

RELATO DE CASO: Doença de Graves

Virgínia VIANA¹

Maria José Resende GRODZKI²

Ricardo Hernane Lacerda G OLIVEIRA³

Sérgio Ricardo MAGALHÃES⁴

¹Acadêmico do curso de Medicina da Universidade Vale do Rio Verde – UninCor, *campus* Belo Horizonte.

E-mail: vicaviana2004@yahoo.com.br

²Acadêmico do curso de Medicina da Universidade Vale do Rio Verde – UninCor, *campus* Belo Horizonte.

E-mail: vicaviana2004@yahoo.com.br

³Docente do curso de Medicina da Universidade Vale do Rio Verde – UninCor, *campus* Belo Horizonte. E-mail: xamabh@gmail.com

⁴Doutor em Engenharia Biomédica. Docente do curso de Odontologia da Universidade Vale do Rio Verde – UninCor, *campus* Belo Horizonte. E-mail: sergio.magalhaes@unincor.br

RESUMO:

A Doença de Graves (DG) é a principal causa de hipertireoidismo. Trata-se de uma doença auto-imune, de etiologia não esclarecida, mas certamente multifatorial e com evidente predisposição genética, com maior predominância em mulheres jovens, provoca sintomas que podem atrasar o diagnóstico. Os sintomas mais clássicos são o bócio tireóideo, a tireotoxicose, a doença ocular (que pode levar a exoftalmia) e as dermatopatias, porém, eles aparecem em estágio mais avançado da doença. As modalidades terapêuticas descritas na literatura podem ser: as drogas antitireoidianas, o iodo radioativo e a cirurgia (tireoidectomia parcial). Objetivo: apresentar um relato de caso sobre diagnóstico da Doença de Graves associado a revisão de literatura acerca do tema. Conclusão: podemos concluir que o diagnóstico precoce da DG diminui o aparecimento de complicações relevantes a saúde. É uma doença com várias opções de tratamento, o que leva o paciente a ter qualidade de vida.

PALAVRAS CHAVE: Doença de Graves. Hipertireoidismo. Doença tireóidea auto-imune. Drogas antitireoidianas.

CASE REPORT: Graves' disease

ABSTRACT:

Graves' disease (GD) is the leading cause of hyperthyroidism. It is an autoimmune disease of unknown etiology but certainly multifactorial, with genetic predisposition evident, with a higher prevalence in young women, causes symptoms that may delay the diagnosis. The most classic symptoms are the thyroid goiter, thyrotoxicosis, eye disease (which can lead to exophthalmos) and skin diseases, however, they appear in more advanced disease. Therapeutic modalities described in the literature can be: the antithyroid drugs, radioactive iodine and surgery (partial thyroidectomy). Objective: To present a case report on diagnosis of Graves' disease associated with literature review on the topic. Conclusion: We can conclude that early diagnosis of DG decreases the incidence of complications relevant to health. It is a disease with various treatment options, which leads the patient to have quality of life.

KEYWORDS: Graves' disease. Hyperthyroidism. Autoimmune thyroid disease. Antithyroid drugs.

INTRODUÇÃO

A Doença de Graves (DG) é um distúrbio que foi descrito inicialmente por Caleb Parry (1755-1822), mas o crédito foi atribuído ao médico Robert Graves que os publicou em 1835, cerca de dez anos depois. O epônimo doença de Basedow, usualmente, é utilizado nos países europeus em reconhecimento pela exposição feita por Karl A. Von Basedow (GOLDMAN, LEE, 2009).

Ela constitui a forma mais comum de hipertireoidismo (60%-80%), afetando principalmente as mulheres (5- 10:1) entre 40-60 anos. Na Inglaterra apresenta uma prevalência de 2% em mulheres e 0,2% em homens, enquanto nos EUA estima-se que acometa 0,4% da população. A maioria dos estudos relata taxas de incidência de 0,5/1000 indivíduos/ano e o risco calculado de mulheres e homens desenvolverem hipertireoidismo em alguma fase de suas vidas é de 5% e 1% respectivamente (Andrade, Gross & Maia, 2001).

A DG é pouco freqüente na infância e adolescência, sendo que apenas 1 a 5% dos pacientes afetados estão compreendidos nessa faixa etária (Monte; Calliari; Longui; 2004).

Sabe-se que fatores genéticos, ambientais e constitucionais interagem, segundo mecanismos desconhecidos, para desencadear a doença auto-imune. Não parece haver envolvimento de um gene específico e ocorre concordância em gêmeos idênticos em apenas 20% dos casos. Na literatura foi relatada propensão ao desenvolvimento da DG agregada a polimorfismo do gene CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte antigen 4) em brancos e japoneses.

As manifestações clínicas da DG podem ser divididas entre as usuais a qualquer forma de hipertireoidismo e as específicas da DG. Os sintomas mais comuns são: nervosismo, cansaço, palpitações, intolerância ao calor, perda de peso; estão presentes em mais da metade dos pacientes com a doença. A fibrilação atrial é mais comum nos pacientes acima dos 50 anos (20%) e 90% dos pacientes com menos de 50 anos, apresentam bócio. A presença de co-morbidades pode também afetar a queixa principal.

O objetivo deste artigo é relatar um estudo de caso sobre a Doença de Graves, uma desordem que se não tratada pode se tornar grave, pois suas complicações podem levar até mesmo a distúrbios cardíacos e neurológicos.

Relato de Caso

V N S, 37 anos, cor negra, separada, natural e residente em Ibirité (MG). Em acompanhamento na Unidade Básica de Saúde desde **2011**, onde apresentava infertilidade, hirsutismo e obesidade. Exames (**26/05/2011**): TSH 1,24mU/ml; Prolactina 10,1ng/mL. Ultrassom Abdominal (US) (15/04/2011): cisto ovário E 10,3 e em ovário D 60,1. Foi pedido US c/ Doppler, Dosagens de Ca 125, Testosterona e Estradiol e iniciado Diane. Em **05/07/2011**: em uso de Diane. US com Doppler: ovário D 69,1 e ovário E 17,1 + ausência de vascularização. Ca 125 9,0; estradiol 31 e testosterona 0,9. Sugerido ooforectomia a D, porém paciente ia se mudar para São Paulo. Foi orientada a buscar novo médico lá, assim que se estabelecesse. **26/02/2014**: paciente reaparece na UBS, para renovar receita de anti-hipertensivo (Captopril 25 mg). Porém também queixa de “caroço” no pescoço, com início há +/- 3 semana. Foi detectada tumefação em região cervical anterior (sem febre); apenas “dor de garganta” pela manhã. Revela nesta consulta que conseguiu engravidar em 2013 e veio a desenvolver DMG. Nova revisão laboratorial revela: Trig 129; Colest T 108; HDL 42; LDL 40; Glic 335; TSH 0,006mU/ml; T4 superior a 6mcg/dl. US cervical mostra bócio difuso tireoidiano. Paciente relata piora de sintomas

(tonteira, polifagia, polidipsia, poliúria, nictúria). Mantém uso de Captopril 25 mg. Diagnóstico de DM + Hipertireoidismo. Iniciado Metformina 850 + Propiltiouracil 100mg. **12/06/2014**: Hemog Glic 14,9% e Glic capilar: 278mg/dl. Foi aumentada a dose de Metformina (3x/dia) e iniciado Daonil. Também solicitou anti-TRO, anti-tireoglobulina e TLAB. **07/10/2014**: paciente retorna com PA 150x60, queixando dor nos olhos e edema. TSH (**26/08/2014**): inferior a 0,004mU/ml e T4: 3,9mcg/dl. Paciente mostrava-se agitada ao falar, de difícil diálogo, não aceitando orientações. Revelou não estar fazendo dieta adequadamente nem tomando medicações prescritas. Foi encaminhada com urgência ao Endocrinologista da Rede Pública. **06/03/2015**: glic 101; TSH inferior a 0,004mU/ml; T4 4,1mcg/dl; glic 248; glic pós-prandial 378; **21/03/2015**: TSH inferior a 0,004mU/ml; T4 3,6mcg/ml; T3 484ng/dL; **21/01/2015**: hemog glic 13,4%. **US (16/12/2014)**: bócio difuso tireoidiano + aumento de fluxo ao Doppler, compatível com **Doença de Graves** (vol total 85 cm³). Foi mantido as medicações em curso: Losartan 50mg, Metformina 850, propiltiouracil 100mg e iniciado insulina (26UI). Aguardando retorno no

Endocrinologista, para discussão da terapia frente ao novo diagnóstico.

REVISÃO DE LITERATURA

Introdução

A Doença de Graves (DG) é uma enfermidade autoimune, órgão-específica, que difere de todas as outras doenças autoimunes por estar associada mais freqüentemente ao aumento de função do órgão-alvo. É a causa mais que comum de hipertireoidismo em pacientes com menos de 50 anos e é caracterizada por infiltração linfocitária da glândula tireóide e ativação do sistema imune com elevação dos linfócitos T circulantes, aparecimento de autoanticorpos que se ligam ao receptor do TSH (TRAb) (ANDRADE, GROSS e MAIA, 2004).

A DG é responsável por 60-80% dos casos de hipertireoidismo. Relativamente à incidência por gênero, surge numa relação feminino/masculino de 5-10:1. A incidência anual em mulheres durante um período de 20 anos é cerca de 0,5 por 1000. Pode surgir em qualquer idade, contudo a idade típica situa-se entre os 20 e 40 anos. A prevalência é semelhante entre caucasianos e asiáticos e é menor na raça negra (NEVES, 2008).

Patogenia

A DG, é um distúrbio auto-imune que se manifesta por sinais e sintomas sistêmicos variados secundários ao hipertireoidismo provocado pela presença de auto-anticorpos estimulantes do receptor da TSH. Estes anticorpos ligam-se ao receptor de TSH estimulando-o, promovendo consequentemente o aumento da glândula e assim, o crescimento dos níveis dos hormônios tireoidianos.

Andreoli et al (1998) já explicava que a tireotoxicose na Doença de Graves resulta da hiperprodução de um anticorpo que se liga ao receptor do TSH. Estas imunoglobulinas estimulantes da tireóide (TSI) incentivam o crescimento das células tireóideas e a secreção de hormônios tireóideos.

As razões do desencadeamento deste processo auto-imune ainda não estão completamente entendidas, mas estão possivelmente envolvidos fatores como susceptibilidade genética, fatores constitucionais (hormônios sexuais e alterações da função imunológica) e fatores ambientais (estresse, ingestão de iodo e a ação dos agentes infecciosos) (ANDRADE, GROSS e MAIA, 2001).

Apesar da associação variável com alelos do antígeno humano leucocitário (HLA) conforme o grupo racial, o risco de DG em familiares HLA-Idênticos de indivíduos afetados, é inferior ao de gêmeos homozigóticos indicando o envolvimento de genes não HLA–relacionados. A prática do tabagismo tem sido bastante relacionada a ocorrência de oftalmopatia e hipertireoidismo. Em ambientes iodo-deficientes, a exposição ao iodo suplementar pode precipitar a DG em alguns indivíduos, mediante o fenômeno de Jod-Basedow (HARRISON et al, 2008)

Manifestações clínicas

A tireotoxicose é responsável por efeitos deletérios em múltiplos sistemas, principalmente o cardiovascular e o ósseo. Os hormônios tireoidianos têm ação cardioestimuladora, provocando aumento da frequência cardíaca, pressão arterial sistólica (1/3 dos casos) e da massa e contração ventricular esquerda (ANDRADE, GROSS e MAIA, 2001).

Os pacientes tireotóxicos podem apresentar hipercalcemia ou hipercalciúria, aumento dos níveis de fosfatase alcalina, níveis de transaminases moderadamente elevados e níveis baixos ou declinantes de colesterol total e de LDL colesterol. Na maioria dos pacientes com suspeita de

tireotoxicose (síndrome por excesso de hormônio tireóideo) o diagnóstico será determinado pela dosagem de TSH. A dosagem dos níveis séricos de T4 livre e total ou de T3 livre confirmará diagnóstico de tireotoxicose, definirão sua gravidade e poderão ocasionalmente fornecer um indício da sua etiologia subjacente (A toxicose com predominância por T3 é típica da Doença de Graves).

A DG é caracterizada por hipertireoidismo, oftalmopatia, acropaquia. Em geral o bócio e o excesso de hormônios tireoidianos (HT) são os aspectos predominantes, não sendo necessária a presença de todos os componentes para tornar o paciente portador da síndrome. O bócio é formado por múltiplos nódulos tireoidianos autonomamente funcionantes que, coletivamente, irão sintetizar e secretar quantidades excessivas de hormônios tireoidianos. A maioria dos pacientes afetados apresentam um bócio com múltiplos nódulos tireoidianos palpáveis. O aumento progressivo pode não ser detectado quando ocorre a extensão subesternal do tecido nodular (HARRISON et al, 2008). Cerca de 90% dos pacientes com idade inferior a 50 anos, apresentam bócio difuso, de consistência firme e tamanho variável.

As manifestações clínicas da DG podem ser: nervosismo, cansaço, palpitações, intolerância ao calor, perda de peso (mais de 50% dos pacientes) fraqueza, hiperatividade, insônia, oligomenorréia, amenorréia, ansiedade, reflexos tendinosos vigorosos, tremores finos, olhar fixo, retardo do reflexo palpebral. As anormalidades cardíacas podem ser proeminentes, incluindo taquicardia sinusal, fibrilação atrial e exacerbação de coronariopatia ou insuficiência cardíaca (incomum em pacientes na faixa etária abaixo dos 50 anos, mas ocorre em torno de 20% dos pacientes idosos) (CAREY et al, 1999).

A presença de co-morbidades pode também afetar a queixa principal. A piora da labilidade emocional em portador de doença psiquiátrica preexistente ou piora da angina ou insuficiência cardíaca em indivíduo com doença coronariana, podem ser o sinal de suspeita de hipertireoidismo sobreposto.

Complicações

O excesso de hormônios tireoidianos pode levar ao desenvolvimento de complicações graves como insuficiência cardíaca congestiva, cardiomiopatia e arritmias, principalmente fibrilação atrial (10-30%). Também está associado ao aumento da reabsorção óssea, elevação da excreção de cálcio e fósforo na urina e fezes, com

conseqüente diminuição na densidade mineral óssea e risco de fraturas em mulheres idosas (ANDRADE, GROSS e MAIA, 2001).

Achados laboratoriais

Uma T4 livre aumentada e TSH suprimido confirmam o diagnóstico clínico de tireotoxicose. O TSI costuma estar aumentado e é especificamente proveitoso em pacientes com sinais oculares que não apresentam outras manifestações clínicas sugestivas. Uma captação aumentada de ¹³¹I diferencia a Doença de Graves da tireoidite subaguda ou de Hashimoto incipiente, na qual a captação é baixa na presença de hipertireoidismo (ANDREOLI et al, 1998).

Tratamento

No que se refere ao tratamento, todas as tentativas de tratamento dirigidas à produção auto-imune de anticorpos estimuladores da tireóide tem sido infrutíferas. Todas as modalidades terapêuticas são orientadas à tireóide ou às manifestações da produção excessiva de hormônios tireoidianos.

Três abordagens terapêuticas são atualmente utilizadas no tratamento do hipertireoidismo da Doença de Graves: drogas antitireoidianas (DAT), cirurgia e iodo radioativo (¹³¹I). Nenhuma delas é

considerada ideal, visto que não atuam diretamente na etiologia / patogênese da doença (ANDRADE, GROSS e MAIA, 2001).

O tratamento de primeira escolha tem variado nos diferentes países. Nos EUA 69% dos tireoidologistas, membros da American Thyroid Association (ATA), utilizam ¹³¹I como tratamento de primeira escolha, justificado pela alta recorrência da doença após utilização de drogas antitireoidianas. No Japão e na Europa, as drogas antitireoidianas constituem o tratamento de primeira escolha, utilizado por 77% e 88% dos especialistas membros da European Thyroid Association (ETA) e da Japan Thyroid Association (JTA) respectivamente. Esse uso se deve à preocupação com efeitos nocivos da radiação. Já dados da América do Sul indicam que 73% dos membros da Sociedade Latino Americana de Tireóide (SLAT) utilizam as drogas antitireoidianas como tratamento de primeira escolha, sendo o tratamento com ¹³¹I escolhido por apenas 26% desses profissionais (ANDRADE, GROSS e MAIA, 2001).

As drogas antitireoidianas disponíveis (propiltiouracil, metimazol, tiocarbamidas e carbimazol) pertencem à classe das

tionamidas e têm sido utilizadas no tratamento da doença de Graves há mais de 50 anos. O mecanismo de ação primário das DAT consiste na redução da síntese de T3 e T4 nas células foliculares. Embora seja uma questão ainda controversa, postula-se que as DAT também apresentem uma ação na autoimunidade, mediada através de efeito imunossupressor direto ou através de efeito primário na célula tireoidiana, com efeitos secundários no sistema imune. O propiltiouracil (PTU) apresenta um mecanismo de ação adicional que consiste na redução da conversão de T4 para T3, através da inibição da deiodinase tipo 1, presente nos tecidos periféricos e na tireóide (GOLDMAN, LEE, 2009)

Na prática clínica, a escolha das DAT depende da preferência e experiência do médico assistente. Sabe-se que 30 a 40% desses pacientes tratados com os fármacos antireoidianos apresentam remissão prolongada, mas não permanente. Aspectos relevantes favoráveis são: idade superior a 40 anos, sexo feminino e títulos elevados de anti-TPO, bócio pequeno, hipertireoidismo em grau moderado e TRAb negativo.

A radioiodoterapia é a segunda escolha na forma do tratamento para muitos autores. O iodo radioativo foi empregado pela

primeira vez em 1941 no Massachussets General Hospital, quando Hertz e Roberts trataram pacientes com hipertireoidismo. Esta forma de tratamento já vem sendo utilizada há aproximadamente 60 anos sendo considerada de fácil administração, efeito rápido e de baixo custo (ANDRADE, GROSS e MAIA, 2004).

Em termos de custo, eficácia, facilidade e efeitos colaterais a curto prazo, o iodo radioativo tem benefícios que excedem a cirurgia e as drogas antitireóide. O ^{131}I é provavelmente o tratamento de escolha em adultos com DG. Os pacientes com tireotoxicose intensa, glândulas muito grandes, ou cardiopatia subjacente devem ser trazidos e um estado eutireoideo com DAT antes de receberem o iodo, uma vez que o tratamento com este pode levar à liberação na circulação de hormônio tireóideo pré-formado pela glândula; isto pode levar a arritmias cardíacas e exacerbar os sintomas da tireotoxicose. O tratamento com ^{131}I é seguro e, exceto pela indução de hipotireoidismo iatrogênico transitório ou permanente, nenhum efeito colateral significativo tem sido relatado (ANDREOLI et al, 1998).

O tratamento cirúrgico atualmente tem indicações limitadas nos pacientes com doença de Graves, sendo considerado quase

que um tratamento de exceção (minoria dos pacientes). Embora associado a maior probabilidade de eutireoidismo em longo prazo, apresenta como principal desvantagem o risco de complicações cirúrgicas, diretamente relacionadas com a experiência do cirurgião que realiza o procedimento. Várias complicações têm sido descritas, incluindo lesão dos nervos laríngeos ou das glândulas paratireoides, além de hipotireoidismo iatrogênico e persistência ou recorrência do hipertireoidismo (ANDRADE, GROSS e MAIA, 2004).

É indicada principalmente aos indivíduos alérgicos aos fármacos existentes, aos incapazes de submeter-se a radioiodoterapia (ex.: por gravidez), à coexistência de nódulo tireoideo de natureza indeterminada, a tireomegalia com sintomas compressivos ou, por fim, por escolha própria.

DISCUSSÃO

A gestação promove várias alterações hormonais e metabólicas no organismo materno, destacando-se os efeitos sobre a função tiroidiana (ALMEIDA et al, 2005).

Os valores laboratoriais sanguíneos da paciente, em 2014, mostram sempre um TSH diminuído e T4 livre aumentado, associando

um resultado de investigação de imagem (US Cervical: bócio tireoidiano). Pode-se descartar alteração na hipófise, pois senão os valores de TSH estariam muito altos (hipertireoidismo central, de causa hipofisária). Isso nos leva a pensar que a causa estaria, então, na própria tireóide pois, valores baixos de TSH mostram que a hipófise, ao reconhecer os valores altos de T4 livre, suspendem a produção de TSH.

A susceptibilidade para a DG é determinada por fatores genéticos, ambientais e endógenos responsáveis pela emergência de auto-imunidade das células B e T para o receptor da TSH. Acontecimentos de vida geradores de stress podem ser fatores de risco para a doença.

O stress parece induzir um estado de imunossupressão, possivelmente mediado pelo efeito do cortisol nas células do sistema imunológico. A resolução do stress pode associar-se a uma hiperatividade imunológica; esta resposta pode precipitar doença auto-imune em indivíduos geneticamente susceptíveis.

A maior incidência de doença no sexo feminino poderá estar relacionada de algum modo com uma maior exposição a estrogénios ou menor exposição a testosterona. Há evidência de que quantidades moderadas de estrogénios aumentam a reatividade imunológica.

O diagnóstico dado de Hipertireoidismo + Diabetes Melitus (em fevereiro/2014) é condizente; o início de Metformina 850 mg (para o Diabetes), porém isso não é o objeto de estudo deste trabalho. O Propiltiouracil 100mg (para o Hipertireoidismo), é descrito em literatura, como uma das primeiras drogas de escolha para o tratamento do hipertireoidismo.

Também não se pode deixar de relacionar a evolução da sintomatologia da paciente. Todo o quadro clínico relatado por ela, nas consultas em Unidade de Saúde são totalmente características do Hipertireoidismo/DG. Há de se lembrar que, como o tratamento específico do Graves ainda não tinha sido iniciado até o momento do relato deste caso, não se pode falar em remissão de sintomatologia.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A Doença de Graves é uma doença auto-imune de baixa incidência, visto do avançado da prevenção. O diagnóstico precoce diminui o desenvolvimento de complicações e um tratamento adequado providencia um bom controlo da doença na maioria das situações.

Porém, mais estudos se fazem necessários para melhor se conhecer os processos imunológicos subjacentes a esta

doença e, assim, se desenvolverem métodos diagnósticos mais precisos e tratamentos mais eficazes.

Esta revisão nos permitiu observar que o relato de caso descrito seguiu o referencial teórico encontrado. Portanto, foi de grande aprendizado pois, pode-se observar na prática a sintomatologia descrita na literatura, o que é de suma importância para nossa formação clínica.

REFERÊNCIAS

- ALMEIDA CA, Vieira Neto L, Costa SM, Buescu A, Vaisman M. **Hipertireoidismo por doença de Graves durante a gestação**. Rev Bras Ginecol Obstet. 2005; 27(5): 263-7.
- ANDRADE, V A; Gross, J L; Maia, A L. **Tratamento do Hipertireoidismo na Doença de Graves**. Arq Bras Endocrinol Metab vol 45 n° 6 Dezembro 2001
- ANDRADE, V A; Gross, J L; Maia, A L. **Iodo Radioativo no Manejo do Hipertireoidismo da Doença de Graves**. Arq Bras Endocrinol Metab vol 48 n° 1 Fevereiro 2004
- ANDREOLI et al. **Cecil Medicina Interna**. 4ª edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 1998
- CAREY, C F et al. **Washington Manual de Terapêutica Clínica**. 29ª edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 1999.
- Goldman, Lee. **Cecil Medicina/Lee Goldman, Dennis Ausiello**; tradução Adriana Pittella Sodré et al. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009.
- HARRISON et al. **Medicina Interna**, 17ª edição. Rio de Janeiro: McGraw-Hill/ArtMed, 2008
- MONTE O; Calliari, L E P; Longui, C A. **Utilização do 131I no Tratamento da Doença de Basedow-Graves na Infância e Adolescência**. Arq Bras Endocrinol Metab vol 48 n° 1 Fevereiro 2004
- NEVES, C; Alves, M; Delgado, J L; MEDINA, J L. **Doença de Graves**. ARQUIVOS DE MEDICINA, 22(4/5):137-46, 2008