



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

WANESSA DE LOURDES PINTO GONÇALVES

ALTERAÇÕES NA APRESENTAÇÃO INICIAL DA DOENÇA DE GRAVES NOS
ULTIMOS 30 ANOS

THE CHANGE IN THE CLINICAL PRESENTATION OF GRAVES' DISEASE: A 30
YEARS RETROSPECTIVE

CAMPINAS
2020

WANEISSA DE LOURDES PINTO GONÇALVES

ALTERAÇÕES NA APRESENTAÇÃO INICIAL DA DOENÇA DE GRAVES NOS
ULTIMOS 30 ANOS

THE CHANGE IN THE CLINICAL PRESENTATION OF GRAVES' DISEASE: A 30
YEARS RETROSPECTIVE

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de Mestre em Clínica Médica, área de concentração em Endocrinologia Clínica.

Dissertation presented to the Post-Graduate Program of medical clinic, Faculty of Medical Sciences, University of Campinas for obtaining the MhD title in concentration area of Clinical Endocrinology.

ORIENTADOR: PROF. DR. DANILO GLAUCO PEREIRA VILLAGELIN NETO

ESTE TRABALHO CORRESPONDE À VERSÃO
FINAL DA DISSERTAÇÃO/TESE DEFENDIDA PELO
ALUNO WANEISSA DE LOURDES PINTO GONÇALVES, E ORIENTADA PELO
PROF. DR. DANILO GLAUCO PEREIRA VILLAGELIN NETO.

CAMPINAS

2020

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

P658a Pinto, Wanessa de Lourdes, 1989-
Alterações na apresentação inicial da doença de Graves nos últimos 30 anos / Wanessa de Lourdes Pinto Gonçalves. – Campinas, SP : [s.n.], 2020.

Orientador: Danilo Glauco Pereira Villagelin Neto.
Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Doença de Graves. 2. Hipertireoidismo. 3. Oftalmopatia de Graves. I. Villagelin Neto, Danilo Glauco Pereira, 1978-. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: The change in the clinical presentation of Graves disease: a 30 years retrospective

Palavras-chave em inglês:

Graves disease

Hyperthyroidism

Graves ophthalmopathy

Área de concentração: Clínica Médica

Titulação: Mestra em Ciências

Banca examinadora:

Danilo Glauco Villagelin Neto

Laura Sterian

Sylka D'Oliveira Rodovalho Geloneze

Data de defesa: 27-11-2020

Programa de Pós-Graduação: Clínica Médica

Identificação e informações acadêmicas do(a) aluno(a)

- ORCID do autor: <http://orcid.org/0000-0003-0413-712X>

- Currículo Lattes do autor: <http://lattes.cnpq.br/0028905761207537>

COMISSÃO EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO

WANESSA DE LOURDES PINTO GONÇALVES

ORIENTADOR: PROF. DR. DANILO GLAUCO PEREIRA VILLAGELIN NETO.

MEMBROS TITULARES:

1. PROFA. DR. DANILO GLAUCO VILLAGELIN NETO

2. PROFA. DRA. LAURA STERIAN

3. PROFA. DRA. SYLKA D'OLIVEIRA RODOVALHO

Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros encontra-se no SIGA/Sistema de Fluxo de Dissertação/Tese e na Secretaria do Programa da FCM.

Data de Defesa: 27/11/2020

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho...

A Deus...

que é fonte infinita de sabedoria e amor.

À minha família...

Meus pais Wanir e Maria de Lourdes, meu marido Vinicius e
meus irmãos Loudewan, Wânia e Wagner

Que me apoiaram e incentivaram nesta jornada, assim como em todas as minhas
escolhas e decisões.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador e professor Dr. Danilo, que me apoiou, orientou, ensinou e incentivou ao longo desses anos.

A todos os professores e colegas de residência do Serviço de Endocrinologia da Pontifícia Universidade Católica de Campinas por toda a sabedoria e companheirismo, ao Nicolas pela disposição em ajudar sempre, a Dra. Laura e ao Dr. Roberto por me ensinar e inspirar no estudo da tireoide.

Aos colegas do Laboratório de genética Molecular do câncer em especial a Natassia, pelo primeiro contato e incentivo a pesquisa ainda na graduação.

Ao meu esposo Vinicius, que sempre esteve ao meu lado em todas as horas me apoiando sempre.

À toda minha família pelo apoio incansável, nas horas difíceis e momentos alegres! Vocês sempre serão minha base e meus exemplos!

EPÍGRAFE

Todo paciente que você vê é uma lição muito maior do que a doença da qual ele
sofre – William Osler

RESUMO

Introdução: A doença de Graves (DG) é a principal causa de hipertireoidismo em adultos. É uma condição auto-imune classicamente marcada pela Tríade de Merseburg (bócio, tireotoxicose e orbitopatia), mas a mudança na apresentação da DG ao longo do tempo raramente foi estudada. **Objetivo:** Determinar alterações na apresentação clínica de pacientes com DG nos últimos 30 anos. **Métodos:** O estudo avaliou 475 pacientes diagnosticados com DG entre 1986 e 2016 em um único centro. Os pacientes foram avaliados quanto a aspectos epidemiológicos, função tireoidiana, atividade inflamatória dos olhos avaliada pelo Clinical Activity Score; CAS, gravidade avaliada pela classificação NOSPECS e volume tireoidiano estimado por ultrassonografia. **Resultados:** A avaliação dos pacientes identificou um aumento na idade média do diagnóstico de DG ($p < 0,02$), uma redução no volume da tireóide ($p < 0,001$) e um envolvimento orbital menos intenso entre 2007-2016 em comparação com 1986-2006 ($p = 0,04$). O número de pacientes fumantes foi menor de 2007 a 2016 (28,7%) do que de 1986 a 2006 (42,8% $p = 0,001$). Os valores de TSH e TRAb não apresentaram alterações significativas. **Conclusão:** A apresentação GD parece ter sido alterada nos últimos anos em comparação com a apresentação inicial típica. Há um envolvimento inflamatório menos frequente do tecido orbital, bócios menores, menor número de fumantes e diagnóstico em idade mais avançada.

Palavras-chave: Doença de Graves. Orbitopatia de Graves. Hipertireoidismo

ABSTRACT

Introduction: Graves' disease (GD) is the main cause of hyperthyroidism among adults. It is an autoimmune condition classically marked by the Merseburg Triad (goiter, thyrotoxicosis, and orbitopathy), but the change in presentation of GD over time has rarely been studied. **Objective:** To determine changes in the clinical presentation of patients with GD in the last 30 years. **Subjects and Methods:** The study evaluated 475 patients diagnosed with GD between 1986 and 2016 in a single center. Patients were evaluated regarding epidemiological aspects, thyroid function, inflammatory activity of the eyes evaluated by the Clinical Activity Score; CAS, severity evaluated by NOSPECS classification and thyroid volume estimated by ultrasonography. **Results:** Patients assessment identified an increase in the mean age of diagnosis of GD ($p < 0.02$), a reduction in thyroid volume ($p < 0.001$) and less intense orbital involvement from 2007-2016 compared to 1986-2006 ($p = 0.04$). The number of smoking patients was smaller from 2007 to 2016 (28.7%) than 1986 to 2006 (42.8% $p = 0.001$). The TSH and TRAb values did not had significant changes. **Conclusion:** GD presentation appears to be changed in the last years compared to the typical initial presentation. There is a less frequent inflammatory involvement of orbital tissue, smaller goiters, a lower number of smokers and diagnosis at older age.

Keywords: Graves' disease. Graves' orbitopathy. Hyperthyroidism

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- | | | |
|-----------------|--|-----------|
| Figura 1 | Esquema simplificado dos principais passos envolvidos na fisiopatogenia da reação autoimune da orbitopatia de Graves | Página 16 |
| Figura 2 | Artigo - Figura 1 Grafico demonstrando a tendência de cada parâmetro estudado ao longo do tempo | Página 34 |

LISTA DE TABELAS

- | | | |
|----------|--|-----------|
| Tabela 1 | Escore de atividade clínica (CAS), de acordo com Mouritset al. | Pagina 20 |
| Tabela 2 | Resumo da Classificação NOSPECS de alterações oculares na orbitopatia de Graves- Werner SC J Clin Endocrinol Metab. 1977 | Pagina 21 |
| Tabela 3 | Artigo- Tabela 1 Apresentações clínicas e laboratoriais de pacientes com doença de Graves em dois períodos diferentes de tempo | Página 31 |

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

anti Tg	Anti-Tireoglobulina
anti TPO	Anti-Tireoperoxidase
CAS	Escore de Atividade Clínica
CTLA -4	Cytotoxic T lymphocyte associated factor 4
DG	Doença de Graves
DNA	Ácido dexoxirribonucléico
DP	Desvio Padrão
GAG	Glicosaminoglicanos
HLA	Antígeno Leucocitário Humano
IGF -1	Insulin-like growth factor 1
IL	Interleucina
MHC	Major Histocompatibility Complex
OG	Orbitopatia de Graves
PTPN 22	Proteína tirosina fosfatase-22
RANTES	Regulated on activation, normal T cell expressed and secreted
T3	Triiodotironina
T4	Tiroxina
T4L	Tiroxina livre
TRAb	Anticorpo anti receptor de TSH
TSAb	Anticorpo tireo estimulantes
TSH	Hormônio Tireoestimulante
TSH-R	Receptor do hormônio tireoestimulante

SUMÁRIO

1. Introdução	14
2. Objetivos	18
2.1 Objetivo Geral	18
2.2 Objetivos Específicos	18
3. Metodologia	19
3.1 Desenho do Estudo	19
3.2 Avaliação Clínica	19
3.3 Avaliação Laboratorial	21
3.4 Análise Estatística	22
4. Resultados	24
5. Conclusão	41
6. Referências	42
7. Anexos	44

1. INTRODUÇÃO

A doença de Graves (DG) é uma doença autoimune da tireóide, considerada a principal causa de hipertireoidismo em áreas repletas de iodo (1), onde é responsável por 50 a 80% dos casos de hipertireoidismo (2). A doença foi nomeada e descrita pelo médico irlandês Robert James Graves em 1835 (3), posteriormente em 1840, o médico alemão Carl Adolph von Basedow forneceu uma descrição de quatro pacientes (três mulheres e um homem) afetados com essa doença e caracterizados pela chamada Tríade de Merseburg (exoftalmia, bócio e palpitações) (4).

Sua prevalência é de aproximadamente 0,5% e incidência de cerca de 21/100.000 habitantes por ano (2). Indivíduos de qualquer idade podem ser afetados, mas as mulheres com idades compreendidas entre 40-60 anos têm um risco maior (1).

DG é causada por uma interação entre fatores genéticos e ambientais, levando a perda da tolerância imunológica; os fatores genéticos são responsáveis por até 80% do risco de desenvolver a doença, entre os genes envolvidos destacam-se genes do sistema HLA, CTLA-4, CD40, gene da PTPN 22, do receptor de TSH e da tireoglobulina (5). Os outros 20% são associados a fatores de risco ambientais, o hábito tabagico parece ser o mais importante, mas hormônios sexuais, gravidez, estresse e infecções também podem estar associados (1). Esses fatores ambientais funcionam como gatilhos induzindo a perda da tolerância imunológica ao receptor de TSH localizado na célula folicular nos indivíduos que apresentam suscetibilidade genética a DG. O TSH-R é fagocitado por células apresentadoras de antígenos e por meio do complexo de histocompatibilidade MHC classe II esses peptídeos são apresentados a linfócitos T helper. Essas células tornam-se ativadas, interagem com os linfócitos B através de pontes CD154 – CD40 e secretam interleucina-2 e interferon- γ . Essas citocinas por sua vez induzem a diferenciação de células B em plasmócitos que secretam anticorpo anti receptor de TSH (TRAb). Esses anticorpos estimulam o receptor de TSH em células epiteliais foliculares da tireoide levando a hiperplasia e aumento da produção de hormônios tireoidianos (2). Células inflamatórias intratireoidianas produzem citocinas, como a interleucina-1, fator de

necrose tumoral e interferon alfa, que induzem a expressão de moléculas de adesão, moléculas reguladoras como CD40 e HLA classe II, que por sua vez induzem as células da tireóide a sintetizar mais citocinas o que sustenta o processo autoimune intratireoidiano.

As manifestações clínicas da DG dividem-se nas que são comuns a qualquer forma de hipertireoidismo como taquicardia, nervosismo, tremor, sudorese excessiva, perda de peso, dentre várias outras decorrentes da aceleração do metabolismo e naquelas específicas para a doença em questão (6). Destas, os principais sinais são o bócio difuso, dermatopatia localizada, acropatia e a orbitopatia que se apresenta como dor ou pressão retrobulbar, retração palpebral, edema periorbitário e quemose, exoftalmia (proptose), disfunção muscular extraocular, ceratite de exposição e neuropatia óptica (6). A orbitopatia é o principal acometimento extra tireoidiano, sua prevalência varia entre 20-60% dos pacientes com doença de Graves, dependendo de fatores como definição utilizada, escores clínicos, métodos de imagem empregados e população de qual país estudado (6), (7).

OG é uma doença inflamatória da órbita que ocorre em associação com a doença autoimune da tireóide (8). Os principais fatores de risco para o desenvolvimento e / ou agravamento da OG são hipertireoidismo grave, altos valores de TRAb e tabagismo. A fisiopatologia do comprometimento ocular ocorre devido à presença de um tipo de receptor de TSH nos fibroblastos orbitais. Auto anticorpos circulantes, encontrados no paciente com DG, se ligam a esses receptores ativando-os e estimulando alguns fibroblastos a secretarem ácido hialurônico e uma parte a se diferenciarem em adipócitos maduros. Esses auto anticorpos circulantes também podem ser específicos para antígenos como o receptor do TSH ou receptor de IGF-1. Os fibroblastos orbitais após serem ativados liberam interleucinas, incluindo IL-16 e RANTES, que atraem os linfócitos T para a órbita. Esses linfócitos interagem com fibroblastos, ativam-se mutuamente, levando a produção de interleucinas (IFN gama, PGD2 e 15d-PGJ2) e secreção de fatores ativadores de linfócitos T pelos fibroblastos (IL-8 e produtos da atividade de COX-2). Os fibroblastos são também estimulados a secretar IL-6, o que leva a diferenciação do linfócito B. Estas alterações celulares resultam no aumento do músculo extraocular, expansão orbital de tecido adiposo e inflamação orbital, característicos na orbitopatia de Graves (9).

deles não tem bócio e pouco menos de um quinto tem hipertireoidismo subclínico; apenas 20% têm OG (15). Apesar de dados recentes da literatura internacional sugerirem que o fenótipo clássico da DG pode não se aplicar mais à maioria dos pacientes, a mudança na apresentação inicial da DG ao longo do tempo raramente foi estudada além não haver dados publicados dessas alterações na população brasileira.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Determinar alterações na apresentação clínica inicial dos pacientes com Doença de Graves nos últimos 30 anos

2.2 Objetivos Específicos

1. Avaliar dados epidemiológicos como idade, sexo, presença de tabagismo nos pacientes com doença de Graves no momento do diagnóstico por um período de 30 anos.
2. Avaliar a função e o volume da tireoide dos pacientes com doença de Graves no momento do diagnóstico por um período 30 anos.
3. Avaliar alterações na orbitopatia dos pacientes com doença de Graves recém diagnostica por um período 30 anos.

3. METODOLOGIA

3.1 Desenho do Estudo

Após a aprovação ética da pesquisa institucional, todos os pacientes diagnosticados com DG entre 1986 e 2016 foram revisados retrospectivamente.

O estudo de coorte inicial consistiu em 567 pacientes atendidos no ambulatório de tireoide, de 1986 a 2016, com DG não tratada. Foram excluídos 92 pacientes: 58 pacientes haviam sido tratados antes da avaliação inicial em nosso centro e 34 pacientes não possuíam todos os dados disponíveis para confirmação do diagnóstico de DG. O grupo restante incluiu 475 novos pacientes com DG.

Todos os pacientes com hipertireoidismo preencheram os critérios de inclusão: diagnóstico de DG e hipertireoidismo caracterizado por bócio difuso, aumento dos níveis séricos de T4 livre, nível sérico suprimido de TSH e presença de TRAb sérico positivo e / ou aumento da captação tireoidal de iodo 131 (até 2000 - valores de referência: 4 horas = 4-14% e 24 horas = 15-41%, após 2000, foi utilizada a captação da tireóide 99mTc-pertecnetato; valores de referência: 0,14-0,16%). Foram excluídos os pacientes que já tinham recebido algum tipo de tratamento ou que não tinham registrado em prontuário informações suficientes para confirmação do diagnóstico de DG.

3.2. Avaliação Clínica

O ultrassom tireoidiano foi utilizado para avaliar o volume tireoidiano. Os pacientes iniciais foram avaliados por ultrassonografia Toshiba (Otawara, Japão); de 1996 a 2000, foi utilizado o modelo de ultrassom GE LOGIQ 500 (Tóquio, Japão). Após esse período, o modelo de ultrassom Toshiba SSA-240A (Tóquio, Japão) foi o dispositivo de ultrassom usado até 2010. Nos últimos anos, foi incorporado o modelo GE V8 (Jiangsu, China).

O volume da tireóide foi calculado multiplicando a altura, largura e profundidade de cada lobo, sendo medidos e multiplicados. O resultado obtido é então multiplicado por um fator de correção, que é $\pi / 6$, ou 0,524 (16). A faixa de

valor normal do volume tireoidiano em nossa população é de 6 a 15 mL (os valores normais do volume tireoidiano foram realizados através de uma amostra de indivíduos sem doença tireoidiana realizada pelo departamento de radiologia).

A atividade da OG foi estimada usando o escore de atividade clínica (CAS), de acordo com Mouritset al. (17) de 1992. Foi dado um ponto para cada uma das características descritas na tabela 1 variando de 0 a 7.

Tabela 1. Escore de Atividade Clínica (modificado e traduzido para o português).

Dor retro ocular espontânea

Dor à movimentação dos olhos durante as últimas duas semanas

Hiperemia palpebral

Hiperemia difusa da conjuntiva cobrindo pelo menos um quadrante

Edema palpebral

Quemose (Edema conjuntival)

Edema de carúncula

Os pacientes diagnosticados entre 1986 e 1991 não foram avaliados pelo CAS; por esse motivo, esses pacientes foram excluídos das análises da OG. A diplopia intermitente e permanente também foi avaliada; a largura da pálpebra foi medida com uma régua com escala e a proptose foi medida usando um exoftalmômetro Hertel.

A gravidade do GO foi calculada pela classificação NOSPECS (18), sendo esses dados disponíveis em 283 pacientes.

Tabela 2- Resumo da Classificação NOSPECS de alterações oculares na orbitopatia de Graves- Werner SC J Clin Endocrinol Metab. 1977

N	0	Ausencia (NO) de sinais e sintomas
O	1	Somente (ONLY) sinais
S	2	Envolvimento de tecidos moles (SOFTY TISSUE) com sinais e sintomas
P	3	Proptose (PROPTOSIS) de 3 mm ou mais em excesso, com ou sem sintomas
E	4	Envolvimento dos m. extraoculares (EXTRAOCULAR) geralmente com diplopia
C	5	Envolvimento corneano (CORNEAL) primariamente causada por logooftalmo
S	6	Diminuição da visão (SLIGHT LOSS) causada por envolvimento do nervo óptico

3.3 Avaliação Laboratorial

Hormônio Tireoestimulante: As concentrações séricas de TSH foram medidas por microtitulação em fase sólida RIA até 1986 com uma sensibilidade de 1,3 mU/mL e valores normais <8,3 mU/ml (19). Em seguida, por um ensaio imunométrico de 2ª geração (TSHIRMA Kit Serono) de 1987 a 1994 com uma sensibilidade de 0,01 mU/mL e valores normais de 0,3-4,5 mU/mL. De 1995 a 2005, foi utilizado o método imunoenzimático de terceira geração (kit Abbott) com sensibilidade de 0,06 mU/mL e faixa de referência de 0,32-5,2 mU/mL. A partir de 2006, foi utilizado um ensaio quimioluminescente, Immulite, com maior sensibilidade (0,002 mU/mL) e faixa de referência de 0,3 a 4,1 mU/mL.

Tiroxina Livre: Inicialmente, os níveis de T4 livre foram estimados pelo produto da captação de resina T3 e dos níveis totais de T4 e servem como substitutos do nível de hormônio livre com uma faixa normal de 1,3-4,5 ng/dl. Após

1994, o T4 livre foi medido por ensaios quimioluminescentes (sistema DPC Immulite) e o intervalo normal foi de 0,8-1,9 ng/dL.

Anticorpos Tireoidianos: Antes de 1996, o anticorpo sérico de tireoglobulina (anti Tg) e o anticorpo peroxidase da tireóide (anti TPO) eram medidos pelo teste de hemaglutinação passiva seguido pelo método IRMA (valores normais inferiores a 200 mUI/mL e menos de 150 mUI/mL, respectivamente) e, em seguida, em 2005 por ensaios quimioluminescentes (sistema DPC Immulite) com valores de referência positivos > 40 UI / mL e > 35 UI/mL, respectivamente.

Anticorpo Anti Receptor de TSH: Nos últimos 30 anos, usamos alguns métodos diferentes para as determinações do TRAb. Por exemplo, de 1980 a 1991, usamos um ensaio interno que mede a atividade TSAAb da estimulação cíclica de AMP na membrana plasmática da tireóide humana (20). A referência positiva do TSAAb foi < 128%. De 1992 a 2008, usamos primeiro um ensaio de receptor de rádio (RSR Ltd) e, em seguida, um ensaio ELb de segunda geração TRAb (RSR Ltd) com um intervalo normal < 10 UI/L. Recentemente, usamos um ensaio monoclonal humano (anticorpo M22) da Siemens Immunulite-TSI com valores normais <0,175 UI/L.

Para evitar fatores de confusão, expressamos os anticorpos antitireoidianos e anticorpo anti receptor de TSH como positivos ou negativos.

3.4 Análise Estatística

As análises estatísticas foram realizadas no software SAS versão 9.3 (SAS Institute). Variáveis contínuas com distribuição não normal foram avaliadas com os testes não paramétricos. Foram utilizados o teste de Mann-Whitney para medianas e o teste do qui-quadrado para proporções. Para avaliar a tendência da idade no diagnóstico, valores de TSH, T4 livre, volume de bócio, CAS inicial e CAS longitudinal, foi utilizado um modelo de regressão linear após a transformação dos dados em pontos. Para os parâmetros oftalmológicos foram considerados os maiores valores dos olhos de cada paciente. Finalmente, o teste de Cochran-Armitage avaliou o sexo e o tabagismo ao longo do tempo. Os pacientes foram divididos em 2 períodos diferentes, pacientes com diagnóstico realizado entre 1986

a 2006 e 2007 a 2017; essa divisão ocorreu para que tivessemos um numero semelhantes de pacientes nos dois grupos pois os numeros de registros de novos casos não foram homogêneos ao longo dos anos estudados. Para todas as análises, $P < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

4. RESULTADOS

Os resultados desta dissertação estão apresentados a seguir no formato de artigo científico

The change in the clinical presentation of Graves' disease: a 30 years retrospective survey in an academic Brazilian tertiary center

Wanesa Pinto¹, João Hamilton Romaldini², Nicolas Perini², Roberto B. Santos², Danilo Villagelin^{1,2}

1. Curso de Pós-Graduação em Medicina Interna, Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), Campinas, SP, Brasil

2. Endocrinologia e Metabolismo, Hospital da Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC-Campinas), Campinas, SP, Brasil

Corresponding author:

Danilo Villagelin

Hospital PUCCampinas

Endereço: João Carlos do Amaral, 500 13070-111 – Campinas, SP, Brasil

E-mail: dvillagelin@gmail.com

Received on Dec/3/2019

Accepted on Apr/6/2020 DOI: 10.20945/2359-3997000000265

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflicts of interests. The authors alone are responsible for the content and writing of this article.

ACKNOWLEDGEMENTS

We thank Cleide A. Moreira Silva, Statistician, Research Commission Epidemiology, and University of Campinas, Brazil, for provided statistical advice and revising the manuscript.

AUTHORS' CONTRIBUTIONS

D.V., W.L., J.H.R., and N.P. prepared the manuscript and analyzed the data. W.L. and J.H.R. created the charts and figures. R.B.S. managed and verified the collected data. J.H.R. and D.V. provided overall guidance and edited manuscript. The final manuscript was read and approved by all authors.

ABSTRACT

Introduction: Graves' disease (GD) is the main cause of hyperthyroidism among adults. It is an autoimmune condition classically marked by the Merseburg Triad (goiter, thyrotoxicosis, and orbitopathy), but the change in presentation of GD over time has rarely been studied. **Objectives:** To determine changes in the clinical presentation of patients with GD in the last 30 years. **Methods:** The study evaluated 475 patients diagnosed with GD between 1986 and 2016 in a single center. Patients were evaluated regarding epidemiological aspects, thyroid function, inflammatory activity of the eyes evaluated by the Clinical Activity Score; CAS, severity evaluated by NOSPECS classification and thyroid volume estimated by ultrasonography. **Results:** Patients assessment identified an increase in the mean age of diagnosis of GD ($p < 0.02$), a reduction in thyroid volume ($p < 0.001$) and less intense orbital involvement from 2007-2016 compared to 1986-2006 ($p = 0.04$). The number of smoking patients was smaller from 2007 to 2016 (28.7%) than 1986 to 2006 (42.8% $p = 0.001$). The TSH and TRAb values did not had significant changes. **Conclusions:** GD presentation appears to be changed in the last years compared to the typical initial presentation. There is a less frequent inflammatory involvement of orbital tissue, smaller goiters, a lower number of smokers and diagnosis at older age.

Keywords: Graves' disease; graves' orbitopathy; hyperthyroidism

A mudança na apresentação clínica da doença de Graves: um levantamento retrospectivo de 30 anos em um centro acadêmico terciário brasileiro

Introdução: A doença de Graves (DG) é a principal causa de hipertireoidismo em adultos. É uma condição autoimune classicamente marcada pela Tríade de Merseburg (bócio, tireotoxicose e orbitopatia), mas a mudança na apresentação da DG ao longo do tempo raramente foi estudada. **Objetivo:** Determinar as mudanças na apresentação clínica de pacientes com DG nos últimos 30 anos. **Métodos:** O estudo avaliou 475 pacientes com diagnóstico de DG entre 1986 e 2016 em um único centro. Os pacientes foram avaliados quanto aos aspectos epidemiológicos, função tireoidiana, atividade inflamatória dos olhos avaliada pelo Clinical Activity Score; CAS, gravidade avaliada pela classificação NOSPECS e volume da tireoide estimado por ultrassonografia. **Resultados:** A avaliação dos pacientes identificou aumento da idade média de diagnóstico de DG ($p < 0,02$), redução do volume da tireoide ($p < 0,001$) e envolvimento orbital menos intenso de 2007-2016 em relação a 1986-2006 ($p = 0,04$). O número de pacientes fumantes foi menor de 2007 a 2016 (28,7%) do que de 1986 a 2006 (42,8% $p = 0,001$). Os valores de TSH e TRAb não tiveram alterações significativas. **Conclusão :** A apresentação do GD parece ter mudado nos últimos anos em comparação com a apresentação inicial típica. Há envolvimento inflamatório do tecido orbital menos frequente, bócio menor, menor número de fumantes e diagnóstico em idade avançada.

Palavras-chave: Doença de Graves; Orbitopatia de Graves; hipertireoidismo

INTRODUCTION

Robert James Graves was an Irish physician who described three women with goiter and palpitations during his lectures in 1835 (1). Later, an additional patient with exophthalmos was added (2). In 1825, Parry had already noted one patient developing goiter and palpitations post-partum. Before them, in 1802, the Italian physician Flajani had documented goiter and cardiac palpitations but without exophthalmos (2). Some years later, a German physician named Von Basedow described the coincidence of heart palpitations, exophthalmos, and goiter: the so-called Merseburg Triad (3).

Graves' disease (GD) is currently the main cause of hyperthyroidism in young adults affecting around 0.5% of the global population (4). The majority of cases are seen in women aged 35 to 60, but the condition may manifest itself in any age (4). GD is caused by an interaction between genetic and environmental factors leading to the collapse of immune tolerance; of known environmental factors, smoking seems to be the most important (5). Other factors such as stress, infections, and pregnancy are correlated with disease development of GD (5). GD is initiated by the production of IgG autoantibodies directed against the TSH receptor (TRAb). These antibodies bind to and activate the receptor increasing production of thyroid hormones as well as local inflammatory reactions, glandular hyperplasia, and hypertrophy (6,7). TRAb is also an important factor in the development of Graves' orbitopathy (GO) via the activation of orbital fibroblasts and production of inflammatory cytokine (6). The major risk factors for development and/or worsening of GO are severe hyperthyroidism, high TRAb values, and smoking (8). GO is characterized by inflammation and edema of extraocular muscles and an increase in the adipose and connective tissue of the orbit (9); in contrast, orbital edema is due to the hydrophilic action of glycosaminoglycans (10). The inflammatory reaction is attributed to the infiltration of extraocular muscles and connective tissue of the orbit by lymphocytes and macrophages. However, increased tissue volume is responsible for most of the manifestations of GO (7).

The clinical presentation of classically described GD includes signs of thyrotoxicosis (palpitations, tremulousness, heat intolerance, weight loss, and

anxiety) as well as tachycardia, tremor, proptosis, and thyroid enlargement on physical examination (5). Recent data from the literature suggest that the classical phenotype of GD may no longer apply to most patients. Bartalena and cols. in Italy described how relevant proportion of patients at diagnosis have mild to moderate GD. Nearly half of them have no goiter, and slightly less than one-fifth have subclinical hyperthyroidism; only 20% have GO (11). Therefore, the objective of this retrospective study was to evaluate the likely changes in GD phenotype in a large population of newly diagnosed patients in a single university hospital center.

SUBJECTS AND METHODS

After institutional research ethics approval (number 66282417.5.0000.5463/Conep), all patients who were diagnosed with GD between 1986 and 2016 were retrospectively reviewed. The initial cohort study consisted of 567 patients seen at the Hospital PUCCampinas from 1986 to 2016 with untreated GD; 92 patients were excluded: 58 patients had been treated before the initial evaluation in our center, and 34 patients did not have all data available or confirmed diagnosis of GD. The remaining group included 475 new GD patients. All hyperthyroid patients met the inclusion criteria: diagnosis of GD and hyperthyroidism characterized by diffuse goiter, increased serum levels of free T₄, a suppressed serum TSH level, and the presence of positive serum TRAb and/or increased thyroidal uptake of Iodine 131 (until 2000 – reference values: 4 hours = 4-14% and 24 hours = 15-41%). After 2000 99mTc-pertechnetate thyroid uptake was used (reference values: 0.14%-0.16%).

Thyroid ultrasound was used to assess thyroid volume. The initial patients were evaluated by Toshiba ultrasonography (Otawara, Japan), from 1996 to 2000 the GE ultrasound model LOGIQ 500 (Tokyo, Japan) was used. After this period Toshiba ultrasound model SSA- 240A (Tokyo, Japan) was the ultra sound device used until 2010. In the last years GE model vivid T8 (Jiangsu, China) was incorporated.

The thyroid volume was calculated by multiplying the height, width, and depth of each lobe are measured and multiplied. The obtained result is then multiplied by a correction factor, which is $\pi/6$, or 0.524 (12). The normal value range of thyroid volume in our population is of 6 to 15 mL (the normal values of thyroid

volume was performed through a sample of individuals without thyroid disease performed by the radiology department). GO activity was estimated using the clinical activity score (CAS) according to Mourits and cols. (13) from 1992. There was one point for each of the following characteristics (ranging from 0 to 7): spontaneous retrobulbar pain, pain on attempted upwards or downwards gaze, redness of the eyelids, redness of the conjunctiva, swelling of the eyelids, inflammation of the caruncle, and conjunctival edema. Patients diagnosed between 1986 and 1991 CAS was not measured, for this reason these patients were excluded GO analyses. Intermittent and permanent diplopia was also evaluated; eyelid width was measured with a scale rule, and proptosis was measured using a Hertel exophthalmometer. GO severity was calculated by NOSPECS classification (14) data are evaluate only in 283 patients.

Laboratory methods

Serum concentrations of TSH, was measured by an in-house solid phase microtiter RIA until 1986 with a sensitivity of 1.3 mU/mL and normal values < 8.3 mU/m (15). Then by an immunometric assay of 2nd generation (TSHIRMA Serono kit) from 1987 to 1994 with a sensitivity of 0.01 mU/mL and normal values of 0.3-4.5 mU/mL. From 1995 to 2005 a 3rd generation immunoenzymatic method was used (Abbott kit) with a sensitivity of 0.06 mU/mL and reference range of 0.32-5.2 mU/mL. After 2006 onwards a chemiluminescent assay, Immulite) has been used having larger sensitivity (0.002 mU/mL) and reference range of 0.3-4.1 mU/mL. Initially, Free T4 levels was estimated by the product of T3 resin uptake and total T4 levels and serves as a surrogate of the free hormone level with a normal range of 1.3-4.5. After 1994 Free T4 was measured by chemiluminescent assays (DPC Immulite system) and the normal range was 0.8-1.9 ng/dL. Before 1996 serum thyroglobulin antibody (TgAb), and thyroid peroxidase antibody (TPOAb) were measured by passive hemagglutination assay followed by IRMA method (normal values less than 200 mIU/mL and less than 150 mIU/mL, respectively), and then in 2005 by chemiluminescent assays (DPC Immulite system) with reference values positive > 40 IU/mL and > 35 IU/mL, respectively.

In the last 30 years we used some different methods for TRAb determinations. For instance from 1980 to 1991 we used an in-house assay which measures the TSAb activity of AMP cyclic stimulation in human thyroid plasma membrane (16). The TSAb positive reference was $< 128\%$. From 1992 to 2008 we used first a radio-receptor assay (RSR Ltd) and then a TRAb 2nd generation ELISA assay (RSR Ltd) with a normal range < 10 IU/L. Recently, we have used a human monoclonal assay (antibody M22) from Siemens Immunulite-TSI with normal values < 0.175 IU/L. To avoid confounders we express antithyroid antibodies as positive or negative.

Statistical analysis

Statistical analyses were performed using SAS version 9.3 software (SAS Institute). Continuous variables with non-normal distribution were evaluated with the non-parametric tests. The Mann-Whitney test for medians and the Chi-squared test for proportions were used. To evaluate the trend of age at diagnosis, TSH, free T4, goiter volume, initial CAS, and longitudinal CAS values, were used with a linear regression model was used after the data were transformed in points. Finally, the Cochran-Armitage test evaluated gender and smoking over time. For all analyses, $P < 0.05$ was considered to be statistically significant.

RESULTS

A total of 475 patients were analyzed, and 81% were female. The presence of TPOAb and TRAb were positive in about 70% (335 out 475) and 84% (342 out 404) of the cases, respectively. Regarding the treatment, most of the patients were treated with antithyroid drugs (mostly methimazole). Table 1 shows details of the study patients who attended to thyroid clinic at the time of diagnosis. There was a trend to a higher percentage of patients diagnosed with GD after 2007 (58.7% against 41.3%). Between 1986 and 2006 (inclusive), the patients were younger and more patients were smokers. The subjects also had significantly larger goiters and higher CAS, but there was no difference in the proptosis or other clinical parameters.

Table 1. Clinical and laboratorial presentations of hyperthyroid Graves` disease patients in two different time period.

Table 1: Clinical and laboratorial presentations of hyperthyroid graves` disease patients in two different time period

Parameters	Time	Period	p-Value
	1986-2006	2007-2016	
Number of patients	196	279	
Age (years) ^a	40.0 (32.5-64)	44.0 (34-53)	0.01
Gender, female ^b	145 (74%)	218 (78%)	0.21
Smoking positive	84 (42.8%)	80 (28.7%)	0.001
Thyroid volume (mL) ^c	39.9 ± 16.4	21.9 ± 12.1	0.001
Graves`orbitopathy			
Clinical active score	1.01 ± 0.74	0.5 ± 1.0	0.001
0	119 (60.7%)	188(67.5%)	0.14
1	31 (15.8%)	47 (16.8%)	0.72
2	22 (11.2%)	22 (7,9%)	0.2.6
3	11 (5.6%)	11 (3.9%)	0.50
4	8 (4.1%)	6 (2.1%)	0.22
5	2 (1.0%)	5 (1.8%)	0.49
6	2	0	
7	1	0	
Clinical active score > 2	46 (23.4%)	44 (15.7%)	0.04
Proptosis (mm)	20.5 ± 1.9	21.3 ± 1.6	0.21
TSH (mIU/L)	0.025 ± 0.01	0.01 ± 0.008	0.66
Free T4 (ng/dL)	4.03 ± 0.42	3.78 ± 0.45	0.22
Serum TRAb positive ^d	91.8%	80%	0.31
Serum TPOAb positive	133(68,91%)	202(71,63%)	0.53
Serum TgAb positive	81(41,96%)	121(42,90%)	0.85

^a Data are median and 25%-75% percentile

^b Number and percentage in parenthesis

^c Mean $\pm$ standard deviations

^d Data available for n = 166 and n= 238 patients in each groups

Graves' orbitopathy was of the most prominent eye TSH, thyrotropin; free T4, free thyroxine; TRAb, thyroid receptor antibody

p-Value: Mann-Whitney test for means and Chi-squared test for proportions

Age at diagnoses

The median for ages were: 1986-2006: 40.0 years (25th-75th percentile, 33.0-49.1 years) and significant higher in the group 2006-2016: 43.1 years (25th-75th percentile, 33.1-52.0 years).

Thyroid volume

The median thyroid volume was 20.5 mL (25th-75th percentile, 13.1-32.3 mL). It was significantly higher (25.65 mL; 25th-75th percentile, 17.2-39.4 mL) from 1986 to 2006 (Table 1) than between 2007 and 2016 (18.2 mL; 25th-75th percentile, 11.9-28.8 mL, $p = 0.0001$). Figure 1B showed that there was a significant reduction in the median thyroid volume ($p < 0.0001$) over time.

Graves' orbitopathy

The median of the CAS at diagnosis for the whole group was 2.0 (25th-75th, percentile, 1.0-3.0), and its distribution is shown in Table 1; 64% (n = 305) of the GD patients did not show signs of inflammatory activity in the orbit at diagnoses. Table 1 showed that the median CAS value was significantly ($p = 0.022$) lower (2.0; 25th-75th. percentile, 1.0-2.5) in the last period than the previous one (2.0; 25th-75th. percentile, 1.0- 3.0). Figure 1C shows that the median GO score had a reduction over time suggesting a tendency towards minor inflammatory signs ($p < 0.001$). Graves' orbitopathy severity was available in 283 patients, 50% of patients from 1986-2006 and 70% of patients from 2007-2016. Comparing patients in group 1986-2006 and 2007-2016, the last group presented more frequently in class zero from NOSPECS

classification (33 and 97 patients respectively, $p < 0.001$.) We found no differences in the other classes.

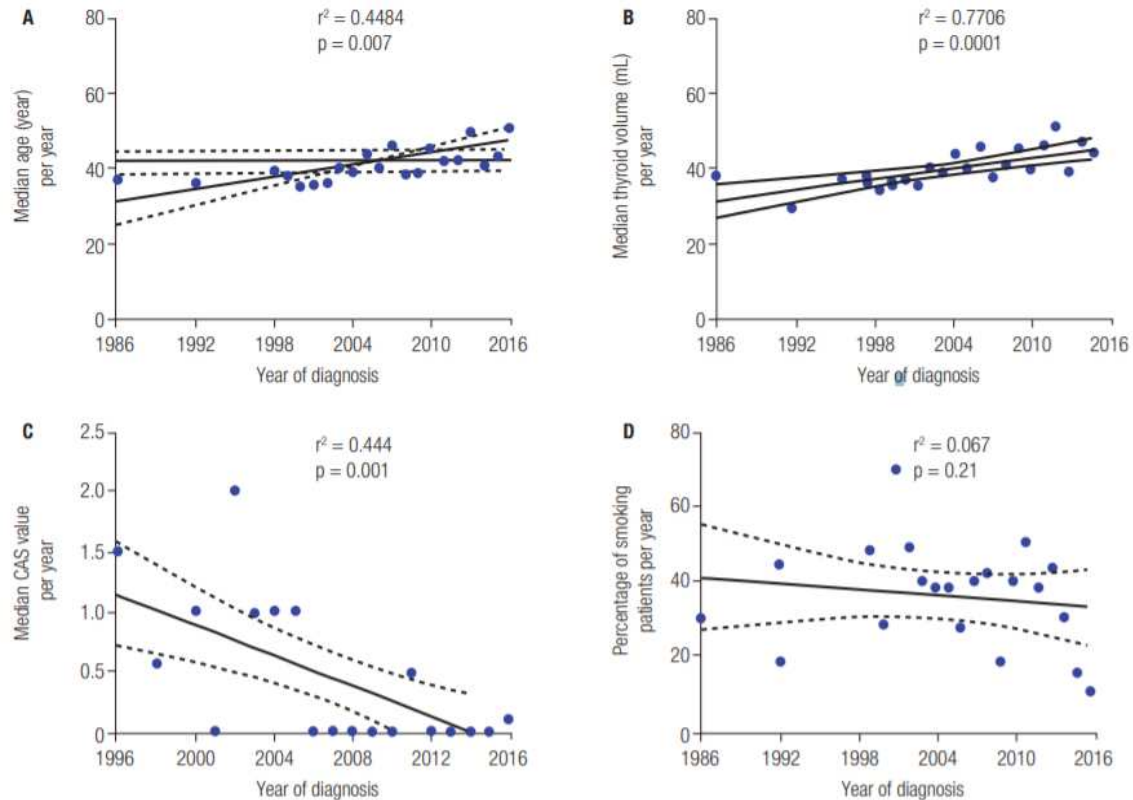
Thyroid function

The mean serum TSH levels and the percentage of positive TRAb patients did not change over time.

Smoking

Table 1 shows that the number of smoking patients was smaller from 2007 to 2016 (28.7%) compared to 1986 to 2006 (42.8% $p = 0.001$). This reduction was not significant after linear regression analysis ($p = 0.21$) over 30 years; however, there was a mild tendency to decline (Figure 1D).

Figure 1: Graphics showing the trend of each parameter



(A) Linear regression analysis of the median age of diagnosis in Graves' disease patients. Data cover a 30-year period.

(B) Linear regression analysis of the median thyroid volume (measured by ultrasonography) during the year of diagnosis among Graves' disease patients. Data cover a 30-year period.

(C) Linear regression analysis of the median clinical activity scores at diagnosis in Graves' orbitopathy patients. Only patients with CAS ≥ 1 were included, data cover 20-year period.

(D) Linear regression analysis of the estimated incidence (%) of smoking (in the year of diagnosis) among Graves' disease patients. Dashed lines represent upper and lower 95% confidence intervals.

DISCUSSION

The literature has suggested that the classic clinical manifestation of GD (large goiters, intense orbitopathy and thyrotoxicosis) is perhaps no longer the most common phenotype in recent diagnosis (11).

A higher age at diagnosis correlates to with less symptomatic disease suggesting that GD patients in the 5th decade of life have a clinical presentation with a less intense thyrotoxicosis symptoms and thus a more difficult diagnosis (17,18). Some data from fourth years ago suggested a peak for GO incidence from 25 to 45 years (18). Our population had an average age of diagnosis around the fourth decade of life.

Thyroid volume alterations are difficult to compare because not all studies used ultrasonography as the standard evaluation method. However, large goiters are less common in older age GD patients especially in older age groups or those with high iodine intake (19). Bartalena and cols. recently showed that smaller thyroid volumes may predominate in GD patients (11). Our study highlights the advantages of determining thyroid volume via ultrasound. This leads to more consistent data and further confirms the hypothesis of new clinical phenotypes for GD, which no longer include large goiters in the majority of patients.

GO is the main extrathyroidal manifestation of GD and may become an unusual disorder (19) following according to its decreasing in frequency in later years – especially severe forms. These news patterns of presentation may be challenging for physicians in the diagnosis of GD (20). The frequency of GO in GD patients has been shown to be different in the literature, and studies from 2012 suggest that orbital disease is present in about half of the patients with GD (21). In contrast, Rundle (1960) suggested that GO is present in 2/3 of the patients (22).

Data from the late 1980s and early 1990s showed a frequency from 13% to 48% (23,24) but these two studies evaluated proptosis rather than CAS. A review study showed that the GO presents clinical manifestations in only 25% to 50% of

patients; however, 70% have signs of eye disease based on orbital imaging (25). On the other hand, smoking is probably the most important environment risk factor for GO (26). Some studies suggest that the effect of smoking in GO is dose-dependent with higher doses associated with more severe orbital inflammation and a higher risk of developing GO even among past smokers (26).

In the last decade – especially in western populations – an important reduction in GO was seen mainly as a result of antismoking legislation (27). We observed a decrease in tobacco use in Brazil (15% drop in tobacco use in the last 30 years) with even greater declines in men (28). Our study details a significant reduction in smoking, and this reduction could be implicated in lower CAS values in GO patients. Furthermore, tobacco use may have influenced the risk of developing GO as well as the risk of larger goiters (29), it has been described an increase of three milliliter (mL) in male and one ml in female in thyroid volume in smoking patients (29), and a more difficult control of hyperthyroidism in these patients (30). The smaller goiter and the changes in GO described here could be related to the decrease in tobacco use in the Brazilian population or less severe hyperthyroidism at diagnosis.

The long-term supplementation of iodine is linked to a decrease in thyrotoxicosis over time despite an initial increase in hyperthyroidism (31). While data on iodine status in Brazil is not very extensive, this study was conducted in an iodine-sufficient region, where the urinary iodide excretion is around 275 µg/L (32), and seems that no significant changes occurred during this period (33). These data indicated that iodine should not be considered as the responsible agent for the mild reduced intensity in thyrotoxicosis observed in our study over the 30 years. The new approach to public healthcare utilized by the Brazilian government created a structural hierarchy that allowed a shift in investments, with primary and secondary care receiving more founding in later years. This implies that Brazilians have better access to physicians for diagnosis and screening (34). A more efficient healthcare system could explain the phenotype presented by our patients whereas the earlier diagnosis of hyperthyroidism and a faster medical referral could be implicated in less involvement in orbital tissue and a smaller thyroid volume. Our study has several potential limitations. Firstly, our study was retrospective, and important confounders

may also have been unmeasured. A second limitation is the possibility of lack of comparability among the serum determination of FT4, TSH and thyroid antibodies over these years. Despite this, we kept our primary diagnosis of GD using most accuracy criterion in the data we used. Finally, the lack of iodine excretion measurements could have some influence in our findings.

In conclusion, this single university center study showed that new patients with GD have a decrease in severity in all the components of the Merseburg triad at diagnosis. This is associated with an increase in the age at diagnosis. The data showed that Brazilian GD patients are similar to those at other centers and highlight a global trend. The implications of our results need to be elucidated. The clinical characteristics of GD and GO changed in the last 30 years resulting in an increase in age, less aggressive GO, and smaller goiter. Thus, a practical therapeutic approach is needed including small doses of antithyroid drugs as a first choice and lower uses of radioiodine therapy.

REFERENCES

1. Graves RJ. Clinical lectures. Lond Med Surg J (Renshaw). 1835;7:516.
2. Williams DL. A history of Graves' and St. John's. (Lond) 2019;33(2):174-5.
3. Basedow CA. Exophthalmos durch Hypertrophie des Zellgewebes in der Augenhöhle. Wochenschrift für die gesammte. 1840;6:197-220.
4. Brent GA. Graves' disease. N Engl J Med. 2008;358:2544-54.
5. Bartalena L. Diagnosis and management of Graves' disease: a global overview. Nat Rev Endocrinol. 2013;9(12):724-34.
6. Bursh HB, Cooper DS. Management of Graves' disease: a review. JAMA. 2015;314(23):2544-54.
7. Weetman AP. Graves' disease. N Engl J Med. 2000;343(17):1236-48.

8. Acharya SH, Avenell A, Philip S, Burr J, Bevan JS, Abraham P. Radioiodine therapy (RAI) for Graves' disease (GD) and the effect on ophthalmopathy: a systematic review. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008;69(6):943-50.
9. Heufelder AE. Pathogenesis of Graves' ophthalmopathy: recent controversies and progress. *Eur J Endocrinol*. 1995;132(5):532-41.
10. Kahaly G, Förster G, Hansen C. Glycosaminoglycans in thyroid eye disease. *Thyroid*. 1998;8(5):429-32.
11. Bartalena L, Masiello E, Magri F, Veronesi G, Bianconi E, Zerbini F, et al. The phenotype of newly diagnosed Graves' disease in Italy in recent years is milder than in the past: results of a large observational longitudinal study. *J Endocrinol Invest*. 2016;39(12):1445-1451.
12. Shabana W, Peeters E, De Maeseneer M. Measuring thyroid gland volume: should we change the correction factor? *AJR Am J Roentgenol*. 2006;186(1):234-6.
13. Mourits MP, Koornneef L, Wiersinga WM, Prummel MF, Berghout A, van der Gaag R. Clinical criteria for the assessment of disease activity in Graves' ophthalmopathy: a novel approach. *Br J Ophthalmol*. 1989;73(8):639-44.
14. Werner SC. Modification of the classification of the eye changes of Graves' disease: recommendations of the Ad Hoc Committee of the American Thyroid Association. *J Clin Endocrinol Metab*. 1977;44(1):203-4.
15. Romaldini JH, Bromberg N, Werner RS, Tanaka LM, Rodrigues HF, Werner MC, et al. Comparison of effects of high and low dosage regimens of antithyroid drugs in the management of Graves' hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1983;57(3):563-70.
16. Werner RS, Romaldini JH, Farah CS, Werner MC, Bromberg N. 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*. 1991;1(4):293-9.

17. Nordyke RA, Gilbert FI Jr, Harada AS. Graves' disease. Influence of age on clinical findings. *Arch Intern Med.* 1988;148(3):626-31.
18. Bartley GB. The epidemiologic characteristics and clinical course of ophthalmopathy associated with autoimmune thyroid disease in Olmsted County, Minnesota. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1994;92:477-588.
19. Bartalena L, Baldeschi L, Boboridis K, Eckstein A, Kahaly GJ, Marcocci C, et al. The 2016 European thyroid association/ European group on Graves' orbitopathy guidelines for the management of graves' orbitopathy. *Eur Thyroid J.* 2016;5(1):9-26.
20. Perros P, Hegedüs L, Bartalena L, Marcocci C, Kahaly GJ, Baldeschi L, et al. Graves' orbitopathy as a rare disease in Europe: a European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) position statement *Orphanet J Rare Dis.* 2017;12(1):72.
21. Lazarus JH. Epidemiology of Graves' orbitopathy (GO) and relationship with thyroid disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2012;26(3):273-9.
22. Hales IB, Rundle FF. Ocular changes in Graves' disease. A longterm follow-up study. *Q J Med.* 1960;29:113-2.
23. Sridama V, DeGroot LJ. Treatment of Graves' disease and the course of ophthalmopathy. *Am J Med.* 1989;87(1):70-3.
24. Bartley GB, Fatourehchi V, Kadrmas EF, Jacobsen SJ, Ilstrup DM, Garrity JA, et al. The incidence of Graves' ophthalmopathy in Olmsted County, Minnesota. *Am J Ophthalmol.* 1995;120(4):511-7.
25. Hiromatsu Y, Eguchi H, Tani J, Kasaoka M, Teshima Y. Graves' Ophthalmopathy: Epidemiology and Natural History. *Intern Med.* 2014;53(5):353-60.
26. Prummel MF, Wiersinga WM. Smoking and Risk of Graves' Disease. *JAMA.* 1993;269(4):479-82.
27. Hopkins DP, Razi S, Leeks KD, Priya Kalra G, Chattopadhyay SK, Soler RE, et al. Smokefree policies to reduce tobacco use. A systematic review. *Am J Prev Med.* 2010;38(2 Suppl):S275-89.

28. Cavalcante TM. The control of smoking in Brazil: advances and challenges. *Rev Psiquiatr Clin.* 2005;32(5):283-300.
29. Bertelsen JB, Hegedüs L. Cigarette smoking and the thyroid. *Thyroid.* 1994;4:327-31.
30. Sawicka-Gutaj N, Gutaj P, Sowiński J, Wender-Ożegowska E, Czarnywojtek A, Brązert J, et al. Influence of cigarette smoking on thyroid gland – an update. *Endokrynol Pol.* 2014;65(1):54-62.
31. Sun X, Shan Z, Teng W. Effects of increased iodine intake on thyroid disorders. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2014;29(3):240-7.
32. Padovani RP, Maciel RM, Kasamatsu TS, Freitas BC, Marone MM, Camacho CP, Biscolla RP. Assessment of the Effect of Two Distinct Restricted Iodine Diet Durations on Urinary Iodine Levels (Collected over 24 h or as a Single-Spot Urinary Sample) and Na(+)/I(-) Symporter Expression. *Eur Thyroid J.* 2015;4(2):99-105.
33. Campos R de O, Reboucas SC, Beck R, de Jesus LR, Ramos YR, Barreto Idos S, et al. Iodine Nutritional Status in Schoolchildren from Public Schools in Brazil: A Cross-Sectional Study Exposes Association with Socioeconomic Factors and Food Insecurity. *Thyroid.* 2016;26(7):972-9.
34. Paim J, Travassos C, Almeida C, Bahia L, Macinko J. The Brazilian health system: history, advances, and challenges. *Lancet.* 2011;377(9779):1778-97.

5. CONCLUSÃO

Pacientes com DG apresentaram uma diminuição da gravidade em todos os componentes da tríade de Merseburg (hipertireoidismo, bócio e orbitopatia) no momento do diagnóstico, isto está associado a um aumento da idade no diagnóstico e a diminuição do hábito tabagico.

Os dados mostram que os pacientes brasileiros com DG são semelhantes aos de outros centros, sugerindo que o fenótipo da DG mais leve que no passado é uma tendência mundial.

As implicações de nossos resultados precisam ser elucidadas. As características clínicas da DG e da OG mudaram nos últimos 30 anos, resultando em um aumento da idade no momento do diagnóstico, OG menos agressiva e bócio menor. Desta forma uma abordagem terapêutica prática, incluindo pequenas doses de medicação antitireoidianos poderia ser utilizada como tratamento inicial, sendo o uso de terapias mais agressivas como radioiodo e cirurgia reservada aos casos mais graves.

6. REFERÊNCIAS

1. Bartalena L. Diagnosis and management of Graves disease: a global overview. *Nat Rev Endocrinol*. 2013;9(12):724-34.
2. Brent GA. Clinical practice. Graves' disease. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2594-605.
3. Graves RJ. Clinical lectures. *Lond Med Surg J (Renshaw)*. 1835;7:516.
4. Von Basedow KA. Exophthalmos durch hypertrophie des zellgewebes in der Augenhole. *Wochenschr Ges Heilk Berl* 6: 197, 1840.
5. Jacobson EM, Tomer Y. The genetic basis of thyroid autoimmunity. *Thyroid*. 2007;17(10):949-61.
6. Neves C, Alves M, Delgado JL, Medina JL. Revisão: Doença de Graves. *Arquivos de medicina*. 2008. 22(4/5):137-146.
7. Bartalena L, Pinchera A, Marcocci C. Management of Graves' ophthalmopathy: reality and perspectives. *Endocr Rev*. 2000;21(2):168-199B.
8. Burch HB, Wartofsky L. Graves' ophthalmopathy: current concepts regarding pathogenesis and management. *Endocr Rev*. 1993;14(6):747-793.
9. Lehmann GM, Feldon SE, Smith TJ, Phipps RP. Immune mechanisms in thyroid eye disease. *Thyroid*. 2008;18(9):959-965.
10. Tanda ML, Piantanida E, Liparulo L, Veronesi G, Sassi L, Pariani N, et al. Prevalence and natural history of Graves' orbitopathy in a large series of patients with newly diagnosed graves' hyperthyroidism seen at a single center. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(4):1443-1449.
11. Piantanida E, Tanda ML, Lai A, Sassi L, Bartalena L. Prevalence and natural history of Graves' orbitopathy in the XXI century. *J Endocrinol Invest*. 2013;36(6):444-449.

12. Bartalena L, Macchia PE, Marcocci C, Salvi M, Vermiglio F. Effects of treatment modalities for Graves' hyperthyroidism on Graves' orbitopathy: a 2015 Italian Society of Endocrinology Consensus Statement. *J Endocrinol Invest.* 2015;38(4):481-487.
13. Vitti P, Rago T, Chiovato L, Pallini S, Santini F, Fiore E, et al. Clinical features of patients with Graves' disease undergoing remission after antithyroid drug treatment. *Thyroid.* 1997;7(3):369-75
14. Laurberg P, Buchholtz Hansen PE, Iversen E, Eskjaer Jensen S, Weeke J. Goitre size and outcome of medical treatment of Graves' disease. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1986;111(1):39-43.
15. Bartalena L, Masiello E, Magri F, Veronesi G, Bianconi E, Zerbini F, et al. The phenotype of newly diagnosed Graves' disease in Italy in recent years is milder than in the past: results of a large observational longitudinal study. *J Endocrinol Invest.* 2016;39(12):1445-1451.
16. Shabana W, Peeters E, De Maeseneer M. Measuring thyroid gland volume: should we change the correction factor? *AJR Am J Roentgenol.* 2006;186(1):234-6.
17. Mourits MP, Koornneef L, Wiersinga WM, Prummel MF, Berghout A, Van der Gaag R. Clinical criteria for the assessment of disease activity in Graves' ophthalmopathy: a novel approach. *Br J Ophthalmol.* 1989;73(8):639-44
18. Werner SC. Modification of the classification of the eye changes of Graves' disease: recommendations of the Ad Hoc Committee of the American Thyroid Association. *J Clin Endocrinol Metab.* 1977;44(1):203-4.
19. Romaldini JH, Bromberg N, Werner RS, Tanaka LM, Rodrigues HF, Werner MC, et al. Comparison of effects of high and low dosage regimens of antithyroid drugs in the management of Graves' hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1983;57(3):563-70.
20. Werner RS, Romaldini JH, Farah CS, Werner MC, Bromberg N. 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.* 1991;1(4):293-9.

7.ANEXOS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação da Orbitopatia de Graves

Pesquisador: Valéria Bahdur Chueire

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 05440418.3.0000.5481

Instituição Proponente: Sociedade Campineira de Educação e Instrução

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.923.418

Apresentação do Projeto:

ata-se de um estudo retrospectivo de pacientes com o diagnóstico de Doença de Graves, atendidos no Ambulatório de Endocrinologia do Hospital e Maternidade Celso Pierro atendidos durante os anos de 2000 a 2018.

Será realizada uma análise retrospectiva dos dados do prontuário referentes à gravidade da oftalmopatia, seguindo a classificação Clinical Activity

Score. Avaliando a sua apresentação ao diagnóstico e evolução durante o tratamento da Doença de Graves.

Objetivo da Pesquisa:

Verificar prevalência de Orbitopatia de Graves em uma população de pacientes com o diagnóstico de Doença de Graves

Avaliar a prevalência de cada um dos parâmetros do CAS (Clinical Activity Score) em pacientes com Orbitopatia de Graves ao longo do tratamento

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Os riscos para a população estudada são mínimos por tratar-se de um estudo retrospectivo.

Benefícios:

Os benefícios são em identificar a prevalência da Oftalmopatia de Graves, bem como suas características. Estas informações ajudaram em relação à escolha do melhor tratamento e

Endereço: Rua Professor Doutor Euryclides de Jesus Zerbini, 1516

Bairro: Parque Rural Fazenda Santa Cândida **CEP:** 13.087-571

UF: SP **Município:** CAMPINAS

Telefone: (19)3343-6777

Fax: (19)3343-6777

E-mail: comitedeetica@puc-campinas.edu.br



Continuação do Parecer: 2.923.418

momento para ser utilizado

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um estudo pertinente, de desenho retrospectivo, através de dados secundários de busca de prontuários, com riscos insignificantes para os participantes e benefícios claros para o melhor entendimento da orbitopatia de Graves. Porém existem pendências que devem ser esclarecidas.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Pendências resolvidas

Recomendações:

Pendências resolvidas

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado

Considerações Finais a critério do CEP:

Dessa forma, e considerando a Resolução CNS no. 466/12, Resolução CNS no 510/16, Norma Operacional 001/13 e outras Resoluções vigentes, e, ainda que a documentação apresentada atende ao solicitado, emitiu-se o parecer para o presente projeto: Aprovado.

Conforme a Resolução CNS no. 466/12, Resolução CNS no 510/16, Norma Operacional 001/13 e outras Resoluções vigentes, é atribuição do CEP "acompanhar o desenvolvimento dos projetos, por meio de relatórios semestrais dos pesquisadores e de outras estratégias de monitoramento, de acordo com o risco inerente à pesquisa". Por isso o/a pesquisador/a responsável deverá encaminhar para o CEP PUC-Campinas os Relatórios Parciais a cada seis meses e o Relatório Final de seu projeto, até 30 dias após o seu término.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1152035.pdf	25/09/2018 20:09:39		Aceito
Declaração de	cartacoordenadororbitopatia.pdf	25/09/2018	Valéria Bahdur	Aceito

Endereço: Rua Professor Doutor Eurycides de Jesus Zerbini, 1516

Bairro: Parque Rural Fazenda Santa Cândida CEP: 13.087-571

UF: SP Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3343-6777

Fax: (19)3343-6777

E-mail: comitedeetica@puc-campinas.edu.br



Continuação do Parecer: 2.923.418

Instituição e Infraestrutura	cartacoordenadororbitopia.pdf	20:08:14	Chueire	Aceito
Folha de Rosto	folharostoorbitopatiassoosinhan200.pdf	25/09/2018 20:04:33	Valéria Bahdur Chueire	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	OrbitopatiadeGraves.doc	23/07/2018 20:38:59	Valéria Bahdur Chueire	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CAMPINAS, 27 de Setembro de 2018

Assinado por:
Silvana Mariana Srebernick
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Professor Doutor Euryclides de Jesus Zerbini, 1516
Bairro: Parque Rural Fazenda Santa Cândida **CEP:** 13.087-571
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3343-6777 **Fax:** (19)3343-6777 **E-mail:** comitedeetica@puc-campinas.edu.br

Archives of Endocrinology and Metabolism

OFFICIAL JOURNAL OF THE BRAZILIAN SOCIETY OF ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM

Órgão Oficial de divulgação científica da:

SBEM – Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia

SBD – Sociedade Brasileira de Diabetes

ABESO – Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e Síndrome Metabólica

São Paulo, 28 de setembro de 2020.

Declaramos, para os devidos fins, que **Wanessa de Lourdes Pinto Gonçalves**, está autorizada pelo Conselho Editorial AE&M a incluir o artigo de sua autoria publicado no Archives of Endocrinology and Metabolism ISSN 2359-4292 intitulado : *The change in the clinical presentation of Graves' disease: a 30 years retrospective survey in an academic Brazilian tertiary Center* <https://doi.org/10.20945/2359-3997000000265>, em sua dissertação de mestrado.

Cordialmente,



Prof. Marcello D. Bronstein
Editor-in-Chief, AE&M