



Universidade Federal  
de Campina Grande

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE  
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
UNIDADE ACADÊMICA DE MEDICINA**

**TERAPÊUTICAS APLICADAS À DOENÇA DE GRAVES NO HUAC:  
UMA ANÁLISE DE CUSTO-BENEFÍCIO**

**SARA ELISABETE CONCEIÇÃO DE ALBUQUERQUE  
SARA MARIA SANTIAGO DE AGUIAR**

**CAMPINA GRANDE – PB  
2019**

SARA ELISABETE CONCEIÇÃO DE ALBUQUERQUE  
SARA MARIA SANTIAGO DE AGUIAR

TERAPÊUTICAS APLICADAS À DOENÇA DE GRAVES NO HUAC: UMA  
ANÁLISE DE CUSTO-BENEFÍCIO

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à  
Coordenação da Unidade Acadêmica de Medicina  
da Universidade Federal de Campina Grande –  
Campus I para obtenção do grau de bacharel em  
Medicina, orientado pelo Prof. Me. Alberto José  
Santos Ramos

**CAMPINA GRANDE – PB**  
**2019**

**Ficha Catalográfica elaborada pela Biblioteca Setorial do HUAC - UFCG**

A345t

Albuquerque, Sara Elisabete Conceição de.

Terapêuticas aplicadas à Doença de Graves no HUAC: Uma análise de custo-benefício / Sara Elisabete Conceição de Albuquerque, Sara Maria Santiago de Aguiar – Campina Grande, 2019.

77f.; gráf.; tab.

Monografia (Graduação em Medicina) - Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Unidade Acadêmica de Medicina, Curso de Medicina, Campina Grande, 2019.

Orientador: Alberto José Santos Ramos, Me.

1.Doença de Graves. 2.Radioablação. 3.Drogas Anti-tireoideanas. 4.Custo-Benefício. 5.Perfil Socioeconômico. I.Aguiar, Sara Maria Santiago de. II.Título.

BSHUAC/CCBS/UFCG

CDU 616.441-008.61(043.3)

**Responsabilidade técnica de catalogação:**

Heloisa Cristina da Silva Leandro, Bibliotecária documentalista, CRB 15/506



UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
CAMPINA GRANDE

ANEXO VI

Ata da Defesa do Trabalho de Conclusão de Curso (TCC)

Às 11:30 horas do dia 11/11/14, nas dependências do Hospital Universitário Alcides Carneiro, da Universidade Federal de Campina Grande, Paraíba, realizou-se a defesa do TCC intitulado: Terapias integradas aplicadas e doação de sangue no HVAC: Uma análise do curso de enfermagem

de autoria do(s) aluno(s):

Sara Maria S. de Aguiar e Sara Elzabe G. de Albuquerque

sendo orientados por:

Alberto F. S. Ramos

E Co orientador:

Estiveram presentes, os seguintes componentes da Banca Examinadora:

Marcos Romão de S. Torres e Mediana G. Oliveira

Iniciados os trabalhos, o Presidente da Banca Examinadora, Professor(a) Orientador(a) sorteou o aluno:

Sara E. G. de Albuquerque

passando a palavra ao mesmo para iniciar a apresentação, que teve 30 minutos para fazê-lo. A apresentação durou 28 minutos, após a qual foi iniciada a discussão e arguição pela Banca Examinadora. A seguir, os discentes retiraram-se da sala para que fosse atribuída a nota. Como resultado, a Banca resolveu apurar o trabalho, conferindo a nota final de 8,27. Não havendo mais nada a tratar, deu-se por encerrada a sessão e lavrada a presente ata que vai assinada por quem de direito.

Campina Grande, 11/11/14.

Orientador

Alberto F. S. Ramos

Titular 1

Marcos Romão de S. Torres

Titular 2

Mediana G. Oliveira

Suplente

## DEDICATÓRIA

Dedicamos este Trabalho de Conclusão de Curso aos nossos pais:

A Antonio Carlos de Albuquerque, que durante 6 anos foi: motorista, quando precisávamos ir para aulas, ambulatorios, plantões e demais atividades relacionadas à nossa graduação; comediante, quando estressadas, tristes, cabisbaixas e desiludidas, tudo que necessitávamos era um riso para levantar os ânimos; amigo, conselheiro, ouvinte, e, desde que surgiu a ideia, o maior incentivador desta pesquisa.

A Edna Maria de Moura Conceição de Albuquerque, que nunca mediu esforços para tornar agradáveis as nossas madrugadas de estudo e nossos “plantões” no HU (quando tivemos expediente de manhã e à tarde, e não havia tempo para voltar para casa e almoçar), arrumando nossas camas, preparando nossas marmitas, caprichando nas mínimas coisas para que nós tivéssemos o máximo de tempo livre para estudar; que sempre teve uma palavra pronta e certa para cada situação; que por vezes foi o porto seguro quando parecia que nada ia dar certo e tudo ia desmoronar.

A Marlene Abreu Santiago, que sempre que necessário largava tudo e enfrentava 14 horas de ônibus pra chegar em Campina nos momentos mais difíceis da graduação. Obrigada pelo cuidado, pelos inúmeros sermões que nos fizeram persistir, por ser exemplo de mãe, conselheira e amiga.

E, especialmente, a José Maria Ponte de Aguiar (*in memorian*), que vibrava com nossas vitórias, que foi o maior incentivador de toda a graduação, que não media esforços pelo nosso aprendizado, não deixava nada faltar, por mais difícil que isso fosse algumas vezes. Que com tanto orgulho falava das “Saras médicas”, “as doutoras”, como ele chamava. A saudade é grande... Ela dói e é imensurável, mas as boas lembranças são eternas... Por todos os ensinamentos, toda paciência, toda intercessão, todo bom humor e todo amor dado, eternamente, muito obrigada.

## AGRADECIMENTOS

Agradecemos, primeiramente a Deus: ao Pai, “[...] que (...) nos chamou com santa vocação; não segundo as nossas obras, mas conforme a Sua própria determinação e graça que nos foi dada em Cristo Jesus, antes dos tempos eternos [...]” (2 Timóteo 1:9, ARA); ao Filho, “[...] por intermédio de quem obtivemos igualmente acesso, pela fé, a esta graça na qual estamos firmes [...]” (Romanos 5:2, ARA); e ao Espírito Santo, “pois todos os que são guiados pelo Espírito de Deus são filhos de Deus” (Romanos 8:14, ARA). “Toda boa dádiva e todo dom perfeito são lá do alto, descendo do Pai das luzes, em quem não pode existir variação ou sombra de mudança” (Tiago 1:17, ARA). “Assim, ao Rei Eterno, imortal, invisível, Deus único, honra e glória pelos séculos dos séculos. Amém!” (1 Timóteo 1:17, ARA).

Agradecemos também aos nossos pais. Palavras não são suficientes para demonstrar nossa gratidão a vocês.

Obrigada ao nosso orientador, professor Alberto José Santos Ramos, que com sua vasta experiência médica nos ensinou que o cuidado não se resume apenas a seguir diretrizes e guidelines, mas se concentra principalmente na capacidade de analisar criticamente as opções disponíveis, utilizando o bom senso para tomar a melhor decisão que beneficiará cada paciente em sua individualidade. “O discípulo não está acima do seu mestre; todo aquele, porém, que for bem instruído será como seu mestre” (Lucas 6:40, ARA).

Agradecemos também aos demais professores que contribuíram para a nossa formação. Sem vocês não teríamos aprendido a arte que é ser médico.

Obrigada a seu Eduardo, funcionário do setor de faturamento do HUAC, que, além de fornecer as informações que precisávamos para nossa pesquisa, sempre nos tratou com educação e simpatia, oferecendo chá e dizendo para tomarmos cuidado com a escada, não importando quão trabalhoso era para ele conseguir o que pedíamos ou a quantidade de vezes que atrapalhamos seu serviço.

Nossos agradecimentos a todas as pessoas que trabalham no setor de arquivo do HUAC; em especial a seu Assis, que sempre deixava um cantinho preparado, ventilado e iluminado, mesmo no meio de muito papel e poeira acumulada (por mais difícil que fosse) para que a análise dos prontuários pudesse ocorrer; e a seu João e a André, que sempre tiravam os prontuários e limpavam a

poeira (na medida do possível) para evitar a interrupção da pesquisa por eventuais exacerbações de rinite alérgica. Obrigada a todos pelo acolhimento.

Estendemos esse agradecimento a cada funcionário do CCBS e aos demais funcionários do HUAC. Sem vocês nos bastidores, nunca teríamos conseguido assistir aulas, apresentar seminários, realizar provas e participar de reuniões de ligas acadêmicas, internato, formatura e afins.

Queremos agradecer também a cada paciente que passou pelas nossas mãos ao longo da nossa trajetória. Vocês são a razão da nossa profissão. E, em especial, agradecemos aos pacientes contemplados neste trabalho. Muitos não passaram pelas nossas mãos, mas, sem suas histórias, esta pesquisa não teria sido possível. A todos vocês, nosso mais sincero muito obrigada.

## RESUMO

A doença de Graves é a etiologia mais comum de hipertireoidismo, e por apresentar consequências cardiovasculares graves, é necessária a instituição da terapia de melhor custo-benefício. O objetivo deste trabalho é evidenciar o perfil dos pacientes atendidos com DG no HUAC e avaliar o custo-benefício das terapias empregadas para o tratamento dessa condição considerando tal perfil. O presente estudo foi realizado com base na revisão dos prontuários de internações realizadas no HUAC entre 2012 e 2018, sob o CID-10 E05 e variantes. 58,4% dos pacientes possuía baixa escolaridade, 35,3% residia em zona rural, 35,3% não tinha acesso a saneamento básico; 63,6% apresentaram uso irregular das medicações, 71,4% tiveram perda de seguimento, 44,7% reinternaram e 58,8% alcançaram a remissão, destes, 70,6% após radioiodo. O custo total dos tratamentos de 8 pacientes selecionados foi de R\$ 59.856,73, valor que trataria precocemente com radioiodo 100% dos novos casos de DG em CG a cada ano. Comparando-se o custo-benefício entre as duas terapêuticas, é notório que, se a terapia definitiva com radioiodo fosse empregada precocemente, o gasto seria consideravelmente menor. Considerando-se o perfil socioeconômico da maior parte da população atendida no SUS, a terapia precoce com radioiodo deve ser considerada em tais pacientes por ser gratuita e de fácil adesão.

Palavras-chave: Doença de Graves, Radioablação, Drogas Anti-tireoideanas, Custo-Benefício, Perfil Socioeconômico.



## ABSTRACT

Graves' disease is the most common etiology of hyperthyroidism, and because it has severe cardiovascular consequences, it is necessary to institute the most cost-effective therapy. The objective of this study is to highlight the profile of patients treated with GD at HUAC and to evaluate the cost-benefit of therapies employed to treat this condition considering this profile. The present study was based on the review of hospitalization records performed at HUAC between 2012 and 2018, under ICD-10 E05 and variants. 58.4% of the patients had low education, 35.3% lived in rural areas, 35.3% had no access to basic sanitation; 63.6% had irregular use of medications, 71.4% had loss of follow-up, 44.7% readmitted and 58.8% achieved remission, of which 70.6% after radioiodine. The total cost of the treatments of 8 selected patients was R\$ 59,856.73, which would early treat with radioiodine 100% of new cases of DG in CG each year. Comparing the cost-benefit ratio between the two therapies, it is noticeable that if definitive radioiodine therapy were employed early, the expense would be considerably lower. Considering the socioeconomic profile of most of the population served by the SUS, early radioiodine therapy should be considered in such patients because it is free and easily adhered to.

Keywords: Grave's Disease, Radioablation, Antithyroid Drugs, Cost Benefit, Socioeconomic Profile

## LISTA DE GRÁFICOS E TABELAS

	<b>Pág</b>
Gráfico 1 – Porcentagem dos sexos dos pacientes -----	39
Gráfico 2 – Distribuição do grau de escolaridade dos pacientes -----	40
Gráfico 3 – Zona urbana x Zona rural -----	42
Gráfico 4 – Condições adequadas de saneamento básico -----	43
Gráfico 5 – Distribuição entre as terapêuticas realizadas -----	48
Tabela 1 – Escolaridade x Saneamento Básico -----	44
Tabela 2 – Escolaridade x Tabagismo -----	44
Tabela 3 – Tabagismo x Complicações -----	45
Tabela 4 – Sexo dos pacientes x Complicações -----	46
Tabela 5 – Grau de escolaridade x Regularidade no uso das medicações ----	49
Tabela 6 – Regularidade de uso das drogas -----	49
Tabela 7 – Escolaridade x Regularidade de acompanhamento -----	50
Tabela 8 – Distribuição entre Escolaridade e Ocorrência de Complicações --	53
Tabela 9 – Número de Reinternações na amostra -----	53
Tabela 10 – Número de Reinternações entre os Pacientes -----	53
Tabela 11 – Divisão de Reinternações pelo Nível de Escolaridade -----	54
Tabela 12 – Terapêutica x Remissão na amostra estudada -----	56
Tabela 13 – Custos da Amostra Seleccionada de 8 Pacientes -----	66

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS EM ORDEM ALFABÉTICA

ATA - Associação Americana de Tireoide  
ATD - Drogas Anti-tireoideanas  
CDT - Carcinoma Diferenciado de Tireóide  
CT - Câncer de Tireóide  
DALY - Anos de Vida Ajustados por Incapacidade  
DG - Doença de Graves  
FA - Fibrilação Atrial  
HUAC - Hospital Universitário Alcides Carneiro  
<sup>131</sup>I - Iodo 131  
IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística  
MMI - Metimazol  
OG - Oftalmopatia de Graves  
PTU - Propiltiouracil  
RDA - Radioablação  
SBEM - Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia  
SUS - Sistema Único de Saúde  
TRAb - Anticorpo Anti-Receptor de TSH  
TSH - Hormônio Estimulante da Tireóide  
TSHR - Receptor de TSH  
TT - Tireoidectomia  
UPA - Unidade de Pronto Atendimento

## SUMÁRIO

	<b>Pág</b>
<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	15
<b>2 JUSTIFICATIVA</b> .....	17
<b>3 OBJETIVOS</b> .....	18
3.1 OBJETIVO GERAL .....	18
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	18
<b>4 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA</b> .....	19
4.1 A DOENÇA DE GRAVES .....	19
4.2 OFTALMOPATIA DE GRAVES .....	20
4.3 ALTERAÇÕES CARDIOVASCULARES E FENÔMENOS TROMBOEMBÓLICOS .....	22
4.4 ASSOCIAÇÃO COM CÂNCER DE TIREÓIDE .....	23
4.5 TRATAMENTOS DISPONÍVEIS .....	25
4.5.1 AS DROGAS ANTITIREOIDIANAS .....	25
4.5.2 A RADIOABLAÇÃO COM IODO ( <sup>131</sup> I) .....	27
4.5.3 TIREOIDECTOMIA .....	28
4.6 ANÁLISE DE CUSTO BENEFÍCIO .....	29
<b>5 METODOLOGIA</b> .....	34
5.1 DESENHO DO ESTUDO .....	34
5.2 LOCAL DO ESTUDO .....	34
5.3 POPULAÇÃO DE ESTUDO .....	34
5.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E DE EXCLUSÃO .....	34
5.5 DEFINIÇÃO DE TERMOS E VARIÁVEIS .....	35
5.6 COLETA DE DADOS .....	35
5.7 PROCESSAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS .....	36
5.8 RISCOS E BENEFÍCIOS .....	36
5.9 CRONOGRAMA .....	36
5.10 ORÇAMENTO .....	37
<b>6 ASPECTOS ÉTICOS</b> .....	38
<b>7 RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	39
<b>8 LIMITAÇÕES DO ESTUDO</b> .....	67
<b>9 CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	68
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	70
<b>ANEXO I</b> .....	73
<b>ANEXO II</b> .....	74
<b>ANEXO III</b> .....	76
<b>ANEXO IV</b> .....	77
<b>ANEXO V</b> .....	78
<b>ANEXO VI</b> .....	79
<b>ANEXO VII</b> .....	80

## 1 INTRODUÇÃO

A doença de Graves é a etiologia mais comum de hipertireoidismo. Um estudo sueco descreve uma incidência média de 27,6/100.000 habitantes (NYSTRÖM *et al*, 2012). É responsável por 60 a 80% dos casos de tireotoxicose, e é cerca de cinco a dez vezes mais comum em mulheres. Geralmente se apresenta entre a segunda e a quinta décadas de vida, mas pode ocorrer em qualquer faixa etária. Na doença, há uma chance de 10 a 20% dos pacientes alcançarem remissão espontânea, entretanto, em função das mais diversas complicações possíveis, entre elas insuficiência cardíaca, fenômenos tromboembólicos e oftalmopatia, é de suma importância o acompanhamento precoce e o tratamento adequado e individualizado (HARRISON 19ªed, 2016; VILAR, 6ªed, 2016).

Na atualidade, existem três principais terapêuticas para a Doença de Graves: o uso de drogas anti-tireoideanas (ATD), a ablação com iodo radioativo (<sup>131</sup>I) e a tireoidectomia. Há controvérsias acerca das terapias empregadas. A Associação Americana da Tireóide (ATA) mostra uma preferência pela ablação com iodo 131 como terapia inicial, já Europa, Japão e América Latina, têm uma maior predileção pelo uso das ATD (HARRISON 19ªed, 2016; VILAR, 6ªed, 2016).

Segundo a ATA (2016), as ATD nem sempre curam o hipertireoidismo da doença de Graves, mas podem auxiliar no controle da sintomatologia. A duração do tratamento deve ser em torno de 12 a 18 meses, com doses médias de 15mg/dia de metimazol (MMI), podendo ser ajustada de acordo com as avaliações periódicas de T4 livre e as taxas de remissão variam entre 20-30% (HARRISON 19ªed.). Dentre os efeitos colaterais, são descritos rash cutâneo, artralgia, dor abdominal, náusea, fadiga, febre, além de hepatopatia e agranulocitose, sendo este último o mais preocupante e potencialmente fatal (HARRISON 19ªed, 2016; SBEM, 2013; ATA, 2016).

A iodoterapia é bem tolerada e suas complicações são raras e preveníveis. De elevada eficácia, há provas de que o hipotireoidismo, objetivo da terapêutica, é alcançado com a dose de 10 mCi em 69% dos casos dentro de 01 ano, e com a de 15 mCi, em 75% dos casos em 06 meses, com taxa de remissão da doença em 80% a 90% dos casos, entre 4 a 8 semanas (ATA, 2016). Não há evidências de aumento da incidência de câncer de tireoide e, em relação à gravidez, esta deve ser retardada cerca de 4 a 6 meses, até a paciente tornar-se eutireoidea, não

havendo evidências de que o radioiodo afete a fertilidade pós-tratamento (HARRISON 19ªed, 2016; ATA, 2016).

É fundamental escolher a terapia mais conveniente para a população, já que é um tratamento de longo prazo e a idade média do diagnóstico é entre 20 e 50 anos, o que implica em uma sobrevida média de 26 a 56 anos, com utilização e acompanhamento prolongados da terapêutica empregada (HARRISON 19ª ed, 2016). Um estudo realizado em Maringá, Paraná, comparando os custos dos tratamentos de hipertireoidismo da doença de Graves - feitos com ATD e com <sup>131</sup>I administrado sozinho em 23 pacientes, acompanhados por um período mínimo de dois anos -, revelou que o grupo submetido ao tratamento clínico com ATD necessitou de maior número de consultas e de exames laboratoriais. Nesse estudo, o custo médio para o grupo da dose terapêutica com <sup>131</sup>I foi 53,7% menor do que o do tratamento clínico com ATD (CRUZ JÚNIOR, TAKAHASHI E ALBINO, 2006).

Diante disso, faz-se necessário um estudo do custo-benefício de cada terapêutica, de acordo com as chances de remissão e recidiva da doença e a condição sócio-econômica dos pacientes atendidos no sistema de saúde brasileiro, visto que é uma variável importante na escolha do tratamento. Levando em consideração o atual funcionamento do SUS, é pouco provável que existam estudos em nosso meio com resultados diferentes do supracitado.

## 2 JUSTIFICATIVA

Tendo em vista a frequência de internamentos e acompanhamentos ambulatoriais em razão de descompensação de quadros de hipertireoidismo, tempestades tireotóxicas, efeitos adversos de medicamentos utilizados para tratamento e outras afecções relacionadas (HARRISON 19<sup>ed</sup>, 2016; SBEM, 2015), é necessário estudar a real eficácia das terapêuticas aplicadas atualmente como primeira escolha. Ao buscar a possibilidade de uma mudança na visão acerca das terapias definitivas para a doença de Graves, como a radioablação com Iodo, seria possível obter uma economia no custo do tratamento do paciente assim abordado precocemente (NÓBREGA, 2008; ALBUQUERQUE *et al*, 2017).

Sendo assim, é necessário evidenciar o perfil dos pacientes internados no HUAC e demais serviços de saúde pública, e assim, avaliar a capacidade de manutenção e compreensão da importância do tratamento pelo indivíduo atendido, bem como analisar o custo atual da terapia de escolha à nível de Sistema Único de Saúde, à nível hospitalar e à nível populacional, a fim de obter, por meio do presente estudo, um melhor panorama do custo-benefício tanto para o paciente como para os gestores em saúde.

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 OBJETIVO GERAL**

Evidenciar o perfil dos pacientes portadores de doença de Graves no Hospital Universitário Alcides Carneiro (HUAC) e a partir dos dados obtidos, avaliar o custo-benefício das terapias disponíveis para tratamento de tal condição.

#### **3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- 3.2.1** Analisar o perfil dos internamentos quanto às seguintes variáveis: sexo, idade ao diagnóstico, escolaridade, moradia, tabagismo, terapêutica realizada, tempo de internamentos, re-internações, tempo de uso de drogas anti-tireoideanas – quando usadas -, remissão da doença, regularidade do acompanhamento, regularidade do uso das medicações e desfechos;
- 3.2.2** Avaliar cada tipo de terapia no que diz respeito à disponibilidade no Sistema Único de Saúde (SUS) e acerca dos efeitos colaterais implicados, chance de cura e recidiva da doença, na literatura e em nossa realidade;
- 3.2.3** Fazer uma análise comparativa do custo-benefício entre o uso de drogas antitireoidianas e a terapia precoce com iodo radioativo nos pacientes internados com diagnóstico de hipertireoidismo no HUAC;
- 3.2.4** Propor implementar no HUAC e no SUS, à médio prazo, como terapia de primeira linha, a terapêutica que apresentar melhor custo-benefício.



## 4 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

### 4.1 A doença de Graves

Hipertireoidismo é o termo geral que se refere ao aumento da síntese e da liberação dos hormônios tireoidianos pela glândula tireóide (HARRISON 19ª ed, 2016; VILAR, 6ª ed, 2016; SBEM, 2015). O excesso desses hormônios, quando ocorre, leva a uma síndrome denominada tireotoxicose, sendo a Doença de Graves (DG) a sua causa mais comum. Nesses quadros, o paciente pode apresentar-se taquicárdico, hipertenso, sudoreico, irritadiço, com hiperemia conjuntival associada, essa última denominada oftalmopatia de Graves, além de histórico de perda de peso e insônia (HARRISON 19ª ed, 2016; VILAR, 6ª ed, 2016; SBEM, 2013).

Uma combinação de fatores ambientais e genéticos, com uma nítida predisposição familiar, principalmente materna, contribuindo para a suscetibilidade à doença de Graves, sendo os fatores ambientais mais importantes (VILAR, 6ª ed, 2016). A evidência indireta sugere que o estresse é um importante fator ambiental, funcionando por efeitos neuroendócrinos no sistema imune. O tabagismo é um fator mais significativo para a oftalmopatia de Graves (OG) do que para a DG (HARRISON 19ª ed, 2016). Não houve, até agora, a identificação de um gene que cause DG ou que seja necessário para o seu desenvolvimento, embora a relação com alguns alelos HLA seja bem estabelecida. A associação varia com a etnia dos pacientes: em caucasianos, por exemplo, o HLA-DR3 e o HLA-DQA1\*0501 estão positivamente associados à DG, enquanto que o HLA-DRB1\*0701 exerce efeito protetor (VILAR, 6ª ed, 2016).

Na DG, o hipertireoidismo é causado pela produção - pelos linfócitos B - de anticorpos (TRAb) contra os receptores de TSH (TSHR) presentes nas células da tireóide. Ao se ligarem ao TSHR, os TRAb estimulam a síntese e liberação dos hormônios tireoideanos (T3 e T4), que por sua vez exercem retroalimentação negativa sobre a produção de TSH na hipófise, mas não sobre os TRAb. Como consequência, há elevação dos níveis séricos de T3 e T4 e supressão dos níveis de TSH (VILAR, 6ª ed, 2016).

O diagnóstico, em alguns casos, pode ser feito analisando-se o exame físico do paciente nos quadros moderados a severos, com sintomas mais exorbitantes. Dentre as manifestações clínicas, destaca-se a tríade de Graves, composta por bócio, caracteristicamente difuso e presente em 97% dos casos, oftalmopatia e

mixedema pré-tibial, condição rara (5-10% dos casos, geralmente associada à OG), encontrada exclusivamente na DG, que consiste no espessamento da pele, particularmente na área pré-tibial. As lesões mostram-se em placas e a pele apresenta aspecto de casca de laranja e coloração violácea (VILAR, 6ª ed, 2016). A suspeita clínica é confirmada por meio da dosagem dos níveis séricos de TSH e hormônios tireoideanos (T4 livre e T3).

São parâmetros fundamentais para avaliar a melhor terapêutica a ser aplicada: o tempo de início dos sintomas, o uso concomitante de outras medicações, gestação ou pós-parto recente e história familiar (HARRISON 19ª ed, 2016). Além disso, é de fundamental importância abordar também o contexto socioeconômico no qual o paciente está inserido, se será possível realizar o acompanhamento de forma correta, a possibilidade de realização de exames periódicos, assim como a compra de medicações e/ou realização de procedimentos (HARRISON 19ª ed, 2016; SBEM, 2013).

Diante do atual cenário do Sistema Único de Saúde, percebe-se que a grande maioria da população assistida é pouco escolarizada e de baixa renda (NÓBREGA, 2008). Há um acesso dificultado a consultas e realização de exames, sendo de extrema importância que a terapêutica de escolha possa ser administrada de forma correta, rápida e eficaz, de modo a se conseguir a melhor resposta terapêutica o mais rápido possível, tendo em vista ser uma doença com alto risco de mortalidade, variando de 10 a 30% no período anterior ao início do tratamento (HARRISON 19ª ed, 2016; SBEM, 2015; ATA, 2016). Na atualidade, existem três principais terapêuticas para a Doença de Graves: o uso de drogas anti-tireoideanas (ATD), a ablação com iodo radioativo ( $^{131}\text{I}$ ) e a tireoidectomia (VILAR, 6ª ed, 2016; SBEM, 2013).

## **4.2 Oftalmopatia de Graves**

A retração palpebral, que acarreta uma aparência de olhar fixo com olhos arregalados, pode ocorrer em qualquer forma de tireotoxicose e representa o resultado da hiperatividade simpática (HARRISON 19ª ed, 2016). Todavia, a oftalmopatia de Graves (OG) representa um conjunto de sinais e sintomas específicos associados à doença de Graves (DG). A OG tem a mesma

etiopatogênese da DG, pode ser exacerbada por hiper ou hipotireoidismo (VILAR, 6ª ed, 2016) e pode ocorrer na ausência de hipertireoidismo em cerca de 10% dos casos, sendo também descrita como oftalmopatia associada à tireóide por esse motivo. Seu início ocorre ao longo do ano precedente ou após o diagnóstico de tireotoxicose em 75% dos pacientes, podendo preceder (20% das vezes) ou acompanhar (40% dos casos) a tireotoxicose, sendo responsável por alguns casos de oftalmopatia com eutireoidismo (HARRISON 19ª ed, 2016; VILAR, 6ª ed, 2016).

Alguns pacientes com DG tem pouca evidência clínica de oftalmopatia. No entanto, os músculos extra-oculares aumentados, típicos da doença, podem ser detectados em quase todos os pacientes quando investigados por ultrassonografia ou tomografia computadorizada (HARRISON 19ª ed, 2016). As manifestações mais precoces da OG consistem geralmente em sensação de areiosidade, desconforto ocular e lacrimejamento excessivo. Cerca de 1/3 dos pacientes exibem proptose, que, nos casos graves, pode causar exposição e dano corneano, principalmente quando as pálpebras não se fecham durante o sono. Edema periorbitário, congestão das escleras e quemose também são frequentes. A manifestação mais grave é a compressão do nervo óptico no ápice da órbita, resultando em papiledema, defeitos nos campos visuais periféricos e, se não tratada, perda permanente de visão (HARRISON 19ª ed, 2016).

A condição não exige tratamento ativo quando leve a moderada, por ocorrência de melhora espontânea. As medidas gerais incluem: meticuloso controle dos níveis de hormônios tireoideanos, cessação do tabagismo - grande fator para essa condição -, lágrimas artificiais, pomada oftálmica, uso de óculos escuros e vendas oculares durante o sono, além da explicação da história natural da oftalmopatia (HARRISON 19ª ed, 2016). A oftalmopatia grave deve ser acompanhada em conjunto com oftalmologista, principalmente se houver acometimento do nervo óptico ou quemose. Nesses casos, a abordagem cirúrgica está indicada, assim como a pulsoterapia com metilprednisolona (HARRISON 19ª ed, 2016).

### 4.3 Alterações Cardiovasculares e Fenômenos tromboembólicos

DA SILVA JÚNIOR, PROVENZANO E ABREU (2002) descrevem as manifestações clínicas da cardiopatia tireotóxica como resultantes: da própria tireotoxicose; de descompensações de cardiopatias preexistentes produzidas pela tireotoxicose; e de aumento de anormalidades cardíacas específicas num paciente (taquiarritmias, tromboembolismo, distúrbio de condução e prolapso de válvula mitral). A sintomatologia mais comumente referida pelos pacientes é de palpitação. Ao exame físico, observa-se taquicardia, com frequência cardíaca quase sempre acima de 90 batimentos por minuto, mesmo durante o sono, além de bulhas hiperfonéticas, pulsos periféricos amplos e hipertensão arterial predominantemente sistólica.

As alterações hemodinâmicas observadas caracterizam-se pelo alto débito cardíaco, conseqüente a uma combinação de efeitos: elevação do volume circulante, redução da resistência vascular sistêmica, aumento da contratilidade do ventrículo esquerdo e da fração de ejeção e do aumento da frequência cardíaca (DA SILVA JÚNIOR, PROVENZANO E ABREU, 2002).

É comum o achado de distúrbios eletrocardiográficos, como taquicardia sinusal, presente em cerca de 50% dos pacientes (DA SILVA JÚNIOR, PROVENZANO E ABREU, 2002; HARRISON 19ª ed, 2016). Também pode-se encontrar fibrilação atrial (em mais de 10% dos pacientes), sendo uma causa importante de insuficiência cardíaca congestiva e complicações de natureza tromboembólica. Outras alterações descritas são elevação inespecífica do segmento ST e encurtamento do intervalo QT (DA SILVA JÚNIOR, PROVENZANO E ABREU, 2002).

A fibrilação atrial (FA) é a manifestação arritmica mais importante no contexto das tireoidopatias, sua incidência varia de 5 a 15% conforme a idade, sendo mais comum em maiores de 50 anos (DA SILVA JÚNIOR, PROVENZANO E ABREU, 2002; HARRISON 19ªed, 2016). O tratamento do estado tireotóxico isolado converte a FA em ritmo sinusal em cerca de 50% dos casos (HARRISON 19ª ed, 2016), principalmente em pacientes mais jovens, que geralmente não possuem cardiopatias associadas, ou naqueles que não possuem tempo de arritmia prolongado ( DA SILVA JÚNIOR, PROVENZANO E ABREU, 2002).

Sintomas como dispnéia e fadiga, característicos de insuficiência cardíaca, também estão presentes nos pacientes com hipertireoidismo. A manutenção do alto débito e da baixa resistência vascular, mesmo em repouso, e principalmente, a fraqueza da musculatura esquelética proximal induzida pelo excesso de hormônios tireoideanos justificam a ocorrência dessa alteração, que, assim como na FA, são mais comuns em faixa etária mais avançada e, sobretudo, caso haja cardiopatia prévia (DA SILVA JÚNIOR, PROVENZANO E ABREU, 2002).

Também de acordo com DA SILVA JÚNIOR, PROVENZANO E ABREU (2002), as alterações cardiopáticas costumam apresentar excelente resposta terapêutica ao emprego de betabloqueadores adrenérgicos, muitas vezes utilizados em altas doses. O controle da frequência cardíaca é primordial, uma vez que elevação exacerbada da mesma pode levar a falência ventricular esquerda. As complicações cardiovasculares são a principal causa de morte nos pacientes com mais de 50 anos em tratamento para hipertireoidismo. O uso de anticoagulantes em pacientes hipertireoideos com FA é controverso, existindo uma tendência a não aplicar a terapia anticoagulante em pacientes de baixo risco para eventos tromboembólicos (jovens, com FA recente e sem cardiopatia de base).

Como pacientes com hipertireoidismo não corrigido têm um risco aumentado de mortalidade e morbidade cardiovascular significativa pela possibilidade de ocorrência de arritmias cardíacas, fenômenos tromboembólicos, como derrames e insuficiência cardíaca (VILAR, 6ª ed, 2016), é de fundamental importância que se institua uma terapia de maior eficácia e melhor adesão o mais precocemente possível, uma vez que o tratamento da doença de Graves é capaz de provocar controle dos sintomas cardiovasculares e remissão de arritmias, diminuindo a chance de ocorrência de fenômenos tromboembólicos e, conseqüentemente, a mortalidade da doença (ONYEBUCHI *et al*, 2019).

#### **4.4 Associação com Câncer de Tireoide**

Segundo HARRISON 19ª ed. (2016), o carcinoma de tireóide (CT) é a neoplasia maligna mais comum do sistema endócrino, sendo duas vezes mais prevalente em mulheres que em homens. A incidência é maior em pacientes mais velhos e o prognóstico é pior em indivíduos com mais de 65 anos de idade e sexo masculino. História de radiação de cabeça e pescoço na infância é fator de risco.

Os tumores diferenciados, como o câncer papilífero de tireóide ou o câncer folicular de tireóide têm alta taxa de cura e melhor prognóstico em pacientes com diagnóstico nas fases iniciais da doença. (MEKRAKSAKIT *et al*, 2019) Por outro lado, o câncer anaplásico de tireóide é agressivo, tem resposta precária ao tratamento e pior prognóstico (HARRISON 19<sup>ed</sup>, 2016).

O TSH é reconhecidamente o principal fator de promoção de crescimento da glândula tireóide e de possibilidade de desenvolvimento de câncer (MEKRAKSAKIT *et al*, 2019). De acordo com HARRISON 19<sup>ed</sup>. (2016), níveis séricos mais elevados de TSH, mesmo dentro da faixa de normalidade, estão associados a um risco maior de desenvolvimento de CT em pacientes com doença nodular da tireóide. MEKRAKSAKIT *et al* (2019) cita que, anteriormente, acreditava-se que o hipertireoidismo era um fator protetor contra o CA de tireóide devido a supressão do TSH, mas estudos posteriores vêm mostrando não apenas a associação de doença de Graves (DG) e carcinoma diferenciado de tireóide (CDT), mas também a maior agressividade de CDT em pacientes com DG quando comparados com pacientes sem DG, apesar do prognóstico de CDT ser parecido em ambos os casos.

Diante disso, MEKRAKSAKIT *et al* (2019) realizaram uma Metanálise que analisou 25 estudos conduzidos entre fevereiro de 1988 e maio de 2018, com um total de 987 pacientes com CDT e DG e 2.064 pacientes com CDT mas sem DG, buscando traçar um panorama do prognóstico de CDT em pacientes com DG. Essa metanálise demonstrou que os pacientes portadores de CDT e DG tinham um risco aumentado de associação com doença multifocal ou multicentral (odds ratio=1,45; intervalo de confiança de 95%=1.04-2.02; p=0.381) e de metástase à distância no momento do diagnóstico (odds ratio=2.19; intervalo de confiança de 95%=1.08-4.47; p=0.497) em comparação com os não portadores de DG, mas não houve associação com mortalidade por CDT e recorrência ou persistência durante o seguimento.

O tratamento do CT é realizado com tireoidectomia total, que, além de remover a lesão, possibilita o diagnóstico histopatológico e o estadiamento da neoplasia. A supressão do TSH com levotiroxina está indicada, visto que a maioria dos tumores são responsivos a esse hormônio, embora não hajam estudos que determinem a dose adequada da medicação, sendo indicado ajuste conforme dosagem de função tireoideana (HARRISON 19<sup>ed</sup>, 2016). A ablação com radioiodo está indicada quando há tecido tireoideo remanescente (não removido

cirurgicamente). Isso possibilita o seguimento com dosagem de tireoglobulina e cintilografia com iodo radioativo a longo prazo (HARRISON 19ªed, 2016).

## **4.5 Tratamentos Disponíveis**

### **4.5.1 As drogas antitireoidianas**

As drogas antitireoidianas (ATD) são as tionamidas, estando disponíveis no Brasil o propiltiouracil (PTU) e o metimazol (MMI). Devido à maior hepatotoxicidade do PTU, o MMI é a droga mais comumente usada, exceto em casos de hipertireoidismo grave, tempestade tireotóxica e no primeiro trimestre gestacional (SBEM, 2013). Também de acordo com a SBEM (2013), MMI é iniciado em doses variadas de acordo com o quadro do paciente, podendo chegar a doses de 40 a 60mg nos casos de hipertireoidismo grave, levando de 6 a 8 semanas para os níveis dos hormônios tireoideanos virem à normalidade (eutireoidismo).

Nesses casos, o monitoramento da função tireoidiana deve ser periódico, sendo realizadas dosagens hormonais após 4 a 6 semanas no início da terapêutica, avaliações clínicas a cada 2 a 3 meses, mantido o tratamento por 12 a 24 meses, segundo o Consenso Brasileiro (SBEM, 2013) ou por no mínimo 12 a 18 meses, segundo a Associação Americana da Tireoide (ATA, 2016), período após o qual deve ser descontinuado, não havendo benefícios em continuidade por um período mais prolongado.

Segundo VILAR, 6ª ed. (2016), os efeitos colaterais das tionamidas se mostram mais comuns nos primeiros 3 a 6 meses do tratamento e parecem ser menos frequentes com doses baixas de MMI (< 20mg/dia), porém não há uma relação bem estabelecida entre dose e toxicidade no PTU. As reações mais usuais são de natureza alérgica (prurido, erupção cutânea, febre e artralgias) e epigastralgia, observadas em 5-10% dos pacientes (VILAR, 6ªed, 2016). Entre os efeitos colaterais graves, destacam-se as alterações hematológicas, sobretudo a agranulocitose, e a hepatotoxicidade. Vasculite, glomerulonefrite, neutropenia e trombocitopenia também foram descritos como reações adversas graves das tionamidas, porém menos comuns. Em caso de efeitos leves, pode-se trocar a tionamida de maneira cuidadosa ou prescrever um anti-histamínico para cessação dos sintomas alérgicos. Pacientes que desenvolvam uma reação adversa séria não devem fazer uso de outra droga da mesma classe (VILAR, 6ªed, 2016).

A agranulocitose, de suposta etiologia autoimune, atinge 0,2-0,5% dos pacientes, representa a principal e mais temida reação adversa às tionamidas e se caracteriza por uma contagem absoluta de granulócitos  $< 500/\text{mm}^3$  (SBEM, 2013; VILAR, 6ª ed, 2016). É potencialmente fatal, caso o fármaco seja mantido e geralmente se apresenta com sintomas relacionados a infecções de orofaringe (febre, dor de garganta, úlceras bucais), sendo recomendada a orientação quanto a descontinuar a medicação e procurar um médico se início de tais sintomas (HARRISON 19ª ed, 2016; VILAR, 6ª ed, 2016). Parece ser mais comum em pacientes com mais de 40 anos após o uso descontínuo do PTU ou com doses de MMI  $> 20\text{-}30$  mg/dia. O rastreio com leucograma não está indicado, pois a DG pode cursar com leucopenia em 12-25% dos casos e a agranulocitose tem instalação abrupta. O tratamento consiste na descontinuação da tionamida e hospitalização para monitoramento e administração de antibioticoterapia de amplo espectro, além do uso de filgrastim, um fator estimulador de granulócitos humanos (VILAR, 6ª ed, 2016).

Com relação à hepatotoxicidade, aumento transitório de transaminases ocorre em até  $\frac{1}{3}$  dos pacientes medicados com PTU nos primeiros 2 meses de tratamento, sendo essa prevalência mais alta que a observada com MMI. O PTU pode causar necrose hepática fulminante, potencialmente fatal, sendo necessário transplante de fígado em alguns casos (VILAR, 6ª ed, 2016). A hepatotoxicidade do MMI é tipicamente colestática. Excetuando-se os casos de hepatite grave, o PTU pode ser substituído pelo MMI. É recomendado a dosagem de transaminases antes de iniciar o tratamento com tionamidas e periodicamente na vigência do mesmo, pois estas enzimas podem estar aumentadas devido ao hipertireoidismo em si e pelo efeito da medicação. O tratamento deve ser descontinuado se persistência de níveis enzimáticos  $> 2\text{-}3x$  o limite superior da normalidade ou na presença de icterícia ou de colúria (VILAR, 6ª ed, 2016).

A remissão da doença varia entre 30 e 50%, havendo recidiva da doença principalmente nos primeiros meses de terapia em casos de doença de longa duração, bócio volumoso e níveis hormonais elevados (HARRISON 19ª ed, 2016; VILAR, 6ª ed, 2016; SBEM, 2013). Nesses casos, o monitoramento deve ser ainda mais restrito: mensalmente nos primeiros 06 meses, depois trimestralmente e, se após 01 ano não houver piora ou retorno da doença, avaliação anual por tempo indeterminado (SBEM, 2013; ATA, 2016). VILAR, 6ª ed. (2016) descreve taxas de



recidivas de 40% no primeiro ano de seguimento, de 58% com 5 anos e 61% com 10 anos. Pode-se tentar um novo ciclo de tratamento com ATD, mas habitualmente opta-se por um outro tipo de terapia, preferencialmente o radioiodo (VILAR, 6ª ed, 2016).

#### 4.5.2 A radioablação com iodo ( $^{131}\text{I}$ )

A radioablação com  $^{131}\text{I}$  é classificada com terapia definitiva de hipertireoidismo e introduzida na prática clínica desde meados dos anos 40. É um tratamento considerado simples, seguro e, até mesmo de custo mais baixo comparado às ATD e cirurgias (ATA, 2016). É indicado como primeira escolha em pacientes que necessitam de um controle rápido e definitivo do hipertireoidismo, como idosos e cardiopatas, mulheres em idade fértil que planejam gestação no futuro – de modo a evitar o hipertireoidismo gestacional e puerperal – e também em pacientes que possuem contraindicação ao uso de ATD e/ou cirurgia (HARRISON 19ª ed, 2016; ATA, 2016).

Pode ser administrada através do uso de comprimidos por via oral, sendo absorvido prontamente pelas células da tireóide. Doses entre 10 e 30 mCi são consideradas eficazes para remissão da doença e não é necessária uma dieta especial durante o tratamento (ATA, 2016). Pode ser considerado o uso prévio de betabloqueadores em pacientes com sintomas muito exacerbados ou risco aumentado de complicações do quadro de tireotoxicose. O pré-tratamento com MMI não altera a eficácia da radioablação (ATA, 2016; AUNG *et al*, 2018).

A taxa de resposta satisfatória varia de 80 a 90% dos casos, com pacientes alcançando eutireoidismo ou hipotireoidismo – o objetivo final do tratamento. A taxa de falha é de até 20% dos casos e se restringe a pacientes com bócio volumoso, maior que 50 ml, captação de iodo elevada (>90%), níveis elevados de T3 (superiores a 500 ng/ml) no momento do diagnóstico. Pacientes com valores de TRAb superiores a 20 a 40 U/L devem ser orientados acerca de uma maior taxa de falha (VILAR, 6ª ed, 2016; ATA, 2016; AUNG *et al*, 2018).

O monitoramento pós-terapêutica é considerado simples, com seguimento após 01 a 02 meses da administração, com avaliação laboratorial do T4 livre e do T3 total. A avaliação pode ser repetida após 04 a 06 semanas, a depender dos primeiros resultados e a presença de TSH suprimido com T3 total e T4 livre normais

não requer nova terapêutica imediata (SBEM, 2013; ATA, 2016; AUNG *et al*, 2018). Na pequena porcentagem de pacientes refratários pode ser considerada terapêutica complementar com lítio por 12 dias.

Entre os possíveis efeitos colaterais da terapêutica está o ganho de peso e, nos indivíduos do sexo masculino, uma queda modesta nos níveis de testosterona para hormônio luteinizante, de caráter subclínico e reversível. Não houve redução da fertilidade após o tratamento (AUNG *et al*, 2018).

Não há evidências de que a radioablação com I<sup>131</sup> aumente a incidência de câncer de tireoide ou a mortalidade por qualquer outra neoplasia. A prole dos pacientes, também, não mostra maior prevalência de anomalias congênitas e a única recomendação para mulheres em idade fértil é a de postergar a concepção por 04 a 06 meses, para garantir um eutireoidismo estável (SBEM, 2013; ATA, 2016; AUNG *et al*, 2018).

#### **4.5.3 Tireoidectomia**

De acordo com HARRISON 19<sup>ed</sup>. (2016), a tireoidectomia subtotal ou quase total constitui uma opção para os pacientes que sofrem recidiva após a administração de ADT e que preferem esse tratamento ao iodo radioativo. A ATA (2016) recomenda a cirurgia em indivíduos jovens demais para usar radioiodo (<5 anos), e quando o bócio é muito volumoso (>80g). No pré-operatório, é necessário o controle da tireotoxicose com ATD e iodeto de potássio para evitar uma crise tireotóxica durante a cirurgia. As principais complicações do procedimento - sangramento, edema laríngeo, hipoparatiroidismo e lesão dos nervos laríngeos recorrentes - são incomuns quando a cirurgia é realizada por um cirurgião altamente experiente. As taxas de recidiva nas melhores séries são menores que 2%, mas a taxa de hipotireoidismo é apenas ligeiramente menor que a observada após o tratamento com iodo radioativo (HARRISON 19<sup>ed</sup>, 2016).

#### 4.6 Análises de Custo-Benefício

De acordo com VILAR, 6ª ed. (2016), a remissão espontânea pode ocorrer em cerca de 10-20% dos pacientes com doença de Graves (DG) e até 50% deles alcançam o hipotireoidismo em 20-30 anos sem nenhum tratamento. No entanto, em função das complicações cardiovasculares do hipertireoidismo (taquiarritmias, insuficiência cardíaca e fenômenos tromboembólicos), a DG não tratada se mostra potencialmente fatal, sendo de suma importância que seu diagnóstico e tratamento sejam precoces.

Para determinar o custo-benefício de uma terapia na DG, é necessário analisar a eficácia do tratamento, os efeitos colaterais implicados no uso do mesmo, o benefício da terapêutica no longo prazo, a facilidade de adesão, a disponibilidade no sistema de saúde e as condições socioeconômicas dos pacientes que serão submetidos a tal tratamento (CRUZ JÚNIOR, TAKAHASHI E ALBINO, 2006).

Buscando avaliar a correlação entre mortalidade cardiovascular em pacientes portadores de DG com o tipo de terapêutica utilizada, ONYEBUCHI *et al*, 2019 conduziu um estudo de coorte retrospectivo, no qual foram selecionados pacientes que receberam diagnóstico de hipertireoidismo entre 01 de janeiro de 1998 e 31 de dezembro de 2013 registrados no sul do País de Gales, no Reino Unido. Foram incluídos 4.189 pacientes casos (3.414 [81,5%] do sexo feminino e 775 [18,5%] do sexo masculino) com DG e 16.756 controles (13.656 [81,5%] do sexo feminino e 3.100 [18,5%] do sexo masculino). 3.587 pacientes estavam em uso de drogas anti-tireoideanas (ATD), 250 estavam no grupo A do radioiodo (com hipertireoidismo resolvido) e 182 no grupo B do radioiodo (sem resolução do hipertireoidismo).

Neste estudo, os pacientes casos tiveram aumento global da mortalidade cardiovascular em comparação com pacientes controles (hazard ratio=1,22; intervalo de confiança de 95%=1.05-1.42). Entre os pacientes que estavam em tratamento com ATD e os que utilizaram radioiodo, a mortalidade foi menor entre os pacientes do grupo A do radioiodo (hazard ratio=0,50; intervalo de confiança de 95%=0,29-0,85), mas não para aqueles do grupo B (hazard ratio=1,51; intervalo de confiança de 95%=0,96-2,37). Dosagens baixas de TSH persistentes foram associadas com aumento da mortalidade independente do método de tratamento (hazard ratio=1,55; intervalo de confiança de 95%=1.08-2.24).

Ao final do estudo, ONYEBUCHI *et al*, concluiu que, independentemente do método de tratamento escolhido, controle precoce e efetivo do hipertireoidismo em pacientes com DG está associado com aumento de sobrevida comparado com controle menos efetivo, e, sendo assim, o controle rápido e sustentado do hipertireoidismo deve ser prioridade no manejo da DG. Desta maneira, a terapia definitiva precoce com radioiodo deve ser oferecida aos pacientes que são improváveis de conseguir a remissão da doença com o uso isolado de ATD, visto que, nesse estudo, o tratamento precoce com iodo 131 bem sucedido foi associado com uma redução de 50% da mortalidade quando comparado com o tratamento primário com ATD.

NIRSCHL *et al* (2001) conduziram pesquisa em Hospital Geral de referência para manejo de DG em Sorocaba, São Paulo, buscando determinar o intervalo de tempo e o custo médio para obtenção de eutireoidismo em pacientes com DG tratados com drogas anti-tireoideanas (ATD) atendidos neste serviço. Foram analisados 82 pacientes com DG atendidos entre fevereiro de 1996 e novembro de 1997 e acompanhados até julho de 1999 (1,7 a 3,4 anos, média de 2,5 anos). Destes, 49 (59,8%) foram acompanhados até o eutireoidismo; 30 (36,6%) abandonaram o seguimento antes de atingir o eutireoidismo, sendo que 14 deles entre 1 e 3 meses do início do acompanhamento; 2 (2,4%) continuaram hipertireoideos durante todo o seguimento e 1 (1,2%) veio a óbito, sendo que nenhum desses três tinha aderido à medicação.

Dos 49 pacientes acompanhados até o eutireoidismo, 16 (32,6%) foram considerados como não aderentes (ausência não justificada às consultas, uso irregular de medicação prescrita e/ou não realização de exames laboratoriais solicitados periodicamente). Os pacientes aderentes alcançaram o eutireoidismo em  $18,7 \pm 2,2$  semanas e os não aderentes em  $37,3 \pm 7,3$  semanas, com significância estatística entre os períodos ( $p=0,006$ ). O tempo encontrado nesse estudo foi superior ao descrito na literatura utilizada como texto base pelos autores (entre 8 e 12 semanas). Ao final do acompanhamento do estudo, 6 pacientes (12,3%) estavam em remissão clínica e laboratorial (todos após uso de metimazol [MMI]), 18 (36,7%) foram encaminhados para tratamento definitivo com radioiodo, 12 (24,5%) continuavam em uso de ATD e 13 (26,5%) abandonaram o seguimento após a obtenção do eutireoidismo.

Com relação ao custo, o valor foi calculado tomando-se o valor da consulta médica e dos exames laboratoriais pago pelo Sistema Único de Saúde (SUS) na época do estudo. O cálculo do gasto com a medicação, não fornecida pelo SUS, foi feito com base no preço do MMI em dezembro de 1999 nas principais farmácias de Sorocaba. Considerando-se o tempo médio de 24,8 semanas para alcance do eutiroidismo clínico e laboratorial no grupo estudado (n=49), o custo médio do tratamento foi de R\$ 248,72 por paciente contra R\$ 151,68 nos 11 pacientes que alcançaram eutiroidismo com 12 semanas de tratamento, o que implica numa terapia de custo 64% maior.

NIRSCHL *et al* (2001) concluíram que a má adesão ao tratamento foi fator preponderante no maior tempo necessário para obtenção do eutiroidismo na DG e que o fornecimento gratuito da medicação, verificação do uso por contagem de comprimidos, posologias diferentes e implantação de grupos de apoio e educação aos pacientes (como nos países desenvolvidos) poderiam melhorar a taxa de adesão.

No ano de 2006, em um estudo feito por NÓBREGA (posteriormente publicado em 2008), foram coletadas informações de cerca de 70 pacientes atendidos no Hospital Universitário Alcides Carneiro (HUAC) com diagnóstico de Hipertireoidismo, no período de janeiro de 2005 a fevereiro de 2006. 100 prontuários foram analisados, 80 pacientes convidados e 70 vieram a concluir o estudo.

Com base na análise das dosagens de T3, T4 livre, TSH, anti-TPO e anti-TRAB, em conjunto a acompanhamento ambulatorial e questionário, foi possível obter uma amostra de 70 pessoas das quais 34,3% eram naturais de Campina Grande, 57,1% procedentes de Campina Grande e 42,9% de outras localidades.

A idade média da amostra foi de 41,3 anos e predominância do feminino, com razão de 4,3/1. Maioria parda (57,1%), com renda abaixo de dois salários mínimos para 54 indivíduos – alarmantes 78,3% e, quanto ao nível de escolaridade, 81,4% sabiam ler e escrever um bilhete e os demais, 18,6%, não sabiam ler.

O tempo de evolução de doença médio dessa amostra foi de 6,32 anos e cerca de 35,7% chegaram a necessitar, durante esse período, de internação hospitalar, dos quais 09 em unidade de terapia intensiva. O tipo de tratamento submetido à maioria fora o medicamentoso, alcançando 71,4% da amostra. Inadequadamente, visto que o tempo recomendado de terapêutica com drogas antitireoidianas deve variar de 12 a 18 meses, mais de 50% da amostra realizou

tratamento medicamentoso por mais de 24 meses (VILAR, 6ªed, 2016; SBEM, 2013; ATA, 2016). Além disso, em associação à terapêutica com DAT, 50% dos indivíduos necessitaram de drogas cardiovasculares ao longo do tratamento. A oftalmopatia de Graves também estava presente na amostra total, atingindo 55,7% dos pacientes.

O Sistema Único de Saúde custeou os exames de 41 indivíduos da amostra e forneceu gratuitamente as drogas para apenas 06 pacientes dos 50 em uso de tratamento medicamentoso. Enquanto todos os tratamentos cirúrgicos foram custeados, assim como 10 dos 12 pacientes (83,3%) que realizaram terapia definitiva com iodo radioativo.

Ao final do estudo, quase metade da amostra (47,1%) ainda apresentava TSH suprimido ou diminuído e 32,9% níveis elevados de T4 livre. Quanto ao estado tireoideano, 64,3% não alcançaram hipotireoidismo ou eutireoidismo, os quais são objetivos finais quando a terapêutica é bem-sucedida (HARRISON 19ªed, 2016).

Outro estudo, realizado por CRUZ JÚNIOR, TAKAHASHI E ALBINO (2006), buscou avaliar o custo-benefício entre os tratamentos prolongados com ATD e dose terapêutica de iodo 131 no controle do hipertireoidismo na DG. Foram analisados 23 pacientes (16 mulheres [69,6%] e 7 homens [30,4%]) com idade média de 35,4 anos submetidos a tratamento com ATD por 2 anos e 34 pacientes (29 mulheres [85,3%] e 5 homens [14,7%]) com idade média de 39,4 anos submetidos à dose terapêutica de radioiodo, todos da região de Maringá, Paraná. Após 2 anos de tratamento clínico com MMI, 21 pacientes atingiram o eutireoidismo e 2 permaneceram hipertireoideos (taxa de remissão de 91,3%). No grupo submetido ao radioiodo, 21 pacientes evoluíram para hipotireoidismo e 13 atingiram o eutireoidismo (remissão em 100% dos casos).

Para o cálculo do custo de cada modalidade de tratamento, foram considerados o número de consultas necessárias durante o seguimento, exames complementares solicitados e medicações utilizadas. O grupo submetido ao tratamento clínico necessitou de um maior número de consultas e exames, sendo o custo médio de R\$ 1.345,81 nesse período de 2 anos - além dos custos indiretos, relacionados a dias de trabalho perdidos por doença, dias perdidos pelos acompanhantes e tratamento de comorbidades, que não foram contabilizados neste estudo. No grupo do iodo 131, o valor médio foi de R\$ 622,94, o que representou um custo 53,7% menor. CRUZ JÚNIOR, TAKAHASHI E ALBINO (2006) concluíram

que o tratamento com o radioiodo em dose terapêutica apresentou um menor custo e foi bastante efetivo no controle do hipertireoidismo na DG.

Com base nos dados apresentados é possível perceber uma grande dificuldade de acesso ao tratamento e acompanhamento da DG, visto que o tratamento considerado de primeira linha no Brasil ser com uma classe de medicações não fornecida gratuitamente e utilizada por tempo superior ao recomendado em uma amostra significativa dos casos (SBEM, 2013; ATA, 2016; NÓBREGA, 2008), além da dificuldade do paciente de acesso ao médico e aos exames complementares. O uso das ATD por mais de 02 anos não melhora as taxas de remissão da doença e aumenta a chance de efeitos colaterais, esses últimos confirmados pela alta prevalência de uso de drogas cardiovasculares em conjunto (SBEM, 2013; NÓBREGA, 2008).

## **5 METODOLOGIA**

### **5.1 DESENHO DO ESTUDO**

O presente estudo foi observacional, analítico, retrospectivo, do tipo transversal.

### **5.2 LOCAL DO ESTUDO**

O presente estudo foi realizado com base na revisão dos prontuários de internações realizadas no HUAC, dentro do período de janeiro de 2012 a dezembro de 2018, sendo a análise realizada no setor de arquivo do hospital, em conjunto com o setor financeiro responsável pela administração do valor referente a cada internação.

### **5.3 POPULAÇÃO DE ESTUDO**

Pacientes, independente do sexo e/ou idade, internados no HUAC no período de janeiro de 2012 a dezembro de 2018 sob o CID10 E05 e variantes, que receberam diagnóstico de doença de Graves e realizaram terapêutica com drogas anti-tireoideanas e/ou radioablação com iodo, incluindo os casos de tireoidectomia com posterior necessidade de radioablação por associação com carcinoma de tireoide.

### **5.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E DE EXCLUSÃO**

Foram incluídos os pacientes atendidos no HUAC entre janeiro de 2012 a dezembro de 2018, com diagnóstico dentro do CID 10 E05, que realizaram terapia com tiamazol e/ou iodo radioativo, independente do tempo de tratamento ou que realizaram tireoidectomia total mas com posterior necessidade de radioablação devido presença de carcinoma de tireoide em estudo anatomopatológico. Foram excluídos todos os pacientes cujo caso, apesar de estar incluso no CID E05, não necessitaram realizar terapêutica com tiamazol e/ou iodo radioativo, além dos casos em que não houve diagnóstico de doença de Graves e casos em que foi realizada



tireoidectomia total sem associação com carcinoma de tireoide em anatomopatológico.

### **5.5 DEFINIÇÃO DE TERMOS E VARIÁVEIS**

- Sexo
- Grau de instrução: analfabeto, ensino fundamental incompleto e completo, ensino médio incompleto e completo, ensino superior.
- Ano de internação
- Idade ao diagnóstico
- Tabagismo
- Condições de moradia
- Condições de saneamento
- Terapêutica realizada
- Tempo de uso de drogas anti-tireoideanas em meses – quando usadas
- Reinternações – quando houve e quantas ocorreram
- Acompanhamento – se regular ou irregular
- Uso das medicações – se regular ou irregular
- Remissão da doença
- Custo repassado ao HUAC
- Hipotireoidismo – se houve
- Alteração hepática - se houve
- Óbito – se houve
- Oftalmopatia Grave – se houve
- Neoplasia de tireoide – se houve
- Agranulocitose – se houve

### **5.6 COLETA DE DADOS**

Para a coleta de dados buscou-se analisar os prontuários dos pacientes internados no HUAC do período de 2012 a 2018, realizar análise conjunta com o setor financeiro do HUAC para obter acesso aos custos dessas internações ao serviço, a fim de montar um panorama dos gastos, características e terapêuticas presentes em cada caso abordado.

## 5.7 PROCESSAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS

O processamento dos dados foi feito através de um checklist com os seguintes tópicos: idade, sexo, escolaridade e condição socioeconômica de cada paciente; sinais, sintomas e exames laboratoriais (TSH, T4 livre, TRAb e Anti-TPO) no momento do diagnóstico e após instituição de tratamento; tipo(s) de terapêutica realizada para cada paciente; e o motivo e desfecho da internação hospitalar. A análise dos dados foi feita com auxílio do Microsoft Excel® 2016.

## 5.8 RISCOS E BENEFÍCIOS

Esta pesquisa procura beneficiar os pacientes portadores de Doença de Graves atendidos no HUAC com a instituição do melhor tratamento disponível em nosso meio, tanto em termos de eficácia, como em relação ao custo para o serviço e para o próprio paciente, sem, no entanto, provocar danos à saúde física e mental do mesmo. Não houve qualquer exposição dos dados dos pacientes dos prontuários analisados.

## 5.9 CRONOGRAMA

	1*	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Revisão da literatura	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X		
Elaboração do projeto		X	X											
Submissão pelo CEP			X											
Apreciação pelo CEP					X									
Coleta dos dados						X	X	X	X	X	X	X		
Digitação do banco de dados											X	X		
Análise do banco de dados											X	X		
Redação												X	X	
Apresentação														X

\* O mês "1" corresponde ao mês de outubro de 2018.

## **5.10 ORÇAMENTO**

Os pesquisadores não foram remunerados pela pesquisa e toda despesa com o custeamento do estudo foi de responsabilidade dos mesmos.

## **6 ASPECTOS ÉTICOS**

Este estudo realizou-se após apreciação e aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Alcides Carneiro (CEP – HUAC), seguindo as recomendações da Resolução Nº 466/2012, do Conselho Nacional de Saúde para pesquisa envolvendo seres humanos (ANEXO I). A assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE foi dispensada, pois os dados foram coletados a partir dos prontuários referentes às internações entre os anos de 2012 a 2018, sob o CID E05, no HUAC, estando a dispensa presente no ANEXO VIII.

## 7 RESULTADOS E DISCUSSÃO

No período de janeiro de 2012 até dezembro de 2018, 56 pacientes foram internados no Hospital Universitário Alcides Carneiro (HUAC) sob o CID E05 e variantes. Destes, 18 foram excluídos da amostra por: não terem necessitado fazer uso de tiamazol e/ou iodo radioativo durante a internação; por não terem confirmado o diagnóstico de doença de Graves (DG); ou por, mesmo tendo diagnóstico de DG, terem sido submetidos a tratamento com tireoidectomia total, sem posterior associação com carcinoma de tireoide em anatomopatológico. Sendo assim, a amostra final deste estudo foi de 38 pacientes.

A média de idade desses pacientes no momento do diagnóstico foi de  $37,2 \pm 12,9$  anos, dado que está de acordo com a faixa etária mais comum de manifestação da DG descrita na literatura. HARRISON 19ª ed. (2016) aponta que o momento do diagnóstico é geralmente entre 30 e 50 anos e, segundo VILAR 6ª ed. (2016), entre a segunda e a quarta décadas de vida. Com relação ao sexo dos pacientes, 34 (89,5%) eram mulheres e 4 (10,5%) eram homens, como mostra o **gráfico 1**. Isso também está de acordo com a literatura, pois, conforme descrito por VILAR 6ª ed. (2016), a DG é cerca de 5 a 10 vezes mais prevalente no sexo feminino. Neste estudo, a prevalência de mulheres foi de 8,5 para cada homem.

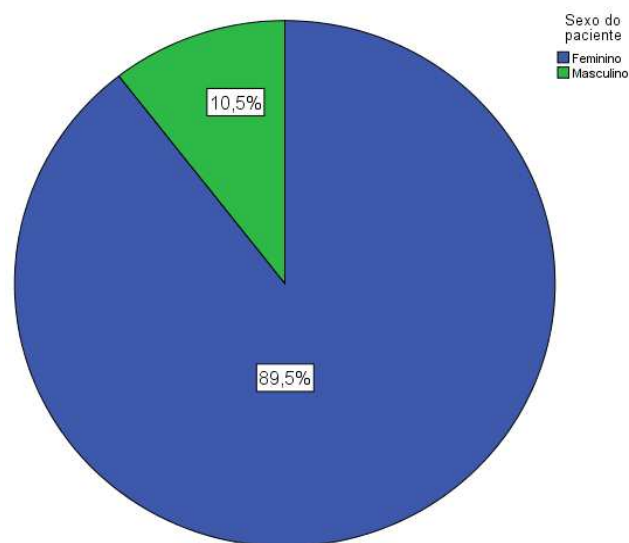


Gráfico 1 - Porcentagem dos sexos dos pacientes

Segundo HARRISON 19<sup>ed.</sup> (2016), é de fundamental importância abordar o contexto socioeconômico no qual o paciente está inserido, posição reforçada pela SBEM (2013). Deve-se avaliar a possibilidade de realização do acompanhamento de forma correta e de exames periódicos, assim como a compra de medicações e/ou realização de procedimentos. Diante disso, o presente estudo buscou descrever qual era o perfil socioeconômico dos pacientes internados com DG no HUAC entre janeiro de 2012 e dezembro de 2018.

Ao analisar o grau de escolaridade dos pacientes da amostra, 7 pacientes não tinham registro dessa informação em prontuário. Dos 31 restantes, 3 (9,7%) eram analfabetos, 15 (48,4%) tinham ensino fundamental incompleto (EFI), 3 (9,7%) ensino fundamental completo (EFC), 3 (9,7%) ensino médio incompleto (EMI), 6 (19,3%) ensino médio completo (EMC) e apenas 1 (3,2%) tinha ensino superior (ESUP), como mostra o **gráfico 2**. De acordo com dados de 2018 da Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios Contínua (Pnad) divulgados em 2019 pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), 52,6% dos brasileiros com 25 anos ou mais não concluiu o ciclo básico de educação. Em outras palavras, mais da metade dos brasileiros nessa faixa etária não concluiu o ensino médio. A pesquisa apontou também que a maior parte desses - 33,1% - não terminou sequer o ensino fundamental. 6,9% não têm instrução alguma, 8,1% têm o fundamental completo e 4,5% tem o ensino médio incompleto. Dos 47,4% acima de 25 anos que completaram o ensino médio, apenas 16,5% concluiu o ensino superior.

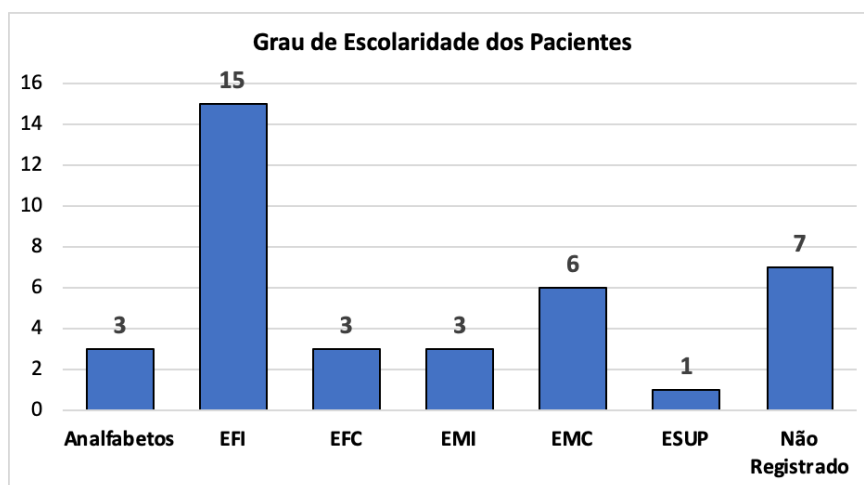


Gráfico 2 - Distribuição do grau de escolaridade dos pacientes

Ao comparar as porcentagens para grau de escolaridade encontradas no HUAC com os dados nacionais, percebe-se que a quantidade de analfabetos foi

percentualmente maior (9,7% contra 6,9% dos dados nacionais), assim como a porcentagem de pessoas que não haviam concluído o ensino fundamental (48,4% do HUAC contra 33,1% divulgado pelo IBGE). Isso pode ser explicado por dois motivos principais. O primeiro é que o HUAC está localizado na região Nordeste do Brasil. Segundo esses mesmos dados divulgados pelo IBGE (2019), a situação do Nordeste é alarmante: é a região brasileira que apresenta o maior número de pessoas sem instrução (19,9%). Além disso, a porcentagem da população que não possui o ensino fundamental incompleto é de 52,5%.

O segundo motivo é que o HUAC é um hospital público. Segundo a Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF), divulgada pelo IBGE em 2019, quase  $\frac{1}{4}$  (23,9%) das famílias brasileiras vivia com uma renda total de até R\$ 1.908 - menos de 2 salários mínimos - entre 2017 e 2018. Um salário mínimo equivale à R\$ 998. Atualmente a maior parte das famílias brasileiras (30,5%) vive com rendimentos médios (entre R\$ 2.862 e R\$ 9.540), sendo a média nacional de R\$ 5.426,70. No entanto, também de acordo com esses dados, a média da renda mensal não é uniforme quando se considera cada região brasileira separadamente. Na região Nordeste, o salário médio das famílias é de R\$ 3.557,98, 90% menor que a média da região Centro-Oeste (R\$ 6.772,86). Também de acordo com a POF (2019), 72% dos gastos familiares vão para alimentação, habitação e transporte e apenas 8% são gastos com saúde. A média nacional dos gastos com consumo é de R\$ 4.649,03, mais que a média da renda familiar mensal no Nordeste.

SALVATO *et al* (2010) conduziram um estudo procurando identificar o quanto o diferencial de renda entre as regiões Nordeste e Sudeste e entre os estados do Ceará e de São Paulo é explicado pelo diferencial de escolaridade da população. Eles demonstraram que: a desigualdade de renda no Brasil é grande em todas as regiões, mas é maior em regiões mais pobres; que a diferença de remuneração no trabalho tem relação com a diferença no grau de escolaridade; e que quanto mais elevado for o percentil de renda considerado, maior é a contribuição da diferença de escolaridade para a diferença de renda. De acordo com o Pnad (2019), o índice de Gini (medidor de distribuição, concentração e desigualdade de renda) do Brasil era de 0,509, sendo 0 a perfeita igualdade e 1 máxima concentração e desigualdade. No Nordeste, o índice de Gini é de 0,520, o maior do país, fazendo desta a região brasileira com maior desigualdade. Diante disso, é de se esperar que o Sistema Único de Saúde receba, em sua grande maioria, pessoas de baixa

escolaridade e baixa renda, que não possuem recursos para pagar planos de saúde e até mesmo, para adquirir algumas medicações de um custo mais elevado ou não fornecidas pelo rede pública. Os dados encontrados nesta pesquisa estão de acordo com NÓBREGA (2008), que constatou em seu estudo que os pacientes com DG atendidos no HUAC entre 2005 e 2006 eram em sua maioria pouco escolarizados e de baixa renda, seguindo o perfil dos pacientes atendidos nos demais serviços do Sistema Único de Saúde (SUS).

Dos 38 pacientes da amostra, as informações sobre local de moradia (se zona urbana ou rural) e condições de saneamento básico não estavam registradas em 4 prontuários. Dos 34 que continham essa informação, 35,3% (n=12) residiam em zona rural e 64,7% (n=22) em zona urbana (**gráfico 3**). Com relação ao saneamento básico, 35,3% (n=12) afirmaram não ter acesso a condições adequadas e 64,7% (n=22) disseram ter acesso a boas condições de saneamento (**gráfico 4**). Atualmente no Brasil, 85,8% das casas tem como principal fonte de água a rede geral de distribuição segundo o Pnad (2018). Ainda assim há disparidades regionais. Os 10 piores estados com menor acesso são do Norte e do Nordeste. Na Paraíba, 75,7% das casas tem acesso à água encanada. Também há diferenças entre o campo e a cidade. Na zona urbana, cerca de 93,4% das casas do país têm acesso à água, enquanto que na zona rural esse número cai para 34%. Já a situação da coleta de esgoto é a mais precária entre todos os serviços de saneamento básico. Apenas 66% das casas têm acesso à rede segundo o Pnad (2018). Na Paraíba, o número cai para 50,5%.

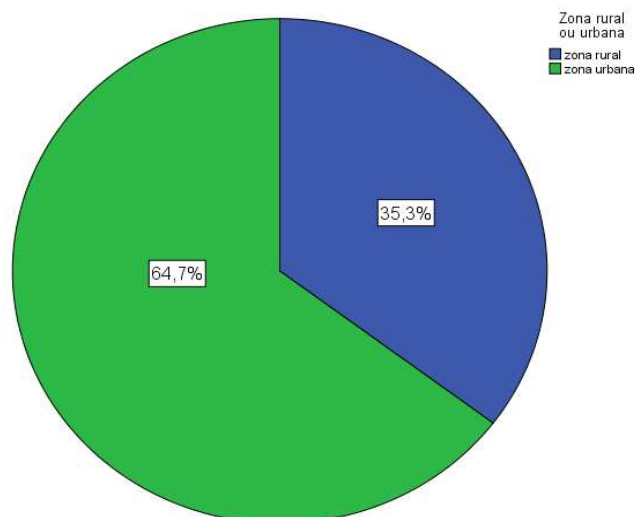


Gráfico 3 - Zona urbana x Zona rural



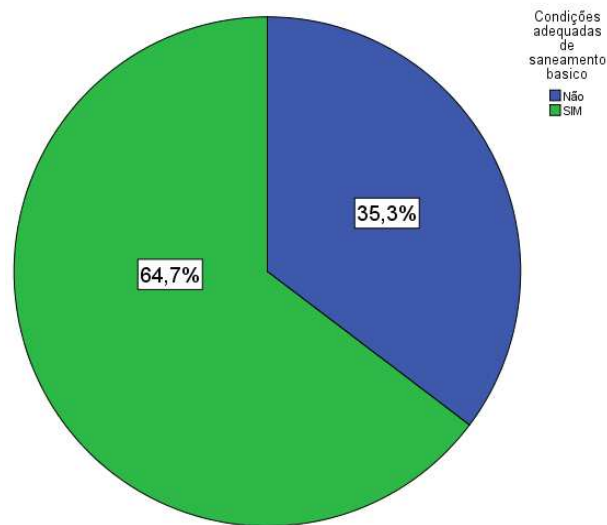


Gráfico 4 - Condições adequadas de saneamento básico

Ao se compararem as informações fornecidas pelos pacientes com as estatísticas nacionais, conclui-se que provavelmente os dados obtidos por meio dos pacientes não sejam confiáveis. O Instituto Trata Brasil - Organização da Sociedade Civil de Interesse Público (Oscip) formada por empresas que atuam no setor de saneamento e proteção de recursos hídricos - divulgou em 2019 uma pesquisa realizada nas 254 maiores cidades do país, demonstrando que as pessoas que não têm acesso à água e esgoto ganham menos.

Como já explanado anteriormente, o perfil dos pacientes atendidos no SUS é de baixa escolaridade e baixa renda, e conseqüentemente, com pouco acesso à saneamento básico. Seguindo este raciocínio, o presente estudo buscou correlacionar o grau de instrução e o acesso ao saneamento básico. Entre os pacientes que eram analfabetos ou possuíam ensino fundamental incompleto (n=18), 55,5% (n=10) declararam não ter acesso à saneamento básico adequado. Entre os que tinham maior grau de escolaridade (n=13), apenas 7,7% (n=1) fizeram essa declaração, como mostra a **tabela 1**. O teste apresentou significância estatística (p=0,019), provando a correlação entre baixa escolaridade e menor acesso a saneamento básico neste estudo.

Escolaridade	Saneamento Básico	
	Sem Saneamento	Com Saneamento
Analfabetos/EFI	10 (55,5%)	8 (44,5%)
Médio/Superior	1 (7,7%%)	11 (92,3%)

Tabela 1 - Escolaridade x Saneamento Básico (p 0,019)

Outra correlação feita com o grau de escolaridade foi a associação com o tabagismo. De acordo com BAZZOTI A *et al* (2016), ao analisarem a POF de 2008-2009, concluíram que em torno de 10% da população brasileira tinha gastos com tabaco e derivados e possuía escolaridade e renda menores que os não tabagistas, o que os tornava mais vulneráveis aos apelos da mídia para consumir tabaco e mais propensos a terem doenças secundárias ao uso do tabaco; e a deixarem de investir em bens cruciais, como alimentação, educação e saúde. Além disso, o tabagismo predominou no sexo masculino em todas as faixas etárias a partir dos 17 anos. Dos 38 pacientes da amostra, 8 não foram questionados sobre serem tabagistas ou não. Dos 30 restantes, 4 não possuíam informações sobre grau de escolaridade, restando 26 pacientes. Destes, 16 (61,5%) afirmaram não serem tabagistas. Entre os não tabagistas, 8 (50%) declararam ser analfabetos ou possuir ensino fundamental incompleto e 8 (50%) tinham níveis superiores de escolaridade. Os outros 10 (38,5%) confirmaram o tabagismo. Destes, 9 (90%) eram analfabetos ou tinham o ensino fundamental incompleto (**tabela 2**). A correlação apresentou significância estatística ( $p=0,037$ ), confirmando que o tabagismo está relacionado com baixa escolaridade, conseqüentemente, com menor acesso à informação sobre os malefícios que o mesmo provoca.

Escolaridade	Tabagismo	
	Tabagistas	Não Tabagista
Analfabetos/EFI	9 (90%)	8 (50%)
Médio/Superior	1 (10%)	8 (50%)

Tabela 2 - Escolaridade x Tabagismo

Também com relação ao tabagismo, é bem fundamentado que é fator de risco importante para o desenvolvimento de complicações na DG, principalmente a oftalmopatia de Graves (HARRISON 19<sup>ed</sup>, 2016), assim como o sexo masculino é

associado a um pior prognóstico nas doenças tireoidianas, principalmente no carcinoma de tireóide (HARRISON 19ª ed, 2016). Também procurou-se correlacionar a presença de complicações com tabagismo e com o sexo masculino na amostra do presente estudo.

Dos 38 pacientes da amostra, constatou-se que 1 (2,6%) veio à óbito e foi possível determinar a presença ou não de complicações em em 27 (71,1%) dos que tinham informações sobre tabagismo, somando um total de 28 pacientes. Dentre as complicações mais associadas ao tabagismo: carcinoma de tireóide em 3 (11,1%) e oftalmopatia severa em 7 (25,9%). Entre os pacientes tabagistas (n=10), 3 (30,0%) não apresentaram complicações ou óbito e 7 (70,0%) apresentaram complicações ou óbito. Dentre os pacientes não tabagistas (n=18), 4 (22,2%) não apresentaram complicações ou óbito e 14 (77,8%) apresentaram **(tabela 3)**. Não houve significância estatística no teste que correlacionou as duas variáveis (p=0,674), o que pode ser explicado pelo pequeno número amostral. Os testes de Qui-Quadrado necessitam de um número mínimo de 5 observações em cada célula para terem a possibilidade de significância estatística (BEILGUELMAN B, 1996), e dentre os pacientes não tabagistas, apenas 4 não apresentaram complicações ou óbito.

Tabagismo	Complicações	
	Com Complicações	Sem Complicações
Tabagistas = 10	7 (70%)	3 (30%)
	14 (77,8%)	4 (22,2%)

Tabela 3 - Tabagismo x Complicações. (p 0,674)

Dos 30 pacientes que possuíam informações sobre tabagismo, 26 eram mulheres, dos quais 18 (69,2%) não eram tabagistas e 8 (30,8%) eram, e 4 eram homens, sendo 2 (50%) fumantes e 2 (50%) não. Apesar do número de tabagistas ser proporcionalmente maior nos indivíduos do sexo masculino nesta amostra (metade dos homens contra 1/3 das mulheres), a correlação não foi significativa (p=0,584) para sexo masculino como fator associado ao tabagismo.

Com relação a complicações e sexo do paciente, foi possível correlacionar as duas variáveis em 36 dos 38 pacientes da amostra. Destes, 32 mulheres e 4 homens. Dentre os indivíduos do sexo feminino, 10 (31,3%) não apresentaram complicações ou óbito e 22 apresentaram (68,7%) e nos do sexo masculino, 1 (25%) não apresentou complicações ou óbito e 3 (75%) apresentaram (**tabela 4**). Nesse caso, ocorreu o mesmo fenômeno que na correlação entre tabagismo e sexo. Mesmo que o número de pacientes com complicações tenha sido proporcionalmente maior no sexo masculino (75% contra 68,7% no sexo feminino), o teste de correlação não mostrou significância estatística ( $p=1,00$ ). Ambos os resultados podem ser explicados pelo pequeno número amostral, principalmente por só haver 4 indivíduos do sexo masculino. Como já citado anteriormente, os testes de Qui-Quadrado necessitam de um número mínimo de 5 observações em cada célula para terem a possibilidade de significância estatística (BEILGUELMAN B, 1996).

Sexo	Complicações	
	NÃO	SIM
Feminino (32)	10 (31,3%)	22 (68,7%)
Masculino (4)	1 (25%)	3 (75%)

Tabela 4 - Sexo dos pacientes x complicações.  $p = 1,0$

Segundo VILAR, 8ª ed. (2016), em função das complicações cardiovasculares do hipertireoidismo, a DG não tratada se mostra potencialmente fatal, sendo de suma importância que seu diagnóstico e tratamento sejam precoces. ONYEBUCHI *et al*, 2019 concluiu que, independentemente do método de tratamento escolhido, controle precoce e efetivo do hipertireoidismo em pacientes com DG está associado com aumento de sobrevida, e sendo assim, o controle rápido e sustentado do hipertireoidismo deve ser prioridade no manejo da DG.

De acordo com CRUZ JÚNIOR, TAKAHASHI E ALBINO (2006), além de analisar a eficácia do tratamento na DG, também deve-se levar em consideração seus efeitos colaterais, seu benefício à longo prazo, a facilidade de adesão e sua disponibilidade no sistema de saúde, além das condições socioeconômicas dos pacientes que serão submetidos a tal tratamento. BAZZOTI A *et al* (2016) também

destacam que, embora a cobertura do sistema de saúde brasileiro seja universal em termos legais, ela pode se mostrar insuficiente em termos práticos, justamente para a população de menor renda que é mais dependente do sistema público de saúde e que têm pior acesso aos ativos de saúde, adocece mais e consome menos serviços de saúde.

Com base nisso, buscou-se avaliar o tempo de internação dos pacientes com DG incluídos neste estudo e o seu acompanhamento, assim como a necessidade e a quantidade de reinternações, terapia escolhida e remissão da doença. Como o uso de drogas anti-tireoideanas (ATD) é geralmente o tratamento de primeira escolha em nosso meio (SBEM, 2013), também avaliou-se o tempo de uso de ATD e o uso regular ou não dessa medicação.

O tempo médio de internação dos pacientes da amostra foi de  $19,13 \pm 16,03$  dias. Sabe-se que maior tempo de internação pode implicar no desenvolvimento de complicações - pneumonias nosocomiais, desnutrição intra-hospitalar, desenvolvimento de úlceras de pressão - relacionadas a um maior tempo de permanência hospitalar para pacientes internados de maneira geral (HARRISON 19ª ed, 2016). A DG, por ser uma doença de caráter autoimune (VILAR, 6ª ed, 2016), e por vezes necessitar de tratamento com uso de corticoide em dose imunossupressora - principalmente quando há associação com oftalmopatia de Graves (HARRISON 19ª ed, 2016) - poderia levar a um estado de deficiência imunológica e facilitar o desenvolvimento de complicações intra-hospitalares, no entanto, não encontramos na literatura trabalhos que analisassem tempo de internação na DG para estabelecer um comparativo com este estudo.

São descritos três tipos de tratamento para a DG: ATD, radioablação (RDA) e tireoidectomia (HARRISON 19ª ed, 2016; VILAR, 6ª ed, 2016; SBEM, 2013; ATA, 2016). Como já citado anteriormente, a terapia com ATD é geralmente a primeira escolha em nosso meio (SBEM, 2013) e todos os 38 pacientes contidos na amostra fizeram uso da mesma. Destes, 16 (42,1%) fizeram uso apenas de ATD, 19 (50,0%) utilizaram ATD + RDA e em 3 (7,9%) optou-se por ATD + tireoidectomia (TT) com posterior RDA após constatação de CA de tireóide em anatomopatológico, conforme demonstrado no **gráfico 5**. Foi possível determinar o tempo de uso das drogas em 33 dos 38 pacientes. Os 5 pacientes em que isso não foi possível foram indivíduos com internações únicas em prontuário, que duraram poucos dias e sem retorno para seguimento após alta hospitalar. O tempo médio de uso das ATD foi

de 50,27 meses  $\pm$  56 meses, sendo o tempo máximo encontrado de 276 meses (23 anos). As diretrizes recomendam o uso entre 12 e 18 meses, podendo se estender até 24 meses (2 anos) devido ao risco de complicações e efeitos colaterais provenientes do tratamento com ATD (SBEM, 2013; ATA, 2016). Neste estudo, constatou-se que o tempo médio de uso das ATD pelos pacientes atendidos no HUAC foi muito superior ao indicado na literatura

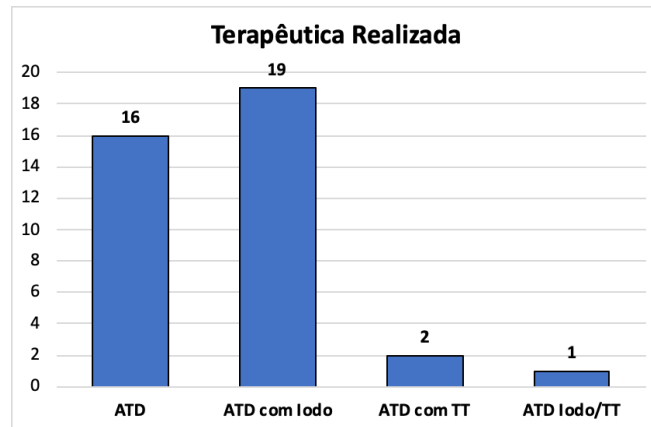


Gráfico 5 - Distribuição entre as terapêuticas realizadas

Em relação ao uso desses medicamentos, dos 38 pacientes, 5 foram excluídos de acordo com o mesmo critério supracitado para a análise do tempo de uso de ATD. De 33 pacientes, 12 (36,4%) disseram fazer uso regular da medicação, enquanto que 21 (63,6%) afirmaram uso irregular. Como já citado anteriormente, esses medicamentos não são fornecidos pela rede pública de saúde e apenas 8% da renda familiar no Brasil é destinado à saúde (POF, 2019) - o que inclui compra de medicamentos. Além disso, esse gasto é proporcionalmente menor em famílias de baixa renda e, conseqüentemente, baixa escolaridade (SALVATO *et al*, 2010), que priorizam os gastos com alimentação e moradia - cerca de 72% da renda familiar no país é destinada à alimentação, moradia e transporte também segundo a POF (2019). Diante disso, procurou-se correlacionar a regularidade do uso dos medicamentos com o grau de escolaridade dos pacientes da amostra.

Dos 33 pacientes que apresentaram informações sobre regularidade no uso das medicações, 28 apresentaram também dados sobre grau de escolaridade. Dentre os pacientes analfabetos ou com ensino fundamental incompleto (n=16), 4 (25%) afirmaram fazer uso regular, enquanto 12 (75%) disseram fazer uso irregular. Dos pacientes com demais graus de escolaridade (n=12), 5 (41,7%) estavam em uso regular e 7 (58,3%) em uso irregular (**tabelas 5 e 6**). Apesar do uso irregular ser maior numérica e proporcionalmente no grupo com menor escolaridade, a

correlação não apresentou significância estatística ( $p=0,432$ ). Os testes de Qui-Quadrado necessitam de um número mínimo de 5 observações em cada célula para terem a possibilidade de significância estatística (BEILGUELMAN B, 1996), o que não ocorreu nesse caso, pois só haviam 4 pacientes analfabetos/com ensino fundamental incompleto em uso regular da medicação.

Escolaridade	Uso das medicações	
	Regular	Irregular
Analfabetos/EFI	4 (25%)	12 (75%)
EM/ E. superior	5 (41,7%)	7 (58,3%)

Tabela 5 - Grau de Escolaridade x Regularidade no uso das Medicações ( $p 0,432$ )

Regularidade do uso das drogas	
Regular	12 (36,4%)
Irregular	21 (63,6%)

Tabela 6 - Regularidade de uso das drogas.

O uso irregular dos medicamentos pode ser explicado pelo custo dos mesmos - como não são fornecidas gratuitamente, famílias de baixa renda - maioria no SUS, como já demonstrado - podem não ter condições de arcar com o valor da medicação, principalmente se a dose prescrita para o tratamento for alta. O MMI, droga de escolha na terapia medicamentosa, é vendido apenas nas apresentações de 5 e 10mg, e pode ser necessário tomar vários comprimidos por dia para atingir o efeito terapêutico a depender do paciente. A compra de mais de uma caixa no mês poderia fazer diferença no orçamento familiar a depender da renda mensal e do número de pessoas que dependem desse dinheiro para viver.

Outro dado analisado foi a regularidade do acompanhamento relacionado ao grau de escolaridade pois, como já destacado por BAZZOTI A *et al* (2016), a população de baixa renda (e baixa escolaridade) que é mais dependente do SUS têm pior acesso aos ativos de saúde, adoece mais e consome menos serviços de saúde. De maneira geral, todos os pacientes com DG atendidos no HUAC tiveram acompanhamento irregular, pois nenhum tinha seguimento ambulatorial com retornos entre 8 e 12 semanas durante o tratamento com ATD, como recomendado

pela SBEM (2013). No entanto, para fazer o comparativo, definimos como em acompanhamento regular aqueles pacientes que não se ausentaram do serviço por mais de dois anos e tinham pelo menos uma consulta em 2018 ou sem consultas em 2018, mas cuja remissão foi comprovada por exame laboratorial após a realização de terapia definitiva.

Seguindo esses critérios, dos 38 pacientes da amostra, foi possível determinar regularidade de acompanhamento em 35. Destes, 10 (28,6%) foram incluídos no critério de acompanhamento regular e 25 (71,4%) tiveram perda de seguimento. Ao correlacionar regularidade de acompanhamento com grau de escolaridade, de 35 pacientes, 29 tinham ambas as informações em prontuário. Dentre os pacientes com menor grau de escolaridade - até ensino fundamental incompleto - (n=16), 5 (31,3%) tinham acompanhamento regular e 11 (68,7%) tiveram perda de seguimento. Daqueles com maior grau de escolaridade (n=13), 4 (30,8%) tinham acompanhamento regular e 9 (69,2%) não tinham (**tabela 7**). Nesse caso, o grupo dos pacientes com menor grau de escolaridade apresentou maior número de pacientes em acompanhamento irregular que o grupo de maior escolaridade. Proporcionalmente, isso não aconteceu (69,2% do grupo de maior escolaridade em acompanhamento irregular contra 68,7% do grupo de menor escolaridade). O teste de qui-quadrado não teve significância estatística (p=0,978), provavelmente porque, além de o número mínimo de 5 observações por célula não ter sido respeitado (BEILGUELMAN B, 1996), o acesso ao SUS é difícil para qualquer usuário, independente do grau de escolaridade - mesmo que, para o grupo mais escolarizado, o uso do sistema público de saúde seja menos comum.

Escolaridade dos pacientes	Regularidade do acompanhamento	
	Regular	Perda de seguimento
<b>Analfabetos/EFI</b>	5 (31,3%)	11 (68,7%)
<b>EM/Superior</b>	4 (30,8%)	9 (69,2%)

Tabela 7 - Escolaridade x regularidade de acompanhamento. (p 0,978)

Como mencionado anteriormente, tanto o tempo de uso das ATD como a regularidade no uso das drogas encontrados nesta análise foram diferentes do recomendado pelas diretrizes de manejo da DG. De acordo com a ATA (2016), não



existem benefícios em continuar o tratamento com ATD por um período mais prolongado que 24 meses, pois o efeito terapêutico das drogas não supera os malefícios da exposição do paciente aos seus efeitos colaterais. Sendo assim, foi observado que, de maneira geral, os pacientes com DG atendidos no HUAC ficaram mais suscetíveis aos efeitos adversos das tionamidas, aumentando a probabilidade de complicações relacionadas ao uso de ATD durante o tratamento da doença.

Segundo ONYEBUCHI *et al*, 2019, independentemente do método de tratamento escolhido, controle precoce e efetivo do hipertireoidismo em pacientes com DG está associado com aumento de sobrevida comparado com controle menos efetivo, e, sendo assim, o controle rápido e sustentado do hipertireoidismo deve ser prioridade no manejo da DG. O metimazol (MMI) é iniciado em doses variadas de acordo com o quadro do paciente, podendo chegar a doses de 40 a 60mg nos casos de hipertireoidismo grave, e levando de 6 a 8 semanas para os níveis dos hormônios tireoideanos virem à normalidade (eutireoidismo), quando em uso regular (SBEM, 2013).

NIRSCHL *et al* (2001), no entanto, encontraram um dado diferente em seu estudo: os pacientes aderentes ao tratamento com ATD alcançaram o eutiroidismo em  $18,7 \pm 2,2$  semanas e os não aderentes em  $37,3 \pm 7,3$  semanas, com significância estatística entre os períodos ( $p=0,006$ ). Apesar da discrepância entre a literatura e o estudo de NIRSCHL *et al* (2001), ambos estão de acordo que é de fundamental importância que ocorra adesão ao tratamento medicamentoso para que haja controle mais rápido da doença e, conseqüentemente, aumento de sobrevida. Infelizmente, os pacientes com DG atendidos no HUAC, por não apresentarem, em geral, regularidade no uso das medicações, estiveram expostos a um menor controle da doença e possivelmente, a uma diminuição da sobrevida.

A carga global de uma doença é calculada pelo DALY (Anos de Vida ajustados por Incapacidade em português). É um indicador que mede simultaneamente o efeito da mortalidade e dos problemas de saúde que afetam a qualidade de vida dos indivíduos, sendo calculado pela soma dos anos de vida perdidos em consequência de morte por uma determinada doença com os anos de vida vividos com incapacidade, ou seja, com alguma sequela que diminua a qualidade de vida do indivíduo afetado por alguma doença, tomando como base a expectativa de vida. É utilizado para comparar populações afetadas por

determinados agravos com o objetivo de formular políticas públicas objetivando melhora da qualidade de vida (MURRAY AND LOPEZ, 1996).

A expectativa média de vida no Brasil era de 76 anos em 2017, segundo o IBGE, o que implicaria em uma sobrevida média de 26 a 56 anos, dependendo da idade do diagnóstico, mas que é passível de diminuição devido ao mal controle da doença, seja por óbito precoce por causas cardiovasculares (DA SILVA JÚNIOR, PROVENZANO E ABREU, 2002) ou por incapacidades provocadas pela própria doença, como na oftalmopatia de Graves severa, que pode levar a cegueira (HARRISON 19ª ed, 2016). O DALY não é calculado especificamente para a DG, mas como a principal causa de óbito nessa doença é cardiovascular (DA SILVA JÚNIOR, PROVENZANO E ABREU, 2002), é evidente a importância de estar atento a morbi-mortalidade que tal condição pode acarretar.

Como já demonstrado anteriormente, os pacientes atendidos no HUAC eram, em sua maioria, de baixa escolaridade, com perda de seguimento e uso irregular de medicações, fatores que estão associados a um aumento de complicações - seja pelo uso irregular das drogas, seja pelo mau controle da DG - durante a evolução da doença e, conseqüentemente, à necessidade de reinternações. Diante disso, buscou-se correlacionar o grau de escolaridade com o aumento de complicações ou a ocorrência de óbito e com a ocorrência de reinternações no período de análise deste estudo (de 2012 a 2018).

Dos 38 pacientes da amostra, foi possível determinar as duas variáveis em 29 pacientes. Destes, 17 (58,6%) eram analfabetos ou tinham ensino fundamental incompleto e 12 (41,4%) tinham outros graus de escolaridade. No grupo de menor escolaridade, 5 (29,4%) não apresentaram complicações/óbito e 12 (70,6%) apresentaram. No de maior escolaridade, 4 (33,3%) não apresentaram complicações/óbito e 8 (66,7%) apresentaram (**tabela 8**). Nesse caso, o teste qui-quadrado não apresentou significância estatística ( $p=0,822$ ) pela mesma razão já citada anteriormente: mesmo o número e a proporção de pacientes com menor escolaridade e complicações ser maior em comparação com o grupo com maior escolaridade, uma das células de observação teve um número amostral menor que 5, impossibilitando a significância estatística (BEILGUELMAN B, 1996).

Escolaridade dos pacientes	Complicação	
	Sim	Não
Analfabetos/EFI	12 (70,6%)	5 (29,4%)
Médio/Superior	4 (33,3%)	8 (66,7%)

Tabela 8 - Distribuição entre escolaridade e ocorrência de complicações (p 0,822)

Com relação à ocorrência de reinternações no período de 2012 a 2018, dos 38 pacientes, 21 (55,3%) não tinham reinternações constando em prontuário nesse período e 17 (44,7%) tinham (**tabela 9**). Destes, 15 (88,2%) foram reinternados apenas uma vez, 1 (5,9%) duas vezes e 1 (5,9%) três vezes (**tabela 10**).

Número de Reinternações	
Sim	17 (44,7%)
Não	21 (55,3%)

Tabela 9 - Número de Reinternações na amostra

Reinternações	Pacientes	Porcentagem
1	15	88,2%
2	1	5,9%
3	1	5,9%

Tabela 10 - Número de reinternação entre os pacientes

Do total de pacientes, 30 possuíam grau de escolaridade registrado em prontuário. Destes, 17 (56,7%) possuíam menor grau de escolaridade e 13 (43,3%) possuíam maior grau. Do grupo de menor escolaridade, 7 (41,2%) não foram reinternados e 10 (58,8%) foram. Do grupo com mais escolaridade, 8 (61,5%) não foram reinternados e 5 (38,5%) foram, como mostra a **tabela 11**. O teste de correlação não apresentou significância (p=0,462).

Escolaridade	Reinternações	
	Reinternou	Não Reinternou
<b>Analfabeto/EFI</b>	10 (58,8%)	7 (41,2%)
<b>Média/Superior</b>	5 (38,5%)	8 (61,5%)

Tabela 11 - Divisão de reinternações pelo nível de escolaridade (p 0,462)

É extremamente importante tentar entender as condições que levaram os pacientes do presente estudo a fazerem uso de ATD durante um período tão longo, além da não adesão ao tratamento. Como já mencionado, esse comportamento promove mais risco de complicações e desfechos desfavoráveis do que benefícios terapêuticos, sendo imprescindível orientar os pacientes com DG no que diz respeito a medidas comportamentais, como cessação de tabagismo, utilização correta da medicação, incluindo dose diária e tempo do tratamento, e possíveis efeitos adversos, tanto do uso regular como do irregular das ATD. No entanto, um grande problema enfrentado no momento de orientar um paciente é a sua dificuldade de compreensão. De acordo com CINTRA *et al* (1998), tal fato é atribuído ao baixo nível cultural e de escolaridade, além de fatores psicossociais relacionados à doença e às condições de vida.

FONSECA *et al* (2008) descrevem que renda familiar bruta e nível de escolaridade estão diretamente relacionados à percepção de saúde. Neste estudo, a maior parte dos pacientes com DG possuíam baixa escolaridade e renda. Também de acordo com FONSECA *et al* (2008), elevado nível de estresse, quantidade reduzida de sono e baixo engajamento em atividades físicas e lazer contribuem para a prevalência de percepção negativa sobre a doença. Todos esses fatores podem ser proporcionados pela DG - estresse, insônia e fadiga são descritos como sintomas (HARRISON 19ª ed, 2016; VILAR, 6ª ed, 2016; SBEM, 2013). Adicionalmente, mulheres e indivíduos de baixa escolarização são considerados de maior vulnerabilidade (FONSECA *et al*, 2008). A prevalência de DG em mulheres é maior na literatura (HARRISON 19ª ed, 2016; VILAR, 6ª ed, 2016) e neste estudo, assim como a baixa escolaridade (e conseqüentemente, baixa renda e piores condições de vida) é mais comum entre os pacientes atendidos com DG no HUAC e nos demais serviços do SUS (BAZZOTI A *et al*, 2016).

Assim sendo, é possível que haja a influência de todos esses fatores contribuindo para o manejo inadequado da DG nos pacientes assistidos pelo HUAC,

o que implicaria na necessidade de considerar a implementação precoce de uma terapêutica mais simplificada, porém com o mesmo nível de eficácia, no mínimo, para melhor tratar essa população, diminuindo o risco de complicações e aumentando a sobrevida.

Também é descrito que algumas complicações mais importantes na DG, como arritmias e neoplasia de tireóide, são mais prevalentes nas faixas etárias mais elevadas, assim como apresentam pior prognóstico. A fibrilação atrial é a manifestação arritmica mais importante no contexto das tireoidopatias, é causa importante de insuficiência cardíaca congestiva e complicações de natureza tromboembólica, e é mais comum em maiores de 50 anos, assim como é mais facilmente revertida em pacientes mais jovens (DA SILVA JÚNIOR, PROVENZANO E ABREU, 2002; HARRISON 19ª ed, 2016). Segundo HARRISON 19ª ed. (2016), o carcinoma de tireóide tem maior incidência em pacientes mais velhos e o prognóstico é pior em indivíduos com mais de 65 anos de idade. Assim sendo, buscou-se correlacionar a idade do diagnóstico com a presença de complicações/óbito durante o seguimento do paciente.

Dos 38 pacientes, 35 possuíam informações sobre idade do diagnóstico e presença ou não de complicações/óbito. 11 pacientes com idade média de  $36,6 \pm 14,4$  anos não apresentaram complicações ou óbito, enquanto que 24 indivíduos com idade média de  $37,4 \pm 13,1$  anos apresentaram. O teste T de correlação não apresentou significância estatística ( $p=0,875$ , com intervalo de confiança de 95% variando entre -10,79 e +9,22). É importante lembrar que vários fatores, além da idade, contribuem para o desenvolvimento de complicações, como suscetibilidade genética, tabagismo e sexo masculino (HARRISON 19ª ed, 2016), o que pode ter influenciado na não significância do dado neste estudo.

Com relação a remissão da doença, o dado pôde ser obtido em 31 dos 38 pacientes. Os 7 restantes não tinham registro de mais de duas consultas de seguimento em prontuário. De 31 pacientes, 14 (45,2%) não alcançaram a remissão e 17 (54,8%) alcançaram. Desses, 2 (11,8%) entraram em remissão com uso exclusivo de ATD, 3 (17,6%) após tireoidectomia e os outros 12 (70,6%) após ablação com radioiodo, conforme a **tabela 12**. Todos os pacientes que realizaram tireoidectomia e iodo alcançaram o hipotireoidismo, critério de cura para a DG (ATA,2016). Dos que usaram drogas, 1 (50%) ficou eutireoideo e 1 (50%),

hipotireoideo. Todos os pacientes que não entraram em remissão fizeram uso unicamente de terapia medicamentosa.

Terapêutica	Remissão	Porcentagem
ATD	2	11,8%
TT	3	17,6%
$I^{131}$	12	70,6%

Tabela 12 - Terapêutica x Remissão na amostra estudada.

Como já citado anteriormente neste trabalho, todos os pacientes fizeram uso de ATD. De 31 pacientes em que foi possível determinar a presença de remissão ou não, apenas 2 (6,4%) a obtiveram por meio do uso de tionamidas. A literatura descreve taxas de remissão entre 20 e 50% com uso regular de ATD (HARRISON 19ªed, 2016; VILAR, 6ªed, 2016), o que mostra que, no HUAC, a taxa de remissão com drogas está aquém do esperado. Um dado parecido foi obtido por NIRSCHL *et al* (2001) em seu estudo, no qual 49 pacientes em uso exclusivo de ATD foram acompanhados regularmente durante uma média de 2,5 anos. Ao final do acompanhamento do estudo, apenas 6 pacientes (12,3%) estavam em remissão clínica e laboratorial após uso regular de MMI, também abaixo do mínimo descrito nos livros-texto.

Em contrapartida, todos os pacientes que foram encaminhados para terapia definitiva no HUAC alcançaram critério de cura da doença. A maioria dos pacientes obteve remissão através do uso de iodo radioativo após tentativa falha de tratamento com medicações, sendo que o radioiodo é tratamento de escolha em casos de recidiva com o uso de ATD em nosso meio, conforme descrito por VILAR, 6ª ed. (2016). É uma terapia de elevada eficácia, com complicações raras e preveníveis. O hipotireoidismo é alcançado com doses entre 10 mCi e 15 mCi, com taxa de remissão da doença em 80% a 90% dos casos, entre 4 a 8 semanas (ATA, 2016). Não há evidências de aumento da incidência de câncer de tireóide ou problemas de fertilidade pós-tratamento (HARRISON 19ªed, 2016; ATA, 2016). No presente estudo, a taxa de remissão com radioiodo foi maior que a descrita na literatura.

De acordo com CRUZ JÚNIOR, TAKAHASHI E ALBINO (2006), para determinar o custo-benefício de uma terapia na DG, é necessário analisar não

apenas o valor gasto para custear a terapia, mas também a eficácia do tratamento, os efeitos colaterais implicados no uso do mesmo, o benefício da terapêutica no longo prazo, a facilidade de adesão, a disponibilidade no sistema de saúde e as condições socioeconômicas dos pacientes que serão submetidos a tal tratamento.

Em termos de eficácia, o iodo é superior às ATD - 80 a 90% de remissão contra 20 a 50% (HARRISON 19<sup>ª</sup>ed, 2016; VILAR, 6<sup>ª</sup>ed, 2016; ATA, 2016). As ATD possuem uma maior quantidade de efeitos colaterais, alguns muito graves. VILAR, 6<sup>ª</sup> ed. (2016) cita prurido, erupção cutânea, febre, artralgias e epigastria como efeitos adversos comuns (observados em 5-10% dos pacientes). Entre os efeitos colaterais graves, destacam-se a agranulocitose e a hepatotoxicidade. Os efeitos adversos do iodo 131 são leves e incluem ganho de peso e uma queda modesta nos níveis de testosterona para hormônio luteinizante nos indivíduos do sexo masculino, de caráter subclínico e reversível (AUNG *et al*, 2018).

Com relação ao benefício da terapêutica no longo prazo, ONYEBUCHI *et al*, 2019 conduziram um estudo buscando avaliar a correlação entre mortalidade cardiovascular em pacientes portadores de DG com o tipo de terapêutica utilizada. Eles concluíram que a terapia definitiva precoce com radioiodo deve ser oferecida aos pacientes que são improváveis de conseguir a remissão da doença com o uso isolado de ATD, visto que, nesse estudo, o tratamento precoce com iodo 131 bem sucedido foi associado com uma redução de 50% da mortalidade quando comparado com o tratamento primário com ATD.

A facilidade de adesão, a disponibilidade no sistema de saúde e as condições socioeconômicas dos pacientes já foram amplamente discutidas neste trabalho. BAZZOTI A *et al* (2016) cita que a população de baixa renda (e baixa escolaridade) que é mais dependente do SUS têm pior acesso aos ativos de saúde, adoce mais e consome menos serviços de saúde. As ATD não são distribuídas gratuitamente pelo sistema público de saúde e é mais difícil para uma família de baixa renda arcar com os gastos de compra de medicações, visto que a prioridade das famílias brasileiras é custear alimentação, moradia e deslocamento (POF/IBGE, 2019). Além da dificuldade de adquirir as drogas por não serem fornecidas pelo SUS, ainda existe a dificuldade de compreensão da gravidade da doença e da importância da adesão ao tratamento pelos pacientes, devido a sua baixa escolaridade (CINTRA *et al*, 1998; FONSECA *et al*, 2008). Ao contrário das ATD, o radioiodo é custeado pela rede pública, estando seu valor presente na tabela do SUS de setembro de

2018, e é uma medicação de fácil tomada (dose única), não requerendo tanto esforço dos pacientes para adesão.

Para o cálculo dos custos dos tratamentos - ambulatorial e hospitalar - fornecidos aos indivíduos analisados neste estudo, foram selecionados 8 pacientes da amostra que cumpriam os seguintes requisitos: última consulta registrada no ano de 2018, ausência de perda de seguimento por um período acima de 2 anos e exame laboratorial comprovando a remissão da doença constando em prontuário ou última consulta antes de 2018, mas com ausência de perda de seguimento por um período acima de dois anos e cuja remissão foi comprovada por exame laboratorial após a realização de terapia definitiva.

Dentre os 8 pacientes, 4 apresentaram complicações/intercorrências ao longo das internações, sendo 2 casos que necessitaram de permanência em UTI - 1 por agranulocitose e intoxicação por carbonato de lítio e o outro por uso irregular das medicações com consequente tireotoxicose -, 1 caso de carcinoma de tireoide diagnosticado via anatomopatológico após realização de tireoidectomia total e 1 caso de Síndrome Poliglandular Auto Imune Tipo 3C (Doença de Graves associada a Vitiligo). Dos 8 pacientes, 2 tiveram remissão apenas com uso de ATD, 1 realizou tireoidectomia na internação e 5 realizaram radioablação com  $^{131}\text{I}$ , estando o paciente da tireoidectomia dentro da amostra dos que realizaram radioablação, visto a necessidade para remissão da doença mesmo após a tireoidectomia.

O trabalho havia sido planejado para fazer o cálculo do custo dos tratamentos de todos os pacientes internados entre janeiro de 2012 e dezembro de 2018, mas como já mencionado anteriormente, todos os pacientes tiveram acompanhamento irregular, alguns com apenas as internações registradas em prontuário. Dados assim falseariam demais o valor dos tratamentos, portanto decidimos restringir os cálculos aos pacientes que tiveram uma certa regularidade no acompanhamento, assim como remissão da doença.

Para determinar os custos dos tratamentos intra-hospitalares, obtiveram-se, junto ao setor de faturamento do HUAC, os valores em reais repassados pelo SUS ao hospital referentes às internações destes 8 pacientes selecionados para a realização do cálculo - já inclusos os valores referentes a diárias, exames e demais procedimentos. Além disso, cada um dos 8 prontuários foi analisado de maneira a obter cada medicação utilizada pelos pacientes durante as internações - antibióticos, anti-hipertensivos, corticóides, analgésicos, anticoagulantes, além do



MMI ou PTU quando foi o caso -, assim como sua dose, via de administração e tempo de uso. Também buscou-se o valor das terapias com radioiodo, tireoidectomia total e demais procedimentos necessários (como por exemplo, transfusão de hemocomponentes) de acordo com a tabela de procedimentos do SUS.

O valor de cada um desses medicamentos foi baseado na média de custo de cada item utilizado - calculada usando a tabela de preços das principais farmácias em nosso meio. O SUS repassa um valor médio para custear os medicamentos utilizados em cada internamento, definido como “tratamento de doenças”. Por se tratar de uma média de valores e não o valor específico do internamento, calculou-se o valor gasto com cada remédio administrado para cada paciente para obter um comparativo entre o que é ressarcido pelo sistema público de saúde e o que o HUAC realmente desembolsou com medicações em cada uma das internações. O valor final dos custos das internações foi determinado somando o valor calculado das medicações - baseado na média de preços das principais farmácias presentes em nosso meio - e o valor repassado ao HUAC por cada internação, subtraindo-se a parcela paga para “tratamento de doenças”.

Para determinar o valor dos tratamentos ambulatoriais, foram observadas as medicações em uso pelos pacientes, juntamente com suas doses, vias de administração e tempo de uso, em cada consulta ambulatorial com a endocrinologia, independente se a consulta se deu entre 2012 e 2018, do momento do diagnóstico/início do acompanhamento até a remissão comprovada do hipertireoidismo. Os ajustes de medicação foram levados em consideração para realização do cálculo. Tanto para o cálculo do custo de cada internação como para o acompanhamento ambulatorial, foi considerado a quantidade de comprimidos/frascos presentes em cada caixa de cada medicação, assim como qual opção de medicação seria mais vantajoso adquirir, pensando num contexto intra-hospitalar de comprar o máximo de recursos com o mínimo de gasto.

A média de custo repassado nas primeiras internações dos 38 pacientes da amostra deste estudo foi de R\$ 542,48 ± R\$ 841,38. Desses, 17 (44,7%) necessitaram ser reinternados, como já dito anteriormente. Dos 8 pacientes selecionados para o cálculo do custo do tratamento, 4 (50%) precisaram ser reinternados. Em se tratando de determinar o valor da terapia do hipertireoidismo

até sua remissão nesses pacientes, o valor das reinternações foi considerado no cálculo.

O paciente 1 recebeu o diagnóstico no momento da internação. Apresentava clínica e exames de função tireoideana compatíveis com hipertireoidismo. Iniciou, durante a internação, tratamento com MMI, 30mg/dia por 13 dias e 20mg/dia por 18 dias, além de enoxaparina e propranolol, sendo programada radioablação com 30mci de <sup>131</sup>I. Foram utilizados no total R\$ 51,86 reais de ATD, R\$ 786,82 de outras drogas (entre elas, enoxaparina e propranolol) e R\$ 443,70 por 30 mci de I<sup>131</sup>, realizado no 40º dia de internação hospitalar (DIH), sem intercorrências. Prosseguiu para acompanhamento ambulatorial, com alta hospitalar no 41º DIH em uso de 80mg/dia de propranolol. Entrou em remissão após aproximadamente 01 mês. O custo total da internação fora de R\$ 956,26, sendo R\$ 156,20 referente ao repasse de medicamentos ao HUAC. Foi calculado o custo real das medicações utilizadas em R\$ 1.282,38, havendo uma diferença de R\$ 1.126,18 entre tal custo e o valor repassado referente a medicações. O custo do tratamento ambulatorial até a remissão foi calculado em R\$ 15,00, referente ao uso de propranolol 80mg/dia por 37 dias. No total, o valor do tratamento do paciente 1 foi de R\$ 2.097,44.

Já o paciente 2 necessitou de duas internações hospitalares, e em ambas estava em franca tireotoxicose. Na primeira recebeu o diagnóstico de DG e iniciou tratamento com MMI 30m/dia no 6º DIH. Após controle clínico, recebeu alta hospitalar após 17 dias de internação em uso de varfarina 1,25mg em dias alternados, propranolol 160mg/dia e MMI 30 mg/dia. O custo total calculado foi de R\$ 1.594,17, porém, foi repassado como valor referente a medicações R\$ 146,22, representando uma diferença de R\$ 1.447,95 entre o repasse e o valor real calculado. O total geral dessa internação foi de R\$ 1.922,78.

Seguiu em acompanhamento ambulatorial, e foi diagnosticado com Síndrome Poliglandular Autoimune Tipo 3C (Doença de Graves associada a Vitiligo), em uso de varfarina, MMI 30mg/dia e propranolol 160mg/dia, havendo inicialmente redução de MMI para 20mg/dia e, posteriormente para 10mg/dia, após 02 meses da alta hospitalar. Entretanto, no ano seguinte, foi reinternado após necessitar interromper uso do MMI prescrito por dificuldades para a aquisição. O gasto com o tratamento ambulatorial até a segunda internação foi de R\$ 818,07. Na admissão, trocou-se MMI por PTU, sendo aumentado a dose de Propranolol, prescrito hidrocortisona e iniciado enoxaparina 80mg/dia. Durante a internação,

necessitou receber 05 unidades de plasma fresco congelado e Vitamina K 10mg devido alteração do INR, com posterior restabelecimento do valor basal. No 43º DIH foi realizada radioablação com 30mci de <sup>131</sup>I, sem intercorrências maiores, com alta hospitalar após 45 dias de internação.

O valor repassado ao HUAC por essa internação foi de R\$ 789,63, sendo o valor referente ao “tratamento de doenças” de R\$ 155,76. O cálculo das medicações utilizadas na internação foi de R\$ 3.410,30 (diferença de R\$ 3.254,54 entre o custo calculado e o valor repassado) e o iodo 131 custou R\$ 443,70. No total, o valor da internação foi de R\$ 4.487,87. Ele alcançou remissão após 81 dias da alta hospitalar, quando foi iniciado tratamento com levotiroxina para o hipotireoidismo. Usou enalapril 20mg/dia, Propranolol 80mg/dia, AAS 100mg/dia, furosemida 20mg/dia e Espironolactona 25mg/dia até a remissão, resultando num gasto de R\$ 179,66. O custo total do tratamento desse paciente foi de R\$ 7.408,38.

O paciente 3 foi internado com hipertireoidismo descontrolado apesar de já estar em uso de PTU há 03 meses. No 2º DIH iniciou MMI 30mg/dia e obteve controle dos sintomas no 8º DIH, com alta em uso de MMI 30mg/dia e propranolol 120mg/dia. O custo dessa internação foi de R\$ 216,40. Retornou ao ambulatório após 02 meses, mantendo uso das medicações no início do tratamento, porém, ao longo da evolução ambulatorial, relatou não fazer uso regular das mesmas, havendo dias em que esquecia de tomar. O custo do tratamento ambulatorial nesse período foi de R\$ 2.386,96.

Internou novamente 3 anos depois, encaminhada da Unidade de Pronto Atendimento (UPA) devido a crise asmática com evolução para insuficiência respiratória, sendo encaminhada para a UTI. Necessitou de drogas vasoativas, sedação e antibioticoterapia de amplo espectro, incluindo uso de vancomicina, polimixina B, amicacina e piperacilina com tazobactam, recebendo alta para enfermaria no 12º DIH. Foi solicitada radioablação com <sup>131</sup>I, 30 mCi, sendo realizada no 44º DIH, sem intercorrências. Recebeu alta no 45º DIH, em uso de Diltiazem 240mg/dia e MMI 40mg/dia. O valor calculado das medicações nessa internação foi de R\$ 6.030,89 contra R\$ 451,47 repassados ao HUAC. O total dessa internação foi de R\$ 11.887,30. Retomou acompanhamento ambulatorial, com redução da dose de MMI para 30mg/dia entrando em remissão após aproximadamente 5 meses da alta hospitalar, quando foi iniciado levotiroxina. O custo total do tratamento foi de R\$ 14.490,66.

O paciente 4 entrou em remissão após uso de ATD durante 8 anos. Iniciou acompanhamento ambulatorial no HUAC já em uso de 20mg/dia de MMI por dia, apresentando controle de função tireoideana já na segunda consulta. Manteve acompanhamento regular anual, com redução progressiva da dose de MMI, chegando a 5mg/dia com posterior suspensão. Utilizava, em conjunto, propranolol 80mg/dia. Internou uma vez, após aproximadamente 01 mês da suspensão do uso de MMI. Fez uso de propranolol 160mg/dia, dentre outras medicações, que não incluíram MMI ou PTU. Recebeu alta hospitalar no 13º DIH, em uso de metoprolol 25mg/dia, varfarina 5 mg/dia e enalapril 10mg/dia. O custo total da internação hospitalar foi de R\$ 332,44, sendo repassado ao HUAC como custo de medicações R\$ 146,22. No entanto, o valor calculado para os medicamentos utilizados na internação foi de R\$ 898,12. O custo dessa internação foi de R\$ 1.084,34.

Retomou acompanhamento ambulatorial regular, apresentando em última consulta função tireoideana compatível com hipotireoidismo. Sem mais intercorrências até então. Ambulatorialmente, o custo total do tratamento foi calculado em, aproximadamente R\$ 3.229,98, sendo o total de R\$ 1.576,78 utilizados para compra de MMI ao longo dos 8 anos de tratamento com ATD. O custo do tratamento dessa paciente até a remissão foi de R\$ 4.314,76.

O paciente 5 também remitiu apenas com uso de ATD. Foi internado com hipertireoidismo descompensado. Relatava ter realizado tratamento com MMI por 3 anos, porém, descontinuado há 1 ano por remissão da doença e recomendação médica. Na admissão hospitalar foi iniciado PTU 600mg/dia e propranolol 120mg/dia, entre outras medicações. Evoluiu com melhora clínica recebendo alta hospitalar no 3º DIH, sendo prescrito MMI 20mg/dia e mantido propranolol 120mg/dia. A internação hospitalar custou no total R\$ 216,41. Retomou acompanhamento ambulatorial regular, com progressiva redução da dose de MMI, estando em uso de 5mg/dia em última consulta em 2018, na qual apresentava função tireoideana com hipotireoidismo subclínico. Ambulatorialmente, foram gastos R\$ 1367,37, com um total de R\$ 851,83 gastos em ATD. O custo total do tratamento desse paciente foi de R\$ 1.583,78.

Já o paciente 6 internou com descompensação do quadro após uso de MMI durante 12 anos. Foi mantido tapazol 30mg/dia e otimizado propranolol para controle clínico, sendo solicitado <sup>131</sup>I no 4º DIH. Realizou radioablação no 17º DIH, sem complicações, sendo prescrito propranolol 80mg/dia e prednisona 20mg/dia,

com alta hospitalar no 18º DIH. O cálculo das medicações utilizadas, juntamente com o radioiodo, foi de R\$ 510,82 contra R\$ 156,88 repassados para o HUAC. No total, a internação hospitalar custou R\$ 780,67. Seguiu para acompanhamento ambulatorial sem uso de MMI, fazendo desmame progressivo da prednisona, apresentando controle da função tireoideana, mantendo eutireoidismo aproximadamente 8 meses após a alta hospitalar. Previamente à internação, fez uso de MMI por cerca de 270 meses, totalizando R\$ 5.497,16 em ATD, sendo o tratamento ambulatorial posterior a internação de R\$ 96,60 até a remissão, não necessitando novas doses de MMI após radioablação. O custo total do tratamento desse paciente foi de R\$ 6.374,43.

O paciente 7 internou a primeira vez já com diagnóstico de hipertireoidismo há 5 anos, mas início do tratamento com MMZ 30mg/dia há 3 anos, além de uso de metformina, diazepam, risperidona e valproato de sódio devido a Transtorno Afetivo Bipolar (TAB). Havia suspenso o MMZ há 20 dias por ordem médica e iniciado pré-operatório para tireoidectomia (TT) devido a nódulos suspeitos em tireoide. Exames de 02 meses anteriores à internação evidenciaram hipotireoidismo, mas no 4º DIH, exames laboratoriais mostravam franco hipertireoidismo. Retomado uso de MMI 20mg/dia na internação, posteriormente aumentado para 40mg/dia, com melhora do quadro clínico no 7º DIH e alta hospitalar em uso de MMI 40mg/dia, propranolol 160mg/dia e mantidas medicações psicotrópicas. A primeira internação custou R\$192,20, sendo calculado um custo em medicamentos de aproximadamente R\$ 134,91.

Foi reinternado após 1 ano com quadro de psicose relacionada à descompensação da DG, relatando que há 5 meses apresentava quadro de alucinações auditivas e visuais, necessidade de internações em CAPS e Hospital Psiquiátrico, além de descompensações frequentes da DG, procurando atendimentos em UPAs. Estava em uso de MMI 20mg/dia, além de risperidona, depakene, biperidina, diazepam e pimozida. Apresentava no 2ª DIH função tireoidiana normal. Diante do quadro, foi optado por TT, realizada no 11º DIH com alta hospitalar no 15º DIH, já em uso de levotiroxina 100mcg/dia. A segunda internação custou R\$ 304,22, com o valor dos medicamentos calculados em R\$ 155,98. Somando-se o custo da TT (R\$ 451,37), o valor total foi de R\$ 755,59.

Em retorno para consulta com cirurgião de cabeça e pescoço, trouxe resultado de anatomopatológico com presença de carcinoma papilífero em lobo

direito e carcinoma folicular em lobo esquerdo, sendo encaminhada à endocrinologia, solicitado  $^{131}\text{I}$  100mCi, realizado 4 meses depois. Sem novas intercorrências. O custo do tratamento ambulatorial foi de R\$ 4.889,97, sendo o gasto com ATD de R\$ 3.344,97. O valor total do tratamento desse paciente foi de R\$ 6.909,66.

O paciente 8 iniciou acompanhamento no ambulatório de endocrinologia do HUAC apresentando franco hipertireoidismo nos exames laboratoriais. Foi diagnosticado com DG e iniciou terapia com MMI 20mg/dia. Retornou após 1 ano com novos exames que mostravam hipertireoidismo subclínico. Perdeu seguimento ambulatorial por quase 2 anos, quando retomou a terapia e realizou novos exames, apresentando ainda hipertireoidismo. No mesmo ano, procurou UPA referindo dor no hipocôndrio direito, edema em membros inferiores e febre, além de hemograma com leucopenia, levantando-se a hipótese de agranulocitose por uso de tapazol. Foi internado no HUAC já em uso de vancomicina e piperacilina com tazobactam. O MMI foi suspenso e iniciou-se terapia com filgrastim 300 mcg/dia por 05 dias e por mais dois dias com 150 mcg/dia, além de carbonato de lítio 900mg/dia por 14 dias e 600 mg/dia por 5 dias. Durante o período da internação, evoluiu com quadro de pneumonia hospitalar, necessitando de nova antibioticoterapia por 10 dias. Recebeu alta no 24º DIH em uso de carbolítio 300mg/dia, propranolol 40mg 12/12h e agendamento para ablação com radioiodo.

Entretanto, foi novamente internada após 07 dias sob a hipótese de intoxicação por lítio, passando 6 dias na UTI e necessitando realizar 3 sessões de hemodiálise. Recebeu corticoterapia com dexametasona e hidrocortisona, além do uso de propranolol 40mg, nova antibioticoterapia e foi realizada iodoterapia 30mCi no 8º DIH. Recebeu alta após 17 dias de internação, retomando acompanhamento ambulatorial, sem novas intercorrências, alcançando o hipotireoidismo 4 meses após terapia definitiva. Ao longo dos 3 anos e 9 meses de utilização de ATD ambulatorial, a paciente gastou cerca de R\$ 1.322,46 para comprar a medicação. Os valores repassados ao HUAC das duas internações foram R\$ 3.726,23. Durante as duas internações o gasto calculado foi de R\$ 11.411,77 apenas com medicamentos, sendo repassado ao HUAC R\$ 330,23 apenas. A quantia total gasta apenas com fármacos correspondeu a R\$ 12.837,92. O valor do radioiodo foi de R\$ 443,70. O custo total do tratamento correspondeu a R\$ 16.677,62, sendo um total de R\$1519,87 gastos apenas com ATD.

O custo total dos tratamentos dos 8 pacientes supracitados foi de R\$ 59.856,73, discriminados na **tabela 13**. Ao longo da análise, foi possível perceber uma grande discrepância entre o valor repassado ao HUAC pelas medicações utilizadas e o valor calculado das mesmas para cada internação, variando entre 325,61% e 3.455,70% a mais do que o valor repassado. Além disso, é necessário considerar que houveram falhas na adesão terapêutica para a maioria dos pacientes, dificuldades para compra da medicação, uso por tempo além do determinado pelas diretrizes (SBEM, ATA), dificuldades para marcação de consultas e seus retornos - o que contribuiu também para o uso incorreto e prolongado das drogas. Houveram dois casos de pacientes que fizeram uso das tionamidas por mais de 7 anos, sem remissão da doença.

O valor tabelado pelo SUS para a terapia definitiva com radioiodo depende da dose. Doses até 19 mCi custam R\$ 359,70, e doses entre 20-29 mCi, R\$ 443,70 e nessa amostra, a maioria dos pacientes entrou em remissão com sucesso ao utilizar 30 mCi. A média do custo total do tratamento destes 8 pacientes foi de R\$ 7.482,09, e o gasto com ATD chegou a representar até 86,24% do valor. Considerando que a maioria dos pacientes deste estudo entrou em remissão da DG com sucesso após a terapia com 30 mCi de radioiodo, 134 pacientes poderiam ser tratados precocemente com essa dose de iodo 131.

Atualmente, Campina Grande - PB é uma cidade considerada de médio porte (de 100.000 até 500.000 habitantes), possuindo uma população de 409,7 mil habitantes segundo o IBGE (2019), o que resultaria em 113 novos casos de DG por ano, segundo a incidência média de DG de 27,6/100.000 habitantes (NYSTRÖM *et al*, 2012). O valor calculado neste estudo seria suficiente para custear o tratamento precoce com radioiodo em 100% dos novos casos/ano de DG em Campina Grande, 60,1% dos novos casos/ano de DG em João Pessoa - PB - cidade de grande porte (acima de 500 mil habitantes) com 809 mil habitantes segundo o IBGE (2019) e incidência anual de DG de 223 novos casos - e 12,1% dos novos casos de DG na Paraíba (4,018 milhões de habitantes em 2019 segundo o IBGE, com incidência anual de 1.108 novos casos de DG).

<b>CUSTOS TOTAIS DA AMOSTRA DE 8 PACIENTES</b>									
TEMPO DE INTERNAÇÃO	PC 1	PC 2	PC 3	PC 4	PC 5	PC 6	PC 7	PC 8	
CUSTO TOTAL DE INTERNAÇÃO	956,26	2712,41	6966,98	332,44	216,41	426,73	496,4	3726,23	
CUSTO DE MEDICAÇÃO REAL	1282,38	4848,68	6088,16	898,12	87,37	510,82	290,89	11411,77	
VALOR DE MEDICAÇÃO REPASSADO	156,20	301,98	609,79	146,22	129,04	156,88	313,80	330,23	
CUSTO DO TTO AMBULATORIAL	15,00	998,36	2835,16	3229,98	1367,37	5593,76	3344,97	1322,46	
TEMPO PARA REMISSÃO	37 dias pós alta	81 dias pós alta	5 meses pós alta	8 anos do início das ATD	6 anos do início das ATD	8 meses pós alta	01 mês após alta	04 meses após alta	
DOSE DE IODO	30 mci	30 mci	30 mci	NA	NA	20 mci	100 mci	30 mci	
CUSTO TRATAMENTO TOTAL	2097,44	7408,38	8923,32	4314,76	1583,78	6374,43	6909,66	16677,62	
CUSTO EM ATD	51,86	361,90	2072,88	1576,78	<b>872,27</b>	5523,09	3396,83	1519,87	

Tabela 13- Custos da amostra selecionada de 08 pacientes da amostra



## 8 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

A primeira limitação a ser considerada é o tamanho da amostra, que foi de apenas 38 pacientes. Destes, somente 4 eram homens (10,5%) contra 34 mulheres (89,5%). Esse baixo número pode ter interferido na análise estatística dos dados obtidos em comparação com os dados descritos na literatura, de que doenças tireoideanas em homens estão sujeitas a um pior prognóstico (HARRISON 19ª ed, 2016).

Como qualquer estudo realizado a partir de dados secundários, os dados aqui obtidos foram sujeitos a vieses de informação. No preenchimento do checklist a partir dos prontuários revisados nesta pesquisa, percebeu-se que: dos 38 pacientes, 7 (18,4%) não tinham anotações sobre grau de escolaridade; 8 (21,1%) não foram interrogados sobre tabagismo; e 4 (10,5%) não foram questionados sobre moradia e acesso à saneamento básico adequado. Essas informações são de extrema importância para traçar um perfil epidemiológico adequado da população amostral e a falta delas também representou uma limitação em nosso estudo.

Outro ponto a ser destacado é que, devido ao acompanhamento irregular da maior parte dos pacientes estudados, não foi possível calcular o custo do tratamento para todos eles conforme o planejamento inicial deste trabalho, pois diversos pacientes se apresentaram no HUAC apenas para internações ou para as primeiras consultas, perdendo o acompanhamento em seguida. Dos 38 pacientes da amostra, 25 (65,8%) perderam o seguimento e em 3 casos (7,9%), as internações eram do último ano do período estudado (2018) e os pacientes ainda não haviam retornado após a alta hospitalar. Isso pode ser devido ao fato de o HUAC não ser o serviço de referência para tratamento de doença de Graves em Campina Grande e região, o que possibilita que os pacientes tenham sido referenciados para outras unidades de atendimento pelos postos de saúde.

Além disso, mesmo dentre os pacientes com seguimento considerado regular neste estudo, não foi possível calcular o valor real do tratamento ambulatorial dos mesmos, pois a quantidade de consultas e exames realizados estavam aquém do recomendado pela diretrizes (SBEM, ATA) que orientam o manejo do hipertireoidismo, o que também representou uma limitação nesta pesquisa

## 9 CONSIDERAÇÕES FINAIS

É de extrema importância avaliar o perfil dos pacientes atendidos nos ambulatórios do HUAC e nos demais serviços de saúde pública para determinar a melhor terapia que seja de fácil aceitação e que respeite as limitações financeiras dos pacientes, já que baixa escolaridade e renda são variáveis que interferem na adesão ao tratamento. Em 7 (18,4%) dos 38 prontuários faltavam informações sobre grau de escolaridade e em 4 (10,5%) não constavam dados sobre saneamento básico adequado ou se o paciente residia em zona rural ou urbana. Além disso, 8 (21,1%) não foram questionados sobre tabagismo. Os pacientes devem ser interrogados sobre possíveis fatores ambientais considerados de risco para o desenvolvimento da doença de Graves, para que possam ser melhor orientados no que diz respeito a medidas comportamentais que contribuam com o tratamento.

Observou-se, na amostra selecionada que 58,4% dos pacientes possuíam baixa escolaridade, 35,3% residiam em zona rural, com maior dificuldade de acesso a serviços especializados, como o HUAC, além de 35,3% relatando não ter acesso a saneamento básico, evidenciando também a baixa renda de uma parte considerável da amostra que teria dificuldades em adquirir mensalmente as medicações. Todos esses fatores precisam ser considerados na priorização por uma terapêutica definitiva e de menor custo devido ao perfil socioeconômico da maioria da população, não só da amostra, mas que representa a situação de boa parte do Nordeste.

Também é essencial considerar a alta taxa de recidiva da doença ao tratamento com as medicações – 40-70% em algumas populações e cerca de 80-100% em pacientes com TRAb elevado –, o que culmina em necessidade de terapia definitiva posteriormente, situação que provoca aumento no custo total do tratamento (HARRISON 19<sup>a</sup> ed, 2016; ROSS et al; 2016). Comparando-se o custo-benefício entre as duas terapêuticas, é notório que, se a terapia definitiva com radioiodo fosse empregada desde o início do tratamento o gasto seria consideravelmente menor, podendo, em alguns casos, até mesmo implicar na não reinternação de alguns dos pacientes, como naqueles em que não houve remissão pela dificuldade em adquirir a medicação com consequente baixa adesão e retornos médicos longamente espaçados.

Além disso, o valor discrepante dos gastos incita para diversas discussões, tais como: o motivo por trás de tamanho gasto com o uso de drogas antitireoidianas e o tratamento de suas complicações, mesmo havendo uma terapêutica que pode ser considerada mais efetiva em muitos casos, com menos chances de complicações e com baixo custo no longo prazo; a razão pela qual as ATD não são distribuídas nos postos de saúde – já que este é o tratamento de escolha no país – e como isso afeta a adesão ao tratamento; ou o porquê dos valores tabelados pelo SUS para o tratamento medicamentoso de doenças serem tão abaixo da realidade dos preços de mercado.

Esse estudo procurou mostrar a importância de se considerar o tratamento precoce com radioiodo em populações de baixa escolaridade e renda - maioria atendida no SUS - por ser uma terapia que apresenta facilidade de adesão, efeitos adversos leves e ser gratuita, uma vez que, devido a sua condição socioeconômica, a maioria dos pacientes da rede pública provavelmente não serão capazes de aderir ao tratamento com as tionamidas. Como este foi um estudo pequeno, com uma amostra de apenas 38 pacientes, é importante que se façam novas análises de custo-benefício com uma maior população amostral, não deixando de considerar o perfil socioeconômico dos pacientes, para que haja de fato conhecimento da taxa de adesão ao tratamento medicamentoso, de remissão e recidiva da doença com o uso das drogas, e de mortalidade e complicações associadas à doença de Graves, além do montante gasto com a terapêutica empregada no Brasil e o provável custo da terapia definitiva com iodo radioativo se este fosse o tratamento de primeira escolha.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

KASPER, Dennis L. et al. **Medicina Interna de Harrison**. 19. ed. [S. l.]: Mc Graw Hill, 2016. v. 1.

VILAR, Lucio. **Endocrinologia Clínica**. 6. ed. rev. [S. l.]: Guanabara Koogan, 2016.

MAIA, Ana Luiza *et al.* CONSENSO brasileiro para o diagnóstico e tratamento do hipertireoidismo: recomendações do Departamento de Tireoide da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM): The Brazilian consensus for the diagnosis and treatment of hyperthyroidism: recommendations by the Thyroid Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism. **Arq Bras Endocrinol Metab.** 2013;57/3, [s. l.], 26 out. 2019.

KITAHARA, Cari M. et al. Association of Radioactive Iodine Treatment With Cancer Mortality in Patients With Hyperthyroidism. **JAMA Internal Medicine**, [S. l.], ano 2019, v. 179, n. 8, p. 1034-1042, 17 set. 2019.

MEKRAKSAKIT,, Poemlarp et al. Prognosis of Differentiated Thyroid Carcinoma in Patients with Graves' Disease: A systematic Review and Meta-Analysis. **Endocrine Practice**, [s. l.], ano 2019, 1 fev. 2019.

ROSS, Douglas S. et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and other causes of Thyrotoxicosis. American Thyroid Association, [S. l.], p. 1-272, 10 abr. 2016.

CRUZ JÚNIOR, Takahashi & Albino. "Antitireoidianos vs. <sup>131</sup>I na Doença de Graves". **Arq Bras Endocrinol Metab.** vol. 50 nº6 Dezembro 2006.

AUNG et al; "Predicting outcomes and complications following radioiodine therapy in Graves's thyrotoxicosis". **Clinical Endocrinology**. 2018;1–8. Wiley Online Library; October, 2018.

NÓBREGA, M.B.M, "Avaliação da Qualidade do Atendimento Prestado pelo Sistema único de Saúde às pessoas Portadoras de Hipertireoidismo" **Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos estratégicos**, Campina Grande, dezembro 2008.

ALBUQUERQUE, Sara Elisabete Conceição; AGUIAR, Sara Maria Santiago; RAMOS, Alberto José Santos; " Análise do Custo-Benefício da Terapia Precoce com I<sup>131</sup> na Doença de Graves – Um relato de Caso"– **Anais 1º Congresso Médico Unimed Fortaleza, XXIX Congresso da Associação Médica Cearense, junho/2017.**

NIRSCHL, Roberta A.; KATER, Fábio R.; NASCIF, Sérgio O.; VIEIRA, Alexandre E.F.; RAMOS-DIAS, João C.; SENGER, Maria-Helena. Avaliação do Intervalo de Tempo e Custo Médio para a Obtenção do Eutiroidismo na Doença de Graves

Tratada com Drogas Antitiroídicas em Um Hospital Geral. **Arq Bras Endocrinol Metab**, [S. l.], ano 2001, v. 45, n. 6, p. 533-539, 1 dez. 2001.

DA SILVA JUNIOR, Luiz Fernando Rocha Ferreira; PROVENZANO, Sylvio S. Neves; ABREU, Luiz Maurino. As alterações cardiovasculares nas doenças tireoidianas. **Revista da SOCERJ**, [S. l.], ano 2002, v. 15, n. 1, p. 21-33, 1 mar. 2002.

BAZOTTI, Angelita; FINOKIET, Manuela; CONTI, Irio Luiz; FRANÇA, Marco Tulio Aniceto; WAQUIL, Paulo Dabdab. Tabagismo e pobreza no Brasil: uma análise do perfil da população tabagista a partir da POF 2008-2009. **Ciência & Saúde Coletiva**, [s. l.], ano 2016, p. 45-52, 1 fev. 2016.

SALVATO, Marcio Antonio; FERREIRA, Pedro Cavalcanti Gomes; DUARTE, Angelo José Mont'Alverne. O Impacto da Escolaridade Sobre a Distribuição de Renda. **Estudos Econômicos (São Paulo)**, São Paulo, ano 2010, v. 40, n. 4, p. 753-791, 1 set. 2010.

NYSTROM, Helena Filipsson; JANSSON, Svante; BERG, Gertrud. Incidence rate and clinical features of hyperthyroidism in a long-term iodine sufficient area of Sweden (Gothenburg) 2003–2005. **Clinical Endocrinology**, [s. l.], ano 2013, n. 78, p. 768-776, 1 jul. 2013.

OKOSIEME, Onyebuchi E *et al.* Primary therapy of Graves' disease and cardiovascular morbidity and mortality: a linked-record cohort study. **The Lancet Diabetes and Endocrinology**, [s. l.], ano 2019, v. 7, p. 278-287, 22 fev. 2019.

NIRSCHL, Roberta A. *et al.* Avaliação do Intervalo de Tempo e Custo Médio para a Obtenção do Eutiroidismo na Doença de Graves Tratada com Drogas Antitiroídicas em Um Hospital Geral. **Arq Bras Endocrinol Metab**, [S. l.], ano 2001, v. 6, n. 45, p. 533-539, 14 ago. 2001.

CINTRA, Fernanda A.; COSTA, Vital P.; TONUSSI, Jane A. G.; JOSÉ, Newton Kara. Avaliação de programa educativo para portadores de glaucoma. **Revista de Saúde Pública**. São Paulo, v. 32, n. 2, abr. 1998.

FONSECA, Silvío Aparecido; GUIMARÃES, Vera Lúcia; BARROS, Mauro Virgílio Gomes de; NAHAS, Markus Vinícius. Percepção de saúde e fatores associados em industriários de Santa Catarina, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**. Rio de Janeiro, v. 24, n. 3, mar. 2008.

MURRAY, Christopher J. L, LOPEZ, Alan D, World Health Organization, World Bank & Harvard School of Public Health. (1996). **The Global burden of disease : a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020** : summary / edited by Christopher J. L. Murray, Alan D. Lopez. World Health Organization.

BEIGUELMAN, B. 1996. **Curso de Bioestatística Básica**. 4ed. Ribeirão Preto: Sociedade Brasileira de Genética.

IBGE, Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios Contínua. **Pnad**. 2018.

IBGE, Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa de Orçamentos Familiares. **POF**. 2017-2018.

IBGE, Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **IBGE**. 2019.

Instituto Trata Brasil. Organização da Sociedade Civil de Interesse Público. **Oscip**. 2019.

## ANEXO I

UFCG - HOSPITAL  
UNIVERSITÁRIO ALCIDES  
CARNEIRO DA UNIVERSIDADE



Continuação do Parecer: 3.386.516

Cronograma	CRONOGRAMA.docx	19:28:01	ALBERTO RAMOS	Aceito
Brochura Pesquisa	tcc_dcadegraves_oficial.docx	03/04/2019 19:27:48	ALBERTO RAMOS	Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1294936.pdf	21/02/2019 21:43:18		Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	anuencias_compromisso.pdf	21/02/2019 21:39:52	ALBERTO RAMOS	Aceito
Folha de Rosto	rostro.pdf	21/02/2019 21:37:28	ALBERTO RAMOS	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

CAMPINA GRANDE, 12 de Junho de 2019

---

Assinado por:  
Andréia Oliveira Barros Sousa  
(Coordenador(a))

## ANEXO II



UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE  
 HOSPITAL UNIVERSITÁRIO ALCIDES CARNEIRO  
 Comitê de Ética em Pesquisas com Seres Humanos - CEP  
 Rua: Dr. Carlos Chagas, s/ n, São José. CEP: 58107 – 670.  
 Tel: 2101 – 5545, E-mail: [cep@huac.ufcg.edu.br](mailto:cep@huac.ufcg.edu.br).



### TERMO DE COMPROMISSO DO(S) PESQUISADOR(ES)

Por este termo de responsabilidade, nós abaixo-assinados, Orientador e Orientando(s) respectivamente, da pesquisa intitulada “TERAPÊUTICAS APLICADAS À DOENÇA DE GRAVES NO HUAC – UMA ANÁLISE DE CUSTO-BENEFÍCIO”, assumimos cumprir fielmente as diretrizes regulamentadoras emanadas da Resolução nº 466, de 12 de Dezembro de 2012 do Conselho Nacional de Saúde/ MS e suas Complementares, homologada nos termos do Decreto de delegação de competências de 12 de novembro de 1991, visando assegurar os direitos e deveres que dizem respeito à comunidade científica, ao (s) sujeito (s) da pesquisa e ao Estado.

Reafirmamos, outros sim, nossa responsabilidade indelegável e intransferível, mantendo em arquivo todas as informações inerentes a presente pesquisa, respeitando a confidencialidade e sigilo das fichas correspondentes a cada sujeito incluído na pesquisa, por um período de 5 (cinco) anos após o término desta.

Apresentaremos sempre que solicitado pelas instâncias envolvidas no presente estudo, relatório sobre o andamento da mesma, assumindo o compromisso de:

- Preservar a privacidade dos participantes da pesquisa cujos dados serão coletados;
- Assegurar que as informações serão utilizadas única e exclusivamente para a execução do projeto em questão;
- Assegurar que os benefícios resultantes do projeto retornem aos participantes da pesquisa, seja em termos de retorno social, acesso aos procedimentos, produtos ou agentes da pesquisa;
- Assegurar que as informações somente serão divulgadas de forma anônima, não sendo usadas iniciais ou quaisquer outras indicações que possam identificar o sujeito da pesquisa;



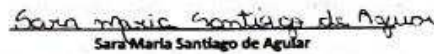
- Assegurar que os resultados da pesquisa serão encaminhados para a publicação, com os devidos créditos aos autores.

Em cumprimento às normas regulamentadoras, **declaramos que a coleta de dados do referido projeto não foi iniciada** e que somente após a aprovação do projeto de pesquisa pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos, do Hospital Universitário Alcides Carneiro da Universidade Federal de Campina Grande (CEP-UFCG) [e da Comissão de Ética em Pesquisa (CONEP) – apenas se a pesquisa for da área temática I], os dados serão coletados.

Campina Grande-PB, 29 de novembro de 2018.



Alberto José dos Santos Ramos



Sara Maria Santiago de Aguiar

Sara Maria Santiago de Aguiar



Sara Elisabete Conceição de Albuquerque

Sara Elisabete Conceição de Albuquerque

## ANEXO III



UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE  
CAMPINA GRANDE - PB - BRASIL

### DISPENSA DO TCLE (TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO)

**Pesquisador Responsável: ALBERTO JOSÉ SANTOS RAMOS**

**Fone: (83) 98840-5104**

**E-mail: ajsr@uol.com.br**

Solicito a dispensa da aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do projeto de pesquisa intitulado "Terapêutica Aplicadas à Doença de Graves no HUAC – Uma análise de custo-benefício", com a seguinte justificativa: o presente projeto é um estudo retrospectivo e será realizado com base na revisão de prontuários dos pacientes internados sob o CID E05, entre o período de 2012 a 2018, objetivando analisar a terapêutica utilizada durante a internação, em conjunto, estimar e comparar os seus custos-benefícios, entre os casos de radio-ablação com iodo e terapêutica com drogas antitireoideanas.

Estando ciente dos possíveis riscos inerentes aos estudos retrospectivos feitos em prontuários e, estimando salvaguardar as informações contidas nos mesmos para minimizar e, se possível, evitar efeitos e condições adversas para os pacientes cujos prontuários serão alvo deste estudo, declaro:

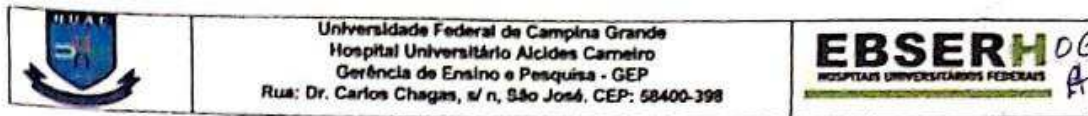
- a) Que o acesso aos dados registrados em prontuário de pacientes ou em bases de dados para fins da pesquisa científica será feito somente após aprovação do projeto de pesquisa pelo Comitê de Ética;
- b) Que o acesso aos dados será realizado por um único pesquisador, a saber, Sara Elisabete Conceição de Albuquerque, aluna do curso de medicina da Universidade Federal de Campina Grande;
- c) Que o acesso aos dados será realizado apenas no setor de Arquivo do Hospital Universitário Alcides Carneiro;
- d) Que o acesso aos dados será supervisionado por uma pessoa que esteja plenamente informada sobre as exigências de confiabilidade;
- e) Assegurar o compromisso com a privacidade e a confidencialidade dos dados utilizados preservando integralmente o anonimato e a imagem do sujeito bem como a sua não estigmatização.
- f) Assegurar a não utilização as informações em prejuízo das pessoas e/ou das comunidades, inclusive em termos de autoestima, de prestígio e/ou econômico-financeiro;
- g) Que o pesquisador responsável estabeleceu salvaguardas seguras para confidencialidades dos dados de pesquisa;
- h) Que os dados obtidos na pesquisa serão usados exclusivamente para finalidade prevista no protocolo;
- i) Que os dados obtidos na pesquisa somente serão utilizados para o projeto vinculado.

Assim, assino este termo a fim de salvaguardar os direitos de todos os sujeitos.

  
ALBERTO JOSÉ SANTOS RAMOS  
SIAPE 1024297  
Pesquisador responsável

Campina Grande, 16 de maio de 2019.

## ANEXO IV



## TERMO DE ANUÊNCIA INSTITUCIONAL

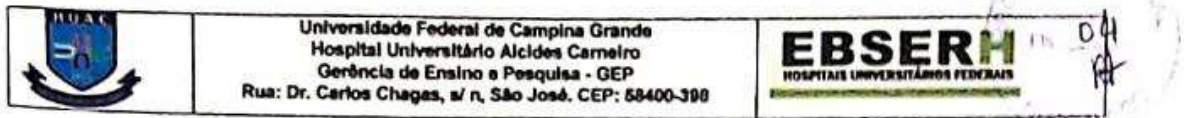
Eu, Alana Abrantes Nogueira de Pontes, Gerente de Ensino e Pesquisa do Hospital Universitário Alcides Carneiro – HUAC/EBSERH/UFCG, autorizo o desenvolvimento da pesquisa intitulada: “Terapêuticas aplicadas à Doença de Graves no HUAC – Uma Análise de Custo Benefício”, neste hospital, que será realizada no período de 01/02/2019 a 15/10/19, tendo como pesquisador(a) coordenador(a) o(a) Prof. Dr. Alberto José dos Santos Ramos e orientandas Sara Maria Santiago de Aguiar e Sara Elisabete Conceição de Albuquerque .

Campina Grande, 06 de Dezembro de 2018

Alana Abrantes N. de Pontes  
SIAPE 1024297  
Gerente de Ensino e Pesquisa  
HUAC / UFCG / EBSERH

\_\_\_\_\_  
Dra. Alana Abrantes Nogueira de Pontes  
SIAPE 2024297  
Gerente de Ensino e Pesquisa  
HUAC/EBSERH/UFCG

## ANEXO V



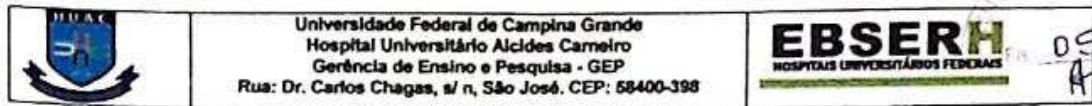
## DECLARAÇÃO DE ANUÊNCIA SETORIAL

Eu, Consuelo Padilha Vilar Salvador, Coordenador(a) do Setor de Gerência de Atenção à Saúde do Hospital Universitário Alcides Carneiro – HUAC/EBSERH/UFCG, autorizo o desenvolvimento da pesquisa intitulada: “Terapêuticas Aplicadas à Doença de Graves no HUAC – Uma Análise de Custo-Benefício”, que será realizada no setor por mim coordenado, no período de 01/02/19 a 15/10/2019, tendo como pesquisador(a) coordenador(a) o(a) Prof(a). Dr(a) Alberto José Dos Santos Ramos e orientandas Sara Maria Santiago de Aguiar e Sara Elisabete Conceição de Albuquerque.

Campina Grande-PB, 04 de 12 de 2018.

  
 Consuelo Padilha Vilar Salvador  
 HUAC/EBSERH  
 SIAPE 0331077-7077  
 Coordenador do Setor de Gerência de Gerência Administrativa  
 HUAC/EBSERH

## ANEXO VI



## DECLARAÇÃO DE ANUÊNCIA SETORIAL

Eu, Daisy Ferreira Ribeiro, Coordenador(a) do Setor de Gerência Administrativa do Hospital Universitário Alcides Carneiro – HUAC/EBSERH/UFCG, autorizo o desenvolvimento da pesquisa intitulada: “Terapêuticas Aplicadas à Doença de Graves no HUAC – Uma Análise de Custo-Benefício”, que será realizada no setor de faturamento, no período de 01/02/2019 a 15/10/2019, tendo como pesquisador(a) coordenador(a) o(a) Prof(a). Dr(a) Alberto José Dos Santos Ramos e orientandas Sara Maria Santiago de Aguiar e Sara Elisabete Conceição de Albuquerque.

Campina Grande-PB, 05 de dezembro de 2018.

*Daisy F. Ribeiro*

Daisy Ferreira Ribeiro

SIAPE 1534866

Coordenador do Setor de Gerência de Gerência Administrativa  
HUAC/EBSERH

## ANEXO VII



COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA EM SERES HUMANOS - CEP  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE - UFCG  
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO ALCIDES CARNEIRO - HUAC



**TERMO DE AUTORIZAÇÃO PARA PESQUISA EM ARQUIVOS E/OU DOCUMENTOS**

Eu, Francisco de Assis Moreira, responsável pelo arquivo e/ou documentos da instituição Hospital Universitário Alcides Carneiro declaro ser esclarecido que o trabalho intitulado "Terapêuticas Aplicadas à Doença de Graves no HUAC - Uma Análise de Custo-Benefício" apresenta os seguintes objetivos: 1) Analisar e comparar os diferentes métodos terapêuticos disponíveis para o tratamento da doença de Graves no HUAC 2) Avaliar o custo-benefício das terapêuticas.

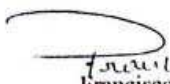
- Foi garantido que:

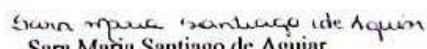
- 1) Os dados serão usados unicamente para fins científicos.
- 2) Em nenhum momento da pesquisa os nomes dos participantes que constam nos arquivos e/ou documentos serão divulgados.
- 3) Poderei desistir de permitir o acesso aos arquivos e/ou documentos a qualquer momento, sem ser penalizado fisicamente, financeiramente e moralmente.
- 4) Ao final da pesquisa, se for do interesse da instituição, terei livre acesso ao conteúdo da mesma, podendo discutir os dados com o pesquisador.

- Caso queira entrar em contato com o pesquisador (a) responsável, poderei fazê-lo pelo número (85)99298-2002.

- Desta forma, uma vez tendo lido e entendido tais esclarecimentos e, por estar de pleno acordo com o teor do mesmo, dato e assino esta autorização.

Campina Grande-PB, 11 de FEVEREIRO de 2019

  
Francisco de Assis Moreira  
Responsável pelos arquivos

  
Sara Maria Santiago de Aguiar  
Pesquisador (a) responsável

  
Sara Elisabete Conceição de Albuquerque  
Pesquisador (a) responsável