

ESCOLA SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE
VITÓRIA - EMESCAM

LUIZA FABRES DO CARMO
PEDRO SUBTIL DE PAULA

**DOENÇA DE GRAVES NA INFÂNCIA:
RELATO DE CASO**

VITÓRIA
2010

LUIZA FABRES DO CARMO

PEDRO SUBTIL DE PAULA

**DOENÇA DE GRAVES NA INFÂNCIA:
RELATO DE CASO**

Trabalho de conclusão do curso de Medicina apresentado à Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia De Vitória – EMESCAM, como requisito parcial para obtenção de grau de médico.
Orientadora: Prof^ª Dra. Carmen Dolores Gonçalves Brandão

VITÓRIA

2010

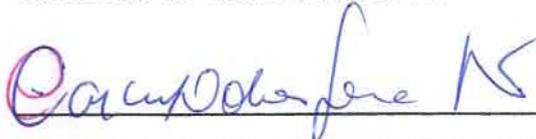
LUIZA FABRES DO CARMO
PEDRO SUBTIL DE PAULA

**DOENÇA DE GRAVES NA INFÂNCIA:
RELATO DE CASO**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Curso de Medicina da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM, como requisito parcial para obtenção de grau de médico.

Aprovada em 17 de Junho de 2010.

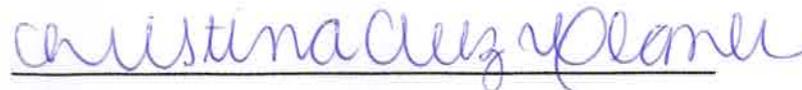
COMISSÃO EXAMINADORA



Profª. Drª. Carmen Dolores Gonçalves Brandão

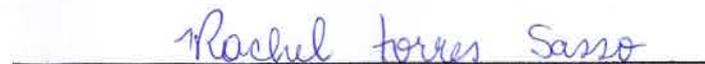
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória
– EMESCAM

Orientadora



Profª. Christina Cruz Hegner

Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória
– EMESCAM



Profª. Rachel Torres Sasso

Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória
– EMESCAM



Renata Santos de Carvalho

Médica

DEDICATÓRIA

A Deus de quem tudo vem e a quem tudo pertence, por permitir este estudo e
nossa prática da medicina.

Aos nossos Pais Alberto (in memoriam) e Lucilene (Luiza) Camilo e Cristina
(Pedro), nossos portos seguros, em quem sempre pudemos e poderemos nos
apoiar.

AGRADECIMENTOS

A Dra. Carmen Dolores, que tanto nos ajudou e instruiu neste aprendizado, com
suas sábias palavras e apoio inestimáveis.

Aos funcionários do Ambulatório de Endocrinologia, pela disponibilidade sempre
que solicitados.

Aos Componentes da Banca de avaliação, por sua disposição e cuidado com
nossa formação.

"Acreditar na medicina seria a suprema loucura se não acreditar nela não fosse uma maior ainda, pois desse acumular de erros, com o tempo, resultaram algumas verdades."

Marcel Proust

RESUMO

Introdução: A Doença de Graves (DG) é a principal causa de hipertireoidismo infantil, sendo responsável por 10 a 15% das tireopatias na infância. Por ser rara nessa faixa etária, a doença é, muitas vezes, interpretada erroneamente ou diagnosticada tardiamente, pondo em risco a saúde da criança. **Objetivo:** Relatar um caso de DG na infância. **Método:** Análise retrospectiva do prontuário de um paciente do serviço de endocrinologia. **Relato do Caso:** NFP, feminino, 5 anos e 6 meses, negra, encaminhada para investigação de bócio de início há 2 meses associado a exoftalmia, emagrecimento de 2 kg sem alteração de apetite, palpitações, irritabilidade, sono irregular e choro fácil. Ao exame, bom estado geral, exoftalmia bilateral discreta, com retração palpebral e *lid-lag*, tireóide difusamente aumentada, FC=110 bpm, pele quente e mãos sudoreicas. Exames complementares: Vide Tabela 1, Figuras 1 e 2. Foi iniciado metimazol com subsequente reação urticariforme, sendo, então, substituído por propiltiouracil mas a reação alérgica persistiu. A conduta tomada foi a radioablação com ^{131}I . Três semanas após a terapia actínica a paciente evoluiu com hipotireoidismo. Foi introduzida levotiroxina cujas doses são ajustadas através de acompanhamento no ambulatório. **Conclusão:** A DG na infância é rara. Seu diagnóstico tardio pode levar a baixo rendimento escolar, alterações do desenvolvimento pândero-estatural e maturação óssea. O seu reconhecimento precoce é de fundamental importância. **Palavras-Chave:** Graves ; Infantil; Hipertireoidismo.

SUMÁRIO

| | |
|---|-----------|
| 1 INTRODUÇÃO | 9 |
| 1.1 DOENÇA DE GRAVES NA INFÂNCIA..... | 10 |
| 2 OBJETIVOS..... | 11 |
| 2.1 GERAIS..... | 11 |
| 2.2 ESPECÍFICOS..... | 11 |
| 3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA | 12 |
| 3.1 AS DOENÇAS AUTO-IMUNES DA TIREÓIDE | 12 |
| 3.1.1 Epidemiologia..... | 12 |
| 3.1.2 Patogênese..... | 12 |
| 3.1.2.1 Determinantes genéticos de susceptibilidade | 14 |
| 3.1.2.2 Determinantes ambientais de suscetibilidade..... | 15 |
| 3.1.2.3 Patogênese específica na DG..... | 16 |
| 3.2 DOENÇA DE GRAVES..... | 17 |
| 3.2.1 Epidemiologia..... | 17 |
| 3.2.2 Quadro clínico..... | 18 |
| 3.2.2.1 Manifestações clínicas decorrentes do hipertireoidismo na população geral..... | 18 |
| 3.2.2.2 Manifestações clínicas específicas da DG na população geral..... | 20 |
| 3.2.2.2.1 <i>Oftalmopatia</i> | 21 |
| 3.2.2.3 Manifestações clínicas típicas da faixa etária pediátrica..... | 23 |
| 3.2.3 Diagnóstico..... | 24 |
| 3.2.4 Tratamento..... | 25 |
| 3.2.4.1 Tratamento medicamentoso..... | 26 |
| 3.2.4.1.1 <i>Tionamidas ou drogas antitireoidianas</i> <i>(DAT)</i> | 26 |
| 3.2.4.1.2 <i>Betabloqueadores</i> | 30 |
| 3.2.4.2 Radioablação com iodo radioativo (¹³¹ I)..... | 31 |
| 3.2.4.3 Tratamento cirúrgico..... | 34 |
| 3.2.4.4 Tratamento com anticorpos monoclonais (rituximab)..... | 35 |

| | |
|---|-----------|
| 3.2.4.5 Tratamento da oftalmopatia..... | 36 |
| 3.2.4.6 Tratamento da dermatopatia..... | 37 |
| 3.2.5 Prognóstico..... | 37 |
| 3.2.5.1 Níveis de remissão..... | 37 |
| 2.2.5.2 Fatores preditores para recidiva..... | 38 |
| 4 METODOLOGIA..... | 41 |
| 5 RELATO DO CASO..... | 42 |
| 5.2 IDENTIFICAÇÃO..... | 42 |
| 5.3 ANAMNESE | 42 |
| 5.3 EXAME FÍSICO..... | 42 |
| 5.4 EXAMES COMPLEMENTARES..... | 42 |
| 5.4.1 Laboratoriais | 42 |
| 5.4.2 Imagem..... | 43 |
| 5.5 TRATAMENTO..... | 46 |
| 5.6 EXAMES COMPLEMENTARES NO RETORNO..... | 47 |
| 6 DISCUSSÃO..... | 49 |
| 7 CONCLUSÃO..... | 50 |
| 8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... | 51 |

1 INTRODUÇÃO:

O hipertireoidismo é uma patologia de múltiplos sistemas e reflete um estado metabólico aumentado no qual a fisiopatologia resulta dos altos níveis de hormônios tireoidianos circulantes¹.

O hipertireoidismo clínico, também chamado tireotoxicose, resulta de altas concentrações sanguíneas de hormônios tireoidianos, geralmente de origem endógena, com efeitos simpaticomiméticos e calorígenicos. Os sinais e sintomas incluem nervosismo, tremor de extremidades, taquicardia, diarreia, alterações oculares, aumento no metabolismo basal, com aumento do apetite, perda de peso, fraqueza muscular, intolerância ao calor, aumento da circulação sanguínea cutânea e aumento da glândula tireóide².

A causa mais frequente de tireotoxicose é a doença de Graves (DG) que é responsável por 60 a 90% dos casos. Outras causas, por ordem decrescente de frequência incluem: nódulos tireóideos tóxicos, tireoidite, tireotoxicose factícia, tireotoxicose induzida por iodo e hipertireoidismo induzido por hCG e TSH².

A DG afeta principalmente as mulheres (5 a 10:1) entre 40 a 60 anos³. O hipertireoidismo da DG é caracterizado imunologicamente por infiltração linfocitária da glândula tireóide e por ativação do sistema imune com elevação dos linfócitos T circulantes, aparecimento de auto-anticorpos que se ligam ao receptor do TSH (TRAb) e que estimulam o crescimento e a função glandular^{4,5}. As razões do desencadeamento deste processo auto-imune ainda não estão completamente entendidas, mas estão possivelmente envolvidos fatores como susceptibilidade genética^{6,7}, fatores constitucionais (hormônios sexuais e alterações da função imunológica)^{8,9} e fatores ambientais (estresse, ingestão de iodo e a ação dos agentes infecciosos)¹⁰.

Do ponto de vista clínico, o hipertireoidismo da DG caracteriza-se por aumento difuso e hiperatividade da glândula tireóide, associada ou não a oftalmopatia infiltrativa e, mais raramente, ao mixedema pré-tibial¹¹.

A tireotoxicose é responsável por efeitos deletérios em múltiplos sistemas, principalmente o cardiovascular e o ósseo. Os hormônios tireoidianos têm ação cardioestimuladora, provocando aumento da frequência cardíaca, pressão arterial sistólica (1/3 dos casos) e da massa e contração ventricular esquerda^{12,13}. O

excesso de hormônios tireoidianos pode levar ao desenvolvimento de complicações graves como insuficiência cardíaca congestiva, cardiomiopatia e arritmias, principalmente fibrilação atrial (10 a 30%)^{14,15}. Também está associado ao aumento da reabsorção óssea, elevação da excreção de cálcio e fósforo na urina e fezes, com conseqüente diminuição na densidade mineral óssea e risco de fraturas em mulheres idosas^{16,17}.

1.1 DOENÇA DE GRAVES NA INFÂNCIA

A DG é responsável por 10% a 15% das tireopatias na infância¹⁸.

No hipertireoidismo infantil, a DG é a forma quase sempre diagnosticada. Clinicamente é caracterizada por hipertireoidismo, bócio e exoftalmia¹⁹. A DG na infância determina estímulo ao crescimento e à maturação esquelética. É entidade rara no grupo pediátrico e quando presente, apenas 1/5 ocorre nos primeiros cinco anos de vida. É cinco vezes mais freqüente na menina. O início da doença pode ser rápido, às vezes, ou insidioso, mais freqüentemente. Apesar de suas características clínicas serem bem conhecidas, a doença é muitas vezes interpretada erroneamente ou não é diagnosticada durante muito tempo, pondo em risco a vida da criança. Os sintomas clínicos de hipertireoidismo podem estar presentes até um ano antes de o diagnóstico ser firmado e até então são valorizados sintomas isolados como alterações gastrintestinais, cardiovasculares, hematológicas e outras.

Apesar de raro na infância, o hipertireoidismo deve ser considerado como diagnóstico diferencial pelos diversos especialistas devido ao quadro clínico abrangente e as possíveis complicações quando não diagnosticado e tratado precocemente²⁰.

2 OBJETIVOS:

2.1 GERAIS:

a) Relatar um caso de DG na faixa pediátrica, fase em que a doença raramente ocorre.

2.2 ESPECÍFICOS:

a) Esclarecer sobre sinais e sintomas da DG na infância.

b) Expor à população médica a importância de diagnosticar a DG precocemente.

3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 AS DOENÇAS AUTO-IMUNES DA TIREÓIDE

3.1.1 Epidemiologia

A doença auto-imune da tireóide (DAIT) afeta 2 a 5% da população ocidental e é o transtorno auto-imune órgão-específico mais comum²¹, em especial em mulheres adultas e idosos^{22,23}.

Além disso, estima-se que entre 3 a 10% das pessoas apresentem hipotireoidismo sub-clínico^{24,25} e 2 a 6% hipertireoidismo sub-clínico²⁵⁻²⁷, existindo um claro aumento da prevalência destas situações com o avanço da idade. Uma prova disso é que mais de 10% dos indivíduos com mais de 75 anos apresentam evidência bioquímica de hipotireoidismo, na sua maioria devido a doença auto-imune^{28,29}.

As DAITs compreendem uma série de condições inter-relacionadas incluindo hipertireoidismo de Graves, tireoidite de Hashimoto, hipotireoidismo auto-imune atrófico, tireoidite pós parto e orbitopatia associada à tireóide³⁰.

3.1.2 Patogênese

As DAITs são causadas, possivelmente, pela combinação de múltiplos fatores, genéticos e ambientais, mas a identificação e o papel de cada um desses fatores de susceptibilidade ainda não estão bem definidos^{31,32}.

O desenvolvimento das DAITs é determinado pela perda da tolerância imunológica e pela reatividade a autoantígenos tireoidianos, resultando em infiltrado na glândula por linfócitos T e B reativos, produção de auto-anticorpos e expressão clínica do hipertireoidismo na doença da Graves (DG) e do hipotireoidismo na Tireoidite de Hashimoto (TH)³³.

Embora inicialmente consideradas como doenças distintas, em uma visão mais moderna e atual, DG e TH representariam lados opostos ou desfechos diferentes de um mesmo processo fisiopatológico³⁴.

A infiltração linfocítica da tireóide e a presença de anti-TPO e anti-Tg ocorrem tanto na DG como na TH, o que sugere a existência de uma relação estreita em aspectos fundamentais. Em ambas as tireoidites pode ser encontrado o anti-TSHr, apesar de estes exibirem atividades biológicas distintas. A progressão do hipertireoidismo de Graves para tireoidite auto-imune crônica e hipotireoidismo é bem conhecida³⁵; o inverso também ocorre; há, ainda, doentes que manifestam hipotireoidismo durante um ano, hipertireoidismo de Graves no ano seguinte e hipotireoidismo novamente mais tarde³⁶. Numa mesma família, alguns doentes manifestam DG e outros, tireoidite auto-imune crônica³⁷.

A tolerância imunológica central e periférica está alterada nos pacientes susceptíveis³⁸. Os fatores desencadeadores do processo auto-imune não são bem conhecidos, mas admite-se que o sinal inflamatório inicial seria emitido por lesão ou necrose celular desencadeada por múltiplos fatores, como anormalidades genéticas, infecção, estresse ou excesso de iodo, que resultam na liberação de auto-antígenos, atração e infiltração medular por células T e Beta 1^{21,31}.

Devido à falha na manutenção da tolerância imunológica, os auto-antígenos não são reconhecidos, resultando na ativação de células B e T auto-reativas, com resposta inflamatória excessiva e inapropriada³³.

Os principais auto-antígenos tireoidianos específicos na resposta auto-imune tireoidiana são a tiroglobulina, a tiroperoxidase tireoidiana e o receptor do TSH^{31,39-41}.

As quimiocinas poderiam ter um papel importante no tipo de resposta linfocítica predominante, se Th1 ou Th2⁴². A diferenciação em uma ou outra resposta imune parece ser regulada por sinais coestimuladores determinados pela família de moléculas expressas na superfície celular das células apresentadoras de antígenos, denominadas proteínas B7³³. Coestimuladores B7-1 induzem a produção de células Th1, enquanto proteínas coestimuladoras B7-2 induzem a produção de células Th2⁴³⁻⁴⁵. Na TH a maioria do infiltrado linfocítico age como células Th1, favorecendo a imunidade celular e o desenvolvimento de apoptose⁴⁶. Na DG o predomínio de citocinas Th2 favorece a imunidade humoral com produção aumentada de auto-anticorpos pelos linfócitos B³³.

3.1.2.1 Determinantes genéticos de susceptibilidade

A predisposição genética é provavelmente predominante, responsável por aproximadamente 80% da susceptibilidade à DAIT⁴⁷, em que alelos do complexo maior de histocompatibilidade (MHC) e locus não-MHC, como o polimorfismo do gene antígeno – 4 associado ao linfócito T citotóxico (CTLA-4), tem sido identificados como marcadores de susceptibilidade⁴⁸. A importância do envolvimento de fatores genéticos tem sido demonstrada pelo risco aumentado de DAIT em irmãos de indivíduos afetados e pela maior taxa de concordância em gêmeos monozigóticos quando comparados a heterozigóticos⁶.

Estudos demonstraram que 33% dos irmãos de pacientes com DG ou TH desenvolveram DAIT e que 56% deles tinham auto-anticorpos anti-tireoidianos⁴⁹. Além disso, apontaram que em quase todos os casos, pelo menos um dos pais do indivíduo afetado tinha auto-anticorpos tireoidianos sugerindo que a herança para a presença destes seria por traço dominante³³.

Os genes imunomoduladores de susceptibilidade a DAIT, identificados e confirmados são: o MHC, o CTLA-4, a molécula CD 40 associada ao linfócito B e a proteína tirosina fosfatase – 22 (PTPN22)^{48,50-53}. O alelo HLA DR3 mostrou forte associação positiva com DG, enquanto o HLA DR5, negativa⁵⁴. A frequência do HLA DR3 na população geral varia entre 15 e 30 %, enquanto em pacientes com DG, entre 40 e 55 %, conferindo risco relativo para pessoas com HLA DR3 maior que 4⁵⁵.

A molécula CTLA-4 é o principal regulador negativo da ativação dos linfócitos T. Portanto, mutações no gene CTLA-4 poderiam resultar em ativação exagerada dos linfócitos T e desenvolvimento de auto-imunidade⁵⁶⁻⁵⁷. O gene CD 40 tem sido associado com a DG mas não com a TH.

A hiperexpressão da molécula CD40 resulta na ativação acentuada do linfócito B e predomínio da resposta imune tipo Th2^{48,50,53}. A proteína PTPN 22 também é inibidora potente da ativação dos linfócitos T e polimorfismos desse gene causam hiperativação dessas células, sendo considerados determinantes do desenvolvimento de DAIT e de múltiplos fenótipos auto-imunes^{53, 58}.

Entre os genes específicos da glândula tireóide, existem evidências sólidas do envolvimento do polimorfismo no gene TG como fator de risco para a DAIT⁵⁹. A contribuição genética na susceptibilidade para o desenvolvimento da DAIT é

constituída pelo efeito combinado de múltiplos genes de efeito modesto, pois não parece haver nenhum marcador individual para os fenótipos DG e TH.

Acredita-se que a identificação de genes de grande predisposição a DAIT e o entendimento de suas conseqüências funcionais resultariam melhor compreensão dos mecanismos moleculares determinantes da DAIT com possíveis implicações no seu tratamento e prevenção³³.

3.1.2.2 Determinantes ambientais de suscetibilidade

Pelo menos 20% da suscetibilidade seriam determinadas por fatores ambientais^{47,60} como tabagismo, estresse, infecção, selênio, iodo, drogas, entre outros²¹.

O tabagismo é um fator de risco para DG (o risco relativo é de aproximadamente 2,0); sendo sua relação ainda mais consistente para a oftalmopatia de Graves⁶¹.

Acontecimentos de vida geradores de estresse podem ser fatores de risco para a doença⁶². Em comparação com indivíduos saudáveis ou doentes com bócio multinodular tóxico, os doentes com hipertireoidismo de Graves referem mais frequentemente algum tipo de estresse psicológico antes do início da doença. Esse fator parece induzir um estado de imunossupressão, possivelmente mediado pelo efeito do cortisol nas células do sistema imunológico. A resolução do estresse pode associar-se a uma hiperatividade imunológica; esta resposta pode precipitar uma doença auto-imune em indivíduos geneticamente susceptíveis⁶³.

Agentes infecciosos desencadeariam um processo auto-imune ou um mecanismo conhecido por mimetismo molecular, quando a resposta imune a auto-antígeno fosse desencadeada por sua similaridade molecular com o antígeno estranho, por meio de reação cruzada⁶⁴⁻⁶⁶.

O iodo⁶⁷ ou compostos ricos nesse elemento, como a amiodarona⁶⁸, podem precipitar a DG ou a sua recorrência em um indivíduo susceptível. É mais provável que isso aconteça numa população deficiente em iodo, apenas por permitir a eficácia dos anti-TSHr na síntese hormonal. Essas substâncias podem ainda

danificar as células tireóideas diretamente levando à liberação de antígenos tireóideos para o sistema imune⁶⁹.

A terapêutica com lítio está geralmente associada ao desenvolvimento de hipotireoidismo e bócio, mas pode também associar-se a hipertireoidismo, incluindo a DG, possivelmente através dos efeitos imunológicos do fármaco⁷⁰. A indução de trauma na tireóide pela injeção percutânea de etanol ou manipulação cirúrgica também podem precipitar a DG⁷¹.

Em doentes com síndrome de imunodeficiência adquirida, a terapêutica antiretroviral altamente ativa foi associada ao aparecimento de DG e pode estar relacionada com o aumento do número ou alteração da função das células T CD4+⁷².

A DG é incomum na gravidez uma vez que o hipertireoidismo se associa a redução da fertilidade e ao aumento de abortamentos. Adicionalmente, é um período de supressão imunológica (as funções das células B e T estão deprimidas) o que faz com que haja melhoria da doença com a progressão da gravidez. A recuperação da imunossupressão pode contribuir para o desenvolvimento da tireoidite pós-parto⁶³. Até 30% das mulheres com DG têm história de gravidez nos 12 meses que antecederam o início da doença⁷³, indicando que a DG pós-parto é uma apresentação comum e que a gravidez é um fator de risco maior em mulheres susceptíveis.

3.1.2.3 Patogênese específica na DG

Na DG, a auto-imunidade mediada pelos linfócitos B e T é dirigida a quatro antígenos tireóideos: tireoglobulina (Tg), peroxidase tireóidea (TPO), co-transportador de sódio-iodo e receptor de tireotropina (TSH)⁷¹.

O infiltrado tireoidiano de células T reage com peptídeos processados, derivados dos antígenos tireóideos, o que leva à sua ativação. Essas células ativadas aumentam a secreção de anticorpos pelas células B, incluindo o anticorpo anti-receptor do TSH (TRAb), principal anticorpo da DG, o qual ocupa e ativa o TSHr, estimulando a tireóide e determinando o hipertireoidismo^{33,63}.

Os anticorpos anti-receptor da tireotropina (anti-TSHr) ligam-se a este receptor e ativam-no, estimulando a atividade da adenilato ciclase tireóidea, levando à síntese e secreção hormonais, ao crescimento da glândula (bócio difuso) e ao aumento da sobrevivência celular. Níveis elevados podem ainda promover a proliferação celular^{74,75}. Os outros antígenos parecem ter um papel pouco significativo na etiologia do hipertireoidismo da DG⁷¹.

Os anticorpos anti-TSHr, ao contrário dos anticorpos antiperoxidase tireóidea (antiTPO) e anti-tireoglobulina (anti-Tg), são específicos da DG. Praticamente todos os doentes têm níveis séricos detectáveis de anti-TSHr. Um nível indetectável pode ser explicado pela insensibilidade do método, por uma produção intra-tireóidea exclusiva ou ainda por erro diagnóstico⁷⁶.

3.2 DOENÇA DE GRAVES

A doença da tireóide descrita por Robert Graves em 1835⁷⁷, hoje conhecida como DG (DG), é a doença auto-imune considerada como principal causa de hipertireoidismo no adulto ou na criança⁷⁸.

3.2.1 Epidemiologia

É responsável por 60 a 80% dos casos de hipertireoidismo. A prevalência é superior no sexo feminino, com uma relação de 5 a 10 mulheres para cada homem⁷⁶. Em 2003, 0,5% da população feminina era acometido pela doença⁷⁹.

A DG pode surgir em qualquer idade, contudo a idade típica situa-se entre os 20 e 40 anos. A prevalência é semelhante entre caucasianos e asiáticos adultos e é menor na raça negra⁸⁰.

Em crianças, a DG é considerada um evento raro, acometendo cerca de 0,02%, ou uma em 5.000 crianças, contabilizando 1 a 5% de todos os pacientes com DG⁷⁹.

A incidência da doença varia entre os diferentes países e etnias. Na Dinamarca é estimada em 0,79 por 100.000 crianças⁸¹ enquanto na China é de 6,5

por 100.000⁸². A incidência tende a aumentar com a idade, atingindo seu pico em adolescentes⁸³. A DG é, também, mais frequente em crianças com outras desordens auto-imunes e nas com história familiar de tireoidopatias auto-imunes⁸⁴.

3.2.2 Quadro clínico

Em doentes com DG, além da síndrome de hipertireoidismo, podem ser observados ocasionalmente, dermopatia infiltrativa, oftalmopatia⁷¹, entre outras manifestações. As manifestações clínicas dividem-se nas que são comuns a qualquer forma de hipertireoidismo e nas específicas para a DG⁸⁵.

3.2.2.1 Manifestações clínicas decorrentes do hipertireoidismo na população geral

Os sintomas mais comuns são: nervosismo, fadiga, taquicardia, palpitações, intolerância ao calor e perda de peso; estes sintomas estão presentes em mais da metade dos doentes. Com o avançar da idade as perdas de peso e de apetite são mais comuns, enquanto a irritabilidade e a intolerância ao calor são menos frequentes⁸⁶.

O hipertireoidismo está associado a uma fraqueza muscular generalizada a qual é parte do quadro clínico inicial de aproximadamente 80% dos pacientes^{76,87}. Um fator que contribui para a redução da força é a atrofia muscular, que tende a afetar mais comumente os músculos proximais⁸⁸. Essa manifestação pode ser grave em pacientes recém-diagnosticados, comprometendo sua capacidade de realizar atividades cotidianas⁸⁷. A depleção de massa magra presente no hipertireoidismo é de cerca de 7%, medida através de tomografia computadorizada e bioimpedância, podendo ser comparada a de indivíduos mal nutridos⁸⁹.

A tireotoxicose é responsável por efeitos deletérios em múltiplos sistemas, principalmente o cardiovascular e o ósseo. Os hormônios tireoidianos têm ação cardioestimuladora, provocando aumento da frequência cardíaca, da pressão arterial sistólica (presente em 1/3 dos casos)⁹⁰ e da massa e contratilidade do ventrículo

esquerdo^{12,13}. O excesso de hormônios tireoidianos pode levar ao desenvolvimento de complicações graves como insuficiência cardíaca congestiva, cardiomiopatia e arritmias, principalmente fibrilação atrial (FA), que pode ocorrer em 10 a 30% dos casos^{14,15}. A FA é rara em doentes com menos de 50 anos, mas ocorre em até 20% dos indivíduos idosos. Em 60% dos doentes com hipertireoidismo e FA, este ritmo é convertido em ritmo sinusal quando o hipertireoidismo é tratado⁹¹. Pacientes idosos com hipertireoidismo podem apresentar manifestações clínicas pouco evidentes, conhecido como hipertireoidismo apático, com predomínio das manifestações cardiovasculares^{86,92}.

A hiperpigmentação pode ocorrer em casos graves e parece ser resultante do metabolismo acelerado do cortisol com conseqüente aumento da secreção de ACTH⁹³.

A concentração de estradiol está aumentada pela maior conversão extragonadal de testosterona em estradiol, fato ligado à gênese da ginecomastia, diminuição da libido e disfunção erétil. Pode também verificar-se irregularidade menstrual, elevação da globulina transportadora dos hormônios sexuais, diminuição dos níveis de testosterona livre e diminuição dos níveis de paratormônio⁹¹.

Podem ainda ser observadas as seguintes alterações laboratoriais: anemia normocítica normocrômica; leucócitos no limite inferior da normalidade ou leucopenia discreta com linfocitose e monocitose relativas; plaquetas no limite inferior da normalidade ou abaixo deste; e elevação da bilirrubina, transaminases e ferritina⁷¹.

A taxa de reabsorção óssea está aumentada. A hipercalciúria é frequente, mas a hipercalcemia é rara⁷⁶. A intolerância à glicose e, raramente, o Diabetes Mellitus, podem acompanhar o hipertireoidismo. Este estado funcional aumenta as necessidades de insulina em diabéticos insulino-dependentes dificultando o controle metabólico⁷¹. O perfil lipídico também se altera no hipertireoidismo, com tendência para a diminuição do colesterol total e lipoproteínas de elevada densidade (HDL) e para uma razão colesterol total/colesterol HDL baixa⁶³. Estes valores aumentam após o tratamento do hipertireoidismo⁹⁴.

Pacientes com hipertireoidismo apresentaram aumento do risco de mortalidade por doença cerebrovascular, cardiovascular e fraturas do fêmur⁹⁵⁻⁹⁷.

3.2.2.2 Manifestações clínicas específicas da DG na população geral

As manifestações específicas da DG são: bócio difuso, oftalmopatia, dermatopatia infiltrativa (ou mixedema pré tibial) e artropatia tireóidea.

O aumento da glândula tireóidea está presente em cerca de 90% dos doentes com menos de 50 anos podendo alcançar 98,2 % dos doentes na faixa infanto-juvenil⁹⁸ (vide tabela 1), contrastando com a presença dessa manifestação em apenas 75% dos idosos⁷⁶. Palpa-se um bócio difuso de tamanho muito variável cuja detecção pode não ocorrer em pacientes com aumento discreto. Geralmente a glândula está simetricamente aumentada, firme, uniformemente lisa e endurecida. Frêmito palpável pode estar presente como reflexo do aumento da vascularização do órgão⁸⁴.

Embora nódulos tireóideos possam estar presentes, é essencial excluir bócio multinodular tóxico, especialmente em idosos⁷¹. A oftalmopatia e a dermatopatia não estão relacionadas com os níveis elevados de hormônios tireóideos circulantes⁷⁶.

A oftalmopatia aparece antes do hipertireoidismo em 20%, simultaneamente em 40% e após em 40% dos casos⁹⁹ e será abordada em tópico específico, dada sua importância na doença.

A dermatopatia ocorre em 1 a 2% dos doentes com DG, quase sempre na presença de oftalmopatia severa⁷⁶. Em crianças é uma manifestação rara⁸⁴.

O mixedema pré tibial resulta da acumulação de glicosaminoglicanos na derme, especialmente o ácido hialurônico, segregado pelos fibroblastos. O efeito hidrofílico dos glicosaminoglicanos, juntamente com a compressão linfática¹⁰⁰ e a fragmentação das fibras de colágeno dérmicas resultam no aspecto característico destas lesões. A infiltração linfocítica pode ser observada nas lesões mais precoces, mas as alterações patológicas características são o edema mucinoso e a fragmentação das fibras de colágeno¹⁰¹. A incidência de dermatopatia infiltrativa diminuiu, provavelmente, devido ao diagnóstico e tratamento mais precoces da DG⁷¹.

A dermatopatia infiltrativa tem localização preferencial pré-tibial ou em dorso do pé, mas pode ocorrer em outras localizações, especialmente após traumatismo¹⁰². As lesões são geralmente assintomáticas, mas podem ser pruriginosas ou dolorosas. Desenvolvem-se geralmente durante meses e depois

estabilizam ou, em alguns casos, regridem espontaneamente. Em alguns doentes, contudo, progridem nos membros, resultando numa forma de elefantíase que surge associada a grandes concentrações de anti-TSHr. As lesões apresentam bordos bem definidos e surgem no hipertireoidismo de longa duração ou em doentes que tiveram a doença vários anos antes. Estes doentes podem ainda apresentar outros sinais de hipertireoidismo severo, incluindo o baqueteamento digital e a osteoartropatia das falanges das mãos e pés (artropatia tireóidea)¹⁰¹.

Em gestantes, a DG eleva o risco de abortos espontâneos, geração de crianças de baixo peso ao nascimento e morte neonatal¹⁰³.

Em alguns doentes, a DG representa parte de um processo auto-imune mais extenso designado síndrome poliglandular auto-imune, que também está associado a anemia perniciosa, vitiligo, diabetes tipo 1, doença de Addison e lúpus eritematoso sistêmico⁷¹. Outros distúrbios auto-ímunes também ocorrem mais frequentemente em indivíduos com DG, tais como alopecia areata, miastenia gravis e doença celíaca⁷⁶.

3.2.2.2.1 *Oftalmopatia*

Cerca de 90% dos doentes com oftalmopatia apresentam hipertireoidismo; o restante tem hipotireoidismo auto-imune ou são eutireóideos à apresentação⁷⁶. Indivíduos do sexo masculino e idosos apresentam o maior risco de oftalmopatia grave¹⁰⁴.

A oftalmopatia clinicamente evidente ocorre em cerca de 50% dos pacientes com DG. Os sinais mais frequentes são a retração palpebral e o edema periorbitário. Embora um menor grau de retração palpebral (1 a 2 mm) possa dever-se a hiperatividade simpática e, portanto, ocorrer em qualquer causa de hipertireoidismo, é provável que uma retração mais marcada se deva à oftalmopatia de Graves. A exoftalmia (proptose) ocorre em até 1/3 dos doentes e a diplopia ocorre em 5 a 10%. Raramente, a compressão do nervo óptico no ápex da órbita pode provocar déficits visuais⁷⁶.

A relação estreita entre hipertireoidismo e oftalmopatia de Graves sugere que ambas resultam de uma resposta auto-imune a um ou mais antígenos localizados na tireóide e órbita⁹⁹. Pensa-se que a expressão do receptor de TSH

pela subpopulação de pré-adipócitos e fibroblastos da órbita assumam um papel de destaque¹⁰⁵. Também foi sugerido que uma reação cruzada antígeno-anticorpo com o receptor de TSH possa estar envolvida¹⁰⁶. É possível que haja uma relação entre a atividade do TSA b (Imunoglobulina estimulante da tireóide) e a severidade da oftalmopatia¹⁰⁷. O porquê de outros pré-adipócitos no restante organismo não serem abrangidos pela resposta auto-imune não está esclarecido e estudos sugerem que outros antígenos orbitários possam desempenhar algum papel. Um elevado título de anticorpos contra o colágeno XIII associa-se a oftalmopatia de Graves ativa⁷¹.

O acúmulo de linfócitos e macrófagos e a liberação de citocinas levam à ativação de fibroblastos e consequente secreção de glicosaminoglicanos. As células musculares são normais até estádios avançados da doença, quando se podem tornar atroficas ou fibróticas⁷⁶.

A oftalmopatia tem fisiopatogenia semelhante à dermatopatia. Caracteriza-se, assim, por inflamação e edema dos músculos extra-oculares e aumento do tecido adiposo e conjuntivo da órbita¹⁰⁸. O edema deve-se à ação hidrofílica dos glicosaminoglicanos. A reação inflamatória é atribuída à infiltração dos músculos extra-oculares e tecido conjuntivo da órbita por linfócitos e macrófagos. O aumento do volume do tecido retrobulbar é responsável pela maioria das manifestações clínicas da oftalmopatia⁷⁶.

A associação da oftalmopatia a fatores ambientais como o tabagismo está descrita, mas os mecanismos subjacentes não estão estabelecidos. Alguns estudos recentes revelam uma maior produção de glicosaminoglicanos pelos fibroblastos da órbita quando cultivados em condições hipóxicas. As concentrações séricas do antagonista do receptor da IL-1 são menores em fumantes com oftalmopatia de Graves em comparação aos não fumantes, e baixas concentrações estão associadas a pior resposta à radioterapia. Assim, em fumantes os efeitos pró-inflamatórios e fibróticos da IL-1 estão menos inibidos⁹⁹.

A literatura indica que a oftalmopatia infiltrativa é muito rara em crianças e adolescentes e a gravidade é menor que em adultos¹⁰⁹⁻¹¹¹. Entretanto, informações sobre oftalmopatia da DG em crianças são muito menos estabelecidas.

3.2.2.3 Manifestações clínicas típicas da faixa etária pediátrica

As crianças têm sintomas como hipercinesia, crescimento linear aumentado, baixo aproveitamento escolar e pouco ganho de peso, que são incomuns em adultos¹¹². Em crianças, a tireotoxicose é um evento extremamente raro¹¹³. A tabela a seguir (Tabela 1) evidencia os principais sinais e sintomas apresentados por pacientes de até 18 anos comparativamente com outros estudos.

| Sinais e Sintomas | <i>Bhansali, et al.</i> ⁹⁸ | <i>Lanfranchi, et al.</i> ⁷⁸ | <i>Raza, et al.</i> ¹¹⁴ |
|--|---------------------------------------|---|------------------------------------|
| Bócio | 98,2 | 99 | 98 |
| Perda de peso | 82,1 | 54 | 54 |
| Taquicardia | 80 | 83 | 95 |
| Sudorese excessiva | 78,6 | 49 | 41 |
| Tremor | 78,2 | 61 | 51 |
| Intolerância ao calor | 76,8 | 33 | 27 |
| Palpitação | 76,8 | 34 | - |
| Aumento de Appetite | 73,2 | 60 | 47 |
| Envolvimento ocular | 58,9 | 33 | 71 |
| Dispnéia aos esforços | 60,7 | - | - |
| Diarréia | 48,2 | 13 | 27 |
| Distúrbio menstrual | 33,3 | - | - |
| Distúrbio do sono | 30,4 | - | 22 |
| Sopro tireoidiano | 20 | 53 | 84 |
| Crescimento linear aumentado | 7,1 | - | |
| Fraqueza muscular proximal | 5,4 | - | |
| Ansiedade | 5,4 | 80 | - |
| Adaptado de Bhansali, et al. ⁹⁸ | | | |

3.2.3 Diagnóstico

Um valor de TSH reduzido associado a um valor elevado de tiroxina livre (T4L) confirma o diagnóstico de hipertireoidismo. Nos estágios mais precoces da doença poderá haver apenas aumento da triiodotironina (T3), pelo que a dosagem de T3 livre deve ser efetuada em doentes com níveis de TSH reduzidos, mas com níveis de T4 livre dentro dos limites normais.

No doente com hipertireoidismo e bócio difuso, os sinais de oftalmopatia e dermopatia são suficientes para confirmar o diagnóstico⁷⁶.

O TRAb é específico para a DG e para a TH, em contraste com o antiTg e o antiTPO, que podem ser encontrados em outras doenças tireoidianas ou em indivíduos saudáveis¹¹⁵ (vide tabela 2).

| Tabela 2 - Prevalência de anticorpos antitireoidianos(%) | | | |
|--|-------|-------|--------|
| Grupo | TRAb | ATG | ATPO |
| População geral | 0 | 5-20 | 8-27 |
| Doença de Graves | 80-95 | 50-70 | 50-80 |
| Tiroidite autoimune | 10-20 | 80-90 | 90-100 |
| Familiares de doentes com tiroidite autoimune | 0 | 30-50 | 30-50 |
| TRAb- Anticorpo antirreceptor de TSH; ATG - Anticorpo antitireoglobulina; ATPO- Anticorpo antiperoxidase | | | |
| Adaptado de Jorge Z, et al. ³⁰ | | | |

A dosagem de anticorpos anti-TSHr, particularmente dos estimulantes (TSAb), é quase sempre positiva, sendo sua detecção diagnóstica para DG⁷¹. Embora os anticorpos estimulantes da tiróide sejam os responsáveis pelo hipertireoidismo na DG, a sua concentração sérica é muito baixa e, por isso, indetectável em alguns indivíduos⁷⁶.

Ocasionalmente a DG ocorre em um doente com bócio multinodular previamente conhecido, causando confusão diagnóstica¹¹⁶. Quando o diagnóstico clínico não é claro a presença de concentrações elevadas de anticorpos anti-TPO ou uma cintilografia que demonstre bócio com captação de iodo aumentada

difusamente em toda a glândula, favorecem o diagnóstico de DG⁷⁶. Ocasionalmente, a cintilografia pode estar indicada para distinguir o hipertireoidismo de Graves e a tireotoxicose causada por tireoidite auto-imune destrutiva não dolorosa, especialmente no pós-parto¹¹⁷.

3.2.4 Tratamento

Nenhum dos tratamentos disponíveis para DG é considerado ideal, visto que não atuam diretamente na etiologia ou patogênese da doença. A abordagem terapêutica do hipertireoidismo da DG consiste no controle sintomático com beta-bloqueadores e na redução da síntese de hormônios tireóideos através da administração de tionamidas, iodo radioativo ou cirurgia¹¹⁸.

No único estudo prospectivo randomizado que comparou estes tratamentos, todos foram igualmente eficazes na normalização dos hormônios tireóideos em seis semanas. O risco de recidiva foi de 37, 21 e 6% no grupo das tionamidas, radioiodo e cirurgia, respectivamente¹¹⁹. Vários fatores podem influenciar na seleção do tratamento do hipertireoidismo da DG como idade do paciente, tamanho da tireóide, gravidade do hipertireoidismo, preferência do paciente e do médico, recursos disponíveis e prática médica local¹²⁰.

O tratamento de primeira escolha tem variado nos diferentes países¹²¹ (vide tabela 3).

| Tratamento | EUA | Europa | Japão | América Latina |
|-----------------|-----|--------|-------|----------------|
| Iodo Radioativo | 69 | 22 | 11 | 26 |
| Drogas | 30 | 77 | 88 | 73 |
| Cirurgia | 1 | 1 | 1 | 1 |

Adaptado de Andrade VA, et al.¹²¹

Independentemente do tratamento escolhido, a monitorização inicial deve consistir na vigilância clínica periódica e na dosagem de T4L e, por vezes, de T3. O

TSH pode permanecer suprimido durante várias semanas após a normalização das frações livres de T3 e T4⁷¹.

Como em muitas doenças raras, não há estratégia baseada em evidência para o manejo da DG em crianças, diferentemente do que ocorre em adultos, nos quais a doença é muito mais freqüente¹²²⁻¹²⁴.

3.2.4.1 Tratamento medicamentoso

3.2.4.1.1 *Tionamidas ou drogas antitireoidianas (DAT)*

O tratamento com tionamidas permite geralmente alcançar o eutireoidismo em 3 a 8 semanas. A continuação do tratamento pode-se prolongar por um longo período, geralmente 1 a 2 anos, com a esperança de se conseguir uma remissão completa.

A remissão completa pode ser definida pela ausência de sinais ou sintomas de hipertireoidismo e função tireóidea normal por um período mínimo de seis meses após interrupção das DAT⁷¹.

Aproximadamente 30 a 40% dos doentes permanecem eutireóideos nos 10 anos após a suspensão do fármaco. Desconhece-se se a remissão é inteiramente espontânea, se é devida à resolução do hipertireoidismo ou à suposta função imunomoduladora. Quando há recorrência da doença, é pouco provável que se consiga a remissão permanente com outro ciclo de tratamento.

A positividade dos anticorpos no final de um curso de tratamento é preditiva de futura recorrência. Recente metanálise de 18 estudos publicados, encontrou associação entre níveis séricos elevados de TRAb após tratamento e maior índice de recidiva da doença¹²⁵. Quando estes normalizam há ainda probabilidade de 30 a 50% de recidiva. Além disso, doentes com concentrações de TSH persistentemente baixas após seis meses de tratamento têm pouca probabilidade de entrarem em remissão após a suspensão do tratamento¹²³. Existe uma menor probabilidade de remissão permanente também em indivíduos jovens, com bócios volumosos, com oftalmopatia ou níveis elevados de anti-TSHr quando do diagnóstico. Ao contrário, situações de hipertireoidismo transitório, bócios pequenos ou bócios que respondem

diminuindo de volume, associam-se a melhores perspectivas de remissão⁷⁶. O uso de doses mais elevadas das DAT, embora esteja relacionado ao controle mais rápido da tireotoxicose, parece não elevar a chance de remissão e ainda aumenta a incidência de efeitos colaterais^{126,127}.

A grande desvantagem do uso das DAT se relaciona com a possibilidade de efeitos colaterais em até 7% dos pacientes, alguns potencialmente fatais, como a hepatite tóxica ou agranulocitose^{128,129} (vide quadro 1). Além disso, a aderência dos pacientes ao uso das DAT é baixa e a taxa de abandono que pode alcançar de 40 a 68% reduz a efetividade do tratamento¹³⁰. A aderência ao tratamento com drogas por longos períodos relaciona-se com as características do paciente (jovens, sexo feminino), sintomas da doença (oftalmopatia, ansiedade), intolerância medicamentosa devido ao grande número de comprimidos, nível socioeconômico e cultural¹³¹. Em crianças esses fatores são especialmente importantes e devem ser levados em consideração na escolha da terapêutica.

O propiltiouracil (PTU), o carbimazol e o seu metabólito ativo metimazol inibem a peroxidase tireóidea, reduzindo, desse modo, a síntese de hormônios tireoidianos. Embora seja uma questão ainda controversa, postula-se que as DAT também apresentem uma ação na auto-imunidade, mediada através de efeito imunossupressor direto ou através de efeito primário na célula tireoidiana, com efeitos secundários no sistema imune^{132,133}. O PTU apresenta um mecanismo de ação adicional que consiste na redução da conversão de T4 para T3, através da inibição da desidrogenase tipo 1, presente nos tecidos periféricos e na tireóide¹³⁴, levando a uma redução inicial mais rápida da concentração sérica deste hormônio e, possivelmente, a uma resolução acelerada dos sintomas de hipertireoidismo.

A dose inicial depende da gravidade do hipertireoidismo. Perante um valor de triiodotironina elevado apesar de tiroxina normal ou baixa, deverá ser aumentada a dose terapêutica. É necessário um ajuste terapêutico para a obtenção de uma dose de manutenção mais baixa⁷⁶.

A escolha do fármaco é largamente influenciada pela experiência local⁷⁶. O uso do metimazol (MMI) apresenta a vantagem da dose única diária¹³⁵, (o PTU é geralmente administrado em 2 a 3 vezes por dia) seus efeitos colaterais são dose-dependentes (raros com dose < 20mg/dia) e a hepatotoxicidade é menos grave do que com o PTU¹³⁶.

O PTU é preferido na gravidez e lactação porque atravessa menos a barreira placentária e é encontrado em menor quantidade no leite materno que o MMI¹³⁷. Embora o potencial em causar hipotireoidismo fetal seja similar ao MMI¹³⁸, e por isso, deve ser utilizado na menor dose possível, suficiente para controlar o hipertireoidismo e manter as concentrações dos hormônios tireoidianos livres no limite superior do normal ou discretamente elevados¹⁰³, o risco de aplasia cutis foi relacionado apenas ao uso do MMI¹³⁹. No último trimestre da gestação pode ocorrer remissão espontânea do hipertireoidismo, permitindo a suspensão das DAT¹⁴⁰. O PTU também é a droga de escolha no tratamento do hipertireoidismo grave ou tempestade tireoidiana, visto que em altas doses inibe a conversão de T4 para T3¹³⁴.

A agranulocitose é o efeito colateral mais temido. Ocorre tanto com PTU quanto com MMI numa frequência de 0,2 a 0,5% para ambas as drogas⁸⁴. A maioria ocorre nos primeiros 90 dias de tratamento. Os indivíduos idosos são mais susceptíveis. Febre e odinofagia são manifestações frequentes que deverão levar à realização de uma contagem de leucócitos, incluindo contagem diferencial e suspensão terapêutica se o número de neutrófilos for inferior a 1000/mm³¹²³.

As tionamidas podem ainda ser usadas como preparação para a terapia ablativa com radioiodo ou cirurgia. O PTU tem um efeito radioprotetor prolongado (pode ir até 55 dias), pelo que o MMI é preferido quando se pretende o eutireoidismo previamente à terapia ablativa com iodo⁷¹.

O PTU associa-se ao desenvolvimento de hepatite alérgica, com elevação das transaminases e necrose hepática maciça na biópsia. Não deverá ser confundida com a possível elevação transitória das transaminases (1,1 a 6 vezes) que se resolve com a descontinuação do tratamento. Mesmo assim, a frequência de hepatite induzida por PTU pode ser tão alta quanto 25%⁸⁴, mas casos graves ocorrem em 0,1 a 0,2%. O MMI associa-se, raramente a um processo colestatício.

A vasculite é mais comumente encontrada em associação ao PTU, incluindo a vasculite ANCA positivo. Outros efeitos colaterais incluem: reações cutâneas alérgicas, artralgias, náuseas, sialadenite, trombocitopenia, anemia aplásica, hipoprotrombinemia, hipoglicemia e pancreatite¹²³ (vide quadro 1).

| Quadro 1 - Efeitos colaterais das drogas antitireoidianas | |
|---|---|
| <i>Leves</i> | <i>Graves</i> |
| Comuns (1-5%) | Raros (0,25-0,5%) |
| Eritema cutâneo | Agranulocitose |
| Urticária | Muito Raros |
| Artralgia | Anemia aplásica |
| Febre | Hepatite(PTU) |
| Leucopenia transitória | Hepatite colestática (MMI) |
| Raros | Vasculite, Síndrome Lupus-símile |
| Artrite | Hipoglicemia (anticorpos anti-insulina) |
| | Trombocitopenia |
| Adaptado de Andrade VA, et al. ¹²¹ | |

Em crianças, a maior parte dos pacientes é tratada com as DAT. As reações adversas são mais comuns nessa faixa etária, estando presente em 20 a 30% dos casos, e incluem agranulocitose, hepatite, eritema multiforme e síndrome nefrótica¹⁸. Tais efeitos devem ser levados em consideração na escolha do fármaco e na descontinuação do tratamento, caso ocorram. Devido ao risco de desenvolver hepatite, o PTU não é recomendado como primeira linha de tratamento¹⁴¹.

Nos pacientes pediátricos, então, podemos utilizar o seguinte esquema: a dose inicial de PTU é de 5 a 10 mg/kg/dia, sendo a dose máxima de 300mg/dia divididas em 3 tomadas, enquanto a dose de carbimazol ou MMI é de 0,5 a 1 mg/kg/dia, sendo a dose máxima de 30 mg/dia⁸⁴. Após duas a quatro semanas, quando a secreção de hormônio tireoideano está efetivamente bloqueada e seus níveis séricos estão normalizados, a dose inicial deve ser reduzida em 30 a 50%^{83,18}. Não há razão para o uso de L-tiroxina em combinação com as tionamidas para aumentar a chance de remissão¹²³. Um tratamento mais prolongado com tionamidas em crianças do que em adultos pode ser necessário para alcançar a remissão. A adesão ao tratamento é, assim, uma questão de suma importância no manejo desses pacientes e deve ser incentivada através de estratégias educacionais¹⁴².

O manejo adequado da DG em crianças ainda permanece como uma das principais controvérsias da endocrinologia pediátrica e a duração ótima da terapia com DAT para a indução da remissão ainda está por ser estabelecida^{143,144}.

Com o uso da terapia medicamentosa, 87% a 100% das crianças tratadas conseguem atingir eutireoidismo inicial, porém, a chance de remissão da doença relacionada com uso dessas medicações é baixa (30% a 40%), sendo menor em pré-púberes que na puberdade^{18,84}. Fatores prognósticos de falência ao tratamento incluem bólios volumosos, recidiva prévia, níveis de T4 > 20mcg/dl e presença de oftalmopatia¹⁸. Para os pacientes que não atingirem a remissão, a tireoidectomia quase total e a ablação com iodo radioativo são as opções terapêuticas definitivas, mas ambas implicam em alto risco permanente de hipotireoidismo.

3.2.4.1.2 Betabloqueadores

O hipertireoidismo está associado ao aumento do número de receptores beta-adrenérgicos em vários tecidos. A hiperatividade adrenérgica é responsável por muitos dos sintomas associados a esta patologia¹⁴⁵.

Os betabloqueadores são usados para melhorar a sintomatologia associada ao aumento do tônus simpático, como a taquicardia, palpitações, tremor, ansiedade e intolerância ao calor. O seu uso é recomendado quando os sintomas hiperadrenérgicos são moderados a severos enquanto não se restabelece o eutireoidismo¹⁴⁶.

O propranolol bloqueia a atividade adrenérgica excessiva do hipertireoidismo, levando a rápida melhoria sintomática e também diminui modestamente a concentração de T3 através do bloqueio da conversão de T4 em T3, mecanismo provavelmente independente do seu efeito nos receptores beta¹⁴⁷.

Doentes com contra-indicações relativas para o uso de beta-bloqueadores podem tolerar melhor os fármacos beta1-seletivos, tais como o atenolol e o metoprolol¹⁴⁵.

Em crianças, o tratamento adicional com beta-bloqueadores (contra-indicado nos casos de asma ou insuficiência cardíaca descompensada) durante as primeiras duas semanas do esquema com tionamidas, pode ajudar a reduzir os sintomas do

paciente. Este tratamento pode ser dado oralmente em duas tomadas, numa dose de 2mg/kg/dia e cessado assim que o paciente se tornar eutireoideo⁸⁴.

3.2.4.2 Radioablação com iodo radioativo (¹³¹I)

Tem-se observado o aumento do uso de ¹³¹I como tratamento definitivo do hipertireoidismo¹⁴⁸. É uma terapia de fácil administração, baixo custo e poucos efeitos colaterais. Entretanto, ainda existe muita relutância em recomendar esse tratamento principalmente porque se encontra associado ao hipotireoidismo e ao temor vinculado ao uso de radiação. Outra razão é o efeito deletério do iodo radioativo na evolução da oftalmopatia da DG em alguns pacientes, principalmente em fumantes¹⁴⁹.

A terapêutica com ¹³¹I induz dano tecidual extenso, resultando em ablação da tireóide em 6 a 18 semanas. Pode ser administrado como terapêutica primária em doentes com hipertireoidismo leve bem tolerado. Aqueles que não toleram o hipertireoidismo, os idosos ou aqueles com doença cardíaca subjacente são frequentemente pré-tratados com uma tionamida para uma melhoria mais rápida do hipertireoidismo. Uma vez em eutireoidismo, a terapêutica com radioiodo como tratamento definitivo associa-se a menor custo e complicações, se comparado à cirurgia. A principal razão para o tratamento prévio com DAT seria a redução da quantidade de hormônios armazenados na tireóide e a liberação dos mesmos na circulação com o uso do ¹³¹I, evitando o quadro de exacerbação do hipertireoidismo consequente à tireoidite provocada pela radiação ou mesmo a denominada "tempestade tireoidiana"⁷⁶.

A principal indicação de ¹³¹I como tratamento inicial do hipertireoidismo parece restringir-se aos pacientes com grande risco de recidiva após um primeiro tratamento com DAT, bócios volumosos, adultos jovens e pacientes que apresentam elevada e persistente concentração de anticorpo anti-receptor de TSH¹⁴⁹.

O objetivo deste tratamento consiste na destruição da glândula, com desenvolvimento precoce de hipotireoidismo e eliminação do risco de hipertireoidismo recorrente.

Aproximadamente 20% requerem um segundo tratamento com radioiodo. Estes doentes apresentam geralmente bócijs maiores e hipertireoidismo mais grave⁷¹. Vários fatores prognósticos têm sido associados com falência ao tratamento com ¹³¹I, como bócio volumoso pré-tratamento, não redução do bócio após a administração do radioisótopo, níveis basais de anticorpos elevados e associação simultânea com DAT¹²¹.

Em recente estudo clínico, randomizado, avaliando dois grupos de pacientes com hipertireoidismo de Graves, tratados apenas com ¹³¹I ou previamente tratados com MMI, não houve diferenças entre os grupos com relação às taxas de persistência de hipertireoidismo (15.6% vs. 13.8%), eutireoidismo (28.1% vs. 31.0%) ou hipotireoidismo (56.3% vs. 55.2%) após 1 ano de seguimento, indicando que o uso prévio de MMI não interfere na eficácia do tratamento com ¹³¹I¹⁵⁰. Esses resultados, no entanto, talvez não possam ser aplicados quando o PTU for a droga escolhida, pois a redução da eficácia do radioisótopo ocorre apenas nos pacientes tratados com esta droga, talvez devido à sua permanência mais prolongada na tireóide quando comparada com o MMI. Há interferência do PTU mesmo com longo intervalo (maior do que 55 dias) entre suspensão da droga e administração do ¹³¹I¹⁵¹.

O tratamento com iodo radioativo parece não afetar a fertilidade e doses de irradiação gonadal relacionadas com o tratamento (máximo de 3 rads) são similares ou menores que as doses utilizadas durante a realização de tomografia computadorizada de abdome, pielografia endovenosa ou enema baritado^{152,153}. Quanto à preocupação com a possibilidade do tratamento induzir carcinogênese, não existem evidências de haver aumento de risco de leucemia¹⁵⁴, câncer da tireóide ou outras malignidades¹⁵⁵.

As contra-indicações ao tratamento com ¹³¹I incluem grávidas ou lactantes, níveis baixos da captação de ¹³¹I e/ou presença de nódulo tireoidiano maligno ou suspeito de malignidade¹²¹. A concepção deve ser adiada pelo menos quatro meses a partir do final do tratamento.

Estudos sugerem que o ¹³¹I poderá induzir ou agravar a oftalmopatia. Este agravamento é frequentemente transitório e pode ser prevenido pelo uso concomitante de corticosteróides (40 mg prednisona diária e desmame em 3 meses)⁷¹. Embora o uso dos corticosteróides diminua o risco de agravamento da

oftalmopatia, este efeito não é observado em todos os casos¹⁴⁹. Alguns estudos descreveram agravamento da doença ocular possivelmente secundário à liberação dos antígenos tireoidianos na circulação, favorecendo reação cruzada entre esses antígenos e fibroblastos da órbita, com infiltração da mesma pelas células T ativadas¹⁵⁶. Esse mecanismo atinge um pico em 3 a 5 meses após o tratamento e diminui depois, gradualmente¹⁵⁷. Alguns fatores poderão predizer o seu desenvolvimento: oftalmopatia ativa pré-existente, tabagismo, T3 elevada antes do tratamento e concentrações séricas de anti-TSHr e de TSH elevadas após o tratamento⁹⁹.

O tratamento com ¹³¹I apresenta como principal efeito colateral uma alta incidência de hipotireoidismo permanente, cuja frequência no primeiro ano de tratamento varia de acordo com a dose de ¹³¹I administrada¹⁵⁸, enquanto que a incidência posterior (3% ao ano) depende de fatores imunológicos¹⁵¹, da associação ou não com DAT¹⁵⁹, tamanho do bócio¹⁶⁰, radiosensibilidade individual, homogeneidade da distribuição de iodo na glândula tireóide e duração do seguimento dos pacientes tratados¹⁶¹. Hipotireoidismo transitório pode ocorrer no período de 2 a 5 meses após o uso do radioisótopo (9 a 58% dos casos)¹⁶².

Em crianças, a destruição da glândula por tratamento radioablativo ou remoção cirúrgica é usada como alternativa às DAT quando estas não induziram a remissão. Outras indicações para esses tratamentos incluem falta de adesão por parte do paciente ou dos responsáveis e toxicidade pelas DAT⁸⁴.

O tratamento com ¹³¹I em crianças com DG é controverso. Embora esteja associado à alta taxa de cura da doença, a segurança a longo prazo ainda não foi estabelecida. Estudos avaliando o uso de altas doses de ¹³¹I para tratamento do hipertireoidismo em aproximadamente 1000 crianças e adolescentes, durante seguimento de 5 a 15 anos, não demonstraram aumento de incidência de leucemia, câncer da tireóide, ou outras malignidades¹⁴³. Entretanto, deve ser lembrado que os tumores associados à irradiação aparecem 10 a 20 anos após a exposição, por esse motivo, a radioablação deve ser ainda evitada em crianças muito novas e deve ser feito seguimento prolongado das crianças expostas ao radioisótopo, mesmo nas mais velhas. Preocupações relacionadas a potencial malignidade tireoidiana, hiperparatireoidismo e dados de mortalidade têm evidenciado a necessidade de estudo randomizado controlado com follow up a longo prazo para definir essas

questões definitivamente⁸⁴. Não há evidência, de disfunção reprodutiva ou maior frequência de anormalidades nas descendências dos pacientes tratados¹⁶³.

Atualmente recomenda-se o uso de doses elevadas de ¹³¹I, porque doses baixas aumentam o risco de neoplasias de tireóide, enquanto doses maiores minimizam o tecido tireoidiano residual, reduzem o risco de desenvolvimento de tumor e aumentam a eficácia do tratamento¹⁴³.

3.2.4.3 Tratamento cirúrgico

O tratamento cirúrgico atualmente tem indicações limitadas nos pacientes com DG, sendo considerado quase que um tratamento de exceção. Embora associado à maior probabilidade de eutireoidismo a longo prazo¹⁶⁴, apresenta como principal desvantagem o risco de complicações cirúrgicas, diretamente relacionadas com a experiência do cirurgião.

Várias complicações têm sido descritas, incluindo lesão dos nervos laríngeos ou das glândulas paratireóides, hipotireoidismo, persistência ou recorrência do hipertireoidismo, além dos riscos inerentes aos procedimentos cirúrgicos como infecções, sangramento, lesões de vasos cervicais e da traquéia e até mesmo risco de morte¹²¹.

A tireoidectomia está primariamente indicada em doentes com bócio de grandes dimensões ou compressivos, em grávidas com intolerância a DAT ou em doentes com alergia ou baixa aderência a DAT e que recusam o tratamento com iodo. Está também indicada em caso de nódulo suspeito de malignidade. Contudo, a maioria dos nódulos tireóideos associados a DG são benignos, caso em que a cirurgia não seria recomendada⁷¹.

A cirurgia deve ser precedida por DAT para o restabelecimento do eutireoidismo. A vascularização da glândula é reduzida adicionando-se iodo ao tratamento com as tionamidas (5 a 10 gotas de Lugol) por uma semana antes da cirurgia¹⁶⁵.

A extensão da remoção cirúrgica é um assunto controverso. Pequenos remanescentes (<4g) associar-se-ão a hipotireoidismo pós-operatório em 27 a 99%, enquanto que remanescentes de 7 a 8 g podem permitir o eutireoidismo, mas muitas

vezes ocorre hipertireoidismo subclínico e, numa menor percentagem (9 a 12%) há recorrência do hipertireoidismo. Estes casos deverão ser tratados com iodo radioativo porque a repetição da cirurgia aumenta a probabilidade de complicações⁸⁴.

A tireoidectomia total ou quase total é preferida em relação à parcial ou subtotal, por reduzir o risco de recorrência do hipertireoidismo¹⁴⁴.

Em crianças o tratamento cirúrgico está associado à alta taxa de cura, cerca de 90%, mas é considerado um procedimento complexo nessa faixa etária, podendo levar frequentemente a complicações¹⁶⁶. Por isso, a indicação cirúrgica deve ser reservada para crianças com bólios volumosos e quadro de tireotoxicose grave¹²¹. A incidência das complicações é muito reduzida quando as operações são feitas por cirurgiões pediátricos com grande experiência¹⁶⁶.

3.2.4.4 Tratamento com anticorpos monoclonais (rituximab)

As células B são eficientes células apresentadoras de antígenos com um importante papel nas doenças auto-imunes, nomeadamente na DAIT, constituindo a sua presença um pré-requisito para o início da doença¹⁶⁷.

O infiltrado linfocítico tireoidiano na DG consiste principalmente em células T. Contudo, 9 a 15% das células CD45+, são células B CD20+¹⁶⁸ e 54% das tireoidites de Graves¹⁶⁹ possuem centros germinativos. Os centros germinativos estão envolvidos na formação de células B memória específicas, plasmócitos e anticorpos anti-tireóideos¹⁶⁸. Atingindo-se as células B intra-tireóideas pode-se interferir com a função dos centros germinativos e, conseqüentemente, com a produção de anticorpos altamente específicos¹⁶⁹, pode ainda diminuir-se a estimulação de células T CD4+ auto-reativas e a subsequente produção de citocinas pró-inflamatórias¹⁷⁰.

O Rituximab, um anticorpo monoclonal dirigido contra o antígeno de superfície CD20, específico das células B, leva à depleção destas células¹⁷¹. Teoricamente, a depleção temporária de células B pode ser benéfica, ou até curativa para doenças auto-imunes por quebrar um círculo vicioso de perpetuação de células B auto-reativas¹⁷². Além do efeito potencial do Rituximab na função das células B

como células apresentadoras de antígenos e na produção de auto-anticorpos, pensa-se que a sua depleção pode ter um efeito benéfico direto ao reduzir ou abolir a produção de anticorpos TRAb¹⁷³ ou através da influência nas células T, na função fibroblástica na oftalmopatia de Graves¹⁷⁴.

Presume-se que possa vir a tornar-se num tratamento de grande relevância clínica em casos selecionados de DG, particularmente nos que ocorrem com oftalmopatia¹⁷⁵, porém grandes estudos clínicos com esse tratamento são ainda necessários⁸⁴.

3.2.4.5 Tratamento da oftalmopatia

A oftalmopatia leve a moderada, com frequência melhora espontaneamente. Medidas simples como abstinência tabágica, uso de óculos escuros, aplicação de lágrima artificial durante o dia, elevação da cabeceira no leito e uso de lubrificante à noite aliviam os sintomas e poderão facilitar a sua resolução. A oftalmopatia grave, em particular quando há alterações da visão, melhora em 2/3 dos doentes tratados com doses elevadas de corticóides, radioterapia ou ambas¹⁷⁶.

Os glicocorticóides, dotados de efeitos antiinflamatórios e imunossupressores potentes, constituem o tratamento de primeira linha na oftalmopatia grave tanto em crianças quanto em adultos, por via oral ou intravenosa¹¹¹. Geralmente é observada melhoria em 4 semanas. Devido aos efeitos colaterais causados por um tratamento prolongado com doses elevadas, devem ser consideradas outras opções terapêuticas se não houver melhoria ao fim de 4 a 6 semanas⁷¹. Em um estudo a terapia de pulso resultou em resposta clínica favorável em 88% dos pacientes, em comparação com uma resposta de 63% nos que usavam corticoterapia oral, e houve menos efeitos colaterais no grupo da terapia de pulso¹⁷⁷.

O valor da radioterapia da órbita no tratamento da oftalmopatia é controverso. Ela atua destruindo as células T retro-orbitárias. É principalmente usada em doentes que não toleram os glicocorticóides, que têm contra-indicação para o seu uso ou quando não se consegue reduzir a dose por agravamento da oftalmopatia. Possíveis efeitos colaterais incluem o desenvolvimento de cataratas, retinopatia leve e cegueira transitória por lesão do nervo óptico¹⁷⁸.

Há três indicações principais para a descompressão cirúrgica da órbita: insucesso terapêutico com glicocorticóides e radioterapia; perda de visão ameaçada por ulceração ou infecção da córnea ou por alterações na retina ou nervo óptico; correção cosmética da proptose grave¹⁷⁹.

Em crianças, as manifestações oculares devem ser seguidas de perto, especialmente em orientais, dadas as complicações graves em alguns casos, como ceratite corneana. Entretanto, uma vez que o envolvimento ocular na DG em crianças é muito menos frequente e menos grave que em adultos, a maioria dos pacientes necessitará apenas de lubrificação ocular com lágrima artificial. Mesmo assim deve-se ficar alerta para manifestações mais exuberantes que indiquem outras modalidades de tratamento¹⁸⁰.

3.2.4.6 Tratamento da dermatopatia

O único tratamento eficaz consiste na aplicação tópica de glicocorticóides. Em caso de resistência, a administração sistêmica pode ser eficaz. A dermatopatia crônica pode ser resistente a qualquer tratamento¹⁰¹.

3.2.5 Prognóstico

3.2.5.1 Níveis de remissão

Como já foi relatado, cerca de 30% das crianças tratadas com as tionamidas alcançam remissão que dura pelo menos 2 anos, enquanto em adultos remissão em longo prazo é alcançada em cerca de 40 a 60% dos pacientes^{84,144,181}. Consequentemente, a frequência total de recidiva (presença de níveis suprimidos de TSH [TSH < 0,5 mUI/L] combinado com T4L sérico superior a 21 pmol/L ou T3L sérico maior que 11 pmol/L) é maior em crianças que em adultos.

Cerca de 75% dos pacientes sofreram recidiva em 6 meses após o fim do tratamento oral e somente 10% após 18 meses do tratamento⁸⁴.

3.2.5.2 Fatores preditores para recidiva

Métodos para identificar pacientes com poucas chances de remissão da doença após a descontinuação do tratamento medicamentoso seriam um grande avanço no manejo dos pacientes pediátricos com DG, ao passo que facilitariam a identificação de pacientes que necessitem de terapia em longo prazo ou definição precoce de tratamento definitivo. Estudos anteriores tentaram avaliar tais fatores, mas tinham muitas limitações, sendo que apenas 2 foram prospectivos¹⁸¹ e ainda assim tiveram pouco impacto na prática clínica⁸⁴.

Um desses estudos prospectivos¹⁸¹ mostrou que o risco de recidiva é maior em pacientes de origem não-caucasiana, jovens e com doença grave no momento do diagnóstico, como demonstrado através de TRAb sérico e níveis de T4L muito elevados. Ainda de acordo com o mesmo estudo, o risco de recidiva foi reduzido com o aumento da duração do primeiro curso de DAT, com 43% de redução a cada 12 meses adicionais no tratamento. Esses resultados evidenciam impacto positivo do tratamento medicamentoso primário de longo prazo resultando na minimização da autoimunidade tireoidiana e recorrência da doença.

Até mesmo um escore prognóstico foi desenvolvido, permitindo a identificação de grupos de risco diferentes no diagnóstico de DG infantil, definidos nas características clínicas e biológicas. Este escore requer validação para aplicação clínica, mas pode representar grande benefício para aconselhamento dos pacientes e como guia terapêutico.

Outros fatores como herança genética, sexo, dose de iodo ingerida, tabagismo e gestação são implicados na modulação da responsividade individual ao tratamento em adultos¹⁸².

A Tabela a seguir (Tabela 4) mostra o curso geral dos pacientes em um estudo feito com 84 pacientes de até 18 anos⁹⁸.

| Parâmetros | Média de ocorrência ± DP |
|---|---------------------------------|
| Idade de apresentação (anos) | 14,9±3,4 |
| Atraso para diagnóstico (meses) | 7,04±7,54 |
| Duração do seguimento (anos) | 4,9±3,0 |
| Provas de função tireoidiana na apresentação | |
| <i>T₃(ng/mL)</i> | 1,8±3,4 |
| <i>T₄(ng/mL)</i> | 218,5± 98,6 |
| <i>TSH (mcUI/mL)</i> | 0,44± 0,36 |
| Captação de Iodo (%) | 55,6± 19,7 |
| Dose inicial de Carbimazol (mg/dia) | 26,3± 5,6 |
| Dose de manutenção do carbimazol (mg/dia) | 10± 1,7 |
| Duração do tratamento (meses) | 34,4± 22,6 |
| Duração do alcance do eutireoidismo (meses) | 5,2± 4,7 |
| Adaptado de Bhansali, et al. ⁹⁸ | |

A Tabela 5 mostra a ocorrência da remissão agrupada nas diferentes classes de pacientes, de acordo com algumas características⁹⁸.

Tabela 5 - Remissão e características dos pacientes

| Parâmetros ± | Remissão | | Não-remissão | | Valor de P |
|---------------------------------|---------------|--------|---------------|--------|------------|
| | No. | (%) | No. | (%) | |
| Grupo etário ≤ 5 anos | - | | 1 | (100) | 0,176 |
| 5 - 10 | 6 | (100) | - | | 0,325 |
| 10 - 15 | 17 | (73,9) | 6 | (26,1) | 0,729 |
| >15 | 17 | (65,4) | 9 | (34,6) | 0,351 |
| Sexo | | | | | |
| Masculino | 15 | (83,3) | 3 | (16,7) | 0,175 |
| Feminino | 25 | (65,8) | 13 | (34,2) | 0,175 |
| Frequência cardíaca | | | | | |
| <110 por minuto | 18 | (90,0) | 2 | (10,0) | 0,057 |
| >110 por minuto | 22 | (62,9) | 13 | (37,2) | 0,057 |
| Níveis hormonais séricos | 16,66 ± 2,83 | (73,3) | 16,70 ± 3,15 | (26,7) | 0,962 |
| T3 (Média ± DP) ng/mL | 4,7 ± 3,67 | | 5,03 ± 2,09 | | 0,790 |
| T4 (Média ± DP) ng/mL | 210,1 ± 103,0 | | 237,1 ± 88,8 | | 0,384 |
| RAIU, 24h (Média ± DP) | 56,26 ± 20,19 | | 54,08 ± 19,09 | | 0,737 |

Adaptado de Bhansali, et al.⁹⁸

4 METODOLOGIA

Este estudo consiste em um relato de caso de uma paciente com diagnóstico clínico e laboratorial de DG infantil.

A pesquisa foi realizada através de consultas ao arquivo de dados do serviço de Endocrinologia do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória, em Vitória, Espírito Santo, onde a paciente é acompanhada.

5 RELATO DO CASO

5.1 IDENTIFICAÇÃO: NFP, sexo feminino, negra, cinco anos e seis meses, residente em Vitória, Espírito Santo.

5.2 ANAMNESE (02/01/2007): Paciente encaminhada ao ambulatório de endocrinologia do Hospital da Santa Casa de Misericórdia de Vitória para avaliação de bócio de início há dois meses, associado a exoftalmia, emagrecimento (perda de 2kg nesse período), dor precordial, cefaléia, palpitações, nervosismo, sono irregular e labilidade emocional. Sem alteração do apetite, sem alterações intestinais.

5.3 EXAME FÍSICO:

a) *Geral*: Bom estado geral, corada, hidratada, exoftalmia bilateral discreta com retração palpebral, *lid-lag* positivo. Estágio puberal de Tanner: M1P1.

Peso= 22Kg;

Altura= 1,16m.

b) *Cardiovascular*: Ritmo cardíaco regular, dois tempos, bulhas normofonéticas, sem sopros, frequência cardíaca de 110 bpm.

c) *Tireóide*: Glândula difusamente aumentada (duas vezes o tamanho normal): bócio difuso medindo 5 cm no diâmetro látero-lateral, consistência endurecida, sem nódulos à palpação.

5.4 EXAMES COMPLEMENTARES:

5.4.1 Laboratoriais (11/12/06): Hemoglobina = 11,8 g/dL; hematócrito = 35,9%; leucócitos = 9.600 células/mm³; plaquetas = 521.000/mm³; AST = 19,0 UI/L; ALT = 12,0 UI/L; glicemia de jejum = 82mg/dL; TSH = 0,01 mUI/mL (VR= 0.5 a 5.5;

T4Livre = 1,54 ng/dL (VR = 0.93 a 1.70); T3 Total = 268 ng/dL (VR= 44 – 240 ng/dL); TRAb= 99%.

5.4.2 Imagem

Ultrassonografia de tireóide (Figuras 1 e 2): exame realizado em 9/01/2007. Glândula tireóide tóxica, móvel à deglutição, de volume aumentado, contornos ligeiramente irregulares e textura do parênquima moderadamente heterogênea. O lobo direito mede 4,1 x 1,4 x 1,2 cm (Lateral x Transversal x Antero-Posterior). O lobo esquerdo mede 3,3 x 1,6 x 1,2 cm (Lateral x Transversal x Antero-Posterior). Volume tireoidiano total = 6,8 cm³ (VR = 3 a 5,2 cm³).

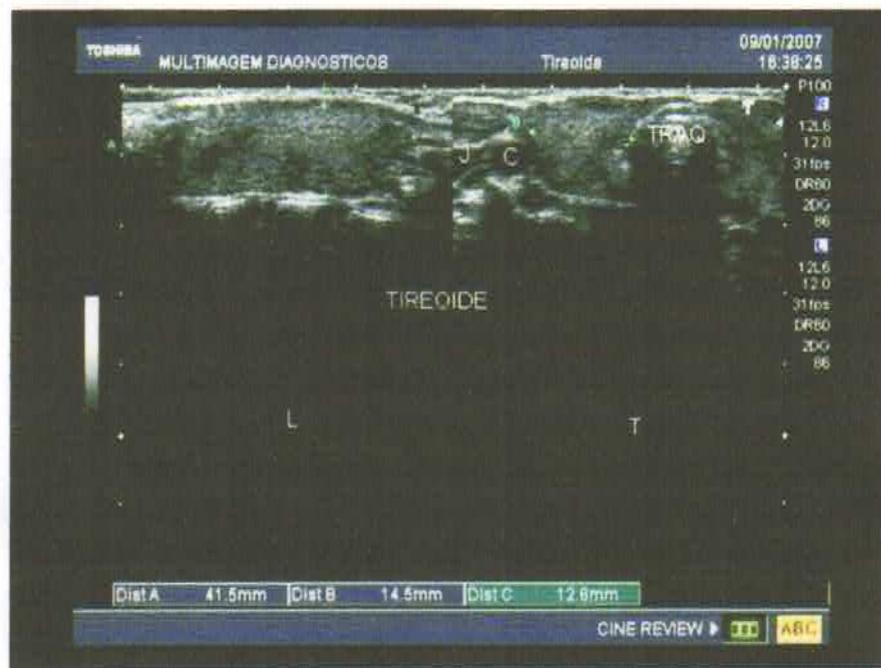


Figura 1 – Ultrassonografia de Tireóide.

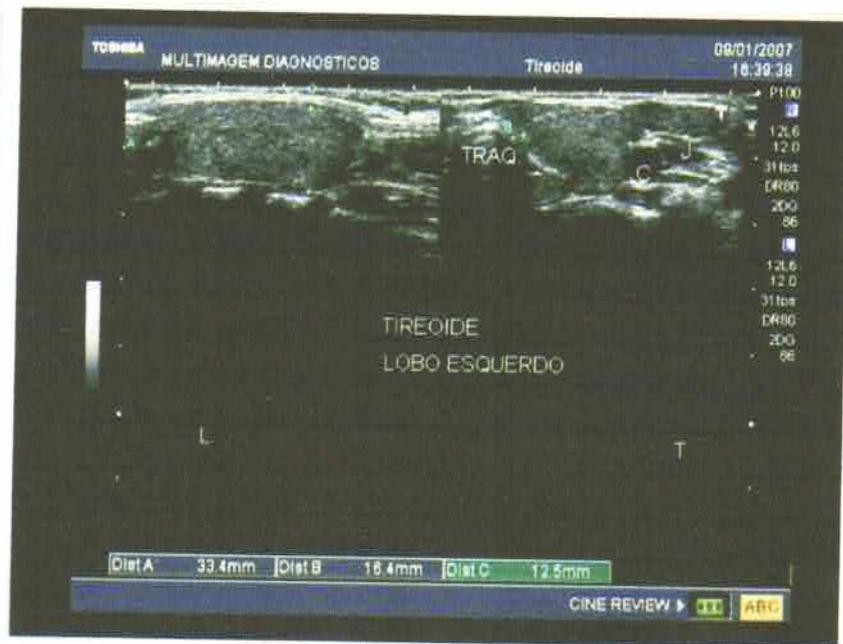


Figura 2 – Ultrassonografia de Tireóide.

Doppler da Tireóide (Figuras 3, 4 e 5): ao mapeamento com Doppler de amplitude observa-se hipervascularização glandular; o mapeamento color apresenta fluxo de impedância intermediária com velocidade aumentada para a faixa etária, oscilando entre 42,7 e 44,8 cm/s. Ausência de linfadenomegalia satélite.

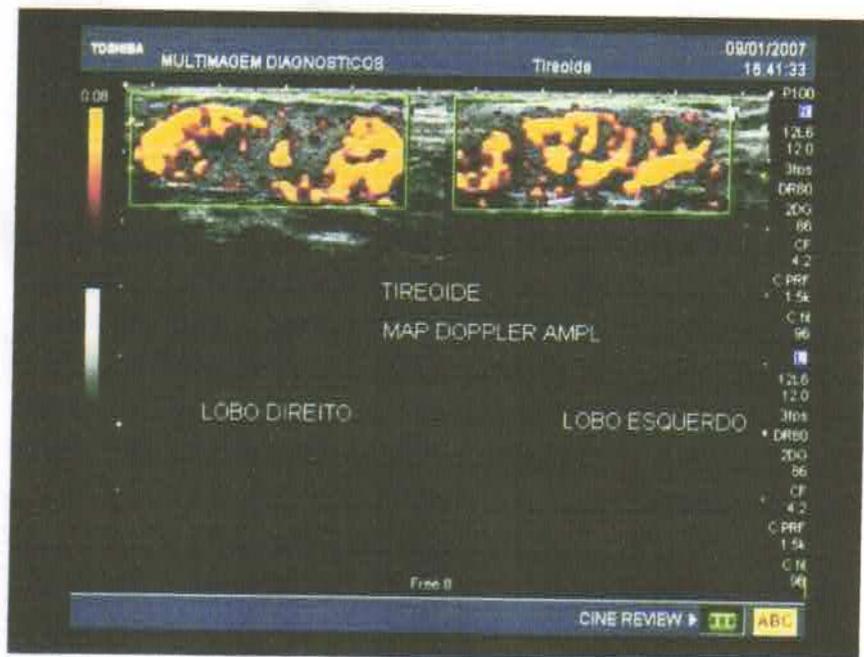


Figura 3 – Doppler de Tireóide.

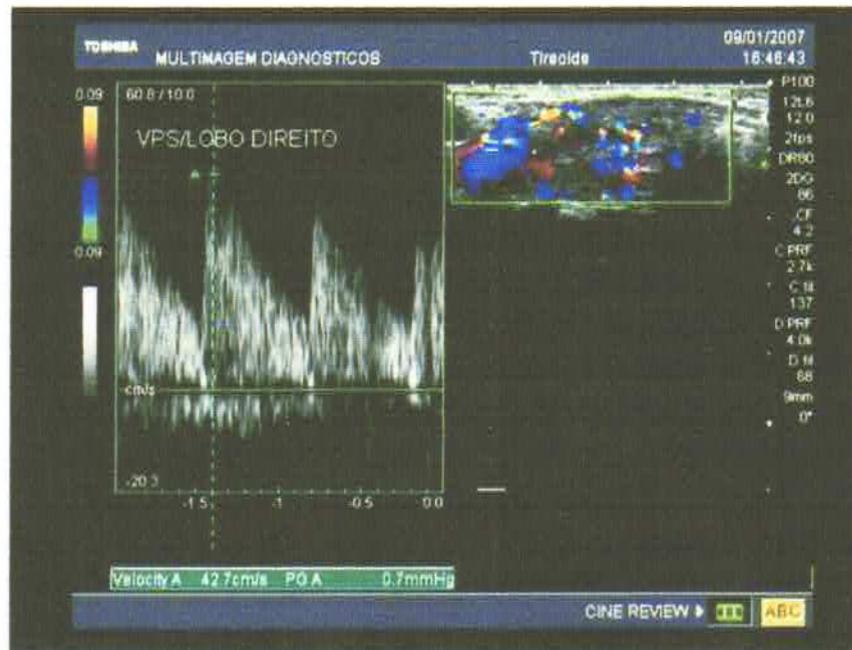


Figura 4 – Doppler de Tireóide mostrando gráfico de fluxo em lobo direito.

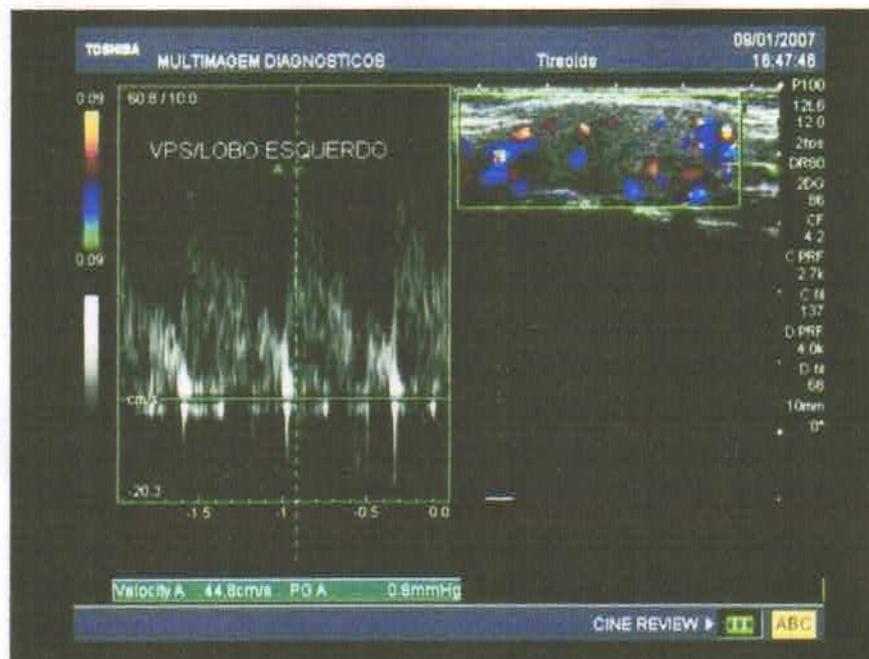


Figura 5- Doppler de Tireóide mostrando gráfico de fluxo de lobo esquerdo.

Conclusão (Ultrassonografia com Doppler): Os achados ecográficos são fortemente sugestivos de patologia de Basedow-Graves.

5.5 TRATAMENTO:

Em 03/04/07 foi iniciado metimazol 10 mg de 12 em 12 horas. Retornou após 3 semanas com reação alérgica tipo urticária. A droga foi substituída por propiltiuracil 100 mg de 8 em 8 horas e foi feito polaramine® (dexclorfeniramina) por dois dias. Após uma semana, o quadro alérgico se manteve, mas havia melhora importante dos sintomas de tireotoxicose. Devido à intolerância à medicação, foi solicitada uma cintilografia de tireóide para avaliar a conduta a ser adotada.

Cintilografia da Tireóide (Figura 6): exame realizado em 25/06/2007. Índice de captação de 70% (N= 15 a 45%), tireóide tóxica, simétrica, com dimensões aumentadas; captação do radiofármaco intensa e homogênea, contornos regulares, sem evidência de nódulos.

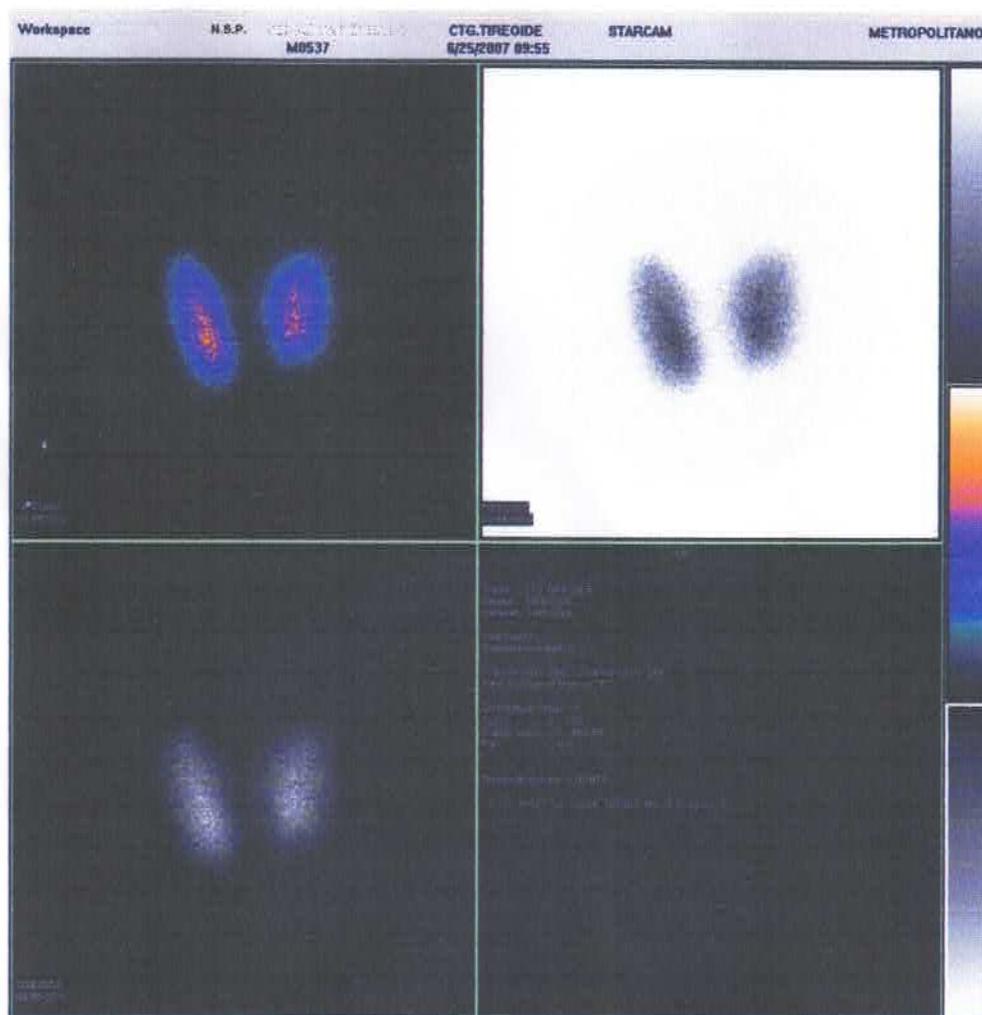


Figura 6- Cintilografia de Tireóide evidenciando hiper captação do radiofármaco.

Conclusão: Quadro cintigráfico compatível com Bócio Difuso Tóxico.

Diante do exposto a conduta tomada foi a radioablação com ^{131}I , realizada em 27/08/2007 e 1º/10/2007, com uso de 10 mCi de ^{131}I em cada etapa, de acordo com a rotina do local em que a terapia foi realizada, após esclarecimento aos familiares sobre os possíveis riscos inerentes ao procedimento e assinatura pelos mesmos do termo de consentimento para o tratamento.

Cerca de um mês após o tratamento, apresentava-se assintomática, com redução do volume cervical e da exoftalmia.

5.6 EXAMES COMPLEMENTARES NO RETORNO:

09/08/07: TSH < 0.005mUI/mL (VR= 0.5 a 5.5); T4 livre = 0.87 ng/dL (VR = 0.93 a 1.70) (vide tabela 6). Foi iniciada tiroxina. Manteve-se em eutireoidismo com a dose de 100 mcg/dia.

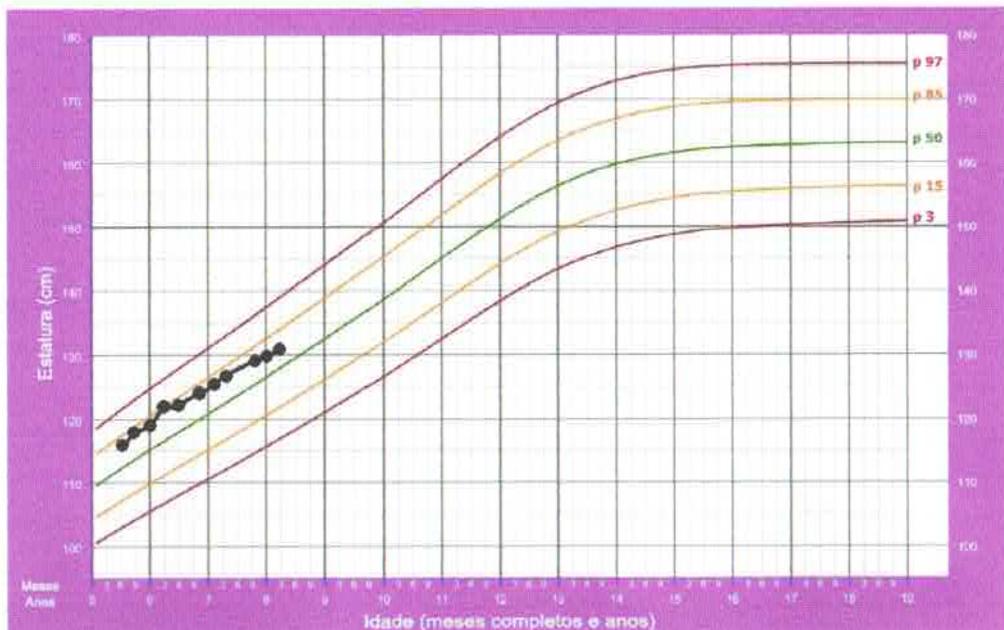
| Tabela 6 - Exames laboratoriais | | |
|---------------------------------|-----------------------------|-----------------|
| Exame | No diagnóstico | Após tratamento |
| TSH | 0,01 mUI/mL (VR= 0,5 a 5,5) | < 0,005 mUI/mL |
| T4Livre | 1,54 ng/dL (VR=0,93 a 1,7) | 0,87 ng/dL |
| T3 | 268 ng/dL (VR= 44 a 240) | - |
| TRAb | 99% | - |

A paciente continuou a fazer acompanhamento no ambulatório para eventuais ajustes de dose do hormônio tireoidiano e para controle clínico.

A seguir estão as figuras com o desenvolvimento estatural por idade (Figura 7) e ponderal por idade (Figura 8), conforme a Organização Mundial de Saúde (OMS), durante todo o acompanhamento da paciente em nosso serviço.

Estatura por idade MENINAS

Dos 5 aos 19 anos (percentis)

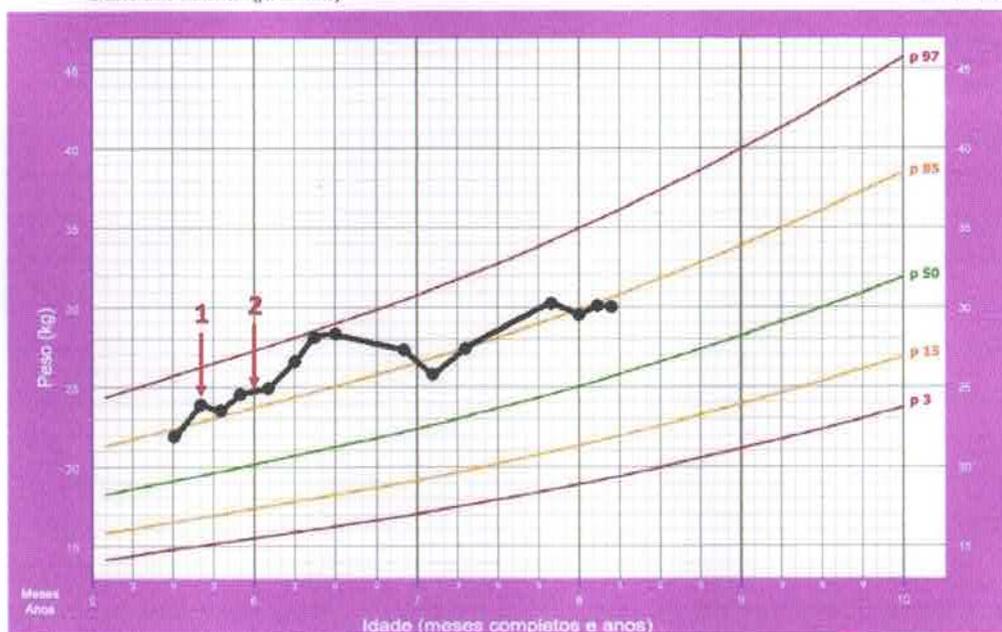


Fonte: WHO Growth reference data for 5-19 years, 2007 (<http://www.who.int/growthref/en/>)

Figura 7 – Estatura por idade. Observa-se que a paciente não teve alteração significativa no desenvolvimento estatural, apenas mantém-se acima da média, sem ultrapassar o limite superior de normalidade.

Peso por idade MENINAS

Dos 5 aos 10 anos (percentis)



Fonte: WHO Growth reference data for 5-19 years, 2007 (<http://www.who.int/growthref/en/>)

Figura 8 – Peso por idade. Constata-se perda de peso logo após o início do tratamento com droga antitireoidiana (Seta 1) e ganho de peso (de até 12%) após radioablação (Seta 2).

6. DISCUSSÃO

No caso relatado, a paciente foi diagnosticada com doença de Graves em uma idade fora da faixa etária típica da sua apresentação, que costuma ser entre 20 e 40 anos.

Quando diagnosticada, apresentava manifestações clínicas típicas de DG como bócio, emagrecimento, taquicardia, palpitações, envolvimento ocular e distúrbio do sono.

Graças ao diagnóstico e tratamento precoces, ela não chegou a apresentar outros sinais e sintomas da doença que poderiam trazer conseqüências irreversíveis, como comprometimento do crescimento.

Como em 80 a 95% dos pacientes acometidos pela DG, no nosso caso, a paciente também apresentava o anticorpo TRAb positivo.

A mesma apresentou reação urticariforme ao tratamento medicamentoso, que é um efeito colateral relatado em 1 a 5 % dos pacientes em uso de DAT, podendo ser ainda mais freqüente nas crianças, por apresentarem maiores taxas de efeitos adversos quando comparadas aos adultos.

Devido à intolerância medicamentosa, ela foi submetida a radioablação com Iodo ^{131}I , com dose alta (20 mCi), de acordo com o recomendado pela literatura atual, por diminuir a recidiva e a incidência de neoplasias de tireóide. Evoluiu com hipotireoidismo cerca de 1 mês após o procedimento, o que é um efeito colateral esperado nessa modalidade de tratamento.

A paciente continua o acompanhamento no Ambulatório de Endocrinologia da Santa Casa de Misericórdia de Vitória e hoje, com 8 anos de idade, após 2 anos e 6 meses da terapia com iodo radioativo, apresenta-se assintomática, eutireóidea (com reposição de hormônio tireoidiano), houve redução do volume cervical e da exoftalmia, apresenta crescimento e desenvolvimento normais para a idade e não apresentou outros efeitos colaterais do tratamento, além do hipotireoidismo.

7. CONCLUSÃO

O manejo adequado dos pacientes com doença de Graves infantil é, como foi abordado anteriormente, um dos principais questionamentos da endocrinologia pediátrica. Assim como em outras doenças raras, existem poucos trabalhos que orientem a conduta, uma vez que em sua maioria absoluta são retrospectivos. Cabe assinalar, portanto, que grandes estudos prospectivos randomizados controlados são necessários para a orientação precisa do manejo mais indicado para cada paciente.

8 REFERÊNCIAS

1. SETIAN, N. et al. **Hipertireoidismo na infância: a propósito de um caso.** *Pediatr. São Paulo* 1: 69-76, 1979.
2. GOLDMAN, L.; AUSIELLO, D. **Cecil: Tratado de Medicina Interna.** Tradução da 22.ed. Volume 2. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005.
3. JACOBSON, DL. et al. **Epidemiology and estimated population burden of selected autoimmune diseases in the United States.** *Clin Immunol Immunopathol*;84:223-43, 1997.
4. PASCHKE, R.; LUDGATE, M. **The thyrotropin receptor in thyroid diseases.** *N Engl J Med*;337:1675-81, 1997.
5. LIVOLSI, VA. **Werner and Ingbar's The Thyroid.** 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 488-511, 2000.
6. BRICKS, TH.; KYVIK, KO.; HEGEDÜS, L. **What is the evidence of genetic factors in the etiology of Graves' disease?: A brief review.** *Thyroid* 1998;8:627-34.
7. TOMER, Y. et al. **Mapping the major susceptibility loci for familial Graves' and Hashimoto's diseases: evidence for genetic heterogeneity and gene interactions.** *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:4656-64.
8. MARTIN, A. et al. **Detection of major T cell epitopes on human thyroid stimulating hormone receptor by overriding immune heterogeneity in patients with Graves' disease.** *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3361-6.
9. DI PAOLA, R. et al. **Cyclooxygenase-dependent thyroid cell proliferation induced by immunoglobulins from patients with Graves' disease.** *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:670-3.
10. TOMER, Y.; DAVIES, TE. **Infection, thyroid disease and autoimmunity.** *Endocr Rev* 1993;14:107-20.
11. DABON-ALMIRANTE, CL.; SURKS, MI. **Clinical and laboratory diagnosis of thyrotoxicosis.** *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998;27:25-35.
12. KLEIN, I.; OJAMA, K. **Thyroid hormone and the cardiovascular system.** *N Engl J Med* 2001;344:501-9.
13. POLIKAR R. et al. **The thyroid and the heart.** *Circulation.* 1993;87:1435-41.
14. KOSHIYAMA, H. **Cardiomyopathy associated with Graves' disease.** *Clin Endocrinol* 1996;45:111-16.
15. GROSS, JL.; CARAMORI, ML; RIBEIRO, JP. **Hipertireoidismo com fibrilação atrial: é necessário anticoagular todos os pacientes?** *Arq Bras Endocrinol Metab* 1996;40:54-7.

16. FRANKLIN, J. et al. **Bone mineral density in thyroxine treated females with or without a previous history of thyrotoxicosis.** Clin Endocrinol 1994;41:425-32.
17. CUMMINGS, SR. **Risk factors for hip fracture in white women.** N Engl J Med 1995;332:767-73.
18. ZIMMERMAN, D.; LTEIF, AN. **Thyrotoxicosis in children.** Endocrinol Metab Clin North Am 1998;27:109-26.
19. VOLPÉ, R. **The pathogenesis of Graves' disease: and overview.** In: VOLPÉ, R., ed. Thyrotoxicosis. Clin. Endocrinol. Metab. 7:3, 1978.
20. HOWARD, CP.; HAYLES, AB. **Hyperthyroidism in childhood.** In: VOLPÉ, R.f ed. Thyrotoxicosis. Clin. Endocrinol. Metab. 7:127, 1978.
21. PRUMMEL, MF.; STRIEDER, T.; WIERSINGA, WM. **The environment and autoimmune thyroid diseases.** Eur J Endocrinol. 2004; 150:605 – 18.
22. WANG, C.; CRAPO, L. **The epidemiology of thyroid disease and implications for screening.** Endocrinol Metab Clin North Am. 1997; 26:189 – 219.
23. TUNBRIDGE, WM.; VANDERPUMP, MPJ. **Population screening for autoimmune thyroid disease.** Endocrinol Metab Clin North Am. 2000; 29: 239 – 53.
24. BAGCHI, N.; BROWN, TR.; PARISH, RF. **Thyroid dysfunction in adults over age 55 years: a study in an urban US community.** Arch Intern Med 1990; 150: 785.
25. VANDERPUMP, MP. et al. **The incidence of thyroid disorders in the community: A twenty--year follow-up of the Wickham survey.** Clin Endocrinol (Oxf)1995; 43: 55.
26. SAWIN, CT. et al. **Low serum thyrotropin (thyroid stimulating hormone) in older patients without hyperthyroidism.** Arch Intern Med 1991; 151: 165
27. PARLE, JV. et al. **Prevalence and follow-up of abnormal thyrotropin (TSH) concentrations in the elderly in the United Kingdom.** Clin Endocrinol (Oxf) 1991; 34: 77
28. CANARIS, GJ. et al. **The Colorado thyroid disease: prevalence study.** Arch Int Med 2000; 160: 526
29. HOLLOWELL, JG. et al. **Serum TSH, T4, and thyroid antibodies in the United States population (1988-1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III).** J Clin Endocrinol Metab 2002; 87: 489
30. JORGE, Z. et al. **Doença auto-imune da tiroideia.** Acta Med Port 2005; 18: 88-92

31. WEETMAN, AP. **Autoimmune thyroid disease: propagation and progression.** Eur J Endocrinol. 2003; 148: 1-9.
32. COLLINS, J.; GOUGH, S. **Autoimmunity in thyroid disease.** Eur J Nucl Med. 2002; 29 Suppl 2: S417-24.
33. SGARBI, JA.; MACIEL, RMB. **Patogênese das doenças autoimunes.** Arq Bras Endocrinol Metab. 2009; 53/1.
34. MCLACHLAN, SM. et al. **The link between Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis: a role for regulatory T cells.** Endocrinology. 2007;148:5724-93.
35. TAMAI, H. et al. **Development of spontaneous hypothyroidism in patients with Graves' disease treated with antithyroidal drugs: clinical, immunological, and histological findings in 26 patients.** J Clin Endocrinol Metab 1989;69:49.
36. KRAIEM, Z. et al. **Changes in stimulating and blocking TSH receptor antibodies in a patient undergoing three cycles of transition from hypo to hyper-thyroidism and back to hypothyroidism.** Clin Endocrinol 1992;36:211.
37. TAMAI, H. et al. **Changes in thyroid function in euthyroid subjects with a family history of Graves' disease: a follow-up study of 69 patients.** J Clin Endocrinol Metab 1980;51:1123.
38. SAKAGUCHI, S. et al. **Regulatory T cells and immune tolerance.** Cell. 2008;133:775-87.
39. RAPORPORT, B.; MCLACHLAN, SM. **Thyroid autoimmunity.** J Clin Invest. 2001; 108: 1253-9.
40. MCLACHLAN, S.; RAPORPORT, B. **Thyroid peroxidase as an autoantigen.** Thyroid. 2007;17:939-48.
41. SMITH, BR.; SANDERS, J.; FURMANIAK J. **TSH receptor antibodies.** Thyroid. 2007; 17:923-37.
42. ROTONDI, M. et al. **Role of chemokines in endocrine autoimmune diseases.** Endocr Rev. 2007;28:492-520.
43. BERGER, A. **Th1 and Th2 responses: what are they?** BMJ. 2000;321:424.
44. ROMALDINI, JH.; SGARBI, JA. **Tiroidites.** In: SAAD, MJA.; MACIEL, RMB.; MENDONÇA, BB., editors. Endocrinologia. São Paulo, Atheneu; 2007. p. 413-22.
45. STELIOS, F.; AGATHOCLES, T. **On the pathogenesis of autoimmune thyroid disease: a unifying hypothesis.** Clin Endocrinol. 2004;60:397-409.
46. WANG, SH.; BAKER, JR. **The role of apoptosis in thyroid autoimmunity.** Thyroid. 2007;10:975-9.

47. BRIX, TH. et al. **Evidence for a major role of heredity in Graves' disease:** a population-based study of two Danish twin cohorts. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86:930-4.
48. JACOBSON, EM.; TOMER, Y. **The CD40, CTLA-4, thyroglobulin, TSH receptor, and PTPN22 gene quintet and its contribution to thyroid autoimmunity:** back to the future. *J Autoimmun.* 2007;28:85-98.
49. HALL, R.; STANBURY, JB. **Familial studies of autoimmune thyroiditis.** *Clin Exp Immunol.* 1967;2:719-25.
50. JACOBSON, EM.; TOMER, Y. **The genetic basis of thyroid autoimmunity.** *Thyroid.* 2007;17:949-61.
51. TOMER, Y. et al. **Common and unique susceptibility loci in Graves and Hashimoto diseases:** results of whole-genome screening in a data set of 102 multiplex families. *Am J Hum Genet.* 2003;73:736-47.
52. BAN, Y. et al. **The influence of human leucocyte antigen (HLA) genes on autoimmune thyroid disease (AITD):** results of studies in HLA – DR3 positive IITD families. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2002;57:81-8.
53. TOMER, Y.; DAVIES, TF. **Searching for the autoimmune thyroid disease susceptibility genes:** from gene mapping to gene function. *Endocr Rev.* 2003;24:694-717.
54. JACOBSON, EM.; HUBER, A.; TOMER, Y. **The HLA gene complex in thyroid autoimmunity:** from epidemiology to etiology. *J Autoimmun.* 2008;30:58-62.
55. YANAGAWA, T.; MANGKLABRUKS, A.; DEGROOT, LJ. **Strong association between HLA-DQA1*0501 and Graves disease in male Caucasian population.** *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;79:227-9.
56. CHISTIYAKOV, DA.; TURAKULOV, RI. **CTLA-4 and its role in autoimmune thyroid disease.** *J Mol Endocrinol.* 2003;31:21-36.
57. TOMER, Y. et al. **CTLA-4 and not CD-28 is a susceptibility gene for thyroid autoantibody production.** *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:1687-93.
58. CRISWELL, LA. et al. **Analysis of families in the multiple autoimmune disease genetics consortium (MADGC) collection:** the PTPB22 620W allele associates with multiple autoimmune phenotypes. *Am J Hum Genet.* 2005;76:561-71.
59. TOMER, Y. et al. **Thyroglobulin is a thyroid specific gene for the familial autoimmune thyroid diseases.** *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:404-7.
60. HANSEN, PS. et al. **The relative importance of genetic and environmental effects for the early stages of thyroid autoimmunity:** a study of healthy Danish twins. *Eur J Endocrinol.* 2006;154:29-38.

61. HOLM, IA. et al. **Smoking and other lifestyle factors and the risk of Graves' hyperthyroidism.** Arch Intern Med 2005;165:1606.
62. RADOSAVLJEVIC, VR.; JANKOVIC, SM.; MARINKOVIC, JM. **Stressful life events in the pathogenesis of Graves' disease.** Eur J Endocrinol. 1996;134:6.
63. DAVIES, TF. et al. **Pathogenesis of Graves' disease.** In Uptodate 2006.
64. TOMER, Y.; DAVIES, TF. **Infection, thyroid disease, and autoimmunity.** Endocr Rev. 1993;14:107-20.
65. WEISS, M. et al. **Demonstration of a saturable binding site for thyrotropin in yersinia enterocolitica.** Science. 1983;219:1331-3.
66. HEYMA, P.; HARRISON, LC.; ROBINS-BROWNW, R. **Thyrotrophin (TSH) binding sites on Yersinia enterocolitica recognized by immunoglobulins from humans with Graves' disease.** Clin Exp Immunol. 1986;64:249-55.
67. LAURBERG, P. et al. **High incidence of multinodular toxic goitre in the elderly population in a low iodine intake area vs. high incidence of Graves' disease in the young in a high iodine intake area: comparative surveys of thyrotoxicosis epidemiology in East-Jutland Denmark and Iceland.** J Intern Med 1991;229:415.
68. BARTALENA, L.; BOGAZZI, F.; MARTINO, E. **Amiodarone-induced thyrotoxicosis: a difficult diagnostic and therapeutic challenge.** Clin Endocrinol (Oxf) 2002;56:23.
69. BURIKHANOV, RB.; MATSUZAKI, S. **Excess iodine induces apoptosis in the thyroid of goitrogen-pretreated rats in vivo.** Thyroid 2000;10:123.
70. BARCLAY, ML. et al. **Lithium associated thyrotoxicosis: a report of 14 cases, with statistical analysis of incidence.** Clin Endocrinol (Oxf) 1994;40:759-64.
71. NEVES, C. et al. **Doença de Graves: revisão.** Arquivos de medicina, 2008;22(4/5):137-46.
72. GILQUIN, J. et al. **Delayed occurrence of Graves' disease after immune restoration with HAART: highly active antiretroviral therapy.** Lancet 1998;352:1907-8.
73. JANSSON, R. et al. **The postpartum period constitutes an important risk for the development of clinical Graves' disease in young women.** Acta Endocrinol (Copenh) 1987;116:321.
74. VASSART, G.; DUMON, JE. **The thyrotropin receptor and the regulation of thyrocyte function and growth.** Endocrine Reviews 1992;13:596-611.
75. SAAVEDRA, AP. et al. **Role of cAMP, PKA and Rap1A in thyroid follicular cell survival.** Oncogene 2002;21:778.

76. WEETMAN, AP. **Graves' Disease**. N Engl J Med 2000;343:1236-48.
77. GRAVES, RJ. **Newly observed affection of the thyroid**. London Medical and Surgical Journal 1835;7:515.
78. LAFRANCHI, S.; MANDEL, SH. **Graves' disease in the neonatal period and childhood**. In: Braverman LE, Utiger RD, Eds. Werner and Ingbar's. The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text, 7^a ed. Philadelphia PA: Lippincott-Raven Publishers, 1996; p. 1000-1008.
79. COOPER, DS. **Hyperthyroidism**. Lancet 2003; 362: 459-468.
80. DAVIES, TF. **New thinking on the immunology of Graves' disease**. Thyroid Today 1992;15:1-11.
81. PERRILD, H.; LAVARD, L.; BROCK-JACOBSEN, B. **Clinical aspects and treatment of juvenile Graves' disease**. Exp Clin Endocrinol Diabetes 1997;105 (suppl 4):S55-S57.
82. WONG, GW.; CHENG, PS. **Increasing incidence of childhood Graves' disease in Hong Kong: a follow-up study**. Clin Endocrinol (Oxf) 2001; 54: 547-550.
83. LAVARD, L. et al. **Incidence of juvenile thyrotoxicosis in Denmark, 1982-1988: a nationwide study**. Eur J Endocrinol 1994; 130: 565-568.
84. KAGUELIDOU, F.; CAREL, JC.; LEGER, J. **Graves' Disease in Childhood: advances in management with antithyroid drug therapy**. Horm Res 2009;71:310-317.
85. KENDALL-TAYLOR, P. **Thyrotoxicosis**. In: Grossman A, ed. Clinical endocrinology. Oxford, England: Blackwell Science, 1998:328-58.
86. NORDYKE, RA.; GILBERT, FI JR.; HARADA, ASM. **Graves' disease: influence of age on clinical findings**. Arch Intern Med 1988;148:626-31.
87. RAMSAY, ID. **Muscle dysfunction in hyperthyroidism**. Lancet 1966;29:931-4.
88. SANTOS, KB. et al. **Disfunção muscular esquelética e composição corporal no hipertireoidismo: revisão**. Arq Bras Endocrinol Metab 2002;46/6:626-631.
89. NORRELUND, H. et al. **Muscle mass and function in thyrotoxic patients before and during medical treatment**. Clin Endocrinol 1999;51:693-9.
90. IGLESIAS, P. et al. **Ambulatory blood pressure monitoring in patients with hyperthyroidism before and after control of thyroid function**. Clin Endocrinol (Oxf) 2005;63:66.
91. ROSS, DS. **Overview of the clinical manifestations of hyperthyroidism in adults**. In: Uptodate 2006.

92. KAHALY, G.J.; NIESWANDT, J.; MOHR-KAHALY S. **Cardiac risks of hyperthyroidism in the elderly.** *Thyroid* 1998;8:1165-69.
93. KIRKEBY, K.; HANGAARD, G.; LINGJAERDE, P. **The pigmentation of thyrotoxic patients.** *Acta Med Scand* 1963;174:257.
94. O'BRIEN, T. et al. **The effect of the treatment of hypothyroidism and hyperthyroidism on plasma lipids and apoproteins AI, AII and E.** *Clin Endocrinol* 1997;46:17.
95. FRANKLYN, JA. et al. **Mortality after the treatment of hyperthyroidism with radioactive iodine.** *N Engl J Med* 1998;338: 712-8.
96. HOFFMAN, DA. et al. **Mortality in women treated for hyperthyroidism.** *Am J Epidemiol* 1982;115:243- 54.
97. HALL, P.; LUNDELL, G.; HOLM, LE. **Mortality in patients treated for hyperthyroidism with iodine-131.** *Acta Endocrinol* 1993;128:230-4.
98. BHADADA, S. et al. **Juvenile Hyperthyroidism: an experience.** *Indian pediatrics* 2006;43:301-7.
99. BAHN, RS.; HEUFELDER, AE. **Pathogenesis of Graves' ophthalmopathy.** *N Engl J Med* 1993;329:1468-75.
100. BULL, RH.; COBURN, PR.; MORTIMER, PS. **Pretibial myxedema: a manifestation of lymphoedema?** *Lancet* 1993;341:403.
101. DAVIES, TF. **Infiltrative dermopathy (pretibial myxedema) in thyroid disease.** In: *Uptodate* 2006.
102. FATOURECHI, V.; PAJOUHI, M.; FRANSWAY, AF. **Dermopathy of Graves' disease (pretibial myxedema): review of 150 cases.** *Medicine (Baltimore)* 1994;73:1-7.
103. MANDEL, S.J.; BRENT, GA.; LARSEN, PR. **Review of antithyroid drug use during pregnancy and report of a case of aplasia cutis.** *Thyroid* 1994;4:129-33.
104. PERROS, P. et al. **Age and gender influence the severity of thyroid-associated ophthalmopathy: a study of 101 patients attending a combined thyroid-eye clinic.** *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993;38:367-372.
105. BAHN, RS. et al. **Thyrotropin receptor expression in Graves' orbital adipose/connective tissues: potential autoantigen in Graves' ophthalmopathy.** *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83: 998-1002.
106. KUBO, T. et al. **Thyroid-stimulating anti-body in a patients with euthyroid Graves' disease.** *Endocr J* 2000;47:197-201.

107. WATANABE, M. et al. **Euthyroid Graves' disease showing no thyroid abnormalities except positive thyroid-stimulating antibody (TSAb): two case reports.** J Intern Med 1995;238:379-384.
108. HEUFELDER, AE. **Pathogenesis of Graves' ophthalmopathy: recent controversies and progress.** Eur J Endocrinol 1995;132:532-41.
109. GRÜTERS, A. **Ocular manifestations in children and adolescents with thyrotoxicosis.** Exp Clin Endocrinol Diabetes 1999;107 (Suppl 5):S1 72- S1 74.
110. URETSKY, SH.; KENNERDELL, JS.; GUTAI, JP. **Graves' ophthalmopathy in childhood and adolescence.** Arch Ophthalmol 1980;98:1963-4.
111. YOUNG, LA. **Dysthyroid ophthalmopathy in children.** J Pediatr Ophthalmol Strabismus 1979;16:105-7.
112. KRAIEM, Z.; NEWFIELD, RS. **Graves' disease in Childhood.** J Pediatr Endocrinol Metab 2001; 14: 229-243.
113. BIRRELL, G.; CHEETHAM, T: **Juvenile thyrotoxicosis: can we do better?** Arch Dis Child 2004; 89: 745-750.
114. RAZA, J.; HINDMARSH, PC.; BROOK, CGD. **Hyperthyroidism in children: thirty years' experience.** Acta Paediatr 1999; 88: 937-941.
115. DAVIES, TF: **Pathogeneses of Hashimoto's thyroiditis (chronic autoimmune thyroiditis).** Pathogenesis of Graves' disease. Up To Date 1999; 7(3).
116. CARNELL, NE.; VALENT, WA. **Thyroid nodules in Graves' disease: classification, characterization, and response to treatment.** Thyroid 1998;8:647-52. (Erratum, Thyroid 1998;8:1079).
117. ALVES, M. et al. **Disfunção tiroideia na gravidez.** Rev Port End Diab Metab 2007;2:47-56.
118. SINGER, PA. et al. **Treatment guidelines for patients with hyperthyroidism and hypothyroidism.** JAMA 1995;273: 808-12.
119. TORRING, O. et al. **Graves' hyperthyroidism: treatment with antithyroid drugs, surgery, or radioiodine: a prospective, randomized study.** J Clin Endocrinol Metab 1996;81:2986.
120. FRANKLYN, JA. **The management of hyperthyroidism.** N Engl J Med 1994;330:1731-38.
121. ANDRADE, VA.; GROSS, JL.; MAIA, AL. **Tratamento do hipertireoidismo da doença de Graves.** Arq Bras Endocrinol Metab 2001;45/6:609-618.
122. COOPER, DS. **Antithyroid drugs in the management of patients with Graves' disease: an evidence-based approach to therapeutic controversies.** J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 3474-3481.

123. COOPER, DS. **Antithyroid drugs.** N Engl J Med 2005; 352: 905–917.
124. BRENT, GA. **Clinical practice: Graves' disease.** N Engl J Med 2008; 358: 2594–2605.
125. FELDT-RASMUSSEN, U.; SCHLEUSENER, H.; CARAYON, P. **Meta-analyses evaluation of the impact of thyrotropin receptor antibodies on long term remission after medical therapy of Graves' disease.** J Clin Endocrinol Metab 1994;78:98.
126. REINWEIN, D. et al. **A prospective randomized trial of antithyroid drug dose in Graves' disease therapy.** J Clin Endocrinol Metab 1993;76:1516-21.
127. BENKER, G. et al. **Response to methimazole in Graves' disease.** Clin Endocrinol 1995;43:257-63.
128. INTERNATIONAL agranulocytosis and aplastic anaemia study: risk of agranulocytosis and aplastic anaemia in relation to use of antithyroid drugs. Br Med J 1988;297:262-5.
129. WILLIAMS, KV. et al. **Fifty years of experience with propylthiouracil associated hepatotoxicity: what have we learned?** J Clin Endocrinol Metab 1997;82:1727-33.
130. WARD, LS. et al. **Estudo da relação custo/efetividade no tratamento da doença de Basedow-Graves.** Rev Ass Med BRASIL 1986;32:147-54.
131. NIRSCHL, RA. et al. **Avaliação do intervalo de tempo e custo médio para a obtenção do eutiroidismo na doença de Graves tratada com drogas antiroidianas em um hospital geral.** Arq Bras Endocrinol Metab 2001;45(6):533-539.
132. VOLPÉ, R. **Evidence that the immunosuppressive effects of antithyroid drugs are mediated through actions on the thyroid cell, modulating thyrocyte-immunocyte signaling: a review.** Thyroid 1994;4:217-23.
133. DAVIES, TF. **A new role for methimazole in autoimmune thyroid disease: inducing T cell apoptosis.** Thyroid 2000;10:525-26.
134. COOPER, DS. **Antithyroid drugs for the treatment of hyperthyroidism caused by Graves' disease.** Endocrinol Metab Clin North Am 1998;27:225-47.
135. NICHOLAS, WC. et al. **Single daily dose of methimazole compared to every 8 hours propylthiouracil in the treatment of hyperthyroidism.** South Med J 1995;88:973-76.
136. COOPER, DS. **Which anti-thyroid drug?** Am J Med 1986;80:1165-68.
137. COOPER DS. **Antithyroid drugs: to breastfeed or not to breastfeed.** Am J Obstet Gynecol 1987;157:234-5.

138. MOMOTANI, N. et al. **Effects of propylthiouracil and methimazole on fetal thyroid status in mothers with Graves' hyperthyroidism.** J Clin Endocrinol Metab 1997;82:3633-6.
139. WING, DA. et al. **A comparison of propylthiouracil versus methimazole in the treatment of hyperthyroidism in pregnancy.** Am J Obstet Gynecol 1994;170:90-5.
140. KUNG, AWC.; JONES, BM. **A change from stimulatory to blocking antibody in Graves' disease during pregnancy.** J Clin Endocrinol Metab 1988;83:514-18.
141. SATO, H. et al. **High prevalence of antineutrophil cytoplasmic antibody positivity in childhood onset Graves' disease treated with propylthiouracil.** J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 4270-4273.
142. COSTELLO, I.; WONG, IC.; NUNN, AJ: **A literature review to identify interventions to improve the use of medicines in children.** Child Care Health Dev 2004; 30: 647-665.
143. RIVKEES, SA.; DINAUER, C. **An optimal treatment for pediatric Graves' disease is radioiodine.** J Clin Endocrinol Metab 2007; 92: 797- 800.
144. LEE, JA.; GRUMBACH, MM.; CLARK, OH. **The optimal treatment for pediatric Graves' disease is surgery.** J Clin Endocrinol Metab 2007; 92: 801-803.
145. ROSS, DS. **Beta blockers in the treatment of hyperthyroidism.** In: Uptodate 2006.
146. ROSS, DS. **Treatment of Graves' hyperthyroidism.** In: Uptodate 2006.
147. LAVIN, N. **Manual of Endocrinology and Metabolism.** Lippincott Williams and Wilkins. 3rd ed., 2002.
148. ALBINO, CC. et al. **Inquérito sobre o uso de iodo-131 no Brasil.** Arq Bras Endocrinol Metab 2001;45(6):558-562.
149. ROMALDINI, JH. **Tratamento do Hipertiroidismo: O Que Realmente Há de Novo?** Arq Bras Endocrinol Metab 2001;45(6):505-6.
150. ANDRADE, VA.; GROSS, JL.; MAIA, AL. **Effect of methimazole on the efficacy of radioiodine therapy in Graves' hyperthyroidism.** J Clin Endocrinol Metab 2001;86:3488-93.
151. CHIOVATO, L. et al. **Outcome of thyroid function in Graves' patients treated with radioiodine: role of thyroid-stimulating and thyrotropin-blocking antibodies and of radioiodine-induced thyroid damage.** J Clin Endocrinol Metab 1998;83:40-46.

152. ROBERTSON, JS.; GORMAN, CA. **Gonadal radiation dose and its genetic significance in radioiodine therapy of hyperthyroidism.** J Nucl Med 1976;17:826-35.
153. SARKAR, S. et al. **Subsequent fertility and birth histories of children and adolescents treated with ¹³¹I for thyroid cancer.** J Nucl Med 1976;17:460-64.
154. HALL, P. et al. **Leukaemia incidence after iodine-131 exposure.** Lancet 1992;340:1-4.
155. RON, E. et al. **Cancer mortality following treatment for adult hyperthyroidism.** JAMA 1998;280:347-55.
156. BARTALENA, L. et al. **Relation between therapy for hyperthyroidism and the course of Graves' ophthalmopathy.** N Engl J Med 1998;338:73-78.
157. MCGREGOR, AM. et al. **Effects of radioiodine on thyrotrophin binding inhibiting immunoglobulins in Graves' disease.** Clin Endocrinol 1979;11:437.
158. CUNNIEN, AJ. et al. **Radioiodine-induced hypothyroidism in Graves' disease: factors associated with the increasing incidence.** J Nucl Med 1982;23:978-83.
159. IMSEIS, RE. et al. **Pretreatment with propylthiouracil but not methimazole reduces the therapeutic efficacy of iodine-131 in hyperthyroidism.** J Clin Endocrinol Metab 1998;83:685-87.
160. PETERS, H. et al. **Treatment of Graves' hyperthyroidism with radiiodine: results of a prospective randomized study.** Thyroid 1997;7:247-51.
161. SRIDAMA, V. et al. **Long-term follow-up study of compensated low-dose ¹³¹I therapy for Graves' disease.** N Engl J Med 1984;311:426-32.
162. AIZAWA, Y. et al. **The development of transient hypothyroidism after iodine-131 treatment in hyperthyroid patients with Graves' disease: revalence, mechanism and prognosis.** Clin Endocrinol 1997;46:1-5.
163. READ CH, JR.; TANSEY, MJ.; MENDA, Y. **A 36-year retrospective analysis of the efficacy and safety of radioactive iodine in treating young Graves' patients.** J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 4229-4233.
164. FRANKLIN, JA. et al. **Long-term follow-up of treatment of thyrotoxicosis by three different methods.** Clin Endocrinol 1991;34:71-6.
165. ERBIL, Y. et al. **Effect of Lugol solution on thyroid gland blood flow and microvessel density in the patients with Graves' disease.** J Clin Endocrinol Metab 2007; 92: 2182-2189.
166. COLLEN, RJ. et al. **Remission rates of children and adolescents with hyperthyroidism treated with anti thyroid drugs.** Pediatrics 1980; 65: 550- 556.

167. BRALEY-MULLEN, H.; YU, S. **Early requirement for B cells for development of spontaneous autoimmune thyroiditis in NOD.H-2h4 mice.** J Immunol 2000,,165:7262-9.
168. SEGUNDO, C. et al. **Differences in thyroid-infiltrating B lymphocytes in patients with Graves' disease: relationship to autoanti-body detection.** Thyroid 2004;14:337-44.
169. ARMENGOL, MP. et al. **Thyroid autoimmune disease: demonstration of thyroid antigen-specific B cells and recombination-activating gene expression in chemokine-containing active intrathyroidal germinal centers.** Am J Pathol 2001;159:861-73.
170. TAKEMURA, S. et al. **T cell activation in rheumatoid synovium is B cell dependent.** J Immunol 2001;167:4710-8.
171. BOYE, J.; ELTER, T.; ENGERT, A. **An overview of the current clinical use of the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab.** Annals of Oncology 2003;14:520-35.
172. EDWARDS, JC.; CAMBRIDGE, G.; ABRAHAMS, VM. **Do self-perpetuating B lymphocytes drive human autoimmune disease?** Immunology 1999;97:188-96.
173. EL FASSI, D. et al. **B lymphocyte depletion with the monoclonal antibody rituximab in Graves' disease: a controlled pilot study.** J Clin Endocrinol Metab 2007; 92: 1769-1772.
174. SMITH, TJ. **Insights into the role of fibroblasts in human autoimmune diseases.** Clin Exp Immunol. 2005;141: 388-97.
175. FASSI E, D. et al. **The rationale for B lymphocyte depletion in Graves' disease: monoclonal anti-CD20 antibody therapy as a novel treatment option 2006.** Eur J Endocrinol 2006;154:623-32.
176. DAVIES, TF. **Treatment of Graves' ophthalmopathy.** In: Uptodate 2006.
177. KAHALY, GJ. et al. **Randomized, single blind trial of intravenous versus oral steroid monotherapy in Graves' orbitopathy.** J Clin Endocrinol Metab 2005;90:5234.
178. NYGAARD, B.; SPECHT, L. **Transitory blindness after retrobulbar irradiation of Graves' ophthalmopathy.** Lancet 1998; 351:725.
179. LYONS, CJ.; ROOTMAN, J. **Orbital decompression for disfiguring exophthalmos in thyroid orbitopathy.** Ophthalmology 1994;101:223.
180. KUBO, T. et al. **An infant case of Graves' disease with ophthalmopathy.** Endocr J 2005;52;647-650.

181. KAGUELIDOU, F. et al. **Predictors of autoimmune hyperthyroidism relapse in children after discontinuation of antithyroid drug treatment.** J Clin Endocrinol Metab 2008; 93: 3817–3826.

182. NEDREBO, BG. et al. **Predictors of outcome and comparison of different drug regimens for the prevention of relapse in patients with Graves' disease.** Eur J Endocrinol 2002; 147: 583– 589.