco de eleição no tratamento de doença; não existe benefício na utilização de doses elevadas do mesmo (>60 mg/dia); as terapêuticas de longa duração (>18M) ou uso simultâneo de levotiroxina não alteram a taxa de remissão<sup>11</sup>.

No nosso estudo, a taxa de recidiva aos seis meses foi de 30,4%.

O Bócio Multinodular Tóxico foi diagnosticado em 14,6% dos doentes, com maior prevalência no sexo feminino (85,7%) e idade média de 65,7 anos (o que está de acordo com a maior incidência deste tipo de hipertiroidismo após os 50 anos)<sup>12</sup>. A terapêutica efectuada nos nossos doentes foi cirurgia em 78,6% e <sup>131</sup>I em 14,3%, ao contrário de outras séries em que a terapêutica de eleição foi o <sup>131</sup>I<sup>1,13</sup>.

O Adenoma Tóxico, foi diagnosticado em apenas sete doentes (7,3%), com maior prevalência no sexo feminino (85,7%), o que está de acordo com a maioria das séries que refere uma prevalência habitual de cerca de 5%<sup>1</sup>. A terapêutica efectuada nestes doentes foi predominantemente cirúrgica (70%), seguida de <sup>131</sup>I (30%). O tratamento com Iodo radioactivo é a forma mais frequentemente utilizado nos EUA, embora a cirurgia seja uma opção como primeira linha na Europa<sup>1</sup>.

Nas restantes patologias avaliadas, nomeadamente Hipertiroidismo Auto-imune, Hipertiroidismo Iatrogénico e Tiroidite Sub-aguda, a terapêutica de eleição foi a terapêutica médica.

O tratamento do hipertiroidismo não tem sofrido grandes modificações nos últimos 50 anos, limitando-

se a inibir, destruir ou remover a glândula tiroideia. A investigação actual, baseando-se na genética e biologia molecular, é dirigida à etiologia dos processos autoimunes (sobretudo na Doença de Graves), e deverá produzir tratamentos-alvo que possam curar a doença de forma não invasiva, sem toxicidade e sem lesão permanente da glândula tiroideia<sup>8</sup>.

## BIBLIOGRAFIA

1. DAVID SC: Hyperthyroidism. *Lancet* 2003; 362: 459-68
2. WARTOFSKY L, GLINOER D, SOLOMON B et al: Differences and similarities in the diagnosis and treatment of Graves' disease in Europe, Japan, and the United States. *Thyroid* 1991; 1(2): 129-35
3. LAURBERG P, PEDERSEN KM, HREIDARSSON A, SIGFUSSON N, IVERSEN E, KNUDSEN PR: Iodine intake and the pattern of thyroid disorders: a comparative epidemiological study of thyroid abnormalities in the elderly in Iceland and in Jutland, Denmark. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83(3): 765-9
4. BJORO T, HOLMEN J, KRUGER O et al: Prevalence of thyroid disease, thyroid dysfunction and thyroid peroxidase antibodies in a large, unselected population. The Health Study of Nord-Trondelag (HUNT). *Eur J Endocrinol.* 2000; 143(5): 639-47
5. VANDERPUMP MP, TUNBRIDGE WM, FRENCH JM et al: The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Wickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 43(1): 55-68
6. YAYNE A, FRANKLIN: Drug therapy: the management of hyperthyroidism 1994; 330(24).
7. SOLOMON B, GLINOER D, LAGASSE R, WARTOFSKY L: Current trends in the management of Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70(6): 1518-24
8. REINWEIN D, BENKER G, KONIG MP, PINCHERA A, SCHATZ H, SCHLEUSENER A: The different types of hyperthyroidism in Europe. Results of a prospective survey of 924 patients. *J Endocrinol Invest* 1988; 11(3): 193-200
9. COOPER DS: The side-effects of the anti thyroid drugs. *Endocrinologist* 1999; 9: 457-67
10. TAJIRI J, NOGUCHI S, MURAKAMI T, MURAKAMI N: Antithyroid drug-induced agranulocytosis. The usefulness of routine white blood cell count monitoring. *Arch Intern Med* 1990; 150(3): 621-4
11. COOPER DS: Clinical perspective. Antithyroid drugs in the management of patients with Graves' disease: an evidence – based approach to therapeutic controversies. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(8): 3474-81
12. HEDLEY AJ, YOUNG RE, JONES SJ, ALEXANDER WD, BEWSHER PD: Antithyroid drugs in the treatment of hyperthyroidism of Graves' disease: long-term follow-up of 434 patients. Scottish Automated Follow-Up Register Group. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1989; 31(2): 209-18
13. DIEZ JJ: Hyperthyroidism in patients older than 55 years: an analysis of the etiology and management. *Gerontol* 2003; 49(5): 316-23

