



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO
INTEGRADO EM MEDICINA**

LUÍS ANDRÉ CAIO ELVAS

***DOENÇA DE GRAVES - ETIOPATOGENIA,
DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE ENDOCRINOLOGIA

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:
PROFESSORA DOUTORA MANUELA CARVALHEIRO
DOUTOR FRANCISCO CARRILHO**

MARÇO 2010

ÍNDICE

Resumo e Palavras-chave	I
<i>Abstract and Keywords</i>	II
Introdução	1
Etiopatogenia	2
Etiologia e Factores de Risco	2
Patogenia	7
Manifestações Clínicas	14
Diagnóstico	16
Tratamento	21
Conclusão	34
Bibliografia	35

RESUMO

O hipertiroidismo é uma doença muito frequente na população em geral. A causa mais frequente de hipertiroidismo é a doença de Graves, uma doença auto-imune que afecta a glândula tiróide. Apresenta maior incidência no sexo feminino e caracteriza-se por uma produção de níveis anormalmente elevados de hormona tiroideia secundários à produção de auto-anticorpos contra o receptor da TSH. Clinicamente, não se restringe apenas ao hipertiroidismo. Em muitos casos os doentes apresentam-se também com orbitopatia, uma entidade que tem características particulares tanto a nível da sua patogénese como do seu tratamento. Por estas razões, a doença de Graves tem sido intensamente estudada ao longo dos anos, na tentativa de compreender melhor como se processa o desencadeamento da auto-imunidade e quais os factores genéticos e ambientais que podem conferir a um indivíduo maior susceptibilidade para desenvolver a doença. Do mesmo modo, têm também continuado a ser aperfeiçoadas as armas terapêuticas já bem conhecidas, como os fármacos anti-tiroideus de síntese, o iodo radioactivo e a tiroidectomia, e têm sido investigadas novas terapêuticas, nomeadamente fármacos que actuam directamente sobre o sistema imunitário.

Este trabalho de revisão tem como objectivo trazer uma visão geral sobre a doença de Graves, abrangendo diversos aspectos importantes como a etiologia, patogénese, características clínicas, diagnóstico e tratamento, recorrendo aos dados mais recentes nesta área, dando também ênfase a alguns dos aspectos particulares inerentes à orbitopatia de Graves.

Palavras-chave: hipertiroidismo; doença de Graves; auto-imunidade tiroideia; orbitopatia de Graves

ABSTRACT

Hyperthyroidism is very common around the world. Graves' disease, an autoimmune disease which affects the thyroid gland, is the most common cause of hyperthyroidism. Its incidence is higher in women and it is characterized by the production of abnormally high levels of thyroid hormones secondary to the production of autoantibodies against the TSH receptor. Clinically, it is not restricted to hyperthyroidism. Many of the patients also suffer from Graves' orbitopathy, a disease with its own characteristics of pathogenesis and treatment. Due to these facts, Graves' disease has been deeply studied for many years, in an attempt to better understand the autoimmunity mechanisms involved in Graves' disease and which genetic and environmental factors might confer a greater susceptibility to the development of the disease. At the same time, the therapeutic options already known, such as the antithyroid drugs, radioactive iodine and thyroidectomy, continue to be ameliorated and newly drugs are being researched, especially those that affect the immune system.

The aim of this review is to provide an overview on Graves' disease, including many important aspects such as etiology, pathogenesis, clinical features, diagnosis and treatment, based on the most recent data on this subject, also giving emphasis to some particular aspects of Graves' orbitopathy.

Keywords: hyperthyroidism; Graves' disease; thyroid autoimmunity; Graves' orbitopathy

INTRODUÇÃO

A doença de Graves é uma doença auto-imune que se caracteriza por uma estimulação inadequada da glândula tiróide por auto-anticorpos para o receptor da hormona estimuladora da tiróide (rTSH).

É a principal causa de hipertiroidismo, representando entre 50 a 80% destes casos (Brent 2008). Uma meta-análise estimou a prevalência da doença de Graves em cerca de 1%, o que a torna numa das doenças auto-imunes mais frequentes (Jacobson et al. 1997). É mais frequente no sexo feminino, numa razão de 7 mulheres para 1 homem (Fairweather et al. 2008), e entre os 40 e os 60 anos, embora possa aparecer em qualquer idade. Estudos já realizados apontam para uma prevalência semelhante entre pessoas de raça branca e asiática e menor na raça negra (Weetman 2000).

A ligação e estimulação pelos anticorpos vão levar a uma hiperplasia e hipertrofia folicular e, conseqüentemente, provocar um aumento na síntese das hormonas tiroideias, triiodotironina (T₃) e tiroxina (T₄). Este incremento na síntese hormonal vai traduzir-se num aumento dos níveis séricos de ambas as hormonas bem como numa diminuição dos níveis da hormona estimuladora da tiróide (TSH).

No entanto, a doença de Graves não afecta exclusivamente a tiróide. Apesar de, clinicamente, se apresentar na grande maioria dos doentes como um hipertiroidismo e bócio difuso, pode também manifestar-se por orbitopatia, evidente em 25 a 50% dos casos (Khoo and Bahn 2007) e, mais raramente, por dermopatia. Não obstante estarem habitualmente associadas à doença tiroideia, as manifestações extra-tiroideias podem surgir de forma isolada.

ETIOPATOGENIA

1. Etiologia e Factores de Risco

Apesar dos recentes avanços no conhecimento dos mecanismos patogénicos da doença de Graves, ainda não foi possível estabelecer uma etiologia precisa para esta patologia. A opinião da generalidade dos investigadores é de que esta doença é multifactorial, provocada por uma interligação complexa entre factores genéticos e factores ambientais.

Factores Genéticos

Os factores genéticos são um dos principais elementos que influenciam o aparecimento da doença de Graves, tendo já sido possível identificar diversos genes que conferem uma maior susceptibilidade à doença.

Cerca de 33% dos familiares de pacientes com doença de Graves ou Tiroidite de Hashimoto desenvolveram eles mesmos patologia auto-imune tiroideia e 56% produzem auto-anticorpos contra a glândula tiróide. Vários estudos efectuados com gémeos monozigóticos e dizigóticos concluíram que existe uma concordância de Doença de Graves nestes grupos de 33% e de 3%, respectivamente (Tomer and Davies 2003).

O complexo HLA, localizado no braço curto do cromossoma 6, contém a sequência de diversos genes, muitos dos quais envolvidos na regulação da resposta imune. Vários estudos

demonstraram que doentes caucasianos com doença de Graves expressam mais frequentemente o haplotipo HLA-DR3 (HLA-DRB1*03) do que os controlos. O HLA-DQA1*0501 e HLA-B8 estão também em associação com a doença de Graves. Por outro lado, a expressão de HLA-DR 1*07 parece conferir protecção (Chen et al. 1999). É de salientar a variabilidade racial no que respeita aos haplotipos de HLA responsáveis pelo aumento do risco de desenvolver doença de Graves. É o caso do HLA-B35 em populações japonesas, HLA-Bw46 em chineses e HLA-DRB3*0202 em afro-americanos. Um resultado interessante foi encontrado num estudo numa população brasileira em que foi descoberta a associação com HLA-DR3, o que mostra que este alelo confere também susceptibilidade a outros grupos não caucasianos ou, em alternativa, que a população estudada poderia ser predominantemente composta por descendentes de europeus (Jacobson et al. 1997). O mecanismo pelo qual estas alterações genéticas levam à auto-imunidade é o de que alguns alelos HLA (como HLA-DR3) permitem a ligação de auto-antígenos à sua molécula e o reconhecimento pelos linfócitos T.

Mais recentemente foi também descoberta uma associação entre o antígeno CTLA-4 e a doença de Graves. O CTLA-4 é expresso na superfície dos linfócitos T e intervém no processo imunitário através da interacção com ligandos específicos (CD80 e CD86) das células apresentadoras de antígenos, tendo uma acção inibitória da resposta imunológica, por oposição à acção estimuladora do CD28. Uma mutação no gene CTLA-4 será responsável por uma desregulação generalizada na mediação das respostas imunes. No entanto, ainda não é claro como é que alterações neste gene poderão desencadear uma reacção de imunidade específica da doença de Graves (Prabhakar et al. 2003).

Mutações no gene CD40, que regula a acção dos linfócitos B, poderão despoletar a doença de Graves através de uma diminuição do limiar de activação destas células por auto-antígenos tiroideus. Outro mecanismo seria o aumento da expressão de CD40 nas células da

tiróide, provocando um aumento na secreção de citocinas e a activação de linfócitos T locais (Tomer and Huber 2009).

Outras alterações genéticas que influenciam a predisposição para o desenvolvimento da doença de Graves incluem a tirosina-fosfatase linfóide, codificada no gene PTP22, que é um inibidor da activação dos linfócitos T (à semelhança do CTLA-4) e modificações nos genes da tiroglobulina e do receptor da TSH (Tomer and Huber 2009).

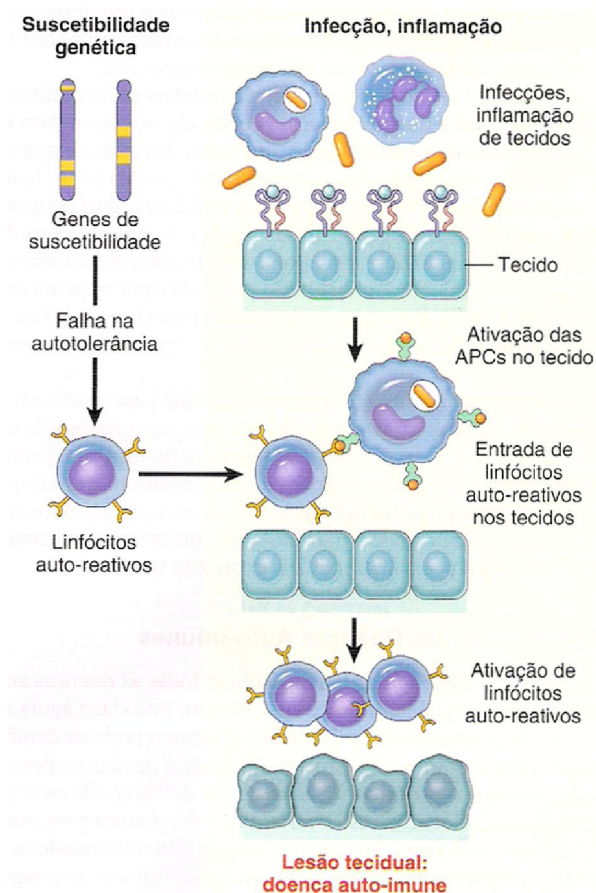


Fig. 1 – Influências genéticas e ambientais na patogénia da doença de Graves (Kumar et al. 2005) – APC: células apresentadoras de antígenos

Factores Ambientais

Apesar dos variados factores genéticos citados anteriormente, os estudos já efectuados revelam que os factores ambientais terão um papel fundamental no desencadeamento da doença de Graves em pessoas geneticamente susceptíveis.

Um dos factores que tem sido mais extensamente estudado é a infecção. Uma das explicações mais usadas para suportar esta relação com a doença de Graves é a reacção cruzada, em que um antígeno proteico microbiano que apresenta semelhanças com um auto-antígeno a nível da sua sequência de aminoácidos ou da sua conformação espacial leva a um desencadeamento de uma reacção imune contra o auto-antígeno. Outros mecanismos incluem

uma activação anormal de linfócitos T, incluindo linfócitos auto-reactivos, por parte de superantígenos bacterianos ou uma alteração ou aumento na expressão de determinados auto-antígenos suficiente para serem reconhecidos como “estranhos” ao organismo (Davies 2008). Um dos microrganismos que poderá estar relacionado com a doença de Graves é a *Yersinia enterocolitica*. Diversos estudos identificaram a presença de anticorpos contra este microrganismo numa proporção muito elevada de doentes (72 a 81%) com patologia autoimune tiroideia (Prabhakar et al. 2003). Foram identificadas regiões de ligação para a TSH na *Yersinia enterocolitica* bem como em outras bactérias, incluindo espécies de *Leishmania* e *Mycoplasma*. No entanto, é importante salientar que a maioria dos doentes que sofre infecção por *Yersinia* não desenvolve auto-imunidade tiroideia. As infecções víricas podem também originar reacções auto-imunes, como é exemplo a infecção pelo vírus da hepatite C (Tomer and Huber 2009). Apesar de todos os dados já obtidos, ainda será necessária uma maior investigação nesta área no sentido de compreender melhor o papel dos agentes microbianos na iniciação das reacções auto-imunes (DeGroot and Jameson 2006).

Como referido anteriormente, a doença de Graves é mais frequente no sexo feminino numa proporção de cerca de sete mulheres para um homem. Os dados existentes mostram que as patologias auto-imunes são mais frequentes no sexo feminino. No entanto, a razão para esta diferença entre ambos os sexos não é ainda conhecida (Fairweather et al. 2008). O facto de a doença raramente se iniciar antes da puberdade sugere que os estrogénios possam ter alguma influência nesta relação. No entanto, nunca se verificou uma relação entre a administração de estrogénios exógenos e o aparecimento de patologia tiroideia auto-imune. Da mesma forma, sabe-se que a doença continua a surgir tanto em mulheres pós-menopausa como em homens e verificou-se também que é frequente em doentes com Síndrome de Turner (Chiovato et al. 1996), que apresentam normalmente níveis baixos de estrogénios, o que coloca algumas reservas quanto à influência das hormonas sexuais. Foi descoberto um locus de

susceptibilidade para a doença de Graves no braço longo do cromossoma X (Barbesino et al. 1998), o que poderá ajudar a explicar a maior susceptibilidade das mulheres bem como de doentes com Síndrome de Turner. Outra particularidade inerente ao sexo feminino é a gravidez, estando já bem documentado que o risco de desenvolver a doença aumenta no período de pós-parto. A recuperação da imunossupressão associada à gravidez logo após o parto pode estar associada a um efeito “rebound”, provocando uma hiperactividade do sistema imunitário que precipita a auto-imunidade.

O stress poderá também estar envolvido no aparecimento da doença de Graves. Ao longo do tempo têm-se comprovado que o aparecimento desta patologia parece surgir muitas vezes apenas alguns meses após um evento de grande stress emocional na vida pessoal dos doentes (Chiovato and Pinchera 1996). Como explicação para este fenómeno estará, à semelhança do que sucede nas mulheres durante o período pós-parto, o efeito “rebound” provocado pela recuperação da imunossupressão que é gerada pelo stress.

O tabaco está também ligado a um risco ligeiramente mais elevado de doença de Graves mas é um factor de risco muito mais importante para a orbitopatia (Holm et al. 2005), de tal modo que é mesmo o seu principal factor de risco (Prabhakar et al. 2003). Os fumadores com doença de Graves são mais susceptíveis a desenvolver orbitopatia; sabe-se que aqueles que fumam actualmente apresentam maior risco do que os que já cessaram o consumo e que uma carga tabágica mais pesada está associada com uma maior gravidade da orbitopatia (Cawood et al. 2007). Os mecanismos envolvidos nesta relação ainda são desconhecidos mas a associação já conhecida do tabaco com doenças como a artrite reumatóide e a doença de Crohn sugerem que existe uma acção sobre o sistema imunitário que poderá contribuir para o desencadeamento da auto-imunidade (Manji et al. 2006).

O iodo e os fármacos e contrastes que contêm iodo (como a amiodarona) podem precipitar a doença de Graves num indivíduo susceptível. Os produtos iodados podem também provocar lesão directa das células tiroideias e levar à libertação de antigénios tiroideus que podem ser reconhecidos e activar o sistema imunitário.

A exposição à radiação e o tratamento com iodo radioactivo podem também precipitar o aparecimento da doença de Graves (Davies 2008).

2. Patogenia

Apesar da causa primária da doença de Graves não ser ainda conhecida, um grande número de estudos têm sido efectuados com o objectivo de compreender melhor os mecanismos imunes inerentes ao desenvolvimento desta patologia, não só direccionados para o seu principal elemento, o anticorpo contra o rTSH, como também para a identificação das alterações funcionais dos linfócitos e das próprias células foliculares tiroideias na doença.

O Receptor da TSH e os Anticorpos anti-rTSH

O rTSH pertence à família de receptores ligados à proteína G sendo estruturalmente semelhante a outros receptores polipeptídicos hormonais como os receptores de FSH e LH. Apresenta duas subunidades, uma que consiste no segmento extracelular e uma que inclui um segmento transmembranar e um pequeno segmento intracelular. A formação destas duas subunidades deve-se à quebra da molécula do receptor com excisão de uma porção de cerca

de 50 aminoácidos, mantendo-se as subunidades unidas por pontes dissulfeto. Os dados que indicam que alguns receptores poderão não sofrer esta alteração são ainda controversos (Rapoport and McLachlan 2007). No entanto, sabe-se que após este fenómeno algumas subunidades acabam por ser libertadas do receptor, devido à degradação das pontes ou de um dos terminais que possibilita a ligação entre ambas as subunidades (Ando et al. 2005). Apesar de ainda ser necessário uma investigação mais detalhada sobre estes mecanismos, pressupõe-se que possam ser responsáveis pelo desencadeamento da doença de Graves, na medida em que a subunidade libertada poderá encontrar linfócitos T que escaparam aos mecanismos de tolerância imunológica e por sua vez provocar a sua activação (Prabhakar et al. 2003).

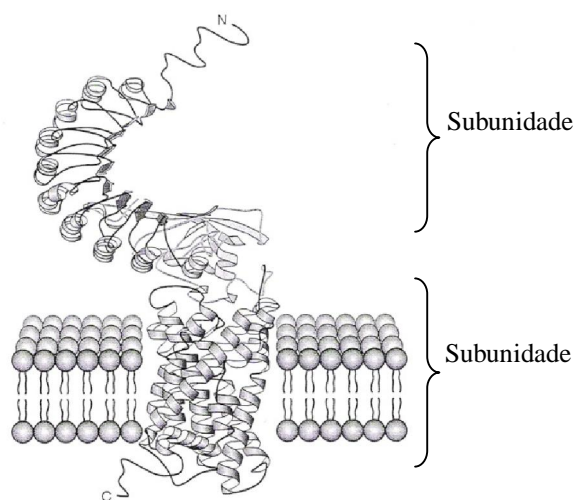


Fig. 2 – Representação esquemática da estrutura do receptor da TSH (Kronenberg and Williams 2008)

Os anticorpos contra o receptor da TSH foram originalmente definidos como estimuladores tiroideus de acção longa por apresentarem uma acção mais prolongada sobre o rTSH quando comparada com a própria TSH. Os anticorpos pertencem à classe IgG e podem ser de três tipos: estimuladores, bloqueadores ou neutros. Os estimuladores são o elemento fundamental da doença de Graves, actuando principalmente através da activação de vias de sinalização intracelular que aumentam as concentrações de AMPc. Concomitantemente, impedem também que a molécula de TSH se ligue ao receptor. Por seu turno, os anticorpos com acção bloqueadora vão apenas impedir a ligação da TSH, não conseguindo iniciar a formação de AMPc intracelular. Os anticorpos neutros não só não propagam nenhum sinal pelas vias de sinalização intracelular do AMPc como permitem que a TSH se ligue ao

receptor e exerça a sua acção. A explicação mais provável para este facto é de que estes anticorpos se liguem a epitopos mais distantes dos locais de ligação da TSH ou dos anticorpos estimuladores (Michalek et al. 2009).

Esta interacção entre os anticorpos estimuladores e o rTSH vai traduzir-se num aumento da glândula tiróide e da sua vascularização, levando também a um aumento da produção e secreção das hormonas tiroideias.

A Acção Linfocitária

O primeiro requisito para o desencadeamento de uma resposta auto-imune é a existência de linfócitos T activados para um determinado auto-antigénio. Para que ocorra essa activação linfocitária é necessário que estes escapem aos mecanismos de auto-tolerância.

Um dos mecanismos de activação dos linfócitos T é feito por células apresentadoras de antígenos (APC), que incluem, entre outras, as células dendríticas, linfócitos B e macrófagos, e que expressam moléculas do Complexo Major de Histocompatibilidade (MHC) de classe II e um sinal co-estimulatório que possibilita a apresentação de peptídeos aos linfócitos T. Através de um fenómeno de mímica molecular, um antígeno estranho que apresenta semelhanças com um auto-antigénio pode ser reconhecido pelas APC e apresentado aos linfócitos T, activando-os. Isto irá provocar uma reacção cruzada com os auto-antígenos, levando a que estes linfócitos desencadeiem uma reacção de auto-imunidade. Uma agressão ao organismo poderá também induzir a expressão de moléculas do MHC de classe II nas células tiroideias que normalmente não as exprimem, tornando-as células apresentadoras de antígenos e activando os linfócitos contra os próprios antígenos tiroideus. Alterações em

outros mecanismos de tolerância periférica, como a acção dos linfócitos T reguladores e a morte celular induzida pela activação linfocitária através do sistema Fas-FasL, podem ser outros mecanismos responsáveis por originar uma reacção de auto-imunidade (Kumar et al. 2005).

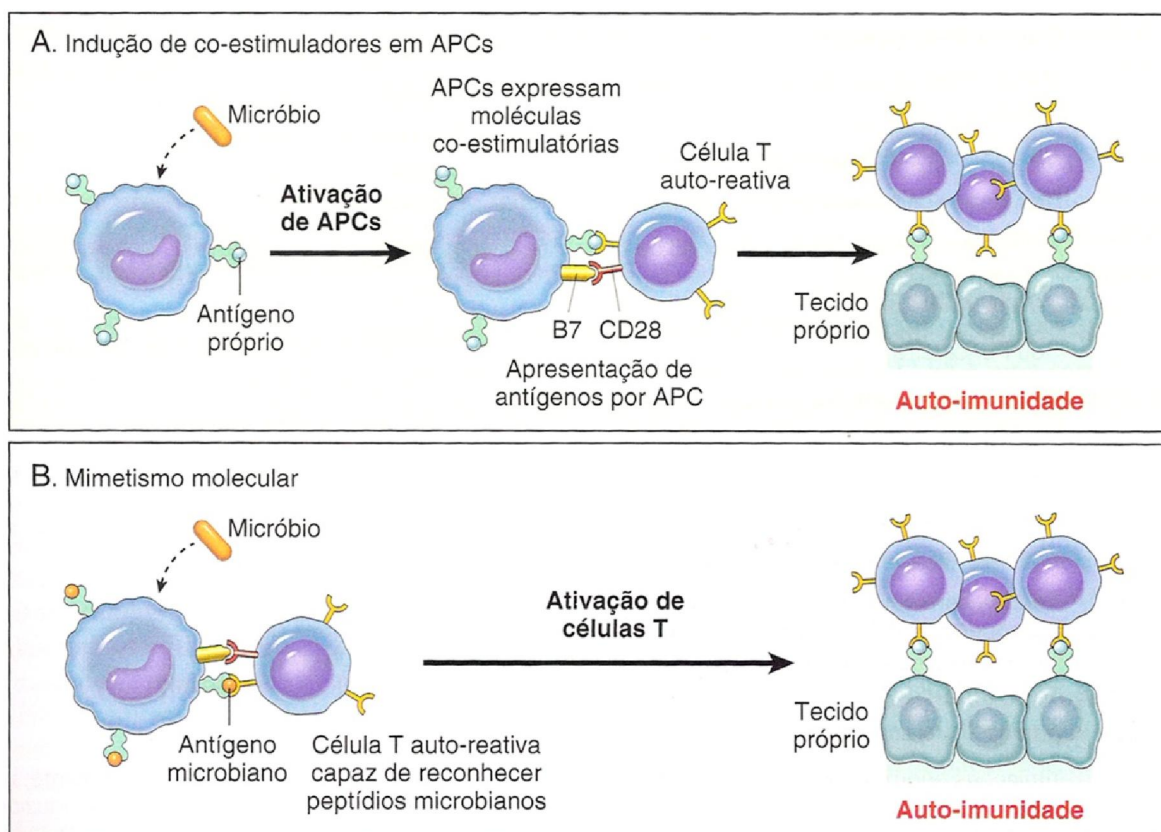


Fig. 3 – Mecanismos de auto-imunidade: indução da expressão de moléculas co-estimulatórias (A) e mimetismo molecular (B) (Kumar et al. 2005)

Após a sua activação os linfócitos T *helper* podem ser divididos em dois tipos de acordo com as citocinas que produzem: Th1, que se caracterizam pela secreção de IL-2, INF- e TNF- , activando linfócitos T citotóxicos (CD8) e induzindo apoptose celular; e Th2, que secretam IL-4 e IL-5, activando, entre outras acções, a produção de anticorpos. Os estudos que têm sido desenvolvidos no sentido de analisar populações de linfócitos presentes na glândula tiróide de doentes com doença de Graves e Tiroidite de Hashimoto têm permitido compreender melhor os mecanismos envolvidos nestas patologias. Os dados acerca dos

linfócitos T citotóxicos (CD8+), envolvidos na lesão tecidual, revelam um papel muito mais importante nos doentes com Tiroidite de Hashimoto do que naqueles com doença de Graves, o que seria expectável tendo em conta as características destas patologias (Mariotti et al. 1991). No que toca aos linfócitos T *helper*, e dado o papel exercido na doença de Graves pelos auto-anticorpos, seria de esperar um predomínio de células Th2. No entanto, parece suceder exactamente o oposto. Aqui é possível que haja um papel relevante da IL-10 produzida pelos linfócitos Th1, que induz a produção de anticorpos e poderá ter também um papel na inibição de lesão tiroideia mediada por células (Watson et al. 1994). Após a activação dos linfócitos T e a produção de citocinas inflamatórias, vai haver activação dos linfócitos B e consequente produção dos auto-anticorpos contra antigénios da tiróide.

A Orbitopatia

Actualmente sabe-se que cerca de 90% dos doentes que apresentam orbitopatia têm também hipertiroidismo, sendo possível que ambos resultem de uma resposta auto-imune para um ou vários antigénios que estejam localizados na tiróide e na região orbitaria (Prabhakar et al. 2003). No entanto, esta relação ainda não é inteiramente compreendida e muitos têm sido os estudos efectuados no sentido de melhorar os conhecimentos sobre os mecanismos e os antigénios envolvidos na orbitopatia.

Um dos candidatos naturais pela sua importância na patogenia da doença de Graves seria o anticorpo contra o rTSH. Os estudos já realizados demonstraram que a prevalência de orbitopatia é elevada em doentes com níveis elevados de anticorpos e que esses níveis são significativamente superiores nos doentes com orbitopatia severa quando em comparação com aqueles com formas mais ligeiras (Khoo et al. 2000). O principal requisito que se impunha era

a presença de rTSH nos tecidos orbitários. Foi comprovada a presença dos receptores tanto em doentes como em indivíduos normais e verificou-se também uma expressão aumentada nos tecidos de doentes com orbitopatia em comparação com indivíduos sem a doença. Outro estudo veio demonstrar a presença de anticorpos monoclonais contra o rTSH em culturas de

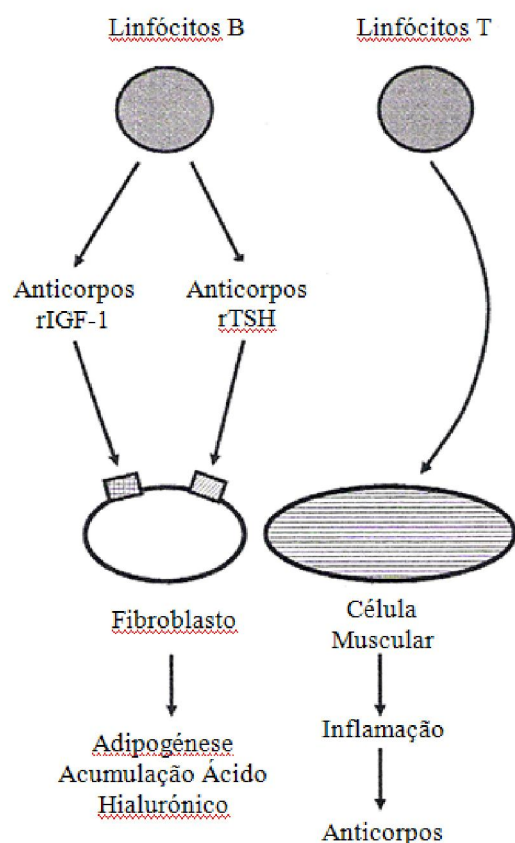


Fig. 4 – Mecanismos patogénicos da orbitopatia de Graves (Khoo and Bahn 2007)

células tanto de doentes com orbitopatia de Graves como em indivíduos sem doença. Alguns estudos realizados com culturas de pré-adipócitos orbitários estimulados com agonistas do PPAR- revelaram a indução de uma adipogénese marcada e um aumento de expressão tanto de factores associados à adipogénese, como a adiponectina e a leptina, como também de rTSH (Khoo and Bahn 2007). Todos estes factos sugerem que os anticorpos, para além de serem responsáveis pelas alterações na glândula tiróide e pelo aumento da síntese de hormonas tiroideias, poderão também estar envolvidos no aumento do volume de tecido adiposo orbitário observado na orbitopatia. O envolvimento de receptores de IGF-1 na patogenia da orbitopatia de Graves tem sido também intensamente estudado. Sabe-se que os fibroblastos da órbita apresentam locais de ligação para IGF-1 e também que os doentes com doença de Graves apresentam IgG capaz de se ligar a estes receptores (Weightman et al. 1993). Foi também demonstrado que estes anticorpos induzem a síntese de ácido hialurónico pelos fibroblastos e que estes expressam mais receptores do que as células de indivíduos

normais. Este dado acrescido do facto de o IGF-1 ser um potente estimulador da adipogénese pode ajudar a explicar tanto o aumento do volume adiposo como o excesso de glicosaminoglicanos característicos da orbitopatia de Graves. Outros antigénios que podem estar envolvidos na génese da orbitopatia serão os dos músculos extra-oculares, tendo já sido identificadas algumas proteínas que poderão intervir neste processo imune.

A sintomatologia associada com a orbitopatia vai ser consequência das diversas alterações oculares, que englobam o aumento de volume dos tecidos adiposos da órbita bem como dos músculos extra-oculares, resultantes dos estímulos para a adipogénese e da inflamação local, com infiltração celular e acumulação de glicosaminoglicanos (Prabhakar et al. 2003).

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As manifestações clínicas da doença de Graves podem ser divididas naquelas que são características do hipertireoidismo e nas específicas da doença. A gravidade e duração da doença, tal como a idade e o sexo dos doentes, são determinantes nas manifestações da doença. Os sintomas mais comuns, principalmente em doentes jovens, são nervosismo, fadiga, taquicardia ou palpitações, intolerância ao calor e perda de peso habitualmente com aumento do apetite. Nos doentes com maior idade é necessário estar alerta para possíveis manifestações atípicas. A doença poder-se-á apresentar apenas por astenia e emagrecimento, por vezes acompanhadas de alterações cardíacas como a fibrilhação auricular, o que é raro em doentes abaixo dos 50 anos (Brent 2008). Os doentes do sexo masculino podem apresentar queixas de ginecomastia e disfunção eréctil enquanto os do sexo feminino relatam irregularidades menstruais.

Mais específicas da doença de Graves são as alterações oculares. A orbitopatia é clinicamente evidente em aproximadamente 50% dos doentes, sendo já bastante marcada em 20 a 30% e podendo mesmo comprometer em 3 a 5% por envolvimento do nervo óptico

ou por lesão da córnea. No entanto, os estudos imagiológicos têm mostrado evidências de



Fig. 5 – Características clínicas da orbitopatia de Graves. A – Exoftalmia bilateral e retração da pálpebra superior; B – Inflamação ligeira e hipotropia do olho direito; C – Edema e hiperemia da pálpebra superior, hiperemia da conjuntiva e quemose do olho esquerdo; D – Edema e retração palpebral e exoftalmia; E – Hiperemia da conjuntiva, quemose e disfunção da motilidade ocular (Bartalena and Tanda 2009).

orbitopatia pelo alargamento dos músculos extra-oculares em muitos dos doentes sem manifestações clínicas. Os sinais e sintomas incluem fotofobia, lacrimejo, edema periorbitário, diplopia, retração palpebral, exoftalmia, disfunção dos músculos oculares e até mesmo dor (Bartalena and Tanda 2009).

A dermopatia localiza-se com maior frequência na região pré-tibial, apesar de se poder registar também noutras áreas do corpo, sobretudo após traumatismo. Clinicamente pode-se observar um espessamento da pele desta região devido à acumulação de glicosaminoglicanos, que se pode estender distalmente até à região maleolar e superfície dorsal do pé mas que superiormente não ultrapassa, habitualmente, o joelho. Surge em cerca de 1 a 2% dos doentes com doença de Graves e quase sempre na presença de quadros avançados de orbitopatia (Weetman 2000). Mais raras são as manifestações ósseas, com neoformação de osso e edema subperiosteos e as manifestações ungueais, com desprendimento das unhas dos dedos das mãos do seu leito ungueal – onicólise (Greenspan and Gardner 2004).

Um aspecto importante nos doentes com doença de Graves é que estes referem, por vezes, uma diminuição na qualidade de vida, fruto tanto das alterações metabólicas que levam a alterações do padrão do sono e a uma labilidade emocional, como também das alterações na imagem corporal derivadas do aumento da glândula e da orbitopatia (Abraham-Nordling et al. 2005).

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da doença de Graves baseia-se nas manifestações clínicas, bioquímicas e imagiológicas que caracterizam o hipertiroidismo e nas que são específicas da própria patologia. A clínica é muitas vezes sugestiva e pode ser suficiente para o diagnóstico. Os sinais e sintomas como palpitações, irritabilidade, intolerância ao calor e perda de peso com manutenção do apetite são alguns dos mais referidos pelos doentes e sugerem uma situação de hipertiroidismo. A associação a estes dados de um alargamento difuso da glândula já se torna muito sugestiva da doença de Graves. O diagnóstico está praticamente confirmado se se juntarem os sinais de orbitopatia ou dermopatia, não dispensando, no entanto, o doseamento plasmático das hormonas tiroideias (Weetman 2000).

Exames Laboratoriais

No sentido de confirmar o hipertiroidismo deve ser feito o doseamento dos valores séricos de TSH e de T₃ e T₄ livres. Uma diminuição dos valores de TSH é já um dado sugestivo na medida em que mesmo um aumento ligeiro na secreção tiroideia é suficiente para diminuir a secreção de TSH, devendo no entanto estes valores ser confirmados pelo aumento das hormonas. Se os valores das hormonas tiroideias estiverem dentro dos valores normais estamos perante um hipertiroidismo subclínico. O facto de serem habitualmente feitos os doseamentos hormonais das fracções livres de T₃ e T₄ em vez das totais deve-se a estas últimas não serem tão fiáveis pois podem ter valores mais elevados devido à acção de

determinados fármacos (ex: contraceptivos orais) ou por aumento de proteínas que se liguem às hormonas tiroideias (ex: gravidez) (Weetman 2000).

Adicionalmente, é também possível a utilização de testes laboratoriais que permitem identificar os anticorpos contra o receptor da TSH. Actualmente existem dois tipos de testes, um que detecta a ligação dos anticorpos no soro do doente ao receptor e outro que detecta a

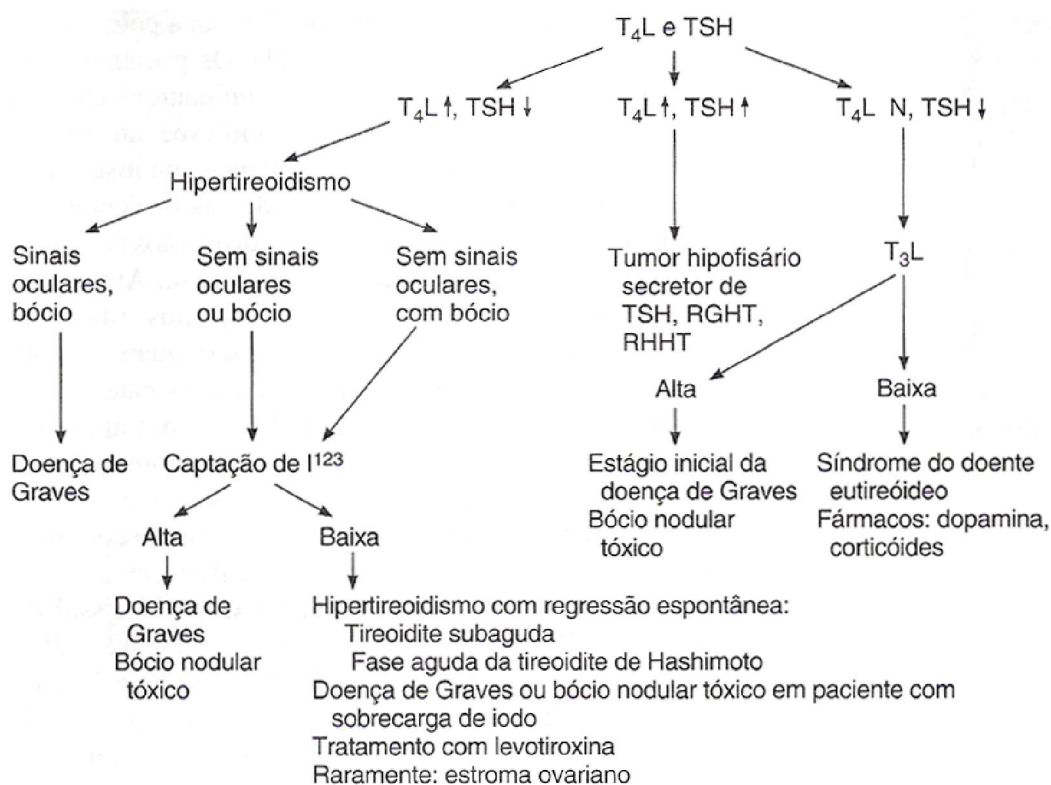


Fig. 6 – Algoritmo de diagnóstico de hipertireoidismo (Greenspan and Gardner 2004) – T₄: tiroxina; T₃: tri-iodotironina; TSH: hormona estimuladora da tiróide; L: fracção livre

produção de AMPc se os rTSH forem estimulados por anticorpos estimuladores. O primeiro teste consiste na incubação de receptores de TSH com moléculas de TSH marcadas e com o soro do paciente. Através de técnicas radioactivas ou de quimioluminescência é medida a ligação da TSH ao seu receptor, ligação essa que vai depender da maior ou menor acção bloqueadora dos anticorpos do soro do paciente sobre o rTSH. Neste caso não é feita a distinção entre os anticorpos estimuladores e os bloqueadores do receptor. O segundo teste vai

medir a produção de AMPc em populações celulares que expressam rTSH. A presença de anticorpos estimuladores no soro do doente irá provocar um aumento nos níveis de AMPc, algo que habitualmente não sucede com os anticorpos bloqueadores. No que respeita à prática clínica, apenas os testes de ligação são usados, dado que são mais fáceis de executar, são menos dispendiosos, apresentam sensibilidade e especificidade muito elevadas (Ajjan and Weetman 2008) e porque na clínica a vantagem oferecida pelos outros testes na diferenciação do tipo de anticorpo não é muito relevante. No entanto, há ainda alguma controvérsia sobre quando estes testes devem ser usados, uma vez que o diagnóstico da doença de Graves pode ser feito, na maioria dos casos, apenas com base na clínica. Há, contudo, pelo menos três situações em que parece ser vantajoso recorrer a estes testes: nos casos de dúvida diagnóstica sobre a causa do hipertiroidismo, nas suspeitas de orbitopatia de Graves em doentes eutiroideus ou durante a gravidez no sentido de tentar prever uma possível ocorrência de tireotoxicose neonatal (Weetman 2000).

Os anticorpos contra a peroxidase tiroideia podem-se encontrar elevados em muitos dos casos de doença de Graves mas essa elevação é pouco específica da doença pelo que o seu doseamento terá um interesse mais reduzido do que o dos anticorpos contra o receptor da TSH.

Exames Imagiológicos

Os exames de imagem raramente são necessários para fazer o diagnóstico de doença de Graves, embora possam ser úteis em algumas situações de dúvida. São especialmente úteis para definir as alterações que ocorrem na morfologia da tiróide em consequência da doença.

A cintigrafia com iodo radioactivo pode ser usada para distinguir a doença de Graves, em que há uma grande captação, da tiroidite subaguda, onde a captação está diminuída. O padrão de captação da glândula também é útil para identificar um bócio tóxico multinodular (captação heterogénea por toda a tiróide) ou um nódulo tóxico (captação localizada) por oposição ao padrão difuso da doença de Graves. Para além da utilidade diagnóstica, este exame é usado pelos clínicos como auxílio no cálculo da dose de radiação a ser administrada no tratamento da doença.

A ecografia da tiróide é um exame de grande utilidade na identificação e acompanhamento da evolução de nódulos da tiróide. No âmbito da doença de Graves, a avaliação do fluxo sanguíneo para a tiróide pode ser útil quando não é possível a realização da cintigrafia, uma vez que um fluxo sanguíneo aumentado se correlaciona com um aumento da captação de iodo.

No caso da existência de outra sintomatologia associada, a realização de exames mais específicos pode estar indicada. É o caso da TAC ou RM do pescoço na presença de queixas compressivas daquela região, do electrocardiograma e de outros exames cardiovasculares nas suspeitas de arritmias como a fibrilhação auricular, ou da densitometria óssea nos pacientes com risco de perda acentuada de massa óssea como as mulheres pós-menopausa (Brent 2008).

Orbitopatia

O diagnóstico de orbitopatia pode requerer alguns exames complementares como a TAC e a RM orbitárias. São característicos o alargamento dos músculos extra-oculares sem atingimento das inserções tendinosas, um envolvimento muscular seriado, sendo os rectos

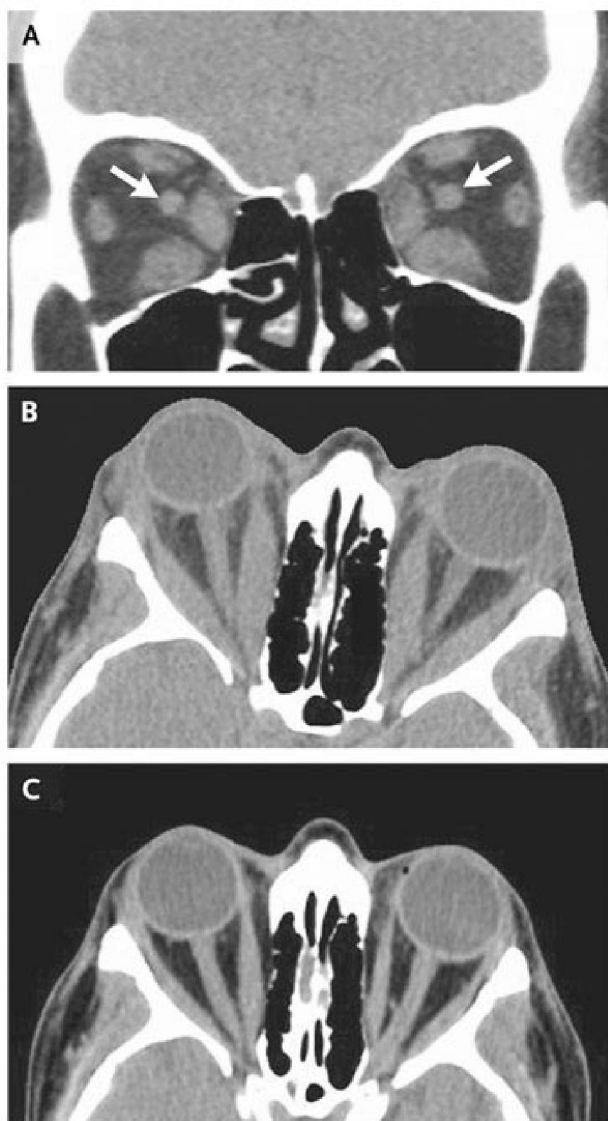


Figura 7 – TAC das órbitas de dois doentes com orbitopatia de Graves. A – Alargamento dos rectos medial e inferior bilateralmente; os nervos ópticos não são comprimidos pelos músculos (setas); B – Outro doente, em que se observa exoftalmia e alargamento dos rectos medial e inferior; C – O mesmo doente com redução da exoftalmia e dos volumes musculares após terapêutica com glicocorticóides ev (Bartalena and Tanda 2009).

inferior e médios os mais precocemente afectados, não havendo habitualmente comprometimento dos oblíquos, e um envolvimento bilateral. A RM tem uma grande importância em situações de maior gravidade em que esteja em causa um compromisso da capacidade visual uma vez que permite uma boa avaliação da existência de compressão do nervo óptico (Lutt et al. 2008). Na avaliação da orbitopatia de Graves é muito importante fazer o estadiamento clínico e definir se há uma fase inflamatória ou fibrótica (Tabelas 1 e 2). Esta distinção tem importantes consequências terapêuticas e pode ser obtida seguindo o protocolo proposto pelo EUGOGO (Bartalena et al. 2008).

TRATAMENTO

Fármacos Anti-tiroideus

O carbimazol, o metimazol e o propiltiouracilo são tionamidas, fármacos que inibem a peroxidase tiroideia e, conseqüentemente, a síntese hormonal. O propiltiouracilo tem igualmente uma acção de bloqueio da conversão de T₄ em T₃ nos tecidos extra-tiroideus. No entanto, o metimazol mostrou reverter mais rapidamente o hipertiroidismo, apresenta uma adesão superior por parte dos doentes e tem menor toxicidade (Cooper 2005). Diversos estudos têm-se debruçado sobre os efeitos imunomoduladores que surgem com a terapêutica das tionamidas. Ainda não foi possível confirmar qual a causa destas acções mas parece não haver dúvidas de que os efeitos da terapêutica farmacológica não se resumem apenas à acção sobre a síntese hormonal na tiróide (Wondisford and Radovick 2009).

No que respeita aos regimes que podem ser utilizados existem duas possibilidades: um esquema apenas com anti-tiroideus de síntese com diminuição progressiva das doses ou o tratamento com um anti-tiroideu em doses maiores e tiroxina (*block and replace*). Este último tem a vantagem de ser mais curto, exigir menos idas ao médico e o controlo do eutiroidismo parece ser mais fácil de manter. No entanto, o regime apenas com anti-tiroideus de síntese revelou a mesma eficácia e, por apresentar uma incidência menor de efeitos secundários, deverá ser escolhido como primeira linha (Abraham et al. 2005). As evidências já obtidas nesta matéria sugerem um tempo de tratamento adequado de 12 a 18 meses, sendo que uma duração superior não mostrou quaisquer benefícios. O uso de bloqueadores adrenérgicos

durante um pequeno período da terapêutica com anti-tiroídeos pode ser benéfico com o intuito de melhorar os sintomas como tremor, palpitações e sudorese (Brent 2008).

Estes fármacos podem ser utilizados tanto como um tratamento primário para o hipertiroidismo e com o objectivo de obter remissão da doença (manutenção de eutiroidismo por um ano após ter terminado a terapêutica farmacológica) ou apenas para normalizar a função tiroideia como preparação para terapêutica cirúrgica ou com iodo radioactivo. São habitualmente considerados como a terapêutica de primeira linha na gravidez, crianças e adolescentes e nos doentes com orbitopatia grave (Hegedus 2009).

Os efeitos secundários incluem *rash* cutâneo, dores articulares, agranulocitose e toxicidade hepática. A agranulocitose tem uma frequência estimada em cerca 0,3% dos doentes (Hegedus 2009). O primeiro sinal de alarme é o aparecimento de febre, odinofagia ou úlceras orais, pelo que se tal suceder a terapêutica deve ser imediatamente suspensa e deve ser feito um hemograma (Brent 2008). Doentes com valores de granulócitos inferiores a $1000/\text{mm}^3$ devem ser hospitalizados, devendo ser administrado antibiótico de forma profilática. Apesar de não estar comprovado o benefício do uso de factores estimuladores de colónias, o seu uso parece ser benéfico, sobretudo em doentes assintomáticos e com valores superiores a $100/\text{mm}^3$ (Tajiri and Noguchi 2005). Uma complicação mais rara é o efeito hepatotóxico, que pode persistir mesmo depois da suspensão da terapêutica e pode ser fatal. Recentemente, verificou-se que existe uma associação muito próxima entre o propiltiouracilo e casos de falência hepática e que mesmo um controlo apertado sobre os parâmetros analíticos hepáticos pode não ser suficiente para identificar os doentes que possam vir a desenvolver hepatotoxicidade pelo que não é recomendado o seu uso como terapêutica de primeira linha (Cooper and Rivkees 2009).

Não foi ainda possível identificar com elevado grau de certeza quais os marcadores que podem dar indicações sobre o prognóstico após tratamento farmacológico mas estudos retrospectivos têm sugerido que os doentes jovens e aqueles com bócio de grandes dimensões, orbitopatia ou concentrações elevadas de anticorpos, entre outros factores, têm maior probabilidade de recidiva. Sabe-se que cerca de 30 a 50% dos doentes tratados com um anti-tiroideu de síntese mantêm-se com valores normais de hormonas tiroideias durante 10 anos após a cessação da terapêutica (Cooper 2005). Após cessar a terapêutica, aproximadamente 75% das recidivas surgem nos primeiros 3 meses. A presença de níveis baixos de TSH é geralmente o primeiro sinal de recorrência. Nesta situação deve ser discutida a hipótese de terapêutica cirúrgica ou com iodo radioactivo ou eventualmente uma terapêutica com anti-tiroideus a longo prazo, uma vez que um segundo tratamento semelhante ao já efectuado não irá, com grande probabilidade, ser eficaz (Wondisford and Radovick 2009).

Iodo Radioactivo

A terapêutica com iodo radioactivo (isótopo I^{131}) é uma terapêutica eficaz, segura e relativamente barata, que pode ser usada como terapêutica inicial ou após tratamento farmacológico com anti-tiroideus. No entanto, sabe-se que a administração destes fármacos imediatamente antes ou após a terapêutica com iodo radioactivo diminui a sua eficácia, pelo que o tratamento com iodo deve ser iniciado 3 a 7 dias após a interrupção dos anti-tiroideus (Brent 2008). A opção pelos anti-tiroideus deve ser considerada nos doentes com hipertiroidismo severo, em que a diminuição da secreção hormonal pode diminuir o risco de ocorrência de uma crise tireotóxica após a administração do iodo, e em doentes idosos, com

arritmias e com risco ou mesmo já com doença cardio-vascular estabelecida (Wondisford and Radovick 2009).

O iodo radioactivo vai provocar destruição das células da tiróide através da indução de uma resposta inflamatória, com necrose das células foliculares e oclusão vascular. A inflamação crónica e fibrose levam a uma diminuição do tamanho glandular e da capacidade de secreção hormonal.

A terapêutica está contra-indicada na gravidez e durante o aleitamento materno. O iodo não captado pela glândula é excretado pela urina, expondo a região pélvica à radiação, e pode atravessar a placenta. Apesar de o risco de efeitos teratogénicos não estar ainda bem definido, não é aconselhável engravidar antes de 4 a 6 meses após a terapêutica (Hegedus 2009).

As doses de iodo a administrar aos doentes têm sido objecto de intenso estudo. O cálculo da dose pode ser feito a partir do estudo da captação de iodo pela glândula e em função do seu peso estimado. Contudo, o cálculo não diminui as taxas de hipotiroidismo e é dispendiosa pelo que a maioria dos médicos prefere dar uma dose fixa de iodo radioactivo, que por norma ronda os 5 a 15 μCi (Hegedus 2009).

Em comparação com a terapêutica com anti-tiroideos, o iodo radioactivo tem uma menor taxa de recorrência (5 a 20% dos doentes, dependendo da dose administrada). No entanto, o tempo para se verificar uma melhoria inicial é mais longo e a percentagem de doentes que sofrem hipotiroidismo como consequência é mais elevada (Weetman 2000). Este efeito é dependente da dose durante o primeiro ano após a terapêutica mas parece ser independente após esse período, apresentando incidência anual de 2 a 3% (Hegedus 2009). Para além do hipotiroidismo, os efeitos secundários incluem uma forma de tiroidite que provoca dor e um aumento da sensibilidade na região cervical e um pequeno aumento nos

valores das hormonas tiroideias (Brent 2008). Alguns dados revelaram que não há alterações significativas na incidência de cancro nos doentes tratados com iodo radioactivo mas é uma área onde ainda existe grande controvérsia pelo que será necessário um estudo mais aprofundado. Em todo o caso, deve haver alguma precaução especialmente no tratamento de crianças e adolescentes (cuja esperança de vida após a radiação será ainda longa), sendo recomendável a opção pela terapêutica farmacológica nestes grupos. Os dados existentes indicam que pode induzir ou agravar a orbitopatia, especialmente nos casos de maior gravidade. Este agravamento é geralmente transitório e a administração de glicocorticóides (prednisolona) durante os 3 meses após a terapêutica parece trazer benefícios para o doente (Wondisford and Radovick 2009).

Após a terapêutica, a secreção tiroideia decresce gradualmente no espaço de semanas ou meses. Cerca de 50 a 70% dos doentes ficam em eutiroidismo em 6 a 8 semanas, apresentando concomitantemente uma redução do volume da tiróide.

Cirurgia

A tiroidectomia é o procedimento menos utilizado actualmente no tratamento da doença de Graves mas mantém o seu interesse em algumas situações clínicas, nomeadamente em doentes que não tolerem a terapêutica com anti-tiroideus, em grávidas que necessitam de doses muito elevadas desses fármacos, doentes que recusem o tratamento com iodo radioactivo, aqueles com bócio de grande dimensão ou com nódulos suspeitos e para todos os que querem um tratamento rápido e definitivo. Pelo risco de agravamento da orbitopatia com o iodo radioactivo, a cirurgia tem sido aconselhada nos doentes com orbitopatia prévia, nomeadamente nas orbitopatias mais graves (Hegedus 2009).

Os anti-tiroideus são utilizados para que o doente se encontre em eutiroidismo quando for submetido à cirurgia. O tratamento pré-operatório pode consistir também em iodo inorgânico sob a forma de solução saturada de iodeto de potássio ou soluto de Lugol, administrado durante cerca de uma semana com o objectivo de diminuir a produção e libertação de hormonas tiroideias e também reduzir a vascularização (Brent 2008). Nos casos em que são necessárias intervenções de urgência, há evidência que refere que pode ser conseguido um controlo rápido através de tionaminas, solução saturada de iodeto de potássio, dexametasona e bloqueadores (Wondisford and Radovick 2009).

A recomendação actual dos cirurgiões é de efectuar a tiroidectomia total ou quase total por oposição à subtotal que consistia em deixar ainda algumas gramas de cada lóbulo. É uma cirurgia que, desde que efectuada por cirurgiões especializados, tem um risco relativamente baixo e com baixa taxa de efeitos secundários, dos quais os mais frequentes são a lesão do nervo laríngeo recorrente – 0,7% – e o hipoparatiroidismo – 1% (Wondisford and Radovick 2009). Com a tiroidectomia total a possibilidade de recorrência fica afastada, mas os doentes terão de fazer terapêutica com tiroxina para toda a vida.

Tratamento	Efeitos Adversos
Fármacos Anti-tiroideus	Minor – rash, urticária, artralguas, febre, anorexia, náuseas, alterações olfactivas e gustativas Major – agranulocitose, trombocitopenia, necrose hepática aguda, hepatite colestática, síndrome lúpico, vasculite
Iodo Radioactivo	Hipotiroidismo transitório ou permanente, agravamento transitório da orbitopatia, tiroidite rádica, hipoparatiroidismo, exposição elevada das crianças à radiação, crise tireotóxica
Tiroidectomia	Hipotiroidismo, hipoparatiroidismo, complicações anestésicas, lesão do nervo laríngeo recorrente, hemorragia e edema laríngeo

Tabela 1 – Efeitos adversos das terapêuticas da doença de Graves (Weetman 2000)

Novas Terapêuticas

A taxa de recidivas apresentada pelos doentes com doença de Graves tratados com anti-tiroideos, em conjunto com os efeitos secundários bem estabelecidos das terapêuticas cirúrgica e do iodo radioactivo, leva a que se continuem a investigar terapêuticas alternativas para esta patologia.

Um dos fármacos estudados é o Rituximab, um anticorpo monoclonal dirigido para a molécula CD20, presente nos linfócitos B mas ausente após a sua diferenciação em plasmócitos. Este fármaco provoca uma depleção dos níveis de linfócitos B e, entre outros factores, leva a uma diminuição da produção de anticorpos e de citocinas. Um estudo com 13 doentes tratados com rituximab após recidiva revelou que 9 se mantiveram em eutiroidismo após 14 a 27 meses do tratamento, doentes que eram os que apresentavam menores valores de T₄ pré-tratamento (Heemstra et al. 2008), sugerindo um possível papel deste fármaco em recidivas ligeiras.

Outros fármacos que poderão contribuir para o tratamento da doença de Graves incluem aqueles que interferem com os factores de maturação dos linfócitos B, os que bloqueiam a ligação entre linfócitos B, T e células apresentadoras de antígenos e ainda o abatacept, um inibidor da co-estimulação dos linfócitos T (Hegedus 2009).

No entanto, apesar dos estudos já realizados, a informação sobre estas novas terapêuticas é ainda muito escassa pelo que será necessária uma investigação muito mais aprofundada até que estes fármacos possam começar a ser utilizados na prática clínica diária.

Escolha da terapêutica

Qual a terapêutica que deve ser usada é uma questão para a qual ainda não existe uma resposta concreta. Actualmente, esta decisão é tomada por cada clínico tendo como base a sua experiência e as práticas normalmente adoptadas no seu país, bem como a preferência do doente, tendo sempre em mente algumas das indicações específicas de cada alternativa, já mencionadas anteriormente. Com excepção dos EUA, em que a escolha recai frequentemente sobre o iodo radioactivo, a terapêutica inicial escolhida é habitualmente um anti-tiroideu (Brent 2008; Wondisford and Radovick 2009). Como já foi referido anteriormente, o anti-tiroideu deve ser o metimazol, dado que proporciona um melhor controlo do hipertiroidismo e tem mais adesão por parte dos doentes, e também pela existência de casos de falência hepática provocados pelo propiltiouracilo (Cooper and Rivkees 2009). No caso das recidivas, estando posta de lado a hipótese de uma terapêutica semelhante à inicial com anti-tiroideus de síntese, as opções são o uso destes fármacos a longo prazo, a terapêutica com iodo radioactivo ou a cirurgia.

No entanto, a escolha terá sempre que ter em conta a preferência e as próprias características do doente, tendo em atenção alguns casos particulares como as crianças e as grávidas. A presença ou não de orbitopatia deve ser também tida em conta.

No caso dos mais jovens, o tratamento inicial mais aconselhado são os anti-tiroideus (Kaguelidou et al. 2009). Dado que a taxa de recidivas é elevada, é importante decidir qual o passo seguinte da terapêutica. Aqui há ainda uma grande controvérsia entre a cirurgia e o iodo radioactivo. Este tema carece de um grande estudo que permita esclarecer qual a técnica mais eficaz e segura. Por esse motivo, actualmente parece ser preferível optar pela cirurgia dada a

sua diminuta taxa de complicações e por não haver ainda informação concreta sobre os riscos a longo prazo nas crianças tratadas com I^{131} (Lee et al. 2007).

A gravidez é um período de extrema importância no controlo da doença, uma vez que se não estiver adequadamente tratada pode trazer consequências para a mãe e sobretudo para o feto. Preferencialmente, as mulheres com doença de Graves não deveriam engravidar até que a patologia estivesse correctamente controlada. Podem ser tratadas com qualquer uma das terapêuticas já mencionadas devendo ter cuidado para não engravidarem nos primeiros meses após terapêutica com iodo radioactivo. Contudo, se apresentarem doença activa durante a gravidez então deverá ser feito um tratamento adequado. Dado que o iodo radioactivo está contra-indicado, a escolha terá que ser feita entre as outras duas opções. O tratamento de primeira linha na gravidez consiste nos anti-tiroideos de síntese (Laurberg et al. 2009). Apesar dos efeitos hepatotóxicos que podem ocorrer com o propiltiouracilo, este fármaco ainda é o escolhido para o tratamento da doença nas grávidas, nomeadamente durante o primeiro trimestre da gravidez (Cooper and Rivkees 2009). Isto deve-se ao facto de existir uma associação rara do metimazol com algumas anomalias congénitas (Brent 2008). Após o primeiro trimestre, pode-se optar pela troca do propiltiouracilo pelo metimazol. Em algumas mulheres é mesmo possível descontinuar a terapêutica no último trimestre. A cirurgia deve ser reservada para os casos em que os fármacos não são tolerados ou quando o controlo do hipertiroidismo exige doses demasiado elevadas. O controlo apertado da função tiroideia da mãe é de extrema importância para o feto. Desse modo, o tratamento com anti-tiroideos de síntese deve ser controlado de forma a ser dada a menor dose possível, mantendo os valores de T_4 junto ao limite superior ou até ligeiramente acima deste. Um excesso de anti-tiroideos poderá provocar hipotiroidismo fetal e conseqüentemente levar a um atraso no desenvolvimento cerebral mas um défice no tratamento, em associação com níveis elevados de anticorpos que podem atravessar a placenta, levam a um hipertiroidismo que pode

provocar atrasos de crescimento e aceleração da maturação óssea, apresentando um risco aumentado de morte fetal. Um caso especial é aquele em que a grávida já fez terapêutica ablativa (iodo ou cirurgia) e necessita de fazer suplemento com tiroxina para o hipotiroidismo. Nesta situação (e apenas aqui) poderá estar indicado o uso concomitante de anti-tiroideos de síntese com a tiroxina, nos casos em que a grávida apresente valores elevados de anticorpos estimuladores e haja sinais de hipertiroidismo fetal (Laurberg et al. 2009).

Característica	Orbitopatia de Graves	Orbitopatia de Graves
	Ligeira	Moderada a Grave
<i>Retração Palpebra</i>	< 2mm	2mm
<i>Exoftalmia</i>	< 3mm	3mm
<i>Envolvimento dos tecidos moles</i>	Ligeiro	Moderado a Grave
<i>Envolvimento muscular (diplopia)</i>	Ausente ou Intermitente	Inconstante ou Constante
<i>Envolvimento da córnea</i>	Ausente ou Ligeiro	Moderado

Tabela 2 – Classificação da severidade da orbitopatia (Bartalena and Tanda 2009)

A terapêutica da orbitopatia tem algumas especificidades que diferem um pouco do que foi abordado anteriormente. Para tratar o hipertiroidismo de base não há consenso sobre qual a terapêutica a utilizar. Os anti-tiroideos de síntese e a cirurgia parecem não afectar consideravelmente a história natural da orbitopatia, enquanto a terapêutica com I^{131} pode mesmo agravar a patologia, embora o uso de corticoterapia e um controlo apertado do hipotiroidismo após o tratamento possa prevenir esse agravamento. Nestas situações é recomendada uma dose de prednisolona de 0,4 a 0,5 mg/kg/dia iniciada no terceiro dia após a radiação e mantendo durante um mês, descontinuando a terapêutica durante o mês seguinte. Aquilo que é neste momento aceite é que restabelecer o estado de eutiroidismo no doente é um passo importante da terapêutica (Bartalena et al. 2008).

Para permitir uma melhor escolha da terapêutica específica a propor, deve ser definido qual o grau de severidade e de actividade da orbitopatia (tabelas 2 e 3). É habitualmente classificada em ligeira e em moderada a grave e, em termos de actividade, considera-se activa quando pelo menos três dos critérios clínicos estão presentes.

O controlo dos factores de risco e o tratamento de suporte para aliviar sintomas devem ser feitos em todos os doentes. Como medida primordial e indispensável, os doentes devem cessar o consumo tabágico. Aqueles que apresentam sensibilidade ocular aumentada à luz ou vento devem usar óculos escuros. Podem ser utilizadas lágrimas artificiais ao longo do dia e pomadas lubrificantes durante a noite com o objectivo de evitar a xeroftalmia e a ulceração da córnea. Elevar a cabeceira da cama poderá prevenir o edema. A diplopia, ainda que ligeira, deve ser corrigida com prismas. Estas medidas são habitualmente suficientes para controlar a orbitopatia ligeira.

Nos casos mais complexos de orbitopatia há, actualmente, diversas armas terapêuticas ao dispor dos clínicos: corticosteróides e radioterapia orbitária, eficazes quando a doença está

Sinais e Sintomas		
Dor retrobulbar espontânea	activa, e as cirurgias de descompressão orbitária e de correcção do estrabismo, que devem ser usadas apenas quando não há evidência de actividade da orbitopatia por seis meses. Os agentes imunossuppressores como a ciclosporina, os inibidores do TNF- etanercept, adalimumab e infliximab, e ainda o rituximab, carecem ainda de estudos mais aprofundados para que possam ser amplamente usados na prática clínica diária.	
Dor ao olhar para cima ou baixo		
Eritema palpebral		
Eritema conjuntival		
Edema palpebral		
Edema conjuntival		
Inflamação do carúnculo		
Tabela 3 – Parâmetros clínicos a avaliar para calcular o <i>Score</i> de Actividade Clínica da orbitopatia – doença considera-se activa com <i>score</i> ≥ 3 (Bartalena et al. 2008)		

Segundo as recomendações do EUGOGO – *European Group on Graves' Orbitopathy* (Bartalena et al. 2008), e de acordo também com outras observações (Stiebel-Kalish et al. 2009), o tratamento mais indicado para a orbitopatia moderada ou severa consiste no uso de corticosteróides. Sempre que seja possível, devem ser usados por via endovenosa pois esta demonstrou ter ligeiramente melhor eficácia e menos efeitos secundários do que a via oral. Existem vários esquemas terapêuticos que têm sido usados com bons resultados: metilprednisolona por via endovenosa em doses de 500mg em 500ml de soro fisiológico em perfusão durante 60 minutos, repetido em três dias consecutivos e realizado num total de quatro ciclos cada um de quatro em quatro semanas; 500mg de metilprednisolona endovenosa por semana durante seis semanas seguido de 250mg por semana durante outras seis semanas; e ainda a opção pela via oral, em doses de 40 a 60mg de prednisolona por dia, com redução progressiva até aos quatro a seis meses de tratamento (Bartalena and Tanda 2009). Devido aos possíveis efeitos secundários, a dose cumulativa de metilprednisolona não deve exceder os 8g e todos os doentes sujeitos ao tratamento devem ser rastreados para hipertensão arterial, úlcera péptica, disfunção hepática, infecções urinárias e glaucoma. A radiação orbitária deve ser considerada nos doentes que apresentam diplopia ou mobilidade muscular diminuída, dada a sua acção em melhorar a disfunção da musculatura ocular bem como os sinais inflamatórios locais (Wondisford and Radovick 2009). A associação entre a corticoterapia oral e a radioterapia revelou-se mais benéfica do que o uso de cada uma isoladamente, faltando neste momento estudos que façam a comparação com a corticoterapia intra-venosa (Stiebel-Kalish et al. 2009). Nos doentes com hipertensão severa ou com retinopatia diabética esta terapêutica está contra-indicada. A cirurgia fica reservada para os casos em que a doença já não se encontra activa e em que as medidas anteriores não têm um grande impacto. Quando há risco de perda de visão por lesão do nervo óptico, deve ser iniciada imediatamente a terapêutica com 1g de metilprednisolona endovenosa por dia em três dias consecutivos e fazer uma

reavaliação ao fim de uma semana. Caso não se observem melhorias deve ser realizada uma cirurgia de descompressão (Bartalena and Tanda 2009). No futuro poderão ainda ser usadas novas terapêuticas no tratamento da orbitopatia de Graves. O etanercept parece melhorar o *Score* de Actividade Clínica mas não altera a proptose. Já o rituximab tem demonstrado uma melhoria do *score*, da proptose e da motilidade ocular, estabilizando a orbitopatia.

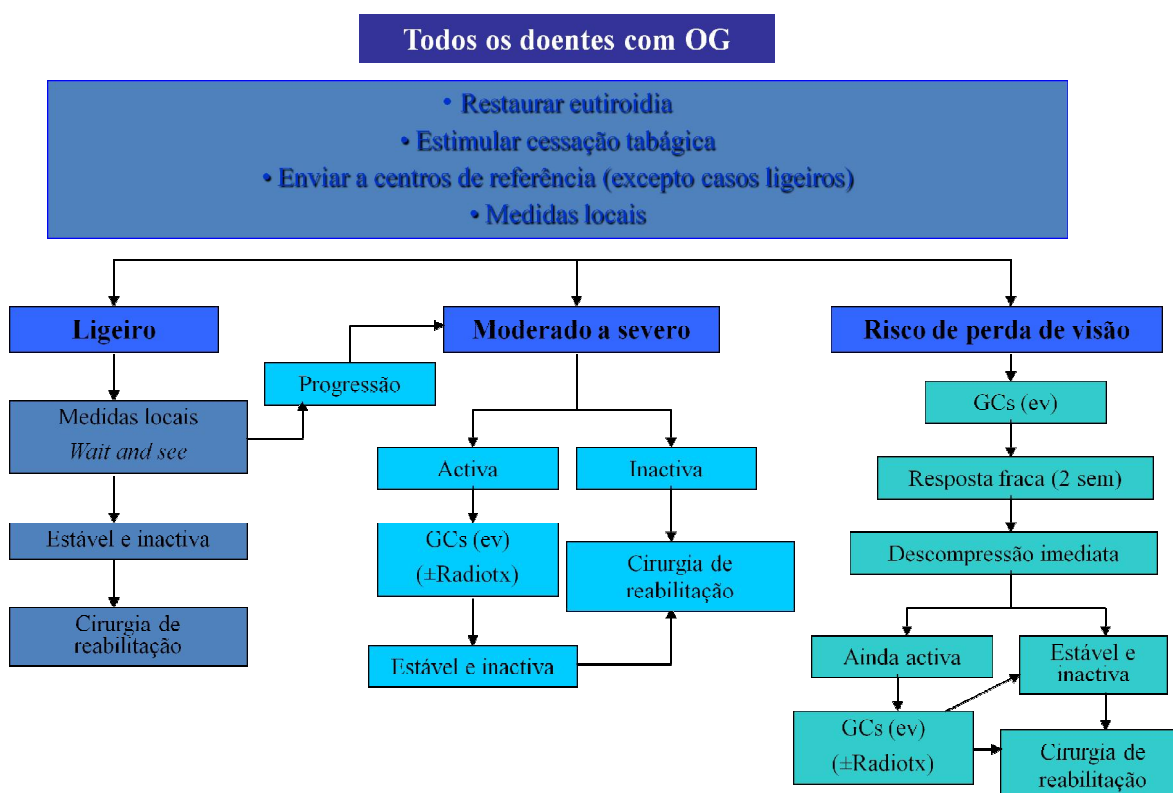


Figura 8 – Diagrama de tratamento da orbitopatia de Graves de acordo com o grau de severidade da doença (Bartalena et al. 2008) – GCs: glicocorticóides

No caso das crianças com orbitopatia, e excluindo os casos em que há risco de compromisso visual, o tratamento consiste na restauração do eutiroidismo e em medidas de suporte, uma vez que os corticosteróides devem ser evitados pelos seus efeitos secundários e a radioterapia está contra-indicada neste grupo (Bartalena et al. 2008).

CONCLUSÃO

Os dados de que a comunidade científica dispõe actualmente sobre a patogenia da doença de Graves são ainda insuficientes. É conhecida a acção dos anticorpos sobre o receptor da TSH na tiróide mas os mecanismos que estão envolvidos na perda de tolerância e no desencadeamento da auto-imunidade contra a glândula não são ainda totalmente compreendidos.

As terapêuticas disponíveis têm-se revelado eficazes; no entanto, na larga maioria das situações, isso é conseguido à custa de um hipotiroidismo iatrogénico. Por sua vez, o tratamento da orbitopatia ainda não é completamente satisfatório.

No futuro, um conhecimento mais aprofundado dos factores genéticos e dos mecanismos imunológicos envolvidos na doença de Graves será a base que permitirá o desenvolvimento de novos métodos de diagnóstico e novas terapêuticas.

BIBLIOGRAFIA

Abraham-Nordling, M., O. Topping, B. Hamberger, G. Lundell, L. Tallstedt, J. Calissendorff and G. Wallin (2005). "Graves' disease: a long-term quality-of-life follow up of patients randomized to treatment with antithyroid drugs, radioiodine, or surgery." *Thyroid* 15(11): 1279-1286.

Abraham, P., A. Avenell, C. M. Park, W. A. Watson and J. S. Bevan (2005). "A systematic review of drug therapy for Graves' hyperthyroidism." *Eur J Endocrinol* 153(4): 489-498.

Ajjan, R. A. and A. P. Weetman (2008). "Techniques to quantify TSH receptor antibodies." *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 4(8): 461-468.

Ando, T., R. Latif and T. F. Davies (2005). "Thyrotropin receptor antibodies: new insights into their actions and clinical relevance." *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 19(1): 33-52.

Barbesino, G., Y. Tomer, E. S. Concepcion, T. F. Davies and D. A. Greenberg (1998). "Linkage analysis of candidate genes in autoimmune thyroid disease. II. Selected gender-related genes and the X-chromosome. International Consortium for the Genetics of Autoimmune Thyroid Disease." *J Clin Endocrinol Metab* 83(9): 3290-3295.

Bartalena, L., L. Baldeschi, A. J. Dickinson, A. Eckstein, P. Kendall-Taylor, C. Marcocci, M. P. Mourits, P. Perros, K. Boboridis, A. Boschi, N. Curro, C. Daumerie, G. J. Kahaly, G. Krassas, C. M. Lane, J. H. Lazarus, M. Marino, M. Nardi, C. Neoh, J. Orgiazzi, S. Pearce, A. Pinchera, S. Pitz, M. Salvi, P. Sivelli, M. Stahl, G. von Arx and W. M. Wiersinga (2008). "Consensus statement of the European group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of Graves' orbitopathy." *Thyroid* 18(3): 333-346.

Bartalena, L. and M. L. Tanda (2009). "Clinical practice. Graves' ophthalmopathy." *N Engl J Med* 360(10): 994-1001.

Brent, G. A. (2008). "Clinical practice. Graves' disease." *N Engl J Med* 358(24): 2594-2605.

Cawood, T. J., P. Moriarty, C. O'Farrelly and D. O'Shea (2007). "Smoking and thyroid-associated ophthalmopathy: A novel explanation of the biological link." *J Clin Endocrinol Metab* 92(1): 59-64.

Chen, Q. Y., W. Huang, J. X. She, F. Baxter, R. Volpe and N. K. Maclaren (1999). "HLA-DRB1*08, DRB1*03/DRB3*0101, and DRB3*0202 are susceptibility genes for Graves' disease in North American Caucasians, whereas DRB1*07 is protective." *J Clin Endocrinol Metab* 84(9): 3182-3186.

Chiovato, L., D. Larizza, G. Bendinelli, M. Tonacchera, M. Marino, C. Mammoli, R. Lorini, F. Severi and A. Pinchera (1996). "Autoimmune hypothyroidism and hyperthyroidism in patients with Turner's syndrome." *Eur J Endocrinol* 134(5): 568-575.

Chiovato, L. and A. Pinchera (1996). "Stressful life events and Graves' disease." *Eur J Endocrinol* 134(6): 680-682.

Cooper, D. S. (2005). "Antithyroid drugs." *N Engl J Med* 352(9): 905-917.

Cooper, D. S. and S. A. Rivkees (2009). "Putting propylthiouracil in perspective." *J Clin Endocrinol Metab* 94(6): 1881-1882.

Davies, T. F. (2008). "Infection and autoimmune thyroid disease." *J Clin Endocrinol Metab* 93(3): 674-676.

DeGroot, L. J. and J. L. Jameson (2006). *Endocrinology*. Philadelphia, Elsevier Saunders.

Fairweather, D., S. Frisancho-Kiss and N. R. Rose (2008). "Sex differences in autoimmune disease from a pathological perspective." *Am J Pathol* 173(3): 600-609.

Greenspan, F. S. and D. G. Gardner (2004). *Basic & clinical endocrinology*. New York, Lange Medical Books/McGraw-Hill.

Heemstra, K. A., R. E. Toes, J. Sepers, A. M. Pereira, E. P. Corssmit, T. W. Huizinga, J. A. Romijn and J. W. Smit (2008). "Rituximab in relapsing Graves' disease, a phase II study." *Eur J Endocrinol* 159(5): 609-615.

Hegedus, L. (2009). "Treatment of Graves' hyperthyroidism: evidence-based and emerging modalities." *Endocrinol Metab Clin North Am* 38(2): 355-371, ix.

Holm, I. A., J. E. Manson, K. B. Michels, E. K. Alexander, W. C. Willett and R. D. Utiger (2005). "Smoking and other lifestyle factors and the risk of Graves' hyperthyroidism." *Arch Intern Med* 165(14): 1606-1611.

Jacobson, D. L., S. J. Gange, N. R. Rose and N. M. Graham (1997). "Epidemiology and estimated population burden of selected autoimmune diseases in the United States." *Clin Immunol Immunopathol* 84(3): 223-243.

Kaguelidou, F., J. C. Carel and J. Leger (2009). "Graves' disease in childhood: advances in management with antithyroid drug therapy." *Horm Res* 71(6): 310-317.

Khoo, D. H., P. H. Eng, S. C. Ho, E. S. Tai, N. G. Morgenthaler, L. L. Seah, K. S. Fong, S. P. Chee, C. T. Choo and S. E. Aw (2000). "Graves' ophthalmopathy in the absence of elevated

free thyroxine and triiodothyronine levels: prevalence, natural history, and thyrotropin receptor antibody levels." *Thyroid* 10(12): 1093-1100.

Khoo, T. K. and R. S. Bahn (2007). "Pathogenesis of Graves' ophthalmopathy: the role of autoantibodies." *Thyroid* 17(10): 1013-1018.

Kronenberg, H. and R. H. Williams (2008). *Williams textbook of endocrinology*. Philadelphia, PA, Saunders/Elsevier.

Kumar, V., A. K. Abbas, N. Fausto, S. L. Robbins and R. S. Cotran (2005). *Robbins and Cotran pathologic basis of disease*. Philadelphia, Elsevier/Saunders.

Laurberg, P., C. Bournaud, J. Karmisholt and J. Orgiazzi (2009). "Management of Graves' hyperthyroidism in pregnancy: focus on both maternal and foetal thyroid function, and caution against surgical thyroidectomy in pregnancy." *Eur J Endocrinol* 160(1): 1-8.

Lee, J. A., M. M. Grumbach and O. H. Clark (2007). "The optimal treatment for pediatric Graves' disease is surgery." *J Clin Endocrinol Metab* 92(3): 801-803.

Lutt, J. R., L. L. Lim, P. M. Phal and J. T. Rosenbaum (2008). "Orbital inflammatory disease." *Semin Arthritis Rheum* 37(4): 207-222.

Manji, N., J. D. Carr-Smith, K. Boelaert, A. Allahabadia, M. Armitage, V. K. Chatterjee, J. H. Lazarus, S. H. Pearce, B. Vaidya, S. C. Gough and J. A. Franklyn (2006). "Influences of age, gender, smoking, and family history on autoimmune thyroid disease phenotype." *J Clin Endocrinol Metab* 91(12): 4873-4880.

Mariotti, S., G. F. del Prete, C. Mastromauro, M. de Carli, S. Romagnani, M. Ricci and A. Pinchera (1991). "The autoimmune infiltrate of Basedow's disease: analysis of clonal level and comparison with Hashimoto's thyroiditis." *Exp Clin Endocrinol* 97(2-3): 139-146.

Michalek, K., S. A. Morshed, R. Latif and T. F. Davies (2009). "TSH receptor autoantibodies." *Autoimmun Rev* 9(2): 113-116.

Prabhakar, B. S., R. S. Bahn and T. J. Smith (2003). "Current perspective on the pathogenesis of Graves' disease and ophthalmopathy." *Endocr Rev* 24(6): 802-835.

Rapoport, B. and S. M. McLachlan (2007). "The thyrotropin receptor in Graves' disease." *Thyroid* 17(10): 911-922.

Stiebel-Kalish, H., E. Robenshtok, M. Hasanreisoglu, D. Ezrahi, I. Shimon and L. Leibovici (2009). "Treatment modalities for Graves' ophthalmopathy: systematic review and metaanalysis." *J Clin Endocrinol Metab* 94(8): 2708-2716.

Tajiri, J. and S. Noguchi (2005). "Antithyroid drug-induced agranulocytosis: how has granulocyte colony-stimulating factor changed therapy?" *Thyroid* 15(3): 292-297.

Tomer, Y. and T. F. Davies (2003). "Searching for the autoimmune thyroid disease susceptibility genes: from gene mapping to gene function." *Endocr Rev* 24(5): 694-717.

Tomer, Y. and A. Huber (2009). "The etiology of autoimmune thyroid disease: a story of genes and environment." *J Autoimmun* 32(3-4): 231-239.

Watson, P. F., A. P. Pickerill, R. Davies and A. P. Weetman (1994). "Analysis of cytokine gene expression in Graves' disease and multinodular goiter." *J Clin Endocrinol Metab* 79(2): 355-360.

Weetman, A. P. (2000). "Graves' disease." *N Engl J Med* 343(17): 1236-1248.

Weightman, D. R., P. Perros, I. H. Sherif and P. Kendall-Taylor (1993). "Autoantibodies to IGF-1 binding sites in thyroid associated ophthalmopathy." *Autoimmunity* 16(4): 251-257.

Wondisford, F. E. and S. Radovick (2009). *Clinical management of thyroid disease*. Philadelphia, Saunders/Elsevier.