



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE ESTADUAL DO PIAUÍ
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

Claudia Valesca Paulo Roque

AVALIAÇÃO DA CORRELAÇÃO DE ANTICORPOS ANTITIREOIDIANOS COM A EVOLUÇÃO DA DOENÇA DE GRAVES

Teresina, PI

2025

Claudia Valesca Paulo Roque

AVALIAÇÃO DA CORRELAÇÃO DE ANTICORPOS ANTITIREOIDIANOS COM A EVOLUÇÃO DA DOENÇA DE GRAVES

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
ao Curso de Bacharelado em Medicina como
requisito à obtenção do grau de Médico(a).

Universidade Estadual do Piauí – Uespi

Centro de Ciências da Saúde

Colegiado do Curso de Medicina

Orientador: Prof. Doutor Rogério Santiago Araújo

Teresina, PI

2025

Claudia Valesca Paulo Roque

AVALIAÇÃO DA CORRELAÇÃO DE ANTICORPOS ANTITIREOIDIANOS COM A EVOLUÇÃO DA DOENÇA DE GRAVES

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
ao Curso de Bacharelado em Medicina como
requisito à obtenção do grau de Médico(a).

Trabalho aprovado. Teresina, PI, 22 de maio de 2025:

Prof. Doutor Rogério Santiago Araújo
Orientador

Profa. Doutora Mírian Perpétua Palha Dias
Parente
Convidado 1

Doutor Francisco Ewardo Rodrigues da Silva
Convidado 2

Teresina, PI
2025

Agradecimentos

A jornada que culmina neste trabalho não teria sido possível sem o apoio, incentivo e dedicação de muitas pessoas, às quais sou profundamente grata.

Agradeço, ao meu orientador, Dr. Rogério Santiago, por sua orientação, pelo exemplo de excelência acadêmica e pela confiança depositada em mim desde o início deste projeto.

Aos professores Ewardo e Mírian, membros da banca examinadora, não apenas pela disponibilidade, mas também pelo conhecimento, inspiração e aprendizado compartilhados ao longo do curso de Medicina.

À estes e aos demais professores e preceptores do curso, por contribuírem com conhecimento, debates enriquecedores e amizade ao longo dessa caminhada. Suas orientações e exemplos foram fundamentais para minha formação acadêmica e pessoal, e levarei seus ensinamentos comigo em toda minha trajetória profissional.

À minha irmã, Ana Carolina, que sempre foi fonte de inspiração, apoio e motivação. Sua presença constante, palavras de incentivo e consolo foram fundamentais para que eu pudesse seguir firme diante dos desafios. Sou imensamente grata por compartilhar comigo momentos de alegria e também por me apoiar nos momentos mais difíceis desta jornada.

Aos meus pais, Antônio e Amarilza, pelo amor incondicional, pela integridade que sempre demonstraram e pelo apoio constante, mesmo à distância, especialmente nos momentos mais desafiadores.

Aos amigos, em especial à Maria Eduarda e à Maria Júlia, que mesmo diante da correria e dos desafios, estiveram presentes com palavras de incentivo, escuta atenta e leveza.

Por fim, agradeço a todos que, de alguma forma, contribuíram para a realização deste trabalho. Cada gesto de apoio fez diferença.

Resumo

Introdução: A Doença de Graves é uma enfermidade autoimune que representa a principal causa de hipertireoidismo em adultos, sendo relevante por sua frequência, impacto clínico e pela complexidade do seu manejo. **Objetivo:** Avaliar a correlação entre os anticorpos antitireoidianos (TRAb, TPOAb e TgAb) e a evolução clínica da Doença de Graves, considerando manifestações clínicas, condutas terapêuticas e desfechos funcionais. **Métodos:** Trata-se de um estudo observacional do tipo coorte retrospectiva, realizado com 45 prontuários de pacientes com diagnóstico confirmado de Doença de Graves, atendidos entre 2008 e 2023 em Teresina-PI. Foram analisados dados demográficos, laboratoriais, manifestações clínicas e modalidades terapêuticas. Aplicaram-se testes estatísticos de correlação (Spearman), associação (Mann–Whitney, Kruskal–Wallis) e significância ($p < 0,05$) para avaliar as relações entre os anticorpos e os desfechos clínicos. **Resultados:** Níveis elevados de TRAb apresentaram associação significativa com a presença de exoftalmia no início do seguimento e com maior frequência de indicação para radioiodoterapia. O TPOAb correlacionou-se com doses mais altas de tionamida, enquanto o TgAb demonstrou associação inicial com o uso de betabloqueadores. Nenhum dos anticorpos analisados demonstrou relação consistente com o desfecho funcional final da tireoide. **Conclusão:** O TRAb destacou-se como marcador imunológico com valor clínico e terapêutico relevante. Por sua vez, os anticorpos TPOAb e TgAb apresentaram correlações limitadas, mas revelaram achados inéditos que sugerem possível valor prognóstico em contextos específicos, exigindo aprofundamento por meio de estudos prospectivos com amostras ampliadas.

Palavras-chave: Doença de Graves; anticorpos antitireoidianos; TRAb; TPOAb; TgAb; exoftalmia; bócio; hipertireoidismo.

Abstract

Introduction: Graves' disease is an autoimmune disorder and the leading cause of hyperthyroidism in adults, relevant for its prevalence, clinical impact, and management complexity. **Objective:** To evaluate the correlation between antithyroid antibodies (TRAb, TPOAb, and TgAb) and the clinical evolution of Graves' disease, including clinical manifestations, therapeutic decisions, and functional outcomes. **Methods:** This was a retrospective cohort observational study analyzing 45 medical records of patients with confirmed Graves' disease treated between 2008 and 2023 in Teresina, Brazil. Demographic, clinical, laboratory, and therapeutic data were assessed. Statistical tests such as Spearman correlation, Mann–Whitney U, and Kruskal–Wallis were applied, with a significance level of $p < 0.05$, to evaluate associations between antibody levels and clinical outcomes. **Results:** Elevated TRAb levels were significantly associated with the presence of exophthalmos at baseline and with a higher likelihood of indication for radioiodine therapy. Anti-TPO was correlated with higher methimazole doses, while anti-Tg showed initial association with beta-blocker use. None of the antibodies showed consistent correlation with final thyroid functional outcomes. **Conclusion:** TRAb proved to be a clinically and therapeutically relevant immunological marker. Although TPOAb and TgAb showed limited associations, novel findings suggest potential prognostic value in specific contexts, supporting the need for further prospective studies with larger samples.

Keywords: Graves' disease; antithyroid antibodies; TRAb; TPOAb; TgAb; exophthalmos; goiter; hyperthyroidism.

Lista de ilustrações

Figura 1 – Distribuição da amostra segundo o Sexo biológico	18
Figura 2 – Associação entre Exoftalmia e níveis séricos dos anticorpos	21
Figura 3 – Associação entre Bócio e níveis séricos dos anticorpos	22
Figura 4 – Distribuição dos níveis de anticorpos e peso da tireoide	24
Figura 5 – Variação relativa (%) no peso da tireoide entre as duas avaliações.	25
Figura 6 – Variação relativa (%) no peso da tireoide em função do tempo	26
Figura 7 – Dispersão entre níveis de anticorpos e as doses inicial e final de TA	27
Figura 8 – Dispersão entre níveis de anticorpos e o tempo de uso de TA	28
Figura 9 – Associação entre uso de Beta-bloqueador e níveis séricos dos anticorpos . .	30
Figura 10 – Associação entre Radiodoterapia e níveis séricos dos anticorpos	31
Figura 11 – Associação entre uso de Glicocorticoide Oral e níveis séricos dos anticorpos	32
Figura 12 – Associação entre uso de Droga Antitireoidiana e níveis séricos dos anticorpos	33
Figura 13 – Associação entre Pulsoterapia e níveis séricos dos anticorpos	34
Figura 14 – Distribuição dos pacientes com Hipotireoidismo, Eutireoidismo e Hipertire- oidismo após tratamento	35

Lista de tabelas

Tabela 1 – Perfil dos pacientes com Doença de Graves	18
Tabela 2 – Parâmetros ultrassonográficos e laboratoriais	19
Tabela 3 – Associação entre presença de anticorpos positivos e manifestações clínicas .	20
Tabela 4 – Correlação quantitativa entre níveis de anticorpos e manifestações clínicas .	20
Tabela 5 – Correlação entre níveis séricos dos anticorpos e o Peso da glândula tireoide	23
Tabela 6 – Comparação das dimensões da tireoide entre as avaliações	25
Tabela 7 – Correlação entre anticorpos antitireoidianos e variáveis terapêuticas relacio- nadas ao uso de TA	26
Tabela 8 – Avaliação de correlação entre os níveis séricos de anticorpos antitireoidianos e as modalidades terapêuticas	29
Tabela 9 – Correlações entre os anticorpos antitireoidianos dosados no início do acom- panhamento clínico e prognóstico evolutivo após tratamento	35

Lista de abreviaturas e siglas

CAAE	– Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
CEP	– Comitê de Ética em Pesquisa
DG	– Doença de Graves
GC oral	– Glicocorticoide oral
IMC	– Índice de Massa Corporal
MTZ	– Metimazol
PT (g)	– Peso da Tireoide (em gramas)
RIT	– Radioterapia com Iodo Radioativo
T4L	– Tiroxina Livre
TEA	– Terapia com Antitireoidianos
THS	– Hormônio Estimulador da Tireoide (Thyroid-Stimulating Hormone)
TgAb	– Anticorpo antitireoglobulina
TPOAb	– Anticorpo antiperoxidase tireoidiana
TRAb	– Anticorpo anti-receptor de TSH (TSH Receptor Antibody)
USG	– Ultrassonografia
VR	– Valor de referência

Sumário

1	INTRODUÇÃO	11
2	OBJETIVOS	13
2.1	Objetivo Geral	13
2.2	Objetivos Específicos	13
3	MATERIAIS E MÉTODO	14
3.1	Aspectos éticos	14
3.2	Desenho, local e período do estudo	14
3.3	CrITÉRIOS de inclusão e exclusão	14
3.4	Seleção dos participantes	15
3.5	Variáveis	15
3.6	Procedimentos, análise dos resultados e estatística	15
3.6.1	Análise descritiva	16
3.6.2	Verificação de normalidade	16
3.6.3	Análises de associação e correlação	16
3.6.4	Tratamento de dados ausentes e <i>outliers</i>	16
3.6.5	CrITÉRIO de significância estatística	17
4	RESULTADOS	18
4.1	Características sociodemográficas e antropométricas	18
4.2	Parâmetros Ultrassonográficos e Laboratoriais	19
4.3	Análises de correlação entre anticorpos antitireoidianos e as manifestações clínicas da Doença de Graves	20
4.3.1	Correlações com expressão quantitativa do bócio	23
4.4	Avaliação de correlação os anticorpos antitireoidianos, as modalidades de tratamento e os parâmetros terapêuticos	26
4.4.1	Avaliação de correlação entre os níveis séricos de anticorpos antitireoidianos dosados em estágio inicial e prognóstico evolutivo da função tireoidiana	35
5	DISCUSSÃO	36
5.1	Características da amostra	36
5.2	Parâmetros laboratoriais e ultrassonográficos	36
5.3	Correlação entre anticorpos e manifestações clínicas	37
5.4	Correlação entre anticorpos e peso da tireoide	37
5.5	Associações terapêuticas	38

5.6	Prognóstico funcional e anticorpos	38
5.7	Implicações e relevância do estudo	39
5.8	Limitações	39
6	CONCLUSÃO	41
	REFERÊNCIAS	42

1 Introdução

A Doença de Graves (DG) é a principal causa de hipertireoidismo em áreas com ingestão adequada de iodo, sendo responsável por até 80% dos casos em adultos. Trata-se de uma condição autoimune caracterizada pela produção de autoanticorpos direcionados ao receptor do hormônio estimulador da tireoide (TSH), os quais promovem hiperativação funcional da glândula tireoide, resultando em excesso de hormônios tireoidianos e, conseqüentemente, em tireotoxicose. Os sintomas clássicos incluem perda de peso, taquicardia, intolerância ao calor e ansiedade, podendo ocorrer também manifestações extratireoidianas, como a oftalmopatia de Graves e, mais raramente, a dermopatia infiltrativa (mixedema pré-tibial) (BARTALENA et al., 2018; ROSS et al., 2016).

A fisiopatologia da DG está diretamente relacionada à presença dos anticorpos anti-receptor de TSH (TRAb), que mimetizam a ação do TSH e estimulam de forma contínua e autônoma a glândula tireoide. Os TRAb constituem os principais marcadores imunológicos da DG, estando associados à atividade clínica da doença, resposta terapêutica e risco de recaída (ROSS et al., 2016; SMITH; HEGEDÜS, 2016).

Além dos TRAb, outros anticorpos antitireoidianos, como os antitireoperoxidase (TPOAb) e antitireoglobulina (TGAb), também podem ser detectados em pacientes com DG. Embora sua presença seja mais frequente em outras tireoidites autoimunes, esses anticorpos têm sido associados a diferentes perfis evolutivos da DG, sugerindo uma resposta autoimune mais ampla cuja relevância clínica ainda não está completamente elucidada (ALHUBAISH; ALIBRAHIM; MANSOUR, 2023; LOPES et al., 2023).

Estudos recentes vêm explorando o impacto prognóstico desses anticorpos auxiliares. Uma coorte retrospectiva realizada em Portugal observou que a presença de TPOAb não se associou a diferenças significativas nas taxas de remissão ou recaída (LOPES et al., 2023). Em contrapartida, uma análise transversal conduzida no Japão indicou que pacientes com TGAb positivo apresentaram níveis mais baixos de TRAb e alcançaram remissão mais rapidamente, sugerindo uma possível associação com formas menos agressivas da doença. Por outro lado, a positividade para TPOAb correlacionou-se com maior tempo até a remissão clínica e níveis mais elevados de TRAb, apontando para uma influência distinta de cada anticorpo sobre o curso clínico da DG (KATAHIRA et al., 2023).

Apesar dos avanços no entendimento imunológico da DG, persistem lacunas relevantes. A influência clínica direta de TPOAb e TGAb sobre a evolução da doença ainda não está completamente esclarecida. Raros estudos abordam a associação desses anticorpos com manifestações clínicas, prognóstico ou desfechos robustos, o que evidencia a necessidade de investigações adicionais.

No contexto brasileiro, desigualdades regionais no acesso a exames laboratoriais e de imagem dificultam o diagnóstico precoce e o acompanhamento adequado da DG em áreas menos favorecidas (UCHôA et al., 2022). Paralelamente, a dosagem de TRAb ainda não é amplamente utilizada de forma padronizada no Sistema Único de Saúde (SUS), limitando a estratificação de risco e o manejo clínico em muitos centros públicos (SANTOS et al., 2024).

Quanto ao tratamento da DG, as principais abordagens incluem o uso de drogas antitireoidianas (TA), cirurgia e terapia com iodo radioativo. Na maioria dos casos, o tratamento inicial consiste na administração de TA, como o metimazol, que atua inibindo a organificação do iodeto e a síntese de hormônios tireoidianos por meio da inibição da tireoperoxidase (KAHALY et al., 2016). Os pacientes geralmente são tratados com TA por 12 a 18 meses, com taxas de remissão que podem atingir até 50% após o primeiro ciclo terapêutico (ROSS et al., 2016). A terapia com radioiodo, embora eficaz, exige cautela em pacientes com oftalmopatia, sendo recomendada, em alguns casos, a profilaxia com glicocorticoides para minimizar o risco de progressão ocular (SHIBER et al., 2014; BARTALENA; PINCHERA; MARCOCCI, 2000).

Apesar da disponibilidade de TA na rede pública brasileira, há relatos de desabastecimento pontual em determinadas regiões, o que compromete a adesão e a continuidade do tratamento. Além disso, terapias como o radioiodo concentram-se em centros urbanos com infraestrutura especializada. Diante dessas limitações, diretrizes nacionais recentes têm destacado a importância de uma abordagem multidisciplinar e regionalmente adaptada para o manejo integral da DG, sobretudo na presença de manifestações extratireoidianas (ANDERSON et al., 2024; SANTOS et al., 2024).

Diante desse cenário, torna-se pertinente investigar a correlação entre os diferentes anticorpos antitireoidianos (TRAb, TPOAb e TGAb) e a evolução clínica da Doença de Graves. Tal análise pode contribuir para aprimorar a estratificação prognóstica, orientar decisões terapêuticas e qualificar o seguimento clínico dos pacientes, especialmente em contextos onde o acesso a recursos diagnósticos especializados ainda é limitado.

2 Objetivos

2.1 Objetivo Geral

Analisar a correlação entre os anticorpos antitireoidianos (TPOAB, TgAb e TRAb) e a evolução clínica da Doença de Graves, com foco em seu potencial valor preditivo para manifestações clínicas, condutas terapêuticas e desfechos.

2.2 Objetivos Específicos

1. Avaliar a existência de correlação entre os níveis séricos de anticorpos TPOAB, TgAb e TRAb e as manifestações clínicas da Doença de Graves, incluindo bócio, alterações no tamanho tireoidiano, oftalmopatia (exoftalmia e diplopia), mixedema, tanto na avaliação inicial quanto durante o seguimento clínico dos pacientes.
2. Investigar a influência dos níveis de anticorpos TPOAB, TgAb e TRAb na definição da conduta terapêutica, considerando: (a) uso, dose e duração de tionamidas; (b) necessidade de glicocorticoides ou pulsoterapia; (c) indicação de radioterapia com iodo radioativo.
3. Verificar a associação entre os níveis iniciais de anticorpos anti-TPO e anti-Tg e os desfechos clínicos, tais como evolução para hipotireoidismo, manutenção do hipertireoidismo ou obtenção do eutireoidismo.

3 Materiais e Método

3.1 Aspectos éticos

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual do Piauí (CEP-UESPI), sob o parecer consubstanciado de número 7.514.754 e CAAE 83518123.3.0000.5209. Foi solicitada e aprovada a dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), considerando que a pesquisa foi conduzida exclusivamente por meio de revisão de prontuários médicos, sem contato direto com os pacientes. Os dados utilizados foram obtidos a partir de prontuários arquivados na instituição, repassados aos pesquisadores apenas com identificação numérica, sem qualquer dado nominal, garantindo o anonimato dos participantes.

A anonimização dos prontuários foi realizada por um funcionário da própria instituição, assegurando a confidencialidade das informações e minimizando eventuais riscos de danos morais, psicológicos ou sociais. Todas as medidas cabíveis foram adotadas para preservar a privacidade e os direitos dos participantes, em conformidade com o item V da Resolução nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde.

3.2 Desenho, local e período do estudo

Trata-se de um estudo observacional, do tipo coorte retrospectiva, com abordagem descritiva e analítica. A pesquisa foi realizada entre os anos de 2024 e 2025, por meio da análise de prontuários médicos de pacientes com diagnóstico confirmado de Doença de Graves, atendidos entre 2008 e 2023 em um serviço médico localizado no município de Teresina-PI.

3.3 Critérios de inclusão e exclusão

Os critérios de inclusão adotados foram:

- Diagnóstico clínico e laboratorial confirmado de Doença de Graves;
- Registro de pelo menos dois atendimentos médicos em momentos distintos (inicial e de seguimento);
- Presença de exames laboratoriais contendo, obrigatoriamente, TSH, T4 livre e pelo menos um dos seguintes anticorpos: TRAb, TPOAb ou TgAb.

Foram excluídos os prontuários que apresentavam dados laboratoriais incompletos, ausên-

cia de seguimento clínico documentado ou diagnóstico de outras etiologias de hipertireoidismo.

3.4 Seleção dos participantes

Foram inicialmente avaliados 100 prontuários de pacientes atendidos entre 2008 e 2023. Dentre esses, 78 apresentavam pelo menos dois atendimentos registrados. Após análise detalhada, 33 prontuários foram excluídos por apresentarem dados laboratoriais incompletos. Assim, a amostra final foi composta por 45 pacientes.

3.5 Variáveis

A coleta de dados foi realizada manualmente a partir dos prontuários eletrônicos, por meio de um roteiro padronizado elaborado pelos autores. As variáveis analisadas incluíram:

- **Dados demográficos:** idade, sexo, peso e altura;
- **Dados laboratoriais e de imagem:** data do exame, idade na data do exame, ultrassonografia da tireoide e estimativa do volume glandular (em gramas), níveis séricos de TSH, T4 livre, anticorpos anti-TPO, anti-Tg e TRAb, além dos respectivos limites superiores de referência;
- **Manifestações clínicas:** exoftalmia, palpitação, diplopia e mixedema pré-tibial;
- **Modalidades terapêuticas:** uso de tionamidas (metimazol — dose inicial, final e tempo de uso), glicocorticoides orais, pulsoterapia, radioterapia e tireoidectomia.

3.6 Procedimentos, análise dos resultados e estatística

A coleta de dados foi realizada entre os anos de 2024 e 2025, por meio do sistema eletrônico de registros da instituição. As informações foram organizadas em planilhas eletrônicas específicas para análise.

Devido à variabilidade nos valores de referência dos anticorpos TRAb, anti-TPO e anti-Tg, em diferentes laboratórios e períodos, foi realizada a padronização desses valores. Para isso, cada valor obtido foi dividido pelo limite superior do respectivo intervalo de referência, resultando em uma razão padronizada, o que possibilitou comparações adequadas entre os grupos estudados.

As análises estatísticas foram conduzidas com o auxílio da linguagem de programação Python e bibliotecas especializadas para análise de dados. O objetivo foi explorar relações entre os níveis de anticorpos, as manifestações clínicas e os tratamentos instituídos, considerando dois momentos distintos da evolução clínica da Doença de Graves.

3.6.1 Análise descritiva

- **Variáveis categóricas:** expressas em frequências absolutas e relativas (percentuais), com o intuito de descrever a prevalência das manifestações clínicas e abordagens terapêuticas.
- **Variáveis numéricas:** descritas por meio de medidas de tendência central (média) e dispersão (desvio padrão, valores mínimos e máximos).

3.6.2 Verificação de normalidade

A normalidade das variáveis numéricas foi verificada pelos testes de Shapiro-Wilk e Anderson-Darling, orientando a escolha entre testes paramétricos e não paramétricos nas análises subsequentes.

3.6.3 Análises de associação e correlação

As associações entre variáveis foram avaliadas conforme a natureza dos dados:

- **Correlação entre variáveis numéricas:** utilizou-se o teste de correlação de Spearman, apropriado para relações monotônicas não lineares;
- **Associação entre variáveis numéricas e categóricas binárias:** foi aplicado o teste de Mann–Whitney U;
- **Associação entre variáveis numéricas e categóricas com mais de dois grupos:** utilizou-se o teste de Kruskal–Wallis;
- **Associação entre variáveis categóricas:** aplicou-se o teste do qui-quadrado de Pearson ou o teste exato de Fisher nos casos em que as frequências esperadas em células da tabela de contingência foram inferiores a 5, garantindo robustez em amostras com frequências pequenas.

3.6.4 Tratamento de dados ausentes e *outliers*

Os dados ausentes, provenientes de prontuários incompletos ou exames não realizados, foram tratados por exclusão par-a-par, ou seja, foram incluídos nas análises apenas os casos com informações completas para as variáveis em questão. Não se optou por imputação de dados, a fim de preservar a integridade e a representatividade clínica dos dados originais.

A identificação de *outliers* foi realizada com base no critério do intervalo interquartil (IQR). Foram considerados valores discrepantes aqueles situados fora dos limites:

- Inferiores a $Q1 - 2 \times IQR$;

- Superiores a $Q3 + 2 \times IQR$;

Esse procedimento é apropriado para dados assimétricos, comuns em estudos clínicos, e contribui para a robustez das análises.

3.6.5 Critério de significância estatística

Adotou-se um nível de significância de 5% ($p\text{-valor} < 0,05$) para todas as análises. Resultados com $p\text{-valor}$ inferior a esse limite foram considerados estatisticamente significativos, conforme convenção amplamente utilizada na literatura científica biomédica.

4 Resultados

4.1 Características sociodemográficas e antropométricas

A amostra do estudo foi composta por 45 pacientes com diagnóstico confirmado de Doença de Graves, acompanhados em dois momentos distintos: no início do seguimento clínico e ao final do tratamento. As principais características sociodemográficas e antropométricas estão descritas na Tabela 1.

Tabela 1 – Perfil dos pacientes com Doença de Graves

Variável	Início		Final		Unidade
	Média \pm DP	Mín-Máx	Média \pm DP	Mín-Máx	
Idade	40,10 \pm 14,48	13-69	44,53 \pm 13,70	18-70	anos
Peso	61,40 \pm 10,97	42,20-80,00	67,08 \pm 11,58	47,40-91,00	kg
IMC	23,66 \pm 3,44	19,00-32,00	25,81 \pm 4,26	20,00-38,00	kg/m ²

Legenda: Média \pm DP = média e desvio padrão; Mín-Máx = valores mínimo e máximo observados; IMC = Índice de Massa Corporal. **Fonte:** Dados obtidos a partir da análise da amostra do estudo.

Observou-se um aumento de 9,25% no peso médio dos pacientes entre o início e o final do seguimento clínico. De forma semelhante, o Índice de Massa Corporal (IMC) apresentou elevação de 9,09%, sugerindo recuperação do estado nutricional após o controle do hipertireoidismo.

A Figura 1 apresenta a distribuição da amostra segundo o sexo biológico. Observa-se clara predominância do sexo feminino, representando 84,4% (n = 38) da amostra, enquanto o sexo masculino correspondeu a apenas 15,6% (n = 7).

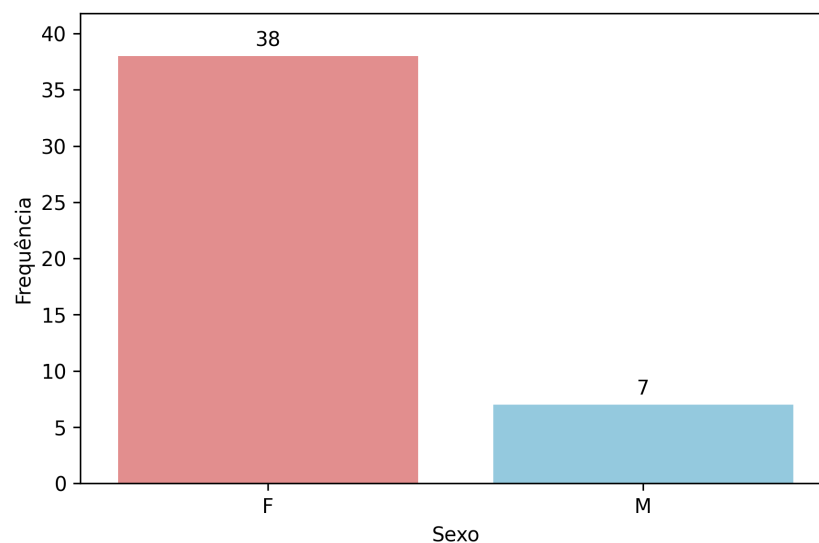


Figura 1 – Distribuição da amostra segundo o Sexo biológico

4.2 Parâmetros Ultrassonográficos e Laboratoriais

A Tabela 2 apresenta os dados referentes aos parâmetros ultrassonográficos e laboratoriais analisados no início e ao final do acompanhamento clínico dos pacientes com Doença de Graves.

Tabela 2 – Parâmetros ultrassonográficos e laboratoriais

Variável	Início			Final		
	Média ± DP	Mín-Máx	NA (%)	Média ± DP	Mín-Máx	NA (%)
PT	17,09 ± 8,69	3,20–44,00	20,00	15,43 ± 11,27	1,80–43,00	53,33
TSH	0,096 ± 0,21	0,004–0,80	15,56	2,88 ± 3,75	0,001–14,20	11,11
T4L	1,93 ± 1,23	0,17–5,00	4,44	1,06 ± 0,38	0,29–2,10	11,11
TgAb	1,87 ± 2,86	0,107–12,20	26,67	0,87 ± 1,23	0,00–5,17	28,89
TPOAb	5,16 ± 7,39	0,002–28,57	20,00	7,43 ± 10,50	0,063–44,75	20,00
TRAb	8,16 ± 7,96	0,10–24,55	0,00	3,45 ± 4,95	0,057–20,54	12,5

Legenda: Média ± DP = média e desvio padrão; Mín-Máx = valores mínimo e máximo; PT = peso da tireoide em gramas (VR: até 16g); NA= não avaliados; TSH = hormônio estimulador da tireoide (VR: 0,4–4,0 µIU/mL); T4L = tiroxina livre (VR: 0,8–1,9 ng/dL); TgAb = anticorpos antitireoglobulina; TPOAb = anticorpos antiperoxidase tireoidiana; TRAb = anticorpos contra receptor de TSH. Os valores de TgAb, TPOAb e TRAb estão expressos em número de vezes o respectivo valor de referência. **Fonte:** Dados da amostra.

Observa-se uma redução no peso médio da tireoide (PT) de 17,09 g para 15,43 g, correspondendo a uma diminuição de 9,71% ao longo do seguimento. No entanto, como 53,33% dos dados dessa variável estavam ausentes ao final do acompanhamento, essa análise deve ser interpretada com cautela, não sendo possível afirmar com segurança a magnitude real da variação.

Em relação aos parâmetros hormonais, o TSH apresentou aumento expressivo de aproximadamente 2900%, passando de 0,096 µIU/mL para 2,88 µIU/mL, o que reflete a restauração do eixo hipotálamo-hipófise-tireoide após o tratamento da tireotoxicose. Já a concentração média de T4 livre (T4L) reduziu-se em cerca de 45,1%, de 1,93 ng/dL para 1,06 ng/dL, alcançando valores dentro ou próximos da faixa de referência.

No que se refere aos marcadores autoimunes, os níveis médios de TRAb diminuíram de 8,16 para 3,45 vezes o valor de referência, o que representa uma queda de aproximadamente 57,7%. De maneira semelhante, os níveis de TgAb apresentaram redução de 53,5%. Todavia, os valores médios de TPOAb permaneceram relativamente elevados ao final do acompanhamento (7,43 vezes o valor de referência), sugerindo que, em parte da amostra, houve persistência da atividade autoimune.

4.3 Análises de correlação entre anticorpos antitireoidianos e as manifestações clínicas da Doença de Graves

A Tabela 3 apresenta a distribuição das manifestações clínicas de bócio e exoftalmia em relação à positividade dos anticorpos TgAb, TPOAb e TRAb, tanto no início quanto ao final do seguimento. Considerou-se como positividade a presença de títulos iguais ou superiores a uma vez o valor de referência ($\geq 1x$ o valor de referência) para cada exame. De modo geral, não foram observadas associações estatisticamente significativas entre a positividade isolada dos anticorpos e a presença das manifestações clínicas.

Tabela 3 – Associação entre presença de anticorpos positivos e manifestações clínicas

Tempo	Condição	Presença	TgAb		TPOAb		TRAb	
			TgAb +	p-valor	TPOAb +	p-valor	TRAb +	p-valor
Início	Bócio	Não (25)	5 (20,0)	0,731	11 (44,0)	0,270	24 (96,0)	0,155
		Sim (20)	5 (25,0)		13 (65,0)		16 (80,0)	
	Exoftalmia	Não (22)	6 (27,3)	0,491	13 (59,1)	0,647	20 (90,9)	1,000
		Sim (23)	4 (17,4)		11 (47,8)		20 (87,0)	
Final	Bócio	Não (36)	6 (16,7)	0,652	20 (55,6)	1,000	17 (47,2)	0,722
		Sim (9)	2 (22,2)		5 (55,6)		4 (44,4)	
	Exoftalmia	Não (41)	7 (17,1)	0,557	24 (58,5)	0,309	20 (48,8)	0,611
		Sim (4)	1 (25,0)		1 (25,0)		1 (25,0)	

Legenda: Considerou-se presença de bócio quando peso ≥ 16 g e positividade para TRAb, TPOAb e TgAb quando $\geq 1x$ o valor de referência. Na coluna "Presença", os valores representam as quantidades absolutas. Nas demais colunas, os valores fora dos parênteses indicam as quantidades absolutas, enquanto os entre parênteses indicam as respectivas porcentagens em relação ao total de cada grupo. **Fonte:** Dados da amostra.

De forma complementar, as Figuras 2 e 3, em conjunto com a Tabela 4, apresentam a análise dos níveis quantitativos dos anticorpos em relação às manifestações clínicas.

Tabela 4 – Correlação quantitativa entre níveis de anticorpos e manifestações clínicas

Anticorpo	Sintoma	Início		Final	
		NA (%)	p-valor	NA (%)	p-valor
TgAb	Exoftalmia	28,89	1,000	31,11	0,508
	Bócio		0,436		0,494
TPOAb	Exoftalmia	20,00	0,937	20,00	0,863
	Bócio		0,034		0,132
TRAb	Exoftalmia	0,00	0,047	13,33	0,780
	Bócio		0,732		0,865

Fonte: Dados da amostra.

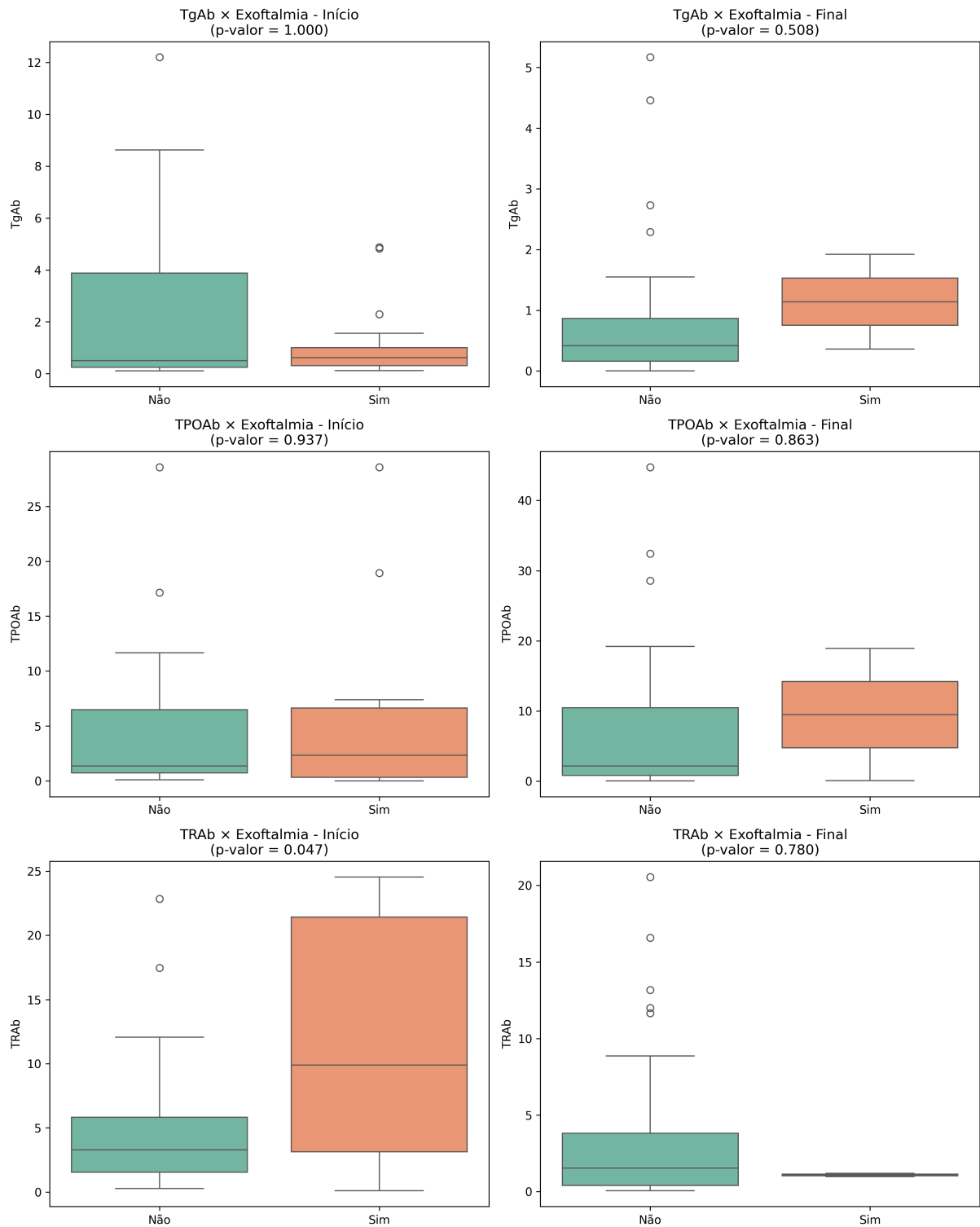


Figura 2 – Associação entre Exoftalmia e níveis séricos dos anticorpos

Fonte: Dados da amostra.

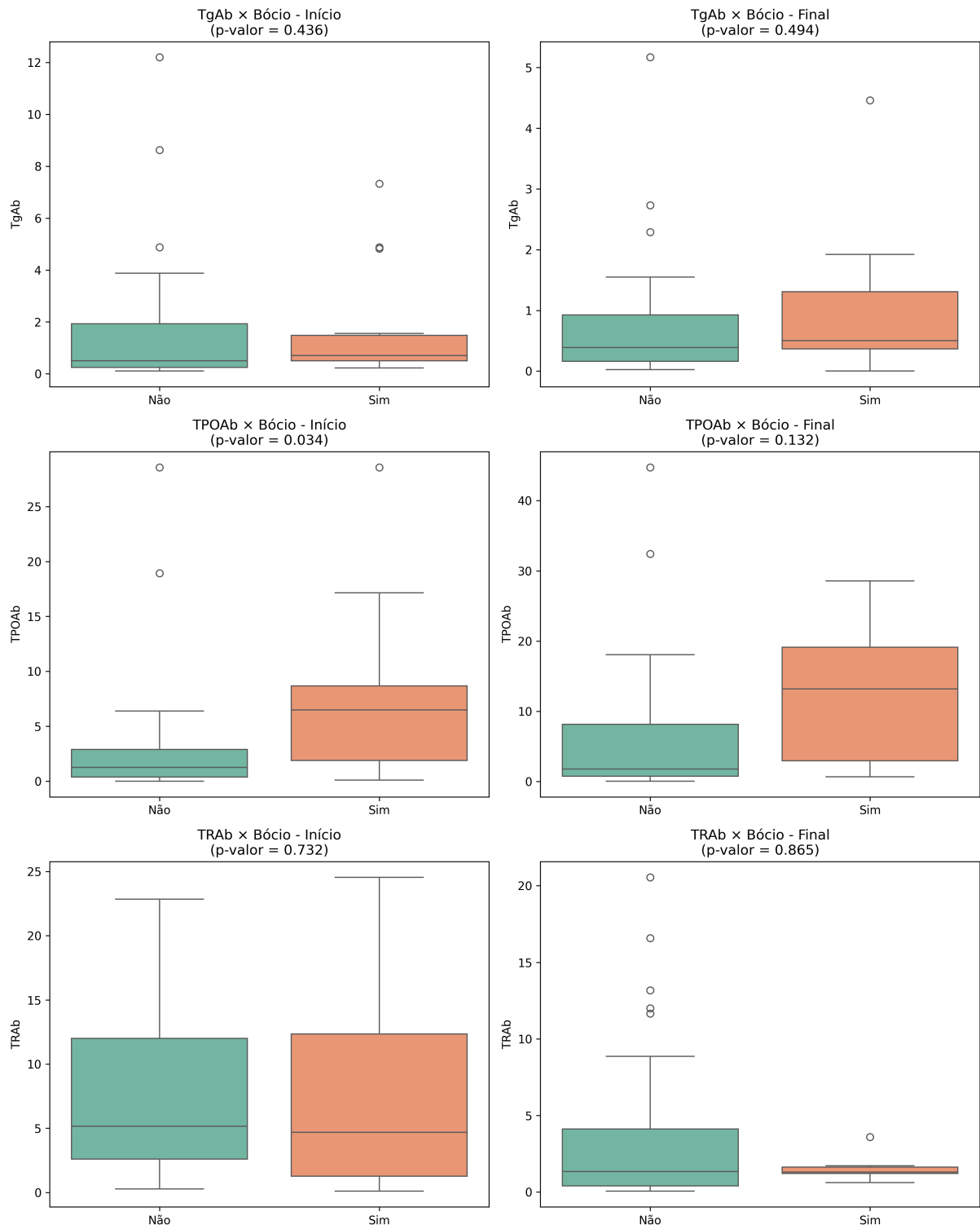


Figura 3 – Associação entre Bócio e níveis séricos dos anticorpos

Fonte: Dados da amostra.

Em relação à exoftalmia, identificou-se associação estatisticamente significativa apenas com os níveis de TRAb no início do seguimento (p-valor = 0,047), sugerindo uma possível correlação entre maior atividade autoimune e o envolvimento orbitário nas fases iniciais da doença. Contudo, essa associação não se manteve ao final do período avaliado. Para os anticorpos

TgAb e TPOAb, não foram observadas correlações significativas com exoftalmia, em nenhum dos momentos analisados.

No que se refere ao bócio, verificou-se associação significativa entre os níveis de TPOAb no início e a presença dessa manifestação (p -valor = 0,034), o que pode indicar uma relação entre a intensidade da agressão autoimune e a hipertrofia glandular. No entanto, tal associação também não se manteve ao final do seguimento. Já os níveis de TRAb e TgAb não apresentaram correlação significativa com a presença de bócio em nenhuma das avaliações, sugerindo uma influência limitada ou indireta desses anticorpos sobre as alterações morfológicas da tireoide.

4.3.1 Correlações com expressão quantitativa do bócio

Com o objetivo de investigar possíveis associações entre os níveis de anticorpos anti-tireoidianos e o peso da tireoide (PT), foi realizada análise de correlação de Spearman, cujos resultados estão apresentados na Tabela 5. De maneira geral, as correlações observadas foram fracas e sem significância estatística.

Tabela 5 – Correlação entre níveis séricos dos anticorpos e o Peso da glândula tireoide

Variável	Início			Final		
	NA (%)	p-valor	Spearman ρ	NA (%)	p-valor	Spearman ρ
TgAb	44,44	0,536	-0,130	62,22	0,586	0,142
TPOAb	37,78	0,134	0,291	64,44	0,368	0,241
TRAb	20,00	0,983	-0,004	62,22	0,394	-0,221

Fonte: Dados da amostra.

As distribuições gráficas dessas relações, ilustradas na Figura 4, evidenciam que embora haja discretas tendências visuais, não se observam padrões consistentes entre os níveis dos anticorpos e o peso da glândula, tanto no início quanto ao final do acompanhamento.

A análise longitudinal evidenciou uma variação relevante no volume tireoidiano entre as duas avaliações. A Tabela 6 apresenta os valores individuais de peso tireoidiano (PT) nas avaliações inicial e final, bem como a diferença relativa percentual, considerando apenas os pacientes que não foram submetidos à radioiodoterapia ou tireoidectomia ao longo do seguimento. Observou-se que a maioria dos pacientes apresentou redução no PT, com destaque para quatro casos nos quais a diminuição foi superior a 40%.

A Figura 5 complementa essa avaliação, ilustrando a distribuição da diferença relativa no peso glandular. Verifica-se uma assimetria negativa, sugerindo que a redução volumétrica predominou entre os indivíduos, ainda que alguns tenham apresentado aumento considerável da glândula.

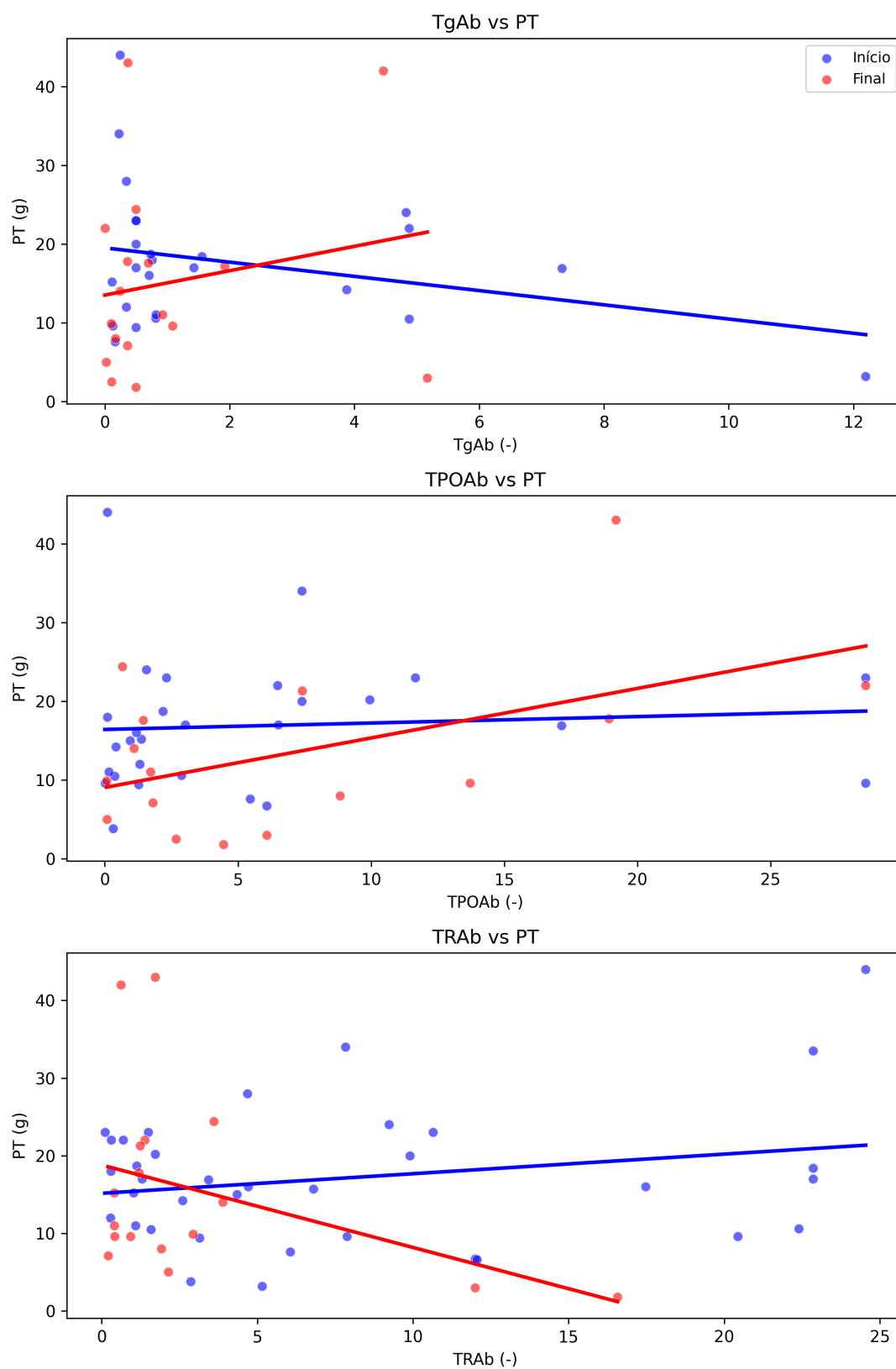


Figura 4 – Distribuição dos níveis de anticorpos e peso da tireoide

Fonte: Dados da amostra.

Tabela 6 – Comparação das dimensões da tireoide entre as avaliações

PT i (g)	PT f (g)	Diferença relativa (%)	Tempo (meses)
23,0	9,6	-58,3	66
6,7	3,0	-55,2	4
16,9	9,6	-43,2	14
12,0	7,1	-40,8	52
16,0	14,0	-12,5	19
9,6	9,9	3,1	12
18,7	21,3	13,9	19
17,0	24,4	43,5	11
11,0	17,6	60,0	26
18,4	42,0	128,3	57

Legenda: PT i (g)= peso total inicial; PT f (g)= peso total final. **Fonte:** Dados da amostra.

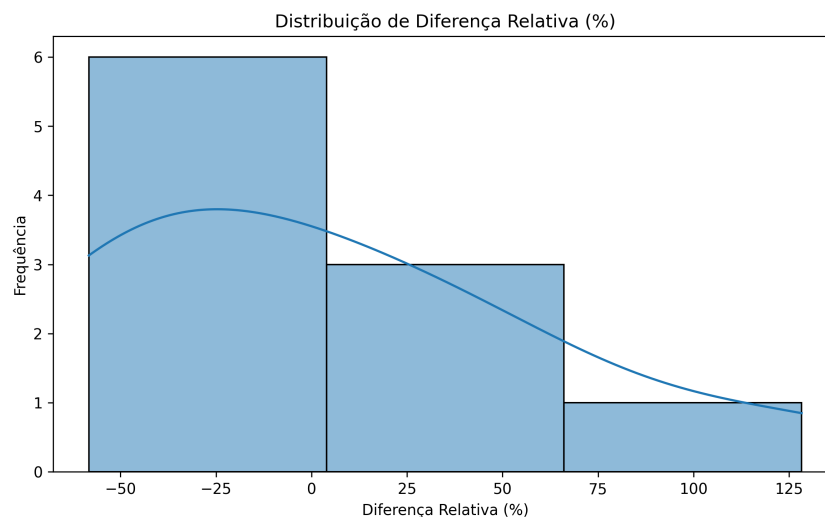


Figura 5 – Variação relativa (%) no peso da tireoide entre as duas avaliações.

Fonte: Dados da amostra.

Adicionalmente, a Figura 6 explora a relação entre a variação relativa do peso da tireoide e o tempo entre as avaliações. Nota-se uma grande dispersão dos dados, o que indica que o intervalo de tempo, isoladamente, não explica de forma consistente as alterações volumétricas observadas. A ocorrência de variações acentuadas, tanto em curtos quanto em longos períodos, reforça a hipótese de que múltiplos fatores clínicos e individuais influenciam a evolução do bócio na Doença de Graves.

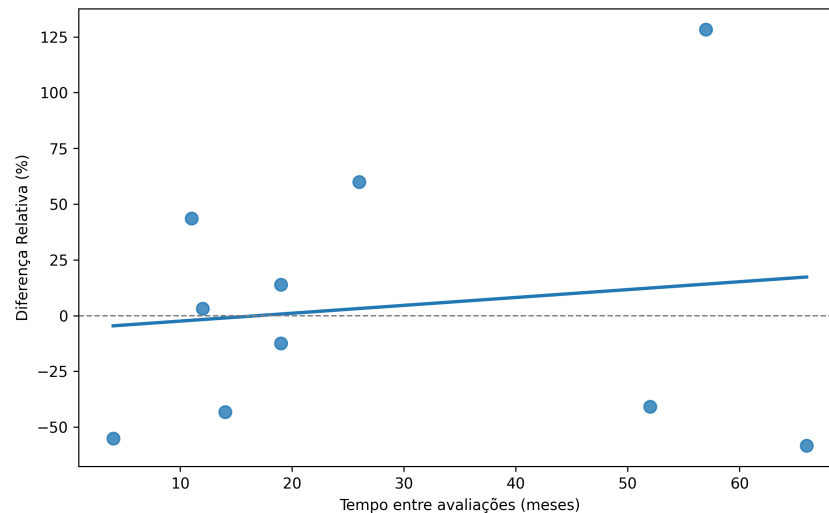


Figura 6 – Variação relativa (%) no peso da tireoide em função do tempo

Fonte: Dados da amostra.

4.4 Avaliação de correlação os anticorpos antitireoidianos, as modalidades de tratamento e os parâmetros terapêuticos

A Tabela 7 resume a análise de correlação entre os títulos de TgAb, TPOAb e TRAb e três variáveis terapêuticas relacionadas ao uso de antitireoidianos (TA): dose inicial, dose final e tempo total de uso.

Tabela 7 – Correlação entre anticorpos antitireoidianos e variáveis terapêuticas relacionadas ao uso de TA

Variável	Média \pm DP	Mín-Máx	TgAb		TPOAb		TRAb	
			NA (%)	p-valor	NA (%)	p-valor	NA (%)	p-valor
Dose inicial	21,56 \pm 10,54	0,00–40,00	26,67	0,998	20,00	0,032	0,00	0,875
Dose final	15,22 \pm 10,17	0,00–40,00	26,67	0,833	20,00	0,016	0,00	0,426
Tempo de uso	2,83 \pm 1,89	0,00–8,00	40,00	0,253	33,33	0,434	17,78	0,426

Fonte: Dados da amostra.

Verificou-se correlação estatisticamente significativa entre os níveis de TPOAb e as doses inicial (p-valor = 0,032) e final (p-valor = 0,016) de TA. Por outro lado, não foi observada correlação significativa entre os níveis de TPOAb e o tempo total de uso da medicação.

Em relação aos outros anticorpos analisados (TgAb e TRAb), não houve correlação estatisticamente significativa com nenhuma das variáveis terapêuticas avaliadas.

As Figuras 7 e 8 ilustram essas relações por meio de gráficos de dispersão. De modo geral, a ampla dispersão dos dados dificulta a identificação de padrões visuais claros entre as variáveis analisadas. No entanto, observa-se uma inclinação positiva nas retas ajustadas entre os níveis de TPOAb e as doses inicial e final de medicação, o que sugere que concentrações

mais elevadas desse anticorpo podem estar associadas a uma maior demanda terapêutica. Por sua vez, os gráficos envolvendo TgAb e TRAb não demonstraram padrões visuais consistentes de correlação com as doses ou o tempo de uso da medicação, o que corrobora a ausência de significância estatística observada nas análises.

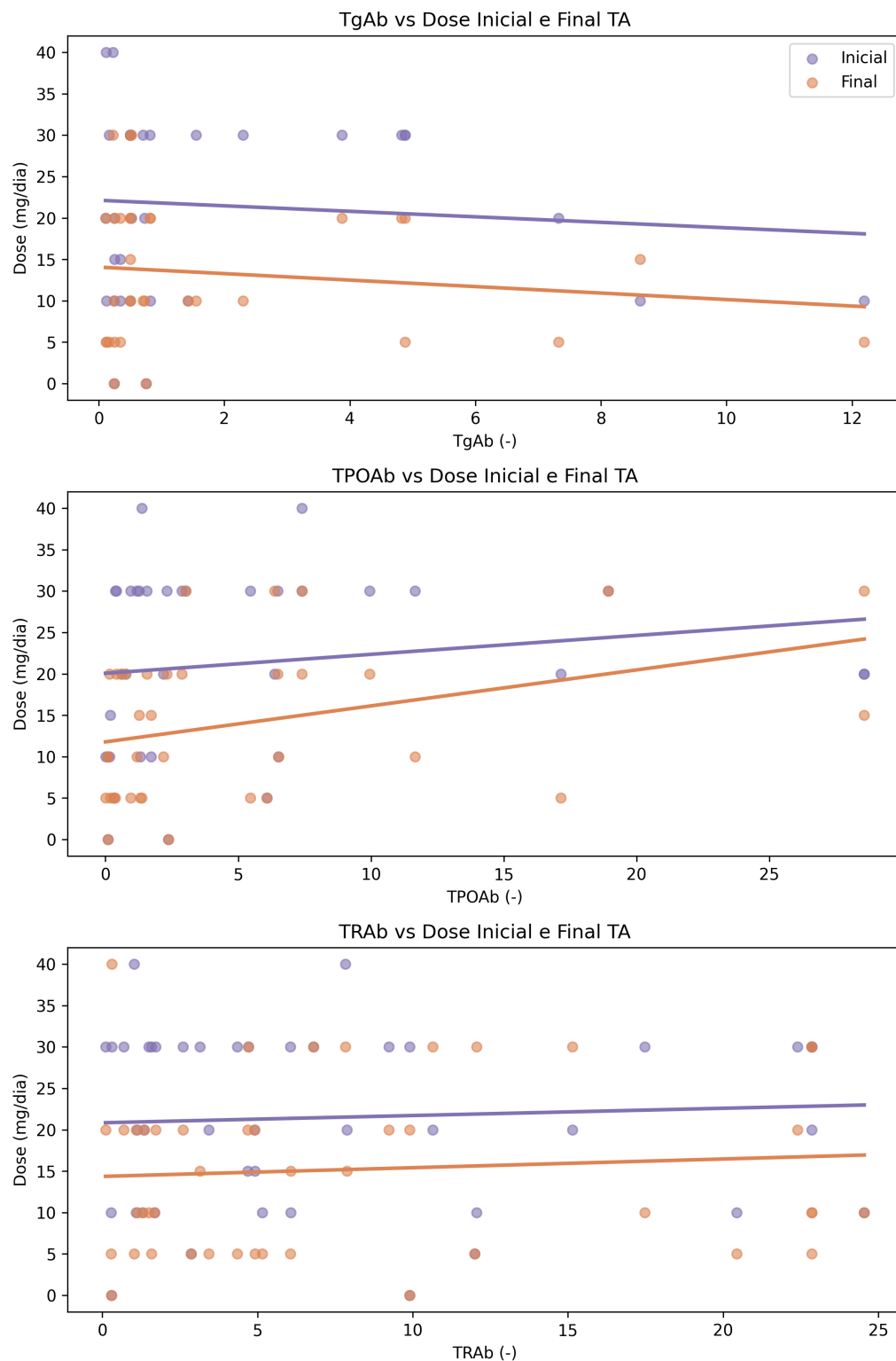


Figura 7 – Dispersão entre níveis de anticorpos e as doses inicial e final de TA

Fonte: Dados da amostra.

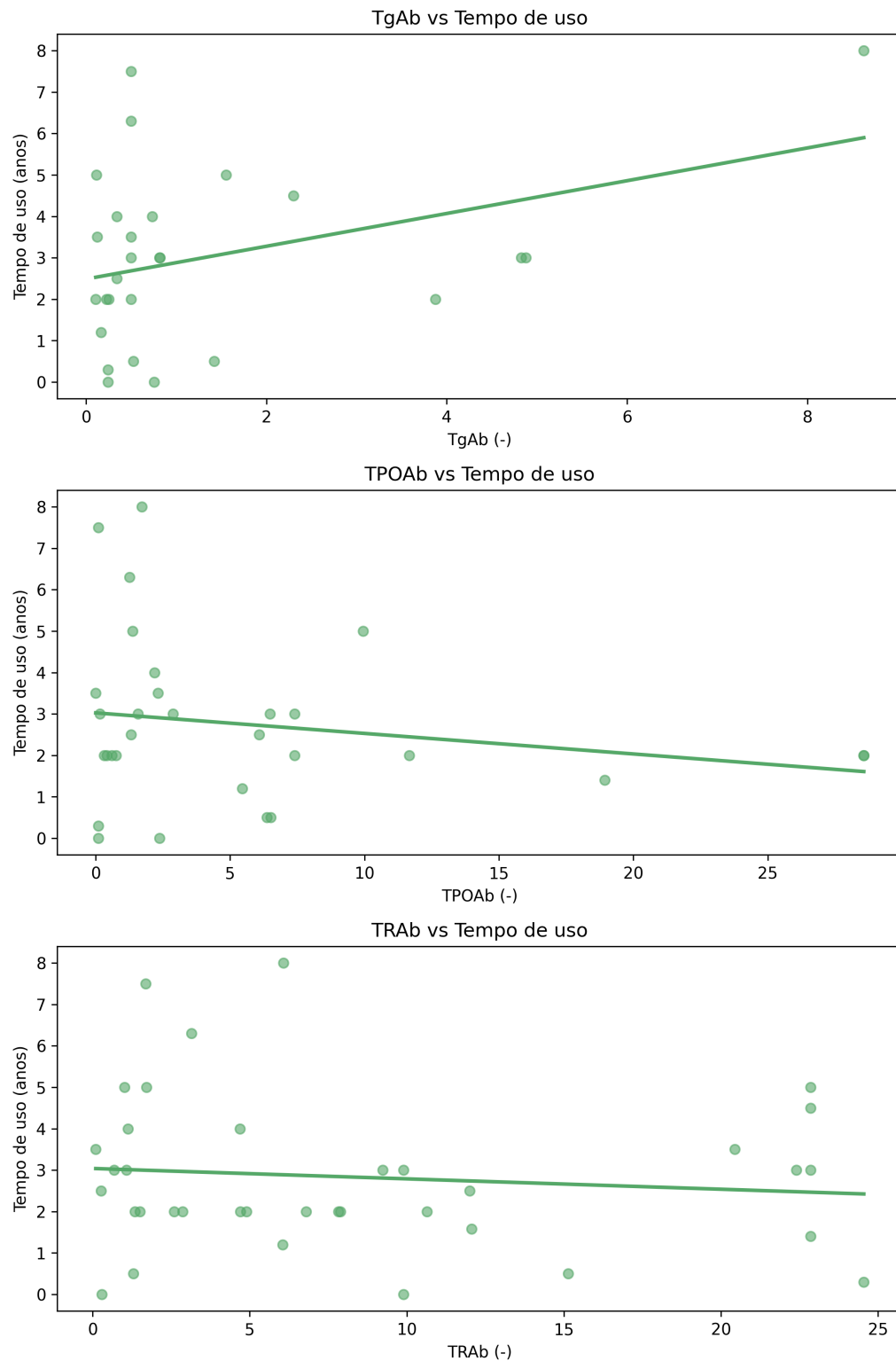


Figura 8 – Dispersão entre níveis de anticorpos e o tempo de uso de TA

Fonte: Dados da amostra.

A Tabela 8, juntamente com as Figuras 13–10, detalha a distribuição dos títulos de anticorpos de acordo com as cinco modalidades terapêuticas avaliadas: drogas antitireoidianas (TA), beta-bloqueadores (BB), glicocorticoide oral (GC), pulsoterapia com corticosteroides e

radioiodoterapia (RIT).

Tabela 8 – Avaliação de correlação entre os níveis séricos de anticorpos antitireoidianos e as modalidades terapêuticas

Tempo	Tratamento	Presença	TgAb		TPOAb		TRAb	
			NA (%)	p-valor	NA (%)	p-valor	NA (%)	p-valor
Início	TA	Não (3) Sim (42)	26,67	0,730	20,00	0,864	0,00	0,187
	BB	Não (19) Sim (26)	26,67	0,010	20,00	0,646	0,00	0,198
	GC oral	Não (40) Sim (5)	26,67	0,272	20,00	0,679	0,00	0,164
	Pulsoterapia	Não (41) Sim (4)	26,67	0,198	20,00	0,136	0,00	0,460
	RIT	Não (41) Sim (4)	26,67	0,414	20,00	0,103	0,00	0,042
Final	TA	Não (18) Sim (27)	28,89	0,659	20,00	1,000	11,11	0,464
	BB	Não (36) Sim (9)	28,89	0,056	20,00	0,272	11,11	0,774
	GC oral	Não (39) Sim (6)	28,89	0,977	20,00	0,714	11,11	0,769
	Pulsoterapia	Não (45) Sim (0)	28,89	-	20,00	-	11,11	-
	RIT	Não (33) Sim (12)	28,89	0,245	20,00	0,368	11,11	0,171

Fonte: Dados da amostra.

No momento inicial, 93,3% dos pacientes (n = 42) faziam uso de droga antitireoidiana, 57,8% (n = 26) utilizavam beta-bloqueador, 11,1% (n = 5) estavam em terapia com glicocorticoide oral, enquanto a pulsoterapia e a radioterapia com iodo-131 estavam indicadas em 8,9% dos casos (n = 4) cada. Ao final do acompanhamento, observou-se uma redução no uso da droga antitireoidiana, presente em 60,0% dos casos (n = 27). O uso de beta-bloqueadores também caiu para 20,0% (n = 9), e a utilização de glicocorticoide oral foi identificada em 13,3% (n = 6). A proporção de pacientes submetidos à RIT aumentou para 26,7% (n = 12), e não houve pacientes em pulsoterapia no momento final.

Dentre as associações estatisticamente significativas observadas, destaca-se a presença de níveis elevados de TgAb entre os pacientes em uso de beta-bloqueadores no início do seguimento (p-valor = 0,010). Contudo, essa associação não se manteve ao final do acompanhamento (p-valor = 0,056). A Figura 9 ilustra essa possível relação entre o uso inicial de beta-bloqueadores e maiores concentrações de TgAb.

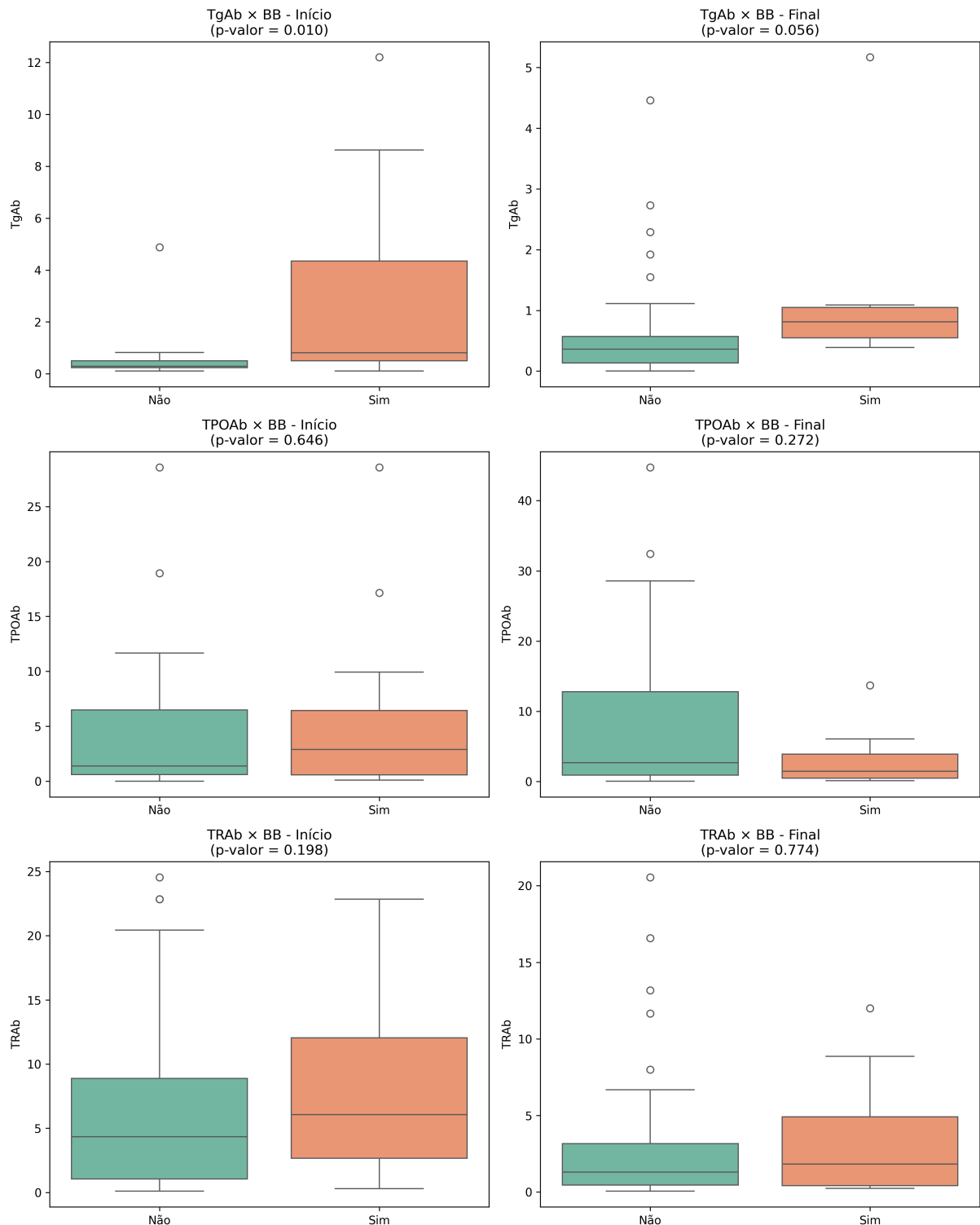


Figura 9 – Associação entre uso de Beta-bloqueador e níveis séricos dos anticorpos

Fonte: Dados da amostra.

De forma semelhante, pacientes submetidos à radioiodoterapia (RIT) no início do seguimento apresentaram níveis significativamente mais altos de TRAb (p-valor = 0,042), associação que também não persistiu ao final do período avaliado (p-valor = 0,171). A Figura 10 reforça essa observação ao evidenciar a diferença nos níveis de TRAb entre os grupos com e sem RIT

no início, a qual não se sustenta nas avaliações posteriores.

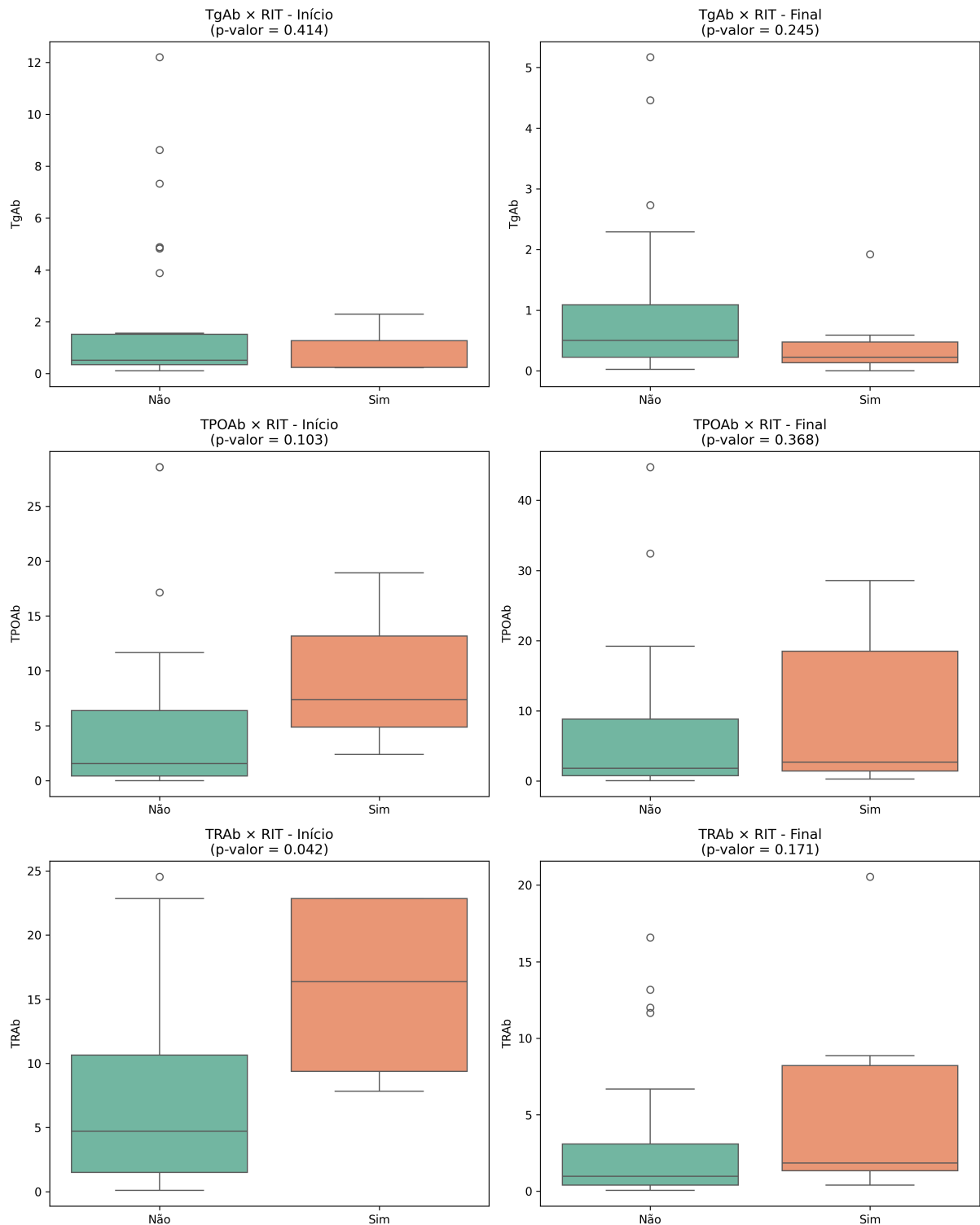


Figura 10 – Associação entre Radioterapia e níveis séricos dos anticorpos

Fonte: Dados da amostra.

Para as demais modalidades — TA, GC oral e pulsoterapia — não foram identificadas associações significativas com os níveis de TgAb, TPOAb ou TRAb em nenhuma das avaliações. As Figuras 12, 11 e 13 reforçam a inexistência de diferenças relevantes entre os grupos. No caso

da pulsoterapia, a análise foi restrita ao momento inicial, uma vez que não houve pacientes em uso dessa intervenção ao final do acompanhamento.

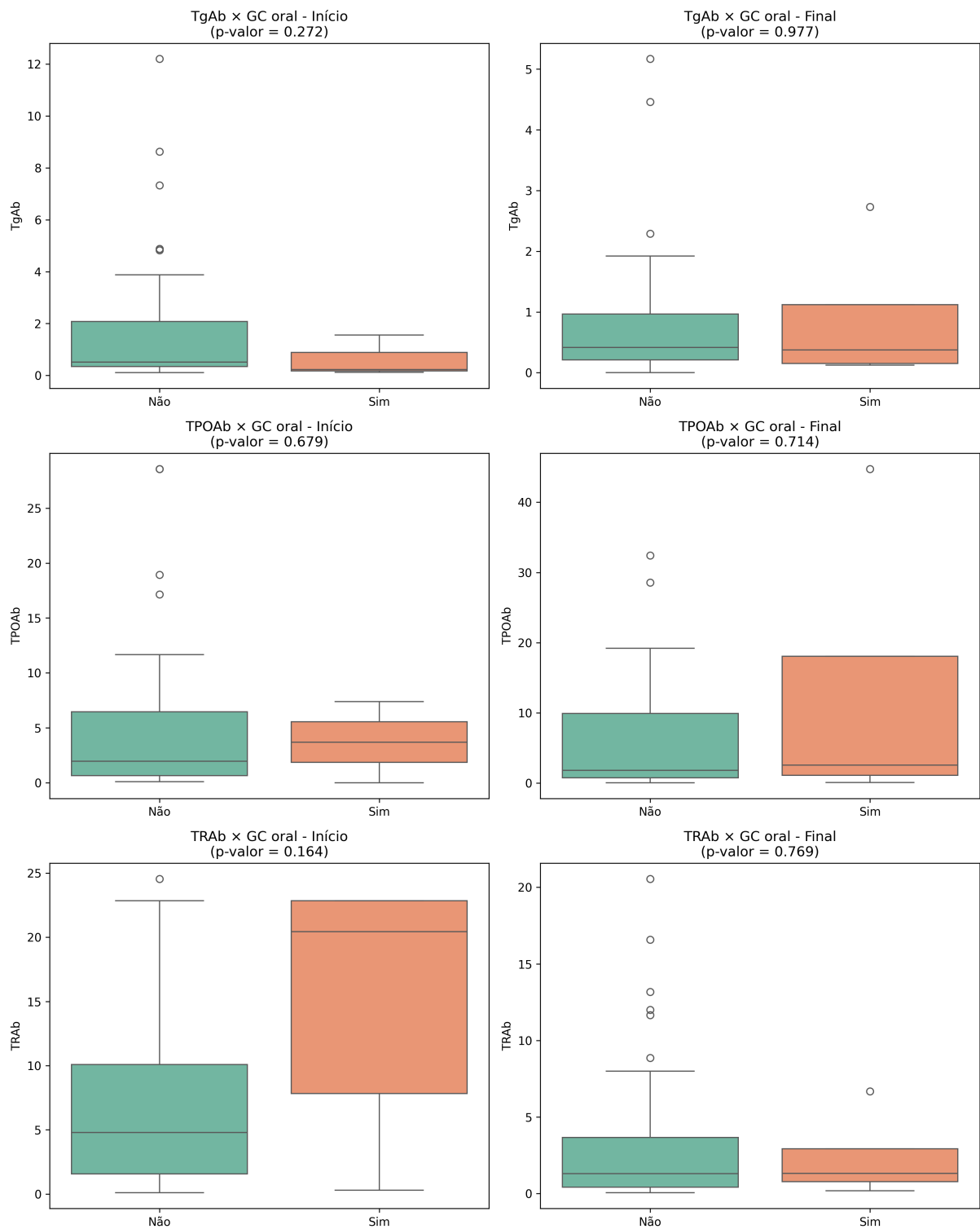


Figura 11 – Associação entre uso de Glicocorticoide Oral e níveis séricos dos anticorpos

Fonte: Dados da amostra.

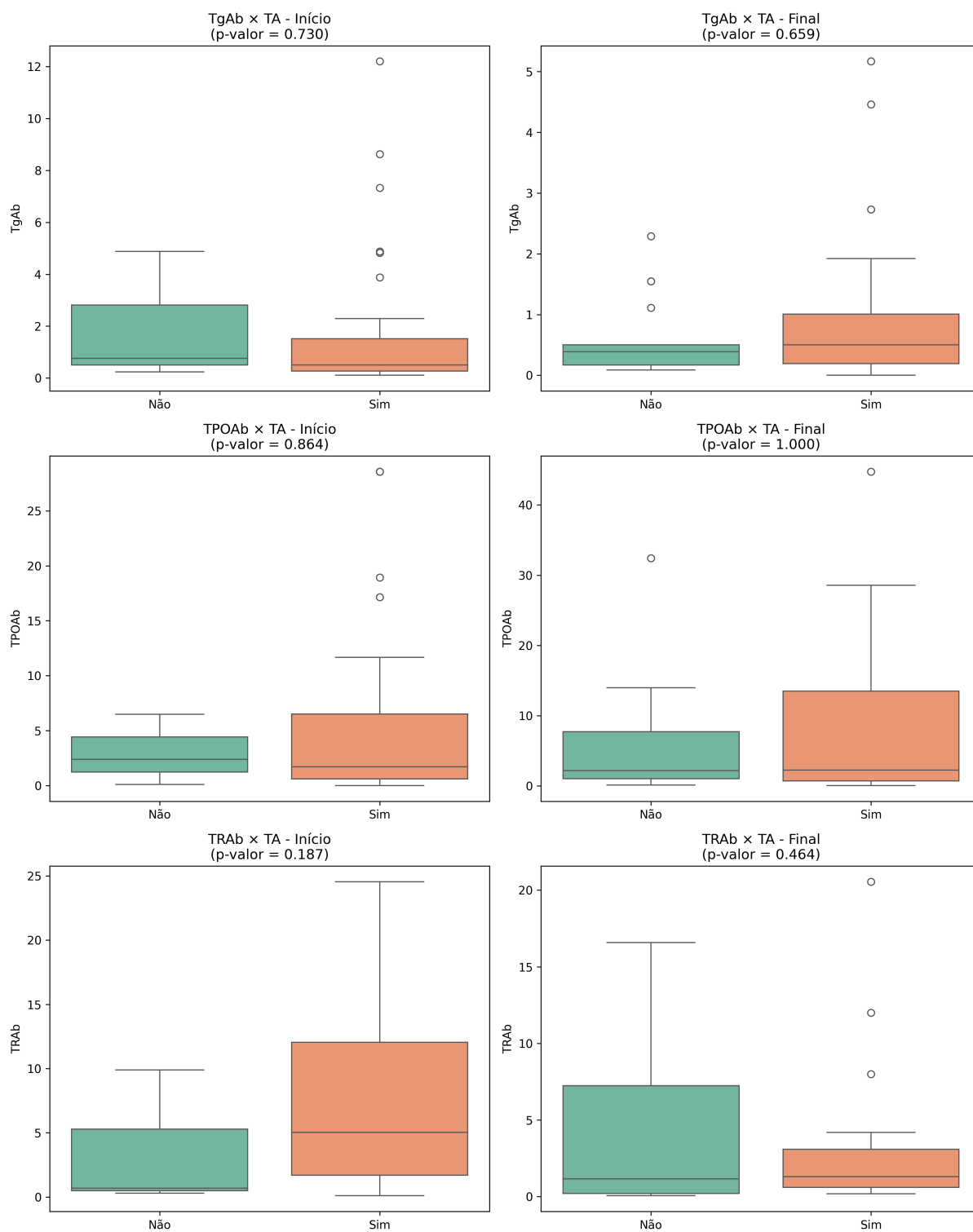


Figura 12 – Associação entre uso de Droga Antitireoidiana e níveis séricos dos anticorpos

Fonte: Dados da amostra.

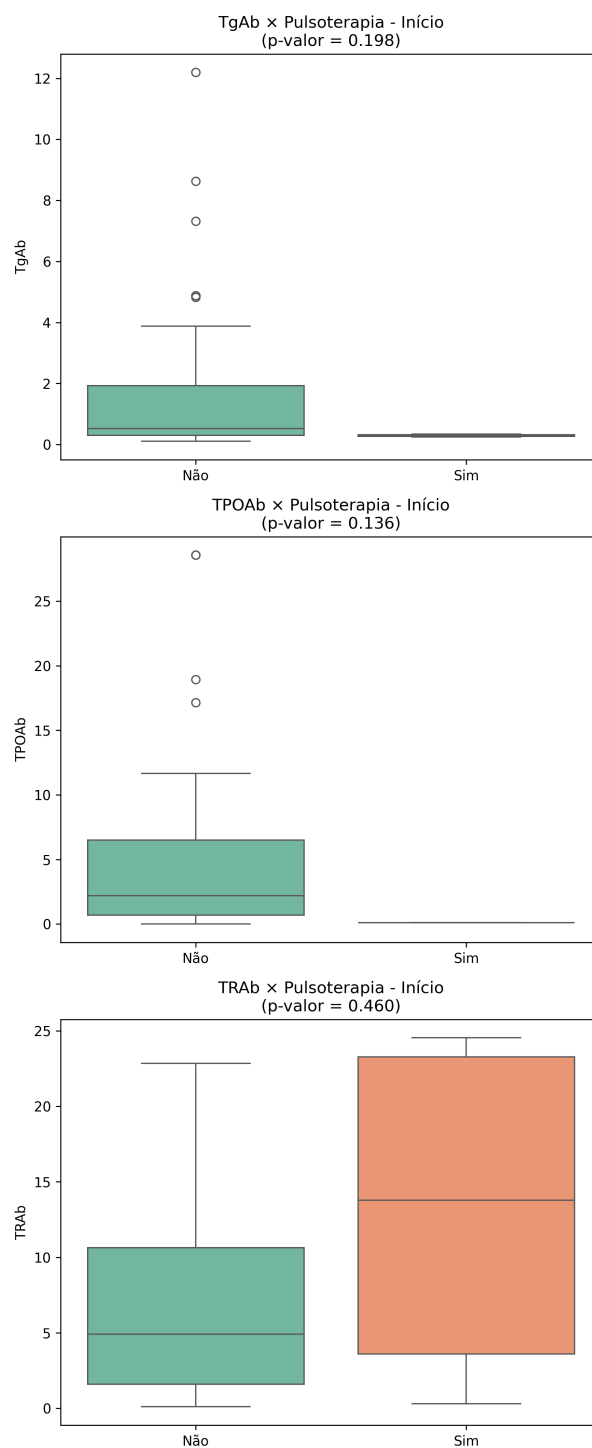


Figura 13 – Associação entre Pulsoterapia e níveis séricos dos anticorpos

Fonte: Dados da amostra.

4.4.1 Avaliação de correlação entre os níveis séricos de anticorpos antitireoidianos dosados em estágio inicial e prognóstico evolutivo da função tireoidiana

Nesta etapa do estudo, investigou-se se os níveis séricos iniciais dos anticorpos antitireoidianos poderiam prever a evolução da função tireoidiana dos pacientes após o tratamento, sendo esta classificada em três categorias: hipotireoidismo, eutireoidismo e hipertireoidismo.

A Tabela 9 resume os testes de correlação entre os níveis iniciais dos anticorpos e o desfecho funcional da tireoide ao final do acompanhamento, considerando apenas os pacientes cuja diferença temporal entre os momentos da coleta foi igual ou superior a um ano. Não foram observadas associações estatisticamente significativas entre os anticorpos avaliados e os diferentes prognósticos evolutivos.

Tabela 9 – Correlações entre os anticorpos antitireoidianos dosados no início do acompanhamento clínico e prognóstico evolutivo após tratamento

Anticorpo	NA (%)	p-valor
AcTG	33,33	0,323
AcTPO	33,33	0,458
TRAb	15,56	0,145

Fonte: Dados da amostra

A Figura 14 apresenta a distribuição dos pacientes segundo o estado funcional da tireoide após tratamento. Verificou-se que 15 pacientes (33,3%) evoluíram para hipertireoidismo, 13 pacientes (28,9%) desenvolveram hipotireoidismo e 10 pacientes (22,2%) atingiram o estado de eutireoidismo.

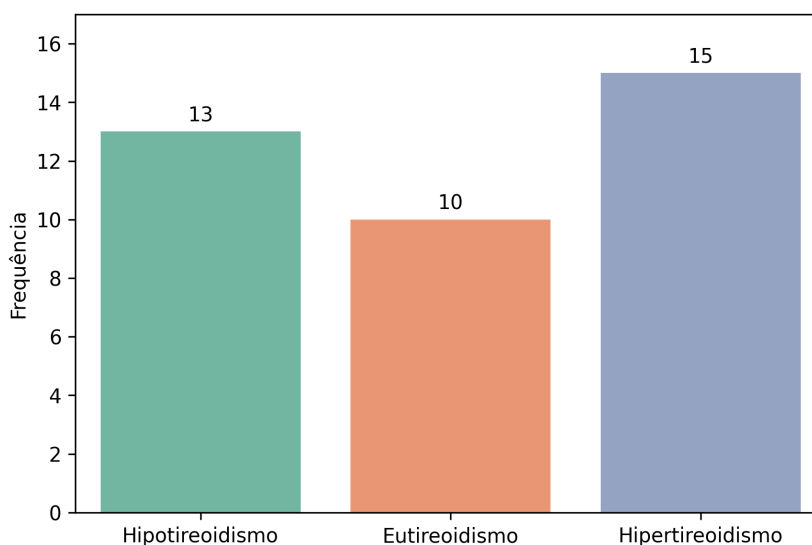


Figura 14 – Distribuição dos pacientes com Hipotireoidismo, Eutireoidismo e Hipertireoidismo após tratamento

Fonte: Dados da amostra.

5 Discussão

A Doença de Graves (DG) é uma condição autoimune complexa, cuja fisiopatologia envolve a produção de autoanticorpos que estimulam o receptor de TSH (TRAb), promovendo hiperfunção tireoidiana e, em muitos casos, manifestações extratireoidianas como exoftalmia e bócio. Este estudo buscou avaliar a evolução clínica e laboratorial dos pacientes com DG, com ênfase na correlação entre anticorpos antitireoidianos, manifestações clínicas e respostas terapêuticas.

5.1 Características da amostra

A predominância de mulheres (84,4%) na amostra corrobora amplamente a literatura, que reconhece a maior incidência da DG em mulheres, com proporção de até 10:1 em relação aos homens. Estudos apontam que fatores hormonais, genéticos e imunológicos contribuem para essa maior susceptibilidade entre mulheres (SMITH; HEGEDÜS, 2016; BARTALENA; PINCHERA; MARCOCCI, 2000).

A recuperação ponderal e o aumento do IMC observados ao final do acompanhamento refletem o controle do hipertireoidismo, cuja fisiopatologia é caracterizada pelo aumento do metabolismo basal. Estudos prévios confirmam que a normalização hormonal resulta frequentemente em ganho de peso, sendo este um parâmetro indireto de melhora clínica (SMITH; HEGEDÜS, 2016).

5.2 Parâmetros laboratoriais e ultrassonográficos

Com base nos resultados obtidos neste estudo, observou-se uma evolução clínica e laboratorial favorável nos pacientes com Doença de Graves (DG) ao longo do acompanhamento. A análise dos parâmetros ultrassonográficos e laboratoriais revelou uma redução significativa no volume da tireoide, bem como uma normalização progressiva dos níveis hormonais e dos autoanticorpos específicos da doença.

No que concerne ao peso da tireoide, destaca-se a diminuição do peso da tireoide (PT), que passou de uma média de 17,09 g para 15,43 g ao final do seguimento. Essa redução é consistente com estudos que demonstram a eficácia do tratamento clínico na diminuição do volume glandular em pacientes com DG, sendo o ultrassom uma ferramenta útil para monitorar essa evolução (SANTOS et al., 2020).

A expressiva elevação do TSH e redução do T4L ao final do acompanhamento confirmam o sucesso terapêutico na maioria dos casos. A redução de 9,71% no peso médio da tireoide, em-

bora limitada por perdas amostrais, reforça a tendência de remissão da doença com o tratamento adequado, que associa essa redução à diminuição da estimulação contínua do receptor de TSH (NALLA et al., 2019; BARTALENA; PINCHERA; MARCOCCI, 2000).

A queda significativa dos anticorpos TRAb e TgAb ao longo do tratamento reflete a atenuação da resposta autoimune. No entanto, os valores persistentemente elevados de TPOAb em parte da amostra sugerem que, mesmo após a remissão clínica da tireotoxicose, pode haver manutenção de atividade autoimune subclínica, fenômeno também observado em outros estudos (CONSTANTINESCU et al., 2023; SMITH; HEGEDÜS, 2016; KAHALY et al., 2016).

5.3 Correlação entre anticorpos e manifestações clínicas

No início do acompanhamento clínico, observou-se associação significativa entre níveis elevados de TRAb e a presença de exoftalmia no início do acompanhamento (p -valor = 0,047). Esses achados corroboram estudos prévios que apontam que os anticorpos TRAb estão implicados na patogênese da orbitopatia de Graves, estimulando fibroblastos orbitários via receptor de TSH, o que leva à inflamação e remodelamento tecidual (SMITH; HEGEDÜS, 2016; NICOLÌ et al., 2021). No entanto, a ausência de correlação significativa ao final do tratamento sugere que a melhora clínica pode ocorrer independentemente da completa negatificação dos anticorpos.

Quanto ao bócio, houve associação significativa entre os níveis de TPOAb no início e a presença de bócio (p -valor=0,034) que, embora pouco explorada na literatura, pode refletir uma resposta autoimune mais intensa e com maior impacto na morfologia glandular. Essa observação é coerente com a fisiopatologia descrita para as doenças autoimunes da tireoide, nas quais os anticorpos contra a peroxidase tireoidiana contribuem para inflamação e lesão tecidual, podendo levar à hipertrofia compensatória (MCLEOD; COOPER, 2012). A ausência de correlação com TRAb e TgAb aponta para a complexidade da regulação morfológica da glândula, possivelmente influenciada por outros fatores.

5.4 Correlação entre anticorpos e peso da tireoide

Todavia, ao explorar a relação entre os níveis dos anticorpos e o peso da tireoide, os resultados não revelaram associações significativas. Isso sugere que, embora níveis elevados de TPOAb estejam associados à presença de bócio, eles não se correlacionam diretamente com o grau de aumento volumétrico da glândula. Ou seja, a presença de TPOAb pode atuar como um marcador de risco para alterações morfológicas, mas não necessariamente como um preditor da magnitude da hipertrofia tireoidiana.

A assimetria negativa na variação do peso da tireoide, a maioria com redução volumétrica - com destaque para quatro casos com redução superior a 40%, reforça a efetividade do tratamento clínico em promover regressão morfológica. Ademais, a ausência de correlação entre

o tempo de seguimento e a variação relativa do PT aponta para um importante aspecto clínico: a resposta morfológica à terapia não é unicamente dependente da duração do tratamento. Casos com redução acentuada em períodos curtos coexistem com pacientes que não apresentaram redução expressiva mesmo após longos períodos. Tal dispersão reforça a hipótese de que outros mecanismos influenciam a involução glandular, como adesão terapêutica, presença de fibrose, resposta imunológica individual e possivelmente diferenças genéticas na arquitetura glandular (SMITH; HEGEDÜS, 2016; KAHALY et al., 2016).

Portanto, os achados do presente estudo contribuem para reforçar a noção de que, na Doença de Graves, o volume da tireoide não deve ser interpretado como um reflexo direto da intensidade da resposta imune ou da atividade dos autoanticorpos circulantes. Em vez disso, o bócio representa um marcador clínico complexo, cuja dinâmica deve ser interpretada à luz do contexto clínico completo do paciente.

5.5 Associações terapêuticas

A associação entre níveis elevados de TPOAb e maior dose de antitireoidianos (TA) pode indicar maior severidade imunológica nos pacientes com títulos mais altos, exigindo manejo mais intensivo — achado ainda pouco explorado na literatura e que motiva maior investigação. A ausência de associação com o tempo total de uso das TAs sugere que os títulos iniciais não necessariamente predizem a duração da terapia, mas sim sua intensidade.

A análise das associações entre anticorpos e diferentes modalidades terapêuticas revelou achados pontuais, mas de interesse clínico. Destaca-se a associação significativa entre níveis elevados de TgAb e o uso de betabloqueadores no início do seguimento, um achado inusitado, sem ampla documentação na literatura revisada por pares. Pode refletir uma resposta inflamatória exacerbada nas fases mais ativas da doença, associada a taquicardia e sintomas autonômicos, os quais motivam o uso de betabloqueadores. Essa observação inédita destaca a importância de novos estudos que explorem o papel funcional dos TgAb na DG.

A associação entre TRAb elevados e radioiodoterapia (RIT) no início do seguimento é coerente com estudos como o de Sundaresh et al. (2015), que apontam maior probabilidade de necessidade de RIT em pacientes com altos títulos de TRAb, possivelmente refratários ao tratamento clínico convencional. Essa interpretação é sustentada pelo fato de que, embora a diferença tenha perdido significância ao final do acompanhamento, os níveis de TRAb ainda eram numericamente superiores nesse subgrupo, sugerindo resposta parcial ou tardia à intervenção.

5.6 Prognóstico funcional e anticorpos

Além de explorar a associação dos anticorpos com os parâmetros terapêuticos e modalidades de tratamento, torna-se relevante investigar seu possível valor prognóstico quanto

à evolução funcional da tireoide ao longo do tempo. Nesse contexto, foram examinadas as correlações entre os títulos iniciais dos anticorpos antitireoidianos e o prognóstico evolutivo da função tireoidiana, classificados em eutireoidismo, hipotireoidismo ou hipertireoidismo após um ano ou mais de tratamento. A heterogeneidade dos desfechos reflete a complexidade do manejo da DG e as múltiplas variáveis que interferem no curso clínico da doença e que demonstram que os anticorpos, apesar de fundamentais para o diagnóstico e monitoramento da atividade da doença, não são preditores isolados confiáveis do desfecho funcional (BARTALENA et al., 2018).

5.7 Implicações e relevância do estudo

O presente trabalho contribui com a literatura ao investigar, de forma abrangente, as possíveis correlações entre anticorpos antitireoidianos e aspectos clínico-terapêuticos da DG em uma coorte brasileira. A escassez de estudos nacionais com abordagem semelhante ressalta a relevância da análise realizada.

A ausência de algumas correlações esperadas ou a presença de achados sem respaldo consolidado reforçam a necessidade de estudos com maior número de participantes e delineamento prospectivo. Além disso, evidenciam que a interpretação dos níveis de autoanticorpos deve ser feita de forma integrada ao contexto clínico, e não como marcadores isolados.

5.8 Limitações

É essencial destacar que o presente estudo não foi isento de limitações. Embora o número amostral tenha permitido a realização de análises estatísticas e a observação de tendências clínicas relevantes, o tamanho relativamente reduzido da amostra limita a generalização dos achados. Além disso, dificuldades operacionais no resgate e sistematização de dados clínicos e laboratoriais, oriundos de prontuários físicos e eletrônicos, comprometeram a completude de algumas variáveis.

Por se tratar de um estudo retrospectivo, há também um viés de informação considerável, incluindo possível viés de memória nos relatos clínicos registrados e inconsistências na documentação médica ao longo do tempo. Isso pode ter influenciado, por exemplo, a categorização das manifestações clínicas, como a presença de exoftalmia e bócio, bem como o registro acurado da adesão terapêutica.

Outra limitação importante refere-se à heterogeneidade dos métodos laboratoriais utilizados para dosagem dos anticorpos antitireoidianos (TRAb, TPOAb e TgAb), visto que os exames foram realizados ao longo de diferentes períodos, com metodologias e valores de referência que podem ter variado entre os laboratórios. Essa variabilidade pode afetar a comparabilidade direta entre pacientes, especialmente em análises quantitativas.

Também não foram considerados, neste estudo, potenciais fatores confundidores como tabagismo, presença de comorbidades autoimunes associadas, fatores genéticos e uso de outras medicações imunomoduladoras, os quais poderiam interferir tanto nos níveis de anticorpos quanto na resposta ao tratamento.

Dada a complexidade da Doença de Graves e sua apresentação clínica variável, recomenda-se que futuras investigações sejam conduzidas em caráter prospectivo, com amostras maiores e seguimento clínico padronizado. Tais estudos poderão avaliar com maior robustez a relação entre os anticorpos antitireoidianos e a resposta terapêutica, bem como seu valor prognóstico real sobre a função tireoidiana a longo prazo. A inclusão de métodos adicionais de avaliação autoimune pode ainda oferecer uma visão mais abrangente da dinâmica imunológica da doença.

6 Conclusão

A presente investigação evidenciou a relevância do anticorpo antirreceptor de TSH (TRAb) como marcador imunológico associado a manifestações clínicas específicas e condutas terapêuticas na Doença de Graves, com destaque para a exoftalmia e a maior frequência de indicação para radioiodoterapia. Esses achados reforçam o papel do TRAb não apenas como critério diagnóstico, mas também como ferramenta útil na estratificação prognóstica e no planejamento terapêutico individualizado.

Por sua vez, os anticorpos TPOAb e TgAb demonstraram correlações limitadas com os desfechos clínicos e terapêuticos da Doença de Graves, sugerindo utilidade restrita como preditores da evolução da doença. No entanto, o estudo evidenciou achados que, embora pontuais, merecem destaque e investigação futura — como a associação entre níveis elevados de TPOAb e maiores doses de droga antitireoidiana, e a correlação inicial entre TgAb e uso de betabloqueadores. Essas observações, ainda pouco exploradas na literatura, levantam a hipótese de que esses anticorpos possam refletir aspectos específicos da atividade autoimune ou da gravidade clínica, exigindo estudos adicionais com maior poder estatístico e delineamento prospectivo para esclarecer seu papel prognóstico.

Adicionalmente, não foi identificada associação estatisticamente significativa entre os títulos iniciais de qualquer dos anticorpos e o estado funcional final da tireoide (hipotireoidismo, eutireoidismo ou hipertireoidismo), o que sugere a necessidade de outros parâmetros clínicos e laboratoriais para prever a evolução da função tireoidiana.

Esses resultados reforçam a importância de abordagens integradas e personalizadas no seguimento da Doença de Graves, sobretudo em contextos clínicos com recursos diagnósticos limitados. Estudos futuros com maior número de participantes, delineamento prospectivo e padronização dos métodos laboratoriais poderão aprofundar a compreensão do valor prognóstico dos anticorpos antitireoidianos e contribuir para a otimização da tomada de decisão clínica.

Referências

- ALHUBAISH, E. S.; ALIBRAHIM, N. T.; MANSOUR, A. A. The clinical implications of anti-thyroid peroxidase antibodies in graves' disease in basrah. *Cureus*, v. 15, n. 3, p. e36778, March 2023. Disponível em: <<https://doi.org/10.7759/cureus.36778>>. Citado na página 11.
- ANDERSON, R. F. et al. Doença de graves: manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento. *Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences*, v. 6, n. 11, p. 113–127, 2024. Citado na página 12.
- BARTALENA, L. et al. The 2018 european thyroid association guideline for the management of graves' hyperthyroidism. *European Thyroid Journal*, v. 7, n. 4, p. 167–186, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1159/000490384>>. Citado 2 vezes nas páginas 11 e 39.
- BARTALENA, L.; PINCHERA, A.; MARCOCCI, C. Management of graves' ophthalmopathy: reality and perspectives. *Endocrine Reviews*, v. 21, n. 2, p. 168–199, April 2000. ISSN 0163-769X. Disponível em: <<https://doi.org/10.1210/edrv.21.2.0393>>. Citado 3 vezes nas páginas 12, 36 e 37.
- CONSTANTINESCU, S. M. et al. Significance of thyroperoxidase and thyroglobulin antibodies in medically treated graves' disease. *European Thyroid Journal*, v. 12, n. 6, p. e230193, 2023. Disponível em: <<https://doi.org/10.1530/ETJ-23-0193>>. Citado na página 37.
- KAHALY, G. J. et al. Thyroid-stimulating antibodies are highly prevalent in hashimoto's thyroiditis and associated orbitopathy. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 101, n. 5, p. 1998–2004, 2016. Disponível em: <<https://doi.org/10.1210/jc.2016-1220>>. Citado 3 vezes nas páginas 12, 37 e 38.
- KATAHIRA, M. et al. Clinical significance of thyroglobulin antibodies and thyroid peroxidase antibodies in graves' disease: a cross-sectional study. *Hormones (Athens)*, v. 22, n. 2, p. 253–261, June 2023. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s42000-023-00437-7>>. Citado na página 11.
- LOPES, M. G. et al. Influence of thyroid peroxidase antibodies serum levels in graves' disease: A retrospective cohort study. *Cureus*, v. 15, n. 6, p. e40140, 2023. Disponível em: <<https://doi.org/10.7759/cureus.40140>>. Citado na página 11.
- MCLEOD, D. S. A.; COOPER, D. S. The incidence and prevalence of thyroid autoimmunity. *Endocrine*, v. 42, n. 2, p. 252–265, 2012. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s12020-012-9703-2>>. Citado na página 37.
- NALLA, P. et al. Thyrotrophin receptor antibody concentration and activity, several years after treatment for graves' disease. *Clinical Endocrinology*, v. 90, n. 2, p. 369–374, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1111/cen.13908>>. Citado na página 37.
- NICOLÌ, F. et al. Correlação entre autoanticorpos séricos anti-receptor de tsh (trabs) e a característica clínica da orbitopatia de graves. *Journal of Endocrinological Investigation*, v. 44, p. 581–585, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s40618-020-01353-y>>. Citado na página 37.

ROSS, D. S. et al. 2016 american thyroid association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. *Thyroid*, v. 26, n. 10, p. 1343–1421, 2016. Disponível em: <<https://doi.org/10.1089/thy.2016.0229>>. Citado 2 vezes nas páginas 11 e 12.

SANTOS, S. L. d. M. et al. Abordagem multidisciplinar na doença de graves: epidemiologia, fisiopatologia, diagnóstico e tratamento. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 7, n. 4, p. e72318, 2024. Citado na página 12.

SANTOS, T. A. R. R. et al. Color duplex doppler us can follow up the response of radioiodine in graves' disease by evaluating the thyroid volume and peak systolic velocity. *Ultraschall in der Medizin*, v. 41, n. 6, p. 658–667, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1055/a-0902-4842>>. Citado na página 36.

SHIBER, S. et al. Glucocorticoid regimens for prevention of graves' ophthalmopathy progression following radioiodine treatment: systematic review and meta-analysis. *Thyroid*, v. 24, n. 10, p. 1515–1523, 2014. ISSN 1050-7256. Disponível em: <<https://doi.org/10.1089/thy.2014.0218>>. Citado na página 12.

SMITH, T. J.; HEGEDÜS, L. Graves' disease. *New England Journal of Medicine*, v. 375, n. 16, p. 1552–1565, 2016. Disponível em: <<https://doi.org/10.1056/NEJMra1510030>>. Citado 4 vezes nas páginas 11, 36, 37 e 38.

UCHÔA, J. P. M. et al. Doença de graves – aspectos epidemiológicos, fisiopatológicos e manejo terapêutico. *Brazilian Journal of Development*, v. 8, n. 5, p. 34257–34268, 2022. Citado na página 12.