

**ESQUEMA DE BLOQUEIO E SUBSTITUIÇÃO NO TRATAMENTO DA DOENÇA DE
GRAVES: RELATO DE CASO**
**BLOCKING AND REPLACEMENT SCHEME IN TREATMENT OF GRAVES' DISEASE: CASE
REPORT**

AUTORES

Giedre Oliveira DARÉ
Discentes do curso de Medicina UNILAGO

Flavio Fontes PIROZZI
Docente do curso de Medicina UNILAGO

RESUMO

Alguns pacientes com Doença de Graves, em meio ao tratamento com tiamazol, vão de níveis elevados de T4 livre para níveis baixos (vão de hipertireoidismo para hipotireoidismo iatrogênico). Artigos e guidelines mais antigos (p ex guideline ATA 2016) indicam para esses casos a redução da dose do tiamazol e contraindicam a associação com levotiroxina sódica. Porém artigos mais recentes comprovam a eficácia dessa associação. Neste trabalho vamos utilizar um relato de caso para demonstrar a utilização dessa associação chamada de esquema de bloqueio e substituição.

PALAVRAS - CHAVE

Doença de Graves, Bloqueio, Substituição

ABSTRACT

Some patients with Graves' disease, using thiamazole therapy, switch from high levels of serum-free T4 to low levels (from hyperthyroidism to iatrogenic hypothyroidism). Older articles and guidelines (for example guideline ATA 2016) indicate for these cases the reduction of thiamazole dosage and contraindicate the association with levothyroxine. However more recent articles prove the effectiveness of this association. In this work we will use a case report to demonstrate the use of this association called a block and replace scheme.

Keywords: "Graves' Disease", "Block", "Replace".

1. INTRODUÇÃO

A doença de Graves foi identificada pela primeira vez no século XIX como uma síndrome cujas características eram a glândula tireoide alargada e hiperativa, taquicardia e anormalidades oculares. (SMITH; HEGEDUS, 2016)

Essa doença autoimune representa a etiologia mais comum de hipertireoidismo, compreendendo 80% dos casos. É 5 a 10 vezes mais comum em mulheres do que em homens. Sendo a doença de Graves poligênica e multifatorial, ela é resultado de uma complexa relação entre a suscetibilidade genética e fatores ambientais ou endógenos, gerando a perda da tolerância imunológica a antígenos da tireoide, em especial ao receptor de TSH (TSHR). Essa natureza autoimune é órgão-específica, porém se manifesta com alterações sistêmicas autoimunes que são decorrentes do excesso de hormônios tireoidianos. Esse distúrbio autoimune tem como principal sítio antigênico o do receptor do TSH (TSHR). O hipertireoidismo advém da produção de anticorpos contra o TSHR (TRab) produzidos pelos linfócitos B. Tais anticorpos se ligam ao TSHR estimulando a síntese e liberação dos hormônios tireoidianos triiodotironina (T3) e tiroxina (T4), que por sua vez exercem retroalimentação negativa sobre a hipófise, mas não sobre o TRab. Assim, ocorre aumento do T3 e T4 associado à supressão da secreção de TSH. (VILAR et al, 2016; SMITH, HEGEDUS, 2016)

As opções de tratamento para doença de Graves são as mesmas há mais de 30 anos e são elas a administração de drogas antitireoidianas de síntese (DATs), tireoidectomia e iodo radioativo. Uma classe de drogas utilizada no tratamento medicamentoso é a de tionamidas (DATs), que apresenta como as principais opções o metimazol (MMI), que também é chamada de tiamazol, e o propiltiouracil (PTU). Alguns países europeus dispõem também o carbimazol, precursor do MMI que é convertido ao MMI rapidamente no soro. O mecanismo de ação das DATs consiste em interferir na organificação, que é a formação de monoiodotirosina (MIT) e diiodotirosina (DIT), e no acoplamento das iodotirosinas (ligação de MIT e DIT que formam T3 e T4), além de bloquear a peroxidase tireoidiana (enzima responsável pela iodinação dos resíduos tirosínicos na tireoglobulina). Conseqüentemente inibindo a formação de T3 e T4. Outro efeito das tiaminas é o efeito imunossupressor, resultado diretamente da ação do fármaco ou indiretamente pela diminuição na secreção hormonal. (BUCH; COOPER, 2015; VILAR et al, 2016; ROSS et al, 2016; NETO; ROMALDINI; ABALOVICH, 2011)

O estado clínico resultante da quantidade insuficiente ou ausência dos hormônios tireoidianos é chamado hipotireoidismo. Este pode resultar dos tratamentos para hipertireoidismo citados acima. O manejo do hipotireoidismo consiste, em geral, na administração de levotiroxina sódica ou L-tiroxina (L-T4) em uma dose única diária. (OLIVEIRA; MALDONADO, 2014; BRENTA et al, 2013; VILAR et al, 2016)

O esquema de bloqueio e substituição (“Block and Replace”), pouco conhecido e utilizado, consiste na administração de uma dose fixa de DAT combinada com levotiroxina sódica. A pesquisa de Vaidya (2014) realizou a comparação entre o esquema de bloqueio e substituição (B&S) e o de titulação, onde se realiza o ajuste da dose do DAT a partir dos testes de função tireoidiana (TFT), e concluiu-se que: o número médio de TFTs realizados por ano, o número médio de visitas de acompanhamento hospitalar por ano e a porcentagem de pacientes que relataram erupção cutânea também foi menor no grupo B&S do que no grupo de titulação. A porcentagem de pacientes que desenvolveram neutropenia e disfunção hepática foi semelhante em ambos os grupos. E o ganho de peso entre a apresentação e a última visita clínica também foi evidenciada em ambos. A taxa de remissão da doença de Graves e o número de TFTs anormais independem do esquema utilizado. Neste estudo os autores concluíram também que há pouca evidencia de que o B&S tem uma função tireoidiana mais estável, porém, outro artigo refuta esse dado já que havia mais pacientes com orbitopatia de Graves, que indica maior gravidade da doença, no grupo B&S do que no grupo de titulação. (BONNEMA; BRIX; HEGEDUS, 2015; VAIDYA et al, 2014)

2. CASO CLÍNICO

Paciente EASG, sexo feminino, 52 anos, com antecedentes pessoais de talassemia e menopausa, nega história familiar de tireoidopatia, tabagismo e etilismo, ao final do ano de 2015 procura um oftalmologista com a queixa de olho “saltado”, problemas na visão e emagrecimento, onde foi orientada a procurar atendimento endocrinológico. Paciente recorreu à especialidade e após consulta e exames recebeu o diagnóstico de hipertireoidismo. Desde então faz uso do medicamento tiamazol 10 mg 2 vezes ai dia. Em exame laboratorial de março de 2017 apresentava TSH 0,07 mU/L (VR= 0,4-4,5 mU/L), T4 livre (T4L) 2,69 ng/dl (VR= 0,7-1,8 ng/dL) e TRAb 40 UI/L (VR= Até 1,75 UI/L). A paciente então procurou outro endocrinologista em maio de 2017 com queixa de piora na visão nos dias anteriores à consulta.

Ao exame físico apresentava pequenos tremores nas extremidades, exoftalmia e lobo tireoidiano direito maior que o esquerdo. Com a hipótese diagnóstica de doença de Graves e orbitopatia de Graves, foi prescrito tiamazol 10 mg 8/8h e propranolol 40 mg.

A paciente retornou após um mês da primeira consulta com novos exames. Na ultrassonografia tireoidiana verificou-se a presença de nódulo tireoidiano no lobo direito (LD) com dimensões de 1,2x0,9x0,4 cm Chammas III sem calcificação na transição LD/Istmo e os exames laboratoriais apresentaram TSH: 0,01 mU/L, T4L: 1,32 ng/dl, T3L: 4,84 (VR= 2,5 a 4 pg/ml), Anti-TPO: 102 U/ml (inferior a 15 U/ml) e TG: TRAb 40 UI/L. A tomografia computadorizada evidenciou órbita com infiltração compatível com orbitopatia de Graves. Não houve alteração da prescrição.

Em retorno, após um mês da última consulta, a paciente apresentou os exames: TSH: 50 mU/L, T4L: 0,25, T3L: 0,46 pg/ml (VR= 2,5 a 4 pg/ml), Anti-TPO: 86,1 U/ml e TG: TRAb 40 UI/L. E queixou-se de piora da visão e mostrou interesse em realizar radioterapia ou cirurgia de decompressão. A medicação foi mantida.

Novos exames, realizados após três meses, apresentaram TSH: 50,0 mU/L, T4L: 0,28 ng/dl e TG: TRAb 38,8 UI/L, e paciente referiu melhora da orbitopatia de Graves após ter sido submetida à sessões de radioterapia oftálmica. Foi prescrito uso de tiamazol 10 mg 12/12h e levotiroxina sódica 50 mcg/dia para manter a função tireoidiana normal até a negativação do TRAb.

Quatro meses após a última consulta, paciente retorna com os resultados dos exames: TSH: 8,39 mU/L, T4L: 1,16 ng/dl e T3L: 2,8 pg/ml e novamente refere melhora da visão.

3. DISCUSSÃO

No caso relatado, foi adotado para a paciente o manejo medicamentoso primário da doença de Graves, que consiste em utilizar o tiamazol por 12-18 meses (BURCH, 2016). Porém, houve piora da orbitopatia de Graves, sendo necessário para o controle desta a radioterapia oftálmica, cuja qual tem ação anti-inflamatória e é utilizada em casos moderados à graves (Smith, 2016).

Segundo Ross (2016), o esquema de bloqueio e substituição não é indicado, pois gera mais efeitos colaterais do que o de titulação. No entanto, o estudo de Vaidya (2016) mostra uma porcentagem menor de pacientes relatando erupção cutânea no grupo B&S do que no grupo de titulação. E em ambos os grupos foi evidenciado o desenvolvimento de neutropenia, disfunção hepática e ganho de peso entre a apresentação e a última visita clínica. Conclui-se que os efeitos colaterais são semelhantes em ambos os esquemas.

O iodo radioativo também pode ser utilizado na doença de Graves, porém este é contraindicado em casos de risco de orbitopatia de Graves ou orbitopatia de Graves moderada à grave, sendo o tratamento mais adequado para esses casos a tireoidectomia ou as DATs (ROSS, 2016).

No caso utilizou-se a levotiroxina sódica para manter os hormônios tireoidianos e o tiamazol para negativar o TRAb, efetuando o esquema B&S. Logo, o tratamento medicamentoso teve continuidade sem necessidade de mudança para tratamento cirúrgico (tireoidectomia).

4. CONCLUSÃO

Há na literatura uma divergência com relação aos efeitos colaterais do B&S, encontram-se contraindicações deste esquema por supostamente gerar maiores efeitos colaterais ao passo que outros estudos demonstram em efeitos colaterais iguais ou menores na utilização deste esquema quando comparada ao esquema de titulação.

Este relato de caso trás o esquema de bloqueio e substituição para disseminar o conhecimento sobre tal e apresenta-lo como alternativa ao tratamento da doença de Graves associada à orbitopatia de Graves utilizando DATs.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Bonnema, SJ; Brix, TH; Hegedüs, L. Too early to dismiss the block & replace regime for Graves' disease. **Clinical Endocrinology**, v 83, doi: 10.1111/cen.12697, p. 435–436, 2015. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cen.12697/full>>. Acesso em: 02 mar. 2018.

Burch, HB; Cooper, DS. Management of Graves Disease A Review. **JAMA**, v. 314, n. 23, doi: 10.1001/jama.2015.16535, p. 2544 – 2554, 2015. Disponível em: <<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2475467?guestAccessKey=67fc9f63-9b1e-4da2-a040-0095cbdfef18>>. Acesso em: 08 mar. 2018.

Brenta, G et al. Diretrizes clínicas práticas para o manejo do hipotireoidismo. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v. 57, n. 4, p. 265-299, 2013. Disponível em:

<<https://pdfs.semanticscholar.org/ec1e/947bb856b8e8e091d848779f8704d60d8b16.pdf>>. Acesso em: 08 mar. 2018.

Medeiros-Neto, G; Romaldini, JH; Abalovich, M. Highlights of the Guidelines on the Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. **Thyroid**, v. 21, n. 6, doi: 10.1089/thy.2011.2106.ed2, p. 581-584, 2011. Disponível em: <<https://online.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/thy.2011.2106.ed2?journalCode=thy>>. Acesso em: 08 mar. 2018.

Oliveira, V; Maldonado, RR. Hipotireoidismo e Hipertireoidismo – uma breve Revisão sobre as Disfunções Tireoidianas. **Interciência & Sociedade**, v. 3, n. 2, p. 36-44, 2014. Disponível em: <http://fmpfm.edu.br/intercienciaesociedade/colecao/online/v3_n2/4_hipotireoidismo.pdf>. Acesso em: 02 mar. 2018.

Ross, DS et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. **Thyroid**, v. 26, n. 10, doi: 10.1089/thy.2016.0229, p.1343 – 1421, 2016. Disponível em: <<https://online.liebertpub.com/doi/10.1089/thy.2016.0229>>. Acesso em: 08 mar. 2018.

Smith, TJ; Hegedüs, L. Graves' Disease, **The New England Journal of Medicine**, v. 375, doi: 10.1056/NEJMra1510030, p. 1552-1565, 2016. Disponível em: <<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra1510030>>. Acesso em: 02 mar. 2018.

Vaidya, B et al. Block & replace regime versus titration regime of antithyroid drugs for the treatment of Graves' disease: a retrospective observational study, **Clinical Endocrinology**, v. 81, doi:10.1111/cen.12478, p. 610–613, 2014. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cen.12478/full>>. Acesso em: 08 mar. 2018.

Vaidya, B; Ukoumunne, OC. The author's reply: Too early to dismiss the block & replace regime for Graves' disease. **Clinical Endocrinology**, v. 83, doi: 10.1111/cen.12697, p. 436, 2015. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cen.12478/full>>. Acesso em: 08 mar. 2018.

Vilar, L et al. **Endocrinologia clínica**.6. ed. Rio de Janeiro. Editora Guanabara Koogan LTDA, p. 288-318, 2016.