

BMJ Best Practice

Doença de Graves

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Tabela de Conteúdos

Resumo	3
Fundamentos	4
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	5
Prevenção	6
Rastreamento	6
Diagnóstico	7
Caso clínico	7
Abordagem passo a passo do diagnóstico	7
Fatores de risco	9
Anamnese e exame físico	10
Exames diagnóstico	12
Diagnóstico diferencial	14
Tratamento	17
Abordagem passo a passo do tratamento	17
Visão geral do tratamento	22
Opções de tratamento	25
Novidades	45
Acompanhamento	46
Recomendações	46
Complicações	46
Prognóstico	47
Diretrizes	48
Diretrizes de diagnóstico	48
Diretrizes de tratamento	48
Recursos online	51
Referências	52
Imagens	64
Aviso legal	69

Resumo

- ◇ A causa mais comum de hipertireoidismo nos países com ingestão suficiente de iodo.
- ◇ Causada pelos anticorpos antirreceptores de hormônio estimulante da tireoide (TSH).
- ◇ As manifestações extratireoidianas incluem orbitopatia, mixedema pré-tibial (dermopatia tireoidiana) ou acropaquia, que não ocorrem com outras causas de hipertireoidismo.
- ◇ Os exames diagnósticos são supressão de TSH sérico, níveis elevados de hormônios tireoidianos em circulação, anticorpos antirreceptores de TSH detectáveis e alta captação de iodo radioativo (ou tecnécio-99) pela tireoide.
- ◇ As opções de tratamento são medicamentos antitireoidianos, terapia com iodo radioativo e cirurgia de tireoide.
- ◇ O hipertireoidismo não tratado, particularmente nos idosos, pode resultar em arritmias cardíacas, insuficiência cardíaca de alto débito, perda mineral óssea e, raramente, tempestade tireoidiana.
- ◇ Complicações incomuns incluem perda da visão secundária à orbitopatia ou elefantíase secundária à dermopatia.

Definição

A doença de Graves é uma enfermidade tireoidiana autoimune associada ao hipertireoidismo. A orbitopatia associada ocorre em cerca de 25% dos casos e é geralmente leve;^[1] dermatopatia e acropaquia associadas são raras, e quase sempre observadas na orbitopatia.^[2] Os anticorpos antirreceptores de hormônio estimulante da tireoide (TSH) causam a síndrome hipertireoidiana.^[3] A etiologia das manifestações extratireoidianas é menos clara.^[4] ^[5] ^[6] O diagnóstico é principalmente clínico e, em geral, confirmado por evidências laboratoriais de disfunção tireoidiana, mais comumente hipertireoidismo.^[2]

Epidemiologia

No Reino Unido, a incidência de hipertireoidismo clínico demonstrou ser de 0.8/1000 mulheres por ano, com uma incidência insignificante nos homens.^[14] A doença de Graves é a forma mais comum de hipertireoidismo na maior parte do mundo.^[15] ^[16] ^[17] Nas áreas de deficiência de iodo e de bócio endêmico, o bócio multinodular tóxico é mais comum, especialmente na faixa etária mais avançada.^[16] No estudo de Wickham, na Inglaterra, a incidência anual de hipertireoidismo foi de 0.5 caso por 1000, sendo a incidência mais alta entre 40 e 60 anos.^[18] Na Suécia, a incidência da doença de Graves em uma área com suficiência de iodo foi de 2,1 casos por 1000 por ano, sendo esta a causa dominante do hipertireoidismo até os 80 anos de idade.^[19] O hipertireoidismo subclínico devido à doença de Graves é observado em cerca de 6% de todos os pacientes com hipertireoidismo subclínico.^[19] ^[20] Nos EUA, a doença de Graves é a segunda doença tireoidiana autoimune de maior prevalência, atrás da tireoidite de Hashimoto. É 4 a 9 vezes mais comum em mulheres que em homens. A prevalência da doença de Graves é similar entre brancos e asiáticos e menor em pessoas negras.^[21] Entre os pacientes com a doença de Graves, cerca de 25% têm orbitopatia clínica.^[1] Contudo, a ocorrência de orbitopatia de Graves leve e subclínica pode ser maior.^[15] Entre pacientes com orbitopatia, 4% a 12% têm mixedema pré-tibial.^[5] ^[13] ^[22] Na Suécia, a incidência anual de orbitopatia de Graves foi relatada em 210 casos por 1,000,000.^[23] Achados do estudo PREGO (apresentação da orbitopatia de Graves) sugerem que a incidência e gravidade da orbitopatia de Graves na Europa diminuiu ao longo da última década.^[24]

[Fig-1]

[Fig-2]

Etiologia

A doença de Graves é uma enfermidade autoimune. A etiologia da superprodução de hormônios tireoidianos é a estimulação da tireoide pelos anticorpos antirreceptores de hormônio estimulante da tireoide (TSH).^[6] ^[25] Embora outros anticorpos tireoidianos ocorram nas pessoas com doença de Graves (sejam eles anticorpos antitireoglobulina [Tg], antitireoperoxidase [TPO] e contra o transportador de iodo de sódio), eles não desempenham nenhum papel importante no desenvolvimento do hipertireoidismo.^[26] A causa fundamental da autoimunidade não é clara.^[3] ^[4] ^[6]

A doença de Graves é causada por uma combinação de fatores genéticos (80%) e ambientais (20%). Estudos com famílias e gêmeos demonstram que a doença de Graves não é causada por um único defeito gênico, mas por um complexo padrão de herança. Várias regiões gênicas, com efeitos individuais modestos, têm sido consistentemente associadas ao hipertireoidismo de Graves.^[27] São necessárias mais pesquisas sobre o papel dos fatores ambientais. O sexo feminino é um fator de risco. O consumo moderado de

bebidas alcoólicas é associado a menor risco da doença de Graves,[28] enquanto o tabagismo aumenta esse risco.[29]

Fisiopatologia

A doença de Graves (anticorpos para o receptor de hormônio estimulante da tireoide [TSH]) é parte do espectro de doenças tireoidianas autoimunes, que também inclui a tireoidite de Hashimoto (infiltração linfocítica e destruição de tecido tireoidiano com anticorpos secundários contra tireoperoxidase, tireoglobulina e outros antígenos tireoidianos), a tireoidite indolor (destruição subaguda dos folículos tireoidianos, com liberação do hormônio pré-formado) e o hipotireoidismo devido a anticorpos bloqueadores do receptor de TSH.[2] Muitos pacientes apresentam autoimunidade de sobreposição; assim, a maioria dos pacientes com doença de Graves também apresenta nível elevado de anticorpos antitireoperoxidase (TPO).[2]

As células foliculares da tireoide expressam moléculas do antígeno leucocitário humano (HLA) classe II em resposta à gamainterferona produzida pelas células T infiltrantes. Isso permite a apresentação do receptor de TSH às células T ativadas e o início da cascata autoimune. Os anticorpos antirreceptor de TSH causam a superprodução do hormônio tireoidiano, bem como hipertrofia da tireoide e hiperplasia das células foliculares da tireoide.

O anticorpo antirreceptor de TSH no soro pode ser medido por bioensaio, utilizando a geração de adenosina monofosfato (AMP) cíclica em uma linhagem de células de tireoide (comumente chamada de imunoglobulina estimulante da tireoide [TSI] nos EUA), ou por meio de imunoensaio (chamado de imunoglobulina inibidora da ligação à tireotrofina [TBII] ou, genericamente, de anticorpo antirreceptor de tireotrofina [TRAb]).

A atividade correlaciona-se com a gravidade do processo autoimune.[2] A presença de anticorpos bloqueadores e o dano coexistente ao tecido tireoidiano como um componente da tireoidite autoimune podem modificar o estado hipertireoidiano. Alguns pacientes têm orbitopatia de Graves, dermatopatia e/ou acropaquia e são eutireóides ou, até mesmo, hipotireóides, embora apresentem níveis muito elevados de anticorpos antirreceptores de TSH.[13] [30] Cinco por cento dos pacientes com hipertireoidismo de Graves não têm anticorpos antirreceptor de TSH detectáveis, o que pode ser devido à insensibilidade do teste.

A patogênese das manifestações extratireoidianas, como orbitopatia, dermatopatia e acropaquia, é menos clara. O mais provável é que o antígeno envolvido nessas manifestações seja o receptor de TSH expressado nos fibroblastos dos tecidos retro-orbital e dérmico.[31] Os fibroblastos são estimulados, produzem glicosaminoglicanos e diferenciam-se em células adiposas. Citocinas produzidas por células T são conhecidas por terem uma função principal na patogênese de manifestações extratireoidianas.[4] [6] Fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1) e seu receptor também foram implicados na patogênese da orbitopatia.[32] As manifestações clínicas da orbitopatia (como proptose, quemose e oftalmoplegia restritiva) são as consequências do aumento dos tecidos moles orbitais e do volume do músculo extraocular. Os tecidos orbitais, incluindo músculos, são infiltrados pelas células inflamatórias, incluindo linfócitos, mastócitos e macrófagos, podendo causar retorno venoso insuficiente e, em casos extremos, pressão sobre o nervo óptico e exposição e ulceração da córnea.[4] [6] [33] [34] [35] [36]

[Fig-1]

[Fig-3]

Rastreamento

Não há evidência em favor do rastreamento de indivíduos assintomáticos para detecção de hipertireoidismo e de doença de Graves.^{[77] [78]}

Caso clínico

Caso clínico #1

Uma mulher de 38 anos, que no passado tentou emagrecer sem sucesso, estava feliz em ver que nos últimos 2 meses havia perdido cerca de 11 kg (25 libras). Ela também tinha dificuldade em dormir à noite. Seu marido queixou-se de que ela está mantendo a casa em uma temperatura muito fria. Recentemente, ela consultou um oftalmologista por vermelhidão e lacrimejamento nos olhos. O uso de colírios não ajudou. Ela conversou com o médico devido a fadiga, ansiedade, palpitações e cansaço fácil. No exame físico, sua pulsação estava em 100 bpm e sua tireoide apresentava-se ligeiramente aumentada. As conjuntivas estão vermelhas e ela apresentava olhar fixo.

Outras apresentações

Pacientes idosos podem se apresentar de forma relativamente assintomática, embora perda de peso, fibrilação atrial ou miopatia geralmente possam estar presentes.[7] Alguns pacientes não apresentam aumento da tireoide. As mulheres podem ter alterações menstruais, como oligomenorreia.[8] Os homens podem desenvolver ginecomastia. Os pacientes podem apresentar edema nos pés ou dispneia sem insuficiência cardíaca congestiva.[9] Alguns pacientes podem apresentar orbitopatia antes de desenvolver os sintomas do hipertireoidismo. Pessoas com doença de Graves subclínica são levemente sintomáticas ou assintomáticas, com nível sérico subnormal de hormônio estimulante da tireoide (TSH) e nível normal de hormônio tireoidiano livre.[10] [11] [12] Pessoas com doença de Graves eutireoidiana apresentam orbitopatia ou orbitopatia e dermopatia com testes de função tireoidiana normais.[2] Os pacientes podem apresentar tanto hipotireoidismo, decorrente de tireoidite autoimune (doença de Hashimoto), quanto manifestações extratireoidianas da doença de Graves, com orbitopatia, dermopatia ou acropaquia.[13] Dermopatia e/ou acropaquia quase nunca são observadas sem orbitopatia. Raramente, os pacientes podem apresentar paralisia periódica tireotóxica.

[Fig-1]

Abordagem passo a passo do diagnóstico

É necessária uma avaliação de transtorno da tireoide quando os pacientes apresentam perda de peso inexplicada, palpitações, fibrilação atrial ou outras taquicardias supraventriculares, tremores, fraqueza muscular proximal generalizada ou protrusão inexplicada dos olhos.[2] [7] [47] O aumento difuso da tireoide deve ser investigado, particularmente se houver um sopro. Pele úmida e aveludada, queda de cabelos, onicólise, irregularidades na menstruação em mulheres e ginecomastia ou disfunção erétil em homens também podem estar associados a hipertireoidismo.[2] [47]

Sintomas como perda de peso inexplicada e fraqueza generalizada podem causar preocupação ao paciente quanto a alguma causa maligna subjacente. Quando houver algum sintoma de malignidade que não possa ser explicado por outra causa, recomenda-se solicitar as investigações adequadas e seguir os procedimentos das estratégias de segurança do paciente.

Vários indivíduos assintomáticos podem ser diagnosticados com hipertireoidismo subclínico devido à doença de Graves em exames de rotina solicitados para outras indicações. A história clínica detalhada (que inclui história familiar de doenças autoimunes), o exame físico e a repetição dos testes de função tireoidiana,

juntamente com a medição de anticorpos do receptor do hormônio estimulante da tireoide (TSH) em 8 a 12 semanas, ajudam a determinar se a anormalidade bioquímica é transitória (por exemplo, devida a uma doença não tireoidiana) ou devida a um processo autoimune.

Exames laboratoriais

O ensaio de hormônio estimulante da tireoide (TSH) sérico é o exame laboratorial usado para o rastreamento inicial. A maioria dos pacientes sintomáticos com doença hipertireoidiana de Graves apresentam nível sérico de TSH abaixo do limite de detecção dos exames de terceira geração (por exemplo, <0.01 mUI/L).^[48] Pacientes com a doença subclínica têm níveis séricos de TSH subnormais com níveis normais do hormônio tireoidiano periférico.^{[10] [11] [12]} O diagnóstico de hipertireoidismo é confirmado por altos níveis séricos de T4 livre, T3 ou T3 livre.^{[2] [47]} Na doença de Graves leve, os níveis de T4 livre podem estar normais, mas os de T3 podem estar elevados ("toxicose por T3"). As medidas totais de T4 e T3 podem levar a resultados equivocados porque estão sujeitas a fatores que alteram a ligação de T4 à globulina ligadora de tiroxina. Os anticorpos antirreceptores de TSH, medidos por imunoensaio ou por bioensaio, confirmam o diagnóstico da doença de Graves na grande maioria dos casos. Geralmente, não é necessário medir outros anticorpos tireoidianos.^{[49] [50] [51]} O cálculo da razão T3/T4 ou T3L/T4L total pode ser útil para distinguir a tireoidite da doença de Graves e do bócio nodular tóxico quando a captação de radioiodo é contraindicada (por exemplo, na gestação ou lactação).^[52] Uma razão T3/T4 elevada é sugestiva de doença de Graves, não de tireoidite.^{[53] [54] [55]}

Exames radiológicos

Exames radiológicos não são necessários em pacientes com bioquímica tireotóxica e anticorpos antirreceptores de TSH elevados. A medição de captação de iodo radioativo (I-131 ou I-123) ou tecnécio-99 (Tc-99) pela tireoide é útil para excluir síndromes hipertireoidianas de baixa captação, como tireoidite indolor, e na diferenciação de doença de Graves (captação difusa) de bócio multinodular tóxico (áreas focais de captação elevada).^{[2] [47]} A ultrassonografia da tireoide é necessária quando há nódulos presentes; uma dopplerfluxometria colorida pode ser útil para distinguir a doença de Graves (aumento de fluxo) da tireoidite indolor (redução de fluxo), de modo semelhante ao seu uso na diferenciação das causas do hipertireoidismo induzido por amiodarona.^{[2] [47] [56]}

[Fig-4]

Orbitopatia/dermopatia

As características clínicas típicas de proptose bilateral e retração da pálpebra, na presença de hipertireoidismo, são suficientes para diagnosticar a orbitopatia de Graves. Na orbitopatia unilateral eutireoidea, ou outras apresentações atípicas (por exemplo, sem evidência prévia ou atual de disfunção tireoidiana, ausência de retração da pálpebra superior, estrabismo divergente, manifestação única de diplopia, história de agravamento da diplopia quase ao final do dia), são necessários exames de imagem transversal da órbita (isto é, exames de TC ou RNM) e a demonstração de espessamento muscular típico para descartar outros diagnósticos. Anticorpos antirreceptores de TSH elevados aumentam a probabilidade de o diagnóstico ser uma orbitopatia de Graves, mas esta medida não substitui o exame de imagem orbital se houver suspeita de um diagnóstico alternativo.^{[3] [4] [6] [57]} O quadro clínico de dermopatia tireoidiana na presença de orbitopatia de Graves é diagnóstico da doença de Graves. Dermopatia e/ou acropaquia sem orbitopatia são excepcionalmente raras e devem levantar suspeita de causas alternativas de alterações na pele e unha. Nos casos duvidosos, é necessária uma biópsia de pele.^{[58] [59]} Orbitopatia de Graves é, muitas vezes, diagnosticada tardiamente ou diagnosticada erroneamente como alergia ou conjuntivite, principalmente quando os sintomas no olho precedem o diagnóstico da doença de Graves.

Atualmente, ainda não se sabe ao certo se a orbitopatia de Graves leve é um processo crônica recidivante e remitente ou se é um evento transitório no ciclo da doença.[60]

O exame DiaGO (diagnóstico de orbitopatia de Graves) é uma ferramenta de avaliação de 20 pontos que pode ser usada por médicos (incluindo especialistas não oftálmicos) para ajudar a identificar pacientes com orbitopatia de Graves.[61] Foram publicadas diretrizes sobre detecção precoce e tratamento de orbitopatia de Graves.[62] [63]

[Fig-1]

[Fig-5]

[Fig-3]

Resumo

O padrão que leva ao diagnóstico de hipertireoidismo de Graves é a combinação de elevados anticorpos antirreceptores de TSH (ou alta captação de iodo radioativo/tecnécio-99 pela tireoide), TSH suprimido e nível elevado de T4 ou T3 livre.

[VIDEO: Venopunção e flebotomia – Vídeo de demonstração]

[VIDEO: Como realizar uma demonstração animada do ECG]

Fatores de risco

Fortes

história familiar de doença tireoidiana autoimune

- A taxa de concordância entre gêmeos monozigóticos é de 20%. História de doença tireoidiana autoimune em um parente de primeiro grau aumenta o risco de desenvolvimento da doença de Graves.[2]

sexo feminino

- A doença de Graves é 4 a 9 vezes mais comum em mulheres que em homens.[2] [13]

tabagismo

- O tabagismo é fortemente associado ao hipertireoidismo de Graves, e numerosos estudos observacionais demonstram que o tabagismo atual e prévio aumenta em 4 a 8 vezes o risco de orbitopatia.[29] Entre os pacientes com orbitopatia, as formas graves são mais frequentes nos fumantes. O tabagismo aumenta a adipogênese dos fibroblastos orbitais.[37]

Fracos

ingestão elevada de iodo

- Estudos epidemiológicos indicam uma prevalência elevada de doença tireoidiana autoimune, incluindo doença de Graves, em áreas com alta suplementação de iodo, presumivelmente pela estimulação do processo autoimune.[2] [16]

terapia com lítio

- O uso de lítio está associado a um aumento do risco de hipotireoidismo. Seu uso em longo prazo tem sido associado a um possível aumento do risco de hipertireoidismo decorrente de tireoidite indolor ou doença de Graves. O lítio aumenta a autoimunidade tireoidiana se ela já estiver presente antes do tratamento. [38]

agente biológico e terapias com citocina

- Terapia com agente biológico (por exemplo, alentuzumabe, ipilimumabe, nivolumabe, pembrolizumabe) e terapia com citocina (por exemplo, interferona) estão associadas a doenças tireoidianas autoimunes, incluindo a tireoidite indolor e o hipertireoidismo de Graves.[39] [40] [41]

radiação

- Houve casos de doença de Graves após radiação no pescoço para tratamento de linfoma. Contudo, o hipotireoidismo é o desfecho comum.[42]

radioterapia com iodo para bócio nodular benigno

- Há relatos de pacientes com bócio multinodular benigno terem desenvolvido hipertireoidismo de Graves após radioterapia com iodo, presumivelmente em decorrência da liberação de antígenos tireoidianos.[43] [44] [45]

estresse

- Vários especialistas em tireoide observaram uma associação entre trauma psicológico grave e o desenvolvimento da doença de Graves. Estudos de caso-controle mais recentes dão suporte à opinião de que o estresse influencia o surgimento e o progresso da doença.[46] Entretanto, não há uma evidência que comprove uma relação causal.

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico**presença de fatores de risco (comum)**

- Os principais fatores de risco incluem história familiar e sexo feminino.[2] [13] O tabagismo é um fator de risco importante para orbitopatia.[29] [37]

intolerância ao calor (comum)

- Diz respeito ao aumento do metabolismo que, por conseguinte, aumenta a temperatura do corpo.

sudorese (comum)

- Não deve ser confundida com os "fogachos" relacionados à deficiência de estrogênio.

perda de peso (comum)

- É causada pela aceleração do metabolismo e pelo aumento da taxa de metabolismo basal.

palpitações (comum)

- Incluindo fibrilação atrial ou outras taquicardias supraventriculares, especialmente em idosos.

tremor (comum)

- Geralmente tremor fino.[2]

taquicardia (comum)

- Menos comum em idosos.

bócio difuso (comum)

- Fator-chave de diagnóstico, especialmente em áreas não endêmicas. O bócio, combinado a outros sintomas e sinais, é um forte indicador de diagnóstico. O bócio pode ser difícil de perceber nos idosos, especialmente quando há cifose.

orbitopatia (comum)

- Clinicamente presente em cerca de 25% dos pacientes, e é geralmente leve.[1] Retração da pálpebra superior presente em mais de 90% dos casos. A presença de retração da pálpebra superior com disfunção tireoidiana, exoftalmia/neuropatia óptica e/ou comprometimento do músculo extraocular é diagnóstica de orbitopatia de Graves.[4] [13] [64] Anormalidades subclínicas podem ser demonstradas por tomografia computadorizada (TC) ou ressonância nuclear magnética (RNM) da órbita, ou por medida da pressão intraocular com o paciente olhando para cima.[65]

[Fig-1]

Outros fatores de diagnóstico**irritabilidade (comum)**

- Inespecífico.

pressão de pulso ampla (comum)

- Relacionada à resistência vascular periférica reduzida. Inespecífico.

sopro cardíaco (comum)

- É causado pelo aumento do fluxo de sangue nas válvulas do coração.

pele úmida e aveludada (comum)

- Sugestiva, mas não diagnostica a doença de Graves.[66]

queda de cabelos (comum)

- Inespecífico.[66]

sopro tireoidiano (incomum)

- Menos comum que o bócio na doença de Graves, mas com valor diagnóstico.[2]

onicólise (incomum)

- Descolamento da unha do leito ungueal, quando presente, é um achado físico bom para diagnóstico.[2]

vítiligo (incomum)

- Processo autoimune associado, que não está diretamente relacionado à doença de Graves, mas sugere uma diátese autoimune.[66]

mixedema pré-tibial (incomum)

- Quase sempre associada à orbitopatia. A combinação de orbitopatia e dermopatia de Graves é altamente diagnóstica.[5] [22] [59]

[Fig-2]

acropaquia (incomum)

- Decorrente da nova formação óssea subperiosteal. Manifestada como baqueteamento digital de mãos e pés com inchaço dos tecidos moles. Quase sempre associada à orbitopatia.

Exames diagnósticos

Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
hormônio estimulante da tireoide (TSH) <ul style="list-style-type: none"> • Exame de rastreamento inicial. A faixa normal pode variar entre ensaios, mas geralmente é de 0.4-4.0 mUI/L. Um valor abaixo do normal sugere hipertireoidismo. Os pacientes com hipertireoidismo clínico apresentarão níveis indetectáveis ≤ 0.01 mUI/L nos testes de terceira geração. • Níveis anormalmente baixos também são observados em doenças não tireoidianas, em doenças hipotálamo-hipofisárias e com o uso de alguns medicamentos. • Se o hormônio estimulante da tireoide (TSH) sérico estiver normal ou mesmo (levemente) elevado, na presença de sintomas de hipertireoidismo e nível elevado de T4 livre, considere outras causas do hipertireoidismo, como tumor hipofisário produtor de TSH e resistência parcial ao hormônio tireoidiano. Contudo, no último grupo, os pacientes podem ser clinicamente hipotireóides, eutireóides ou hipertireóides, dependendo do tipo de resistência. Considere também outras causas do nível inadequado de TSH, como anticorpos heterófilos ou erro do laboratório.[48] [67] [68] • Solicite o exame no início e, também, para o acompanhamento e monitoramento da terapia. 	suprimido
T4 sérico livre ou total <ul style="list-style-type: none"> • Um nível normal (por exemplo, 10.3-23.2 picomoles/L [0.8-1.8 nanograma/dL]; as faixas normais podem diferir entre os exames) na presença de TSH baixo sugere hipertireoidismo subclínico ou toxicose por T3. Um nível elevado na presença de TSH baixo indica hipertireoidismo declarado. • Solicite o exame no início para diagnóstico e junto com TSH sérico para o monitoramento da terapia. 	elevado, exceto na toxicose por T3 ou na doença subclínica
T3 total ou livre sérico <ul style="list-style-type: none"> • O T3 livre elevado e o TSH suprimido sugerem hipertireoidismo, mesmo que o T4 livre esteja normal (a faixa normal pode variar entre os ensaios, mas, geralmente, T3 livre é de 3.5-6.5 picomoles/L [2.3-4.2 picogramas/mL ou 230-420 picogramas/dL] e T3 total, de 1.2 a 2.8 picomoles/L [80-180 nanogramas/dL]). • Solicite se o TSH sugerir hipertireoidismo, mas T4 livre for normal, para diferenciar hipertireoidismo clínico (toxicose por T3) de hipertireoidismo subclínico. 	elevado, exceto na doença subclínica

Exame	Resultado
cálculo da razão T3/T4 ou T3L/T4L total <ul style="list-style-type: none"> Pode ser útil para distinguir a tireoidite da doença de Graves e do bócio nodular tóxico quando o teste de captação de radioiodo é contraindicado (por exemplo, na gestação e lactação).^[52] Uma razão T3/T4 elevada é sugestiva de doença de Graves, não de tireoidite.^{[53] [54] [55]} 	possivelmente alto em comparação com a tireoidite

Exames a serem considerados

Exame	Resultado
captação de T3 em resina (T3RU), índice de T4 livre <ul style="list-style-type: none"> Verifique os valores normais de cada laboratório ou fabricante de kit. O índice de T4 livre é um método alternativo para estimar o T4 livre com base nas medidas de T4 total. T3RU é uma medida indireta da ligação do hormônio à globulina ligadora de tiroxina. Este exame e o índice de T4 livre são proporcionais ao T4 livre. No entanto, o índice de T4 livre e T3RU não são investigações amplamente utilizadas. 	elevado, exceto na toxicose por T3 ou na doença subclínica
captação de iodo radioativo (I-131 ou I-123) ou tecnécio-99 (Tc-99) <ul style="list-style-type: none"> A captação normal em 24 horas é de 14% a 24%. O limite superior do normal aumenta com a deficiência de iodo. A medida da captação de iodo radioativo (preferencialmente, I-123) ou Tc-99 pela tireoide pode ser usada para diagnosticar o hipertireoidismo de Graves e excluir estados hipertireoidianos de baixa captação, como a tireoidite indolor. Ela pode ser solicitada para calcular a dose do tratamento com radioiodo. Este teste tem sido menos utilizado desde o advento da medição de anticorpos antirreceptor de TSH. Quando a administração de substâncias radioativas é contraindicada (por exemplo, na gestação ou na lactação), podem-se medir os anticorpos antirreceptores de TSH. 	elevado
scan isotópico da tireoide <ul style="list-style-type: none"> Utiliza iodo radioativo (de preferência I-123) ou pertecnetato de tecnécio-99 (Tc-99). O scan isotópico da tireoide pode diferenciar o aumento difuso verificado na doença de Graves da captação irregular observada no bócio multinodular. 	captação difusa
anticorpos antirreceptor de hormônio estimulante da tireoide (TSH [TRAb]) <ul style="list-style-type: none"> Os valores normais variam entre os laboratórios. Utiliza o bioensaio (imunoglobulinas estimulantes da tireoide [TSI]) ou imunoensaio (imunoglobulina inibidora da ligação à tireotrofina [TBII]). É usado como um teste diagnóstico para doença de Graves, principalmente em casos questionáveis. Também é útil nas gestantes que têm doença de Graves ativa, ou uma história da doença, para avaliar a possibilidade de transferência transplacentária. Positivo em 95% dos pacientes com doença de Graves. O TSI é altamente específico, enquanto a TBII também mede os anticorpos bloqueadores. Pode ser útil durante o tratamento com medicamentos antitireoidianos para prever a remissão. 	positiva

Exame	Resultado
ultrassonografia da tireoide <ul style="list-style-type: none"> Altamente sensível para detecção de nódulos tireoidianos; solicite se houver suspeita de nódulos no exame ou no scan isotópico da tireoide. A dopplerfluxometria colorida pode ajudar a distinguir a doença de Graves da tireoidite indolor; a tireoidite induzida por amiodarona também mostra fluxo sanguíneo baixo. Pode ser usada também para estimar o volume da tireoide, a fim de calcular a dose de iodo radioativo. 	altamente vascular; difusa; aumentada
tomografia computadorizada (TC) ou ressonância nuclear magnética (RNM) da órbita <ul style="list-style-type: none"> Pode ser necessário para confirmar orbitopatia eutireóidea ou descartar outros processos quando a proptose é assimétrica ou se a apresentação for atípica (por exemplo, sem evidência prévia ou presente de disfunção tireoidiana, ausência de retração da pálpebra superior, estrabismo divergente, manifestação única de diplopia, história de diplopia que se agrava ao final do dia). 	pode evidenciar espessamento do músculo
biópsia de pele <ul style="list-style-type: none"> Ocasionalmente necessária (por exemplo, na ausência de orbitopatia). 	pode confirmar dermopatia tireoidiana

Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Bócio nodular tóxico	<ul style="list-style-type: none"> O hipertireoidismo surge gradualmente e é leve na doença nodular. O bócio multinodular tóxico geralmente ocorre em faixa etária mais avançada. O bócio nodular é observado no exame físico. Há ausência de manifestações extratireoidianas, como orbitopatia, dermatopatia e acropaquia. 	<ul style="list-style-type: none"> Em geral, os níveis periféricos do hormônio tireoidiano não são tão altos quanto na doença de Graves. O scan isotópico e a ultrassonografia da tireoide evidenciam bócio nodular. A captação de iodo radioativo (ou tecnécio-99) geralmente é normal. Anticorpos antirreceptores da tireoide estão ausentes.
Tireoidite indolor e pós-parto	<ul style="list-style-type: none"> A fase hipertireoidiana transitória é, na maioria das vezes, seguida pela fase hipotireoidiana transitória. Cinquenta por cento dos pacientes acabarão por desenvolver hipotireoidismo permanente nos anos seguintes.^[69] 	<ul style="list-style-type: none"> A captação de iodo radioativo (ou tecnécio-99) é muito baixa. Anticorpos antirreceptores da tireoide estão ausentes. Uma razão T3/T4 elevada é sugestiva de doença de Graves, não de tireoidite.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Hipertireoidismo gestacional	<ul style="list-style-type: none"> Os altos níveis de gonadotrofina coriônica humana (hCG) durante o primeiro trimestre estimulam o receptor de hormônio estimulante da tireoide (TSH).^[70] O hipertireoidismo é, em geral, subclínico, mas pode ser declarado, especialmente se houver hiperemese. 	<ul style="list-style-type: none"> O hipertireoidismo é subclínico ou leve, e remite espontaneamente no segundo trimestre. Anticorpos antirreceptores da tireoide estão ausentes.
Tireoidite subaguda	<ul style="list-style-type: none"> A tireoidite subaguda (granulomatosa ou de Quervain) começa com dor tireoidiana e sintomas sistêmicos de febre. A fase hipertireoidiana transitória seguida por uma fase hipotireoidiana transitória e a resolução em poucos meses é típica, com tireoide dolorida e sintomas sistêmicos de febre.^[71] 	<ul style="list-style-type: none"> A captação de iodo radioativo (ou tecnécio-99) é muito baixa, e a velocidade de hemossedimentação (VHS) e o nível de proteína C-reativa são altos. Anticorpos antirreceptores da tireoide estão ausentes.
Hipertireoidismo induzido por iodo	<ul style="list-style-type: none"> É comum história de exposição ao iodo. Os exemplos incluem contraste radiográfico ou amiodarona. 	<ul style="list-style-type: none"> São típicos o aumento de iodo na urina e a baixa captação de iodo radioativo (ou tecnécio-99) pela tireoide.^[2] Anticorpos antirreceptores da tireoide estão ausentes.
Adenoma hipofisário produtor de TSH	<ul style="list-style-type: none"> Sinais de autoimunidade ausentes. 	<ul style="list-style-type: none"> Os níveis de T3 e T4 livres são elevados, mas o de TSH é inapropriadamente normal ou elevado. Ressonância nuclear magnética (RNM) da hipófise mostra tumor.^[72] ^[73] ^[74] Não há atividade dos anticorpos antirreceptor de TSH.
Resistência ao hormônio tireoidiano	<ul style="list-style-type: none"> Os pacientes podem ser clinicamente hipotireóides, eutireóides ou hipertireóides, dependendo do tipo de resistência. Na maioria das vezes, a história familiar é positiva para a síndrome, mas casos isolados já foram relatados. 	<ul style="list-style-type: none"> Os níveis de hormônio tireoidiano são elevados, mas o de TSH é inapropriadamente normal ou elevado.^[68] Anticorpos antirreceptores da tireoide estão ausentes. O teste genético molecular é diagnóstico.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Doenças inflamatórias dos olhos, miastenia gravis	<ul style="list-style-type: none"> Afecções inflamatórias dos olhos e causas não autoimunes de orbitopatia ou de proptose podem indicar que o paciente é clinicamente eutireóideo.[4] [64] Achados oftálmicos são, geralmente, mais unilaterais, e a apresentação é atípica para orbitopatia de Graves (por exemplo, sem evidência prévia ou presente de disfunção tireoidiana, ausência de retração da pálpebra superior, estrabismo divergente, manifestação única de diplopia ou história de diplopia que se agrava ao final do dia). 	<ul style="list-style-type: none"> RNM ou tomografia computadorizada (TC) da órbita sugere um diagnóstico não tireoidiano, como miosite orbital, neoplasia ou trombose do seio cavernoso.[2] Os testes de função tireoidiana mostram-se normais. Não há atividade dos anticorpos antirreceptor de TSH.
Ingestão factícia de hormônio tireoidiano (tireotoxicose factícia)	<ul style="list-style-type: none"> Apresentação rara de tireotoxicose. Em geral, não há bócio. Pode não ser distinguível com base apenas nos sintomas ou no exame físico. Há relatos de que a biotina, um componente comum de preparos multivitamínicos, causou testes de função tireoidiana anormais em um paciente por interferência de ensaio.[75] 	<ul style="list-style-type: none"> Captação de 4, 6 ou 24 horas de radioiodo e tireoglobulina sérica baixa.[76]

Abordagem passo a passo do tratamento

O principal objetivo do tratamento é a normalização dos parâmetros da função tireoidiana. Esse objetivo é atingido com o uso de medicamentos antitireoidianos, a ablação de tecido tireoidiano com iodo radioativo ou por cirurgia.[79] [80] [81]

Não há tratamento seguro e eficaz para corrigir o processo autoimune de base.[2] Terapias de imunomodulação e imunossupressão são reservadas às formas graves de orbitopatia e dermopatia.[5] [63]

A tempestade tireoidiana é rara, mas tipicamente se desenvolve nos pacientes não tratados ou parcialmente tratados com acesso inadequado ao sistema de saúde.[82] Ela pode ocorrer a qualquer momento, dependendo de fatores desencadeadores. Raramente ela ocorre como a afecção de apresentação. Pode ocorrer após tratamento com radioiodo devido à liberação de estoques de hormônio tireoidiano[83] [84] ou após uma cirurgia, se o paciente não tiver sido preparado com medicamentos. A tempestade tireoidiana manifesta-se com depleção de volume, insuficiência cardíaca congestiva (ICC), náuseas e vômitos e extrema agitação. A prevenção é importante. O manejo da tempestade tireoidiana inclui tratamento de suporte, como resfriamento, correção da volemia, suporte respiratório se indicado e tratamento de sepse subjacente se apropriado, todos os quais devem ser manejados em um ambiente de cuidado intensivo com opinião de endocrinologistas especialistas. Altas doses de medicamentos antitireoidianos, corticosteroides, betabloqueadores e uma solução de iodo (por exemplo, solução de Lugol ou solução saturada de iodeto de potássio [SSKI]) também devem ser administrados. A solução de Lugol não deve ser administrada antes de 30 minutos após a primeira dose de medicação antitireoidiana, para evitar exacerbação de tireotoxicose decorrente de escape do efeito de Wolff-Chaikoff. Uma alternativa à solução de Lugol e SSKI é o iodeto de sódio, que é administrado por via intravenosa; entretanto, não está disponível em alguns países.[85] Colestiramina e lítio também podem ser administrados.[86] [87] A colestiramina reduz a circulação entero-hepática do hormônio tireoidiano. O lítio reduz os níveis do hormônio tireoidiano.

O tratamento da doença subclínica é individualizado. O hipertireoidismo subclínico está associado com o aumento do risco de fibrilação atrial e de perda óssea nas mulheres menopausadas que não fazem reposição de estrogênio.[88] Assim, as diretrizes de 2016 da American Thyroid Association recomendam que, quando o hormônio estimulante da tireoide (TSH) mantém-se persistentemente <0.1 mUI/L, deve-se considerar o tratamento nos indivíduos acima de 65 anos e nas mulheres menopausadas que não façam uso de estrogênios ou de bifosfonatos, bem como nos pacientes com fatores de risco cardíaco, cardiopatia, osteoporose ou sintomas de hipertireoidismo.[89] Dos pacientes com hipertireoidismo subclínico devido à doença de Graves, geralmente, um terço se normaliza, um terço permanece em estado de hipertireoidismo subclínico, e um terço avança para hipertireoidismo evidente; indivíduos mais velhos e aqueles com anticorpos anti tireoperoxidase (TPO) positivos apresentam maior risco de progressão.[20]

Terapia sintomática

Bloqueadores beta-adrenérgicos, como o propranolol, são usados até que a terapia específica normalize os níveis periféricos do hormônio tireoidiano.[2] Uma alternativa são os bloqueadores dos canais de cálcio, caso os betabloqueadores não possam ser utilizados.

Terapia específica: medicamentos antitireoidianos, iodo radioativo ou cirurgia

Medicamentos antitireoidianos, iodo radioativo e cirurgia são opções eficazes e relativamente seguras para o tratamento do hipertireoidismo de Graves. A escolha do tratamento deve levar em conta as

preferências e os valores do paciente após uma conversa detalhada com o médico responsável.[90] Nos EUA, houve uma mudança de preferência por parte dos endocrinologistas no sentido de utilizar medicamentos antitireoidianos no lugar do iodo radioativo, embora este, de um modo geral, ainda seja a modalidade escolhida como tratamento primário.[91] Dados de uma pesquisa realizada nos EUA em 2011 revelaram que 60% dos endocrinologistas norte-americanos escolhiam o iodo radioativo como terapia primária para a doença de Graves, em comparação com quase 70% em 1991, de acordo com uma pesquisa anterior. Diretrizes da American Thyroid Association indicam que pacientes com hipertireoidismo de Graves evidente devem ser tratados com qualquer uma das 3 modalidades, e que a escolha deve ser feita de forma individualizada.[89] Na Europa, os medicamentos antitireoidianos são a primeira escolha para a doença de Graves,[92] e ciclos prolongados de medicamentos antitireoidianos são preferidos no Japão.[93] No único estudo randomizado realizado para tratamento da doença de Graves, a qualidade de vida dos pacientes que receberam qualquer uma das 3 terapias foi semelhante.[94]

Medicamentos antitireoidianos

Os medicamentos antitireoidianos são usados de 2 maneiras:[95]

- Por um período de tempo prolongado (geralmente 12-18 meses, mas eventualmente por um período mais longo) a fim de controlar o hipertireoidismo, na expectativa de que o processo autoimune subjacente caminhe para a remissão, ou
- Como terapia adjuvante para normalizar a função tireoidiana antes de cirurgia ou de radioiodo (quando necessário).

Esses medicamentos bloqueiam a síntese do hormônio tireoidiano. O grupo inclui carbimazol, tiamazol e propiltiouracila (PTU). A PTU também inibe a conversão periférica de T4 em T3. Isso pode ser benéfico nas primeiras semanas do tratamento, no hipertireoidismo grave ("tempestade"), mas o tiamazol é um medicamento mais potente e propicia um retorno mais rápido dos níveis de T3 para a faixa normal, semanas antes que com a PTU. Exceto quando o hipertireoidismo é leve, os medicamentos antitireoidianos são geralmente administrados em altas doses iniciais e ajustados para doses de manutenção menores, dependendo da resposta bioquímica. De forma alternativa, medicamentos antitireoidianos de alta dosagem podem ser administrados continuamente, e só então a levotiroxina será administrada para terapia de reposição quando o paciente se tornar eutireóideo, o que geralmente ocorre de 4 a 8 semanas após o início do tratamento (isto é, a abordagem de "bloqueio e substituição").[96] A estratégia "bloqueio e reposição" tem sido utilizada com menos frequência nos EUA em comparação com a Europa. Na diretriz de 2016, a American Thyroid Association afirma que essa abordagem geralmente não é recomendada, já que foi demonstrado que ela resulta em uma taxa mais elevada de efeitos colaterais por medicamentos antitireoidianos.[89] A Food and Drug Administration (FDA) dos EUA fez um alerta quanto à PTU por causa da toxicidade hepática; o tiamazol deve ser usado inicialmente em todos os pacientes, exceto durante o primeiro trimestre de gravidez, em decorrência de sua maior associação com malformações congênitas. [US FDA safety communication: PTU] A taxa de recidivas relatada após um ciclo completo de terapia varia entre 50% e 70% dos pacientes,[97] mas pode ser menor nas áreas com carência de iodo.[98]

Nas crianças, o tratamento medicamentoso antitireoidiano é considerado por muitos como a primeira opção, mas resulta em uma taxa de recidiva de cerca de 70% após 1 a 2 anos.[99] Contudo, o tratamento prolongado (8 a 10 anos) pode ser associado com uma taxa de remissão de até 50%.[100] Nesses casos, é adequado o tratamento com baixas doses do medicamento até a maturidade; depois, deve-se considerar cirurgia (realizada apenas por cirurgiões pediátricos experientes) ou radioiodo.[101]

Os medicamentos antitireoidianos têm alguns efeitos colaterais.[102] Entre 7% e 12% dos pacientes apresentam erupção cutânea que, se leve, pode melhorar com tratamento com anti-histamínicos.[97] A agranulocitose é um efeito colateral raro, observado em 0.1% a 0.5% dos pacientes.[103] Todos os pacientes que usam medicamentos antitireoidianos devem ser orientados e alertados sobre os sintomas precoces de agranulocitose, bem como aconselhados a parar de tomar a medicação e procurar atendimento médico com urgência se esses sintomas aparecerem.[104] O desenvolvimento de vasculite sintomática de pequenos vasos positiva para anticorpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) é observada em cerca de 3% dos pacientes tratados com medicamentos antitireoidianos; o risco é maior com a PTU, pacientes mais jovens e tratamento prolongado.[105] Se for necessário suspender os medicamentos antitireoidianos em decorrência dos efeitos colaterais ou se houver recidiva após um ciclo de tratamento, os pacientes são tratados com iodo radioativo ou, em alguns casos, com tireoidectomia cirúrgica. Alguns pacientes preferem a terapia medicamentosa antitireoidiana prolongada.

Terapia com iodo radioativo

A terapia com iodo radioativo é um tratamento seguro, eficaz e custo-efetivo para doença de Graves. Ela está associada à redução da taxa de recorrência do hipertireoidismo, em comparação com o tratamento com tiamazol, embora a magnitude do efeito seja incerta.[106] A principal sequela é o hipotireoidismo permanente, que requer terapia de reposição de tiroxina por toda a vida.[2] [107] O hipotireoidismo após iodo radioativo deve ser evitado, pois constitui um fator de risco para desenvolvimento ou progressão de orbitopatia.[108]

O iodo radioativo é contraindicado na gravidez e durante a amamentação, e é considerado uma opção ruim para pacientes com orbitopatia ativa.[89] [63]

Estudos constataram desenvolvimento ou agravamento da orbitopatia em 15% a 38% dos pacientes após o tratamento com iodo radioativo.[109] [110] [106] Isto pode ser evitado por corticoterapia concomitante, sobretudo em pacientes com orbitopatia leve ou moderada preexistente.[110] [111] Para pacientes com orbitopatia inativa ou sem evidências de orbitopatia, é aconselhável manter a observação após a administração de iodo radioativo sem corticosteroides. Corticosteroides podem ser administrados em pacientes com orbitopatia ativa na ausência de contraindicações e quando outras opções de tratamento para hipertireoidismo são inapropriadas ou falharam.[63] [112] A abordagem habitual consiste em um ciclo curto de prednisolona com redução gradual ao longo de 2 a 3 meses. Os riscos e benefícios devem ser discutidos com os pacientes. Entretanto, o uso da terapia com iodo radioativo sem cobertura de corticosteroide não apresenta um impacto negativo no ciclo da orbitopatia, caso seja inativa e quando a hipotiroxinemia pós-radioiodo é prevenida.[113]

O uso do iodo radioativo pode apresentar barreiras logísticas, uma vez que necessita de precauções quanto à radiação:[114] por exemplo, pais com filhos pequenos podem não ter condições ou vontade de ficar longe deles, ou um paciente idoso com incontinência pode apresentar riscos inaceitáveis ao cuidador.

Cirurgia

A cirurgia pode ser preferível quando: a mulher está planejando uma gravidez num espaço de tempo inferior a 6 meses, contanto que os níveis de hormônio tireoidiano estejam normais; compressão sintomática ou bólios grandes; captação relativamente baixa de iodo radioativo; casos nos quais a malignidade da tireoide é documentada ou suspeita; nódulos tireoidianos grandes; hiperparatireoidismo coexistente que necessita de cirurgia; e pacientes com doença de Graves ativa moderada a grave.[89]

Antes da cirurgia, os pacientes são preparados com medicamentos antitireoidianos até que seja alcançado o eutireoidismo. Alguns médicos tratam os pacientes por 7 a 10 dias antes da cirurgia com doses farmacológicas de iodo para diminuir a vascularidade da glândula tireoide, o que reduz o sangramento intraoperatório.[115] O iodo é contraindicado em qualquer estágio da gravidez, já que pode inibir a função tireoidiana do feto e resultar em bócio e, até mesmo, cretinismo. Com médicos experientes, a incidência de hipoparatiroidismo e de paralisia das pregas vocais (dano do nervo laríngeo recorrente) após a cirurgia é de cerca de 2% e 1%, respectivamente.[116] É controverso se o monitoramento intraoperatório do nervo laríngeo recorrente reduz complicações.[117] [118] As complicações cirúrgicas são maiores nas crianças que nos adultos, e maiores nas crianças mais jovens.[119] Outros riscos cirúrgicos incluem sangramento, infecção e formação de quelóide. A tireoidectomia total ou quase total é preferível à subtotal bilateral, pois evita hipertireoidismo recorrente; se o paciente estiver eutireóideo no momento da cirurgia, inicia-se a administração de tiroxina imediatamente após a cirurgia.[120] [121]

Manifestações extratireoidianas

Pacientes com orbitopatia de Graves são, muitas vezes, diagnosticados errônea ou tardiamente. O exame DiaGO (diagnóstico de orbitopatia de Graves) é uma ferramenta de avaliação de 20 pontos que pode ser usada por médicos (incluindo especialistas não oftálmicos) para ajudar a identificar pacientes com orbitopatia de Graves.[61] Também é importante avaliar e classificar a atividade e a gravidade da orbitopatia, pois isso ajudará a guiar o tratamento. A doença ativa é tratada melhor com medicamentos imunossuppressores, ao passo que a doença inativa é tratada melhor com cirurgia reabilitadora. Os benefícios e danos do tratamento devem ser avaliados em relação à gravidade da doença.[122] Foram publicadas diretrizes que fornecem recomendações sobre avaliação inicial e tratamento.[62] [63] Pacientes com orbitopatia levemente ativa podem ser tratados com medidas simples, como colírios lubrificantes e pomadas, ou óculos de sol para sintomas de superfície, ou prismas de diplopia. Essas medidas podem melhorar os sintomas e a qualidade de vida. Os pacientes também podem se beneficiar de um ciclo de 6 meses de suplementos com selênio.[123] Pacientes com orbitopatia ativa moderada a grave e com ameaça à visão devem ser tratados por uma equipe multidisciplinar de especialistas, composta de oftalmologistas e endocrinologistas; o tratamento de primeira linha consiste em pulsoterapia com corticosteroide intravenoso (por exemplo, metilprednisolona).[124] [125] A irradiação orbital, com ou sem corticosteroides, também é usada em casos de orbitopatia ativa moderada a grave; há evidências limitadas para que se possa sugerir a radiação orbital como forma de prevenção da neuropatia óptica compressiva.[126] [127] [128] A cirurgia reabilitadora tem um papel importante na orbitopatia moderada a grave e com ameaça à visão quando a doença está inativa.

A neuropatia óptica deve ser tratada urgentemente com doses muito altas de corticosteroides intravenosos.[63] Os pacientes que respondem bem ao tratamento inicial com doses muito altas de corticosteroides intravenosos podem trocar para pulsoterapia com corticosteroide intravenoso. Entretanto, a descompressão orbital cirúrgica é recomendada se os corticosteroides falharem.[129] Além disso, pacientes com orbitopatia de Graves que fumam devem ser encorajados a abandonar esse hábito.

Em crianças, a orbitopatia é geralmente leve e, muitas vezes, regride uma vez que se restaure o estado eutireoidiano. Nesses pacientes, pode ser adequado adotar uma estratégia de espera e observação. Fatores que impõem risco à visão (por exemplo, neuropatia óptica, rompimento da córnea) são uma complicação ocasional em crianças e podem exigir intervenção cirúrgica imediata. Neste caso, é necessário um envolvimento multidisciplinar (que inclua endocrinologia e oftalmologia pediátricas).[130]

A melhor forma de tratar a dermopatia é com corticosteroides tópicos, em particular se o paciente for significativamente sintomático.[5] [131] Um dermatologista deve ser consultado se a dermopatia for persistente, extensa e/ou problemática. Atualmente, não há tratamentos para acropaquia.

Tratamento na gestação

O tratamento de gestantes com medicamentos antitireoidianos difere do tratamento de adultos não gestantes.[132] [133] Os medicamentos antitireoidianos podem atravessar a placenta e afetar a função tireoidiana fetal; portanto, deve-se usar a menor dose possível de medicamentos antitireoidianos. O objetivo do tratamento é obter um nível de T4 sérico livre na faixa normal para a gestação ou um valor moderadamente acima.[132] Portanto, muitas mulheres com hipertireoidismo leve durante a gravidez são cuidadosamente monitoradas, mas não tratadas. Contudo, dados de um estudo de coorte prospectivo de base populacional indicaram um impacto negativo da tireotoxicose maternal leve sobre o quociente de inteligência (QI) dos filhos.[134]

O iodo radioativo é contraindicado na gravidez. Os medicamentos antitireoidianos são usados em gestantes. O primeiro trimestre da gravidez é o único momento em que a propiltiouracila (PTU) é preferível ao tiamazol, em decorrência de malformações congênitas associadas ao tiamazol. Embora os medicamentos antitireoidianos tenham sido associados a malformações congênitas, aquelas associadas ao tiamazol são mais comuns e mais graves que as associadas à PTU.[135] [136] A diretriz de 2017 da American Thyroid Association sobre o tratamento da doença tireoidiana na gravidez afirma que é possível considerar a descontinuação da PTU após o primeiro trimestre e a substituição pelo tiamazol, para diminuir o risco de insuficiência hepática na mãe. No entanto, por insuficiência de evidências, a diretriz não faz nenhuma recomendação.[132] O tratamento pode continuar por 12 a 18 meses. A taxa de recidivas relatada após um ciclo completo de terapia varia entre 50% e 70% dos pacientes.[97] É possível interromper o tratamento com medicamentos antitireoidianos em 20% a 30% das mulheres no último trimestre de gravidez.[132]

Acredita-se que medicamentos antitireoidianos em doses baixas a moderadas são seguros para bebês de lactantes.[132]

Mulheres que já estejam em tratamento com medicamentos antitireoidianos para a doença de Graves e que estejam contemplando a gravidez devem passar a usar a PTU (se estiverem fazendo uso de carbimazol). Se a gravidez for confirmada e se a doença estiver aparentemente em remissão (anticorpos antirreceptor de TSH baixos ou negativos), será possível suspender os medicamentos antitireoidianos e repetir os testes da função tireoidiana.[132]

Os medicamentos antitireoidianos têm alguns efeitos colaterais.[102] Entre 7% e 12% dos pacientes apresentam erupção cutânea[97] e entre 0.1% e 0.5% desenvolvem agranulocitose.[103] Os pacientes que usam medicamentos antitireoidianos devem ser orientados e alertados sobre os sintomas iniciais da agranulocitose, bem como aconselhados a parar de tomar a medicação e procurar atendimento médico com urgência se esses sintomas aparecerem.[104] Se for necessário suspender os medicamentos antitireoidianos devido aos efeitos colaterais durante a gravidez, a tireoidectomia no segundo trimestre é a única alternativa para pacientes sintomáticas. [US FDA safety communication: PTU]

Tratamento em crianças

Medicamentos antitireoidianos, iodo radioativo e cirurgia são opções eficazes e relativamente seguras para o tratamento do hipertireoidismo de Graves em crianças.

Nas crianças, o tratamento medicamentoso antitireoidiano é considerado por muitos como a primeira opção, mas resulta em uma taxa de recidiva de cerca de 70% após 1 a 2 anos.[99] Contudo, o tratamento prolongado (8 a 10 anos) pode ser associado com uma taxa de remissão de até 50%.[100] Nesses casos, é adequado o tratamento com baixas doses do medicamento até a maturidade; depois, deve-se considerar cirurgia (realizada apenas por cirurgiões pediátricos experientes) ou radioiodo.[101] A propiltiouracila (PTU) apresenta risco inaceitável de lesão hepática com risco de vida em crianças e só deve ser usada raramente, por breves períodos (por exemplo, enquanto o paciente aguarda tireoidectomia). [US FDA safety communication: PTU]

As diretrizes de 2016 da American Thyroid Association sugerem que se evite o uso de iodo radioativo em crianças com menos de 5 anos de idade. Esta é uma opção para algumas crianças com idades entre 5 e 10 anos.[89]

Os betabloqueadores podem ser usados para amenizar os sintomas adrenérgicos, tais como taquicardia, tremor e ansiedade. Os betabloqueadores não são indicados se houver história de asma, bradicardia ou bloqueio atrioventricular.[2] Eles são usados no início do ciclo de tratamento para alívio dos sintomas e como preparação para cirurgia e manejo da tempestade tireoidiana.[2] [137] Além disso, podem ser usados após o tratamento com iodo radioativo até que a função tireoidiana seja normalizada. Reduzir a dose quando a terapia específica começar a fazer efeito.[2] Os bloqueadores dos canais de cálcio são uma alternativa se houver contraindicação aos betabloqueadores.

No caso de indicação para cirurgia, os pacientes são preparados com medicamentos antitireoidianos até que seja alcançado o eutireoidismo. Alguns médicos tratam os pacientes por 7 a 10 dias antes da cirurgia com doses farmacológicas de iodo (por exemplo, solução de Lugol ou solução saturada de iodeto de potássio [SSKI]), para diminuir a vascularidade da glândula tireoide. Os betabloqueadores são geralmente utilizados como tratamento para os sintomas, mas quando não tolerados, os bloqueadores dos canais de cálcio são uma alternativa.

As complicações cirúrgicas são maiores nas crianças que nos adultos, e maiores nas crianças mais jovens.[119] Tireoidectomia total ou quase total é preferível à subtotal bilateral, pois evita hipertireoidismo recorrente; se o paciente estiver eutireóideo no momento da cirurgia, inicia-se a tiroxina imediatamente após a cirurgia.[121] [138] [139]

Visão geral do tratamento

Consulte um banco de dados local de produtos farmacêuticos para informações detalhadas sobre contra-indicações, interações medicamentosas e posologia. (ver [Aviso legal](#))

Agudo		(resumo)
tempestade tireoidiana		
1a	medicamentos antitireoidianos em altas doses, corticosteroides, betabloqueadores, solução de iodo com cuidados de suporte	
adjunto	colestiramina	
adjunto	lítio	

Em curso		(resumo)
doença de Graves subclínica		
	1a	tratamento individualizado
adultos sintomáticos não lactantes e não gestantes		
	1a	tratamento prolongado com medicamentos antitireoidianos
	adjunto	terapia sintomática
	adjunto	radioiodo para falha do tratamento
	1a	iodo radioativo ± corticosteroide
	adjunto	medicamento antitireoidiano antes e/ou depois de iodo radioativo
	adjunto	terapia sintomática
	adjunto	terapia para orbitopatia
	adjunto	terapia para dermatopatia
	adjunto	reposição do hormônio tireoidiano após o tratamento
	1a	cirurgia de tireoide
	mais	preparo pré-operatório
	adjunto	reposição hormonal pós-operatória
	adjunto	radioiodo para falha do tratamento
gestantes		
	1a	medicamentos antitireoidianos
	adjunto	terapia sintomática
	2a	cirurgia de tireoide
	mais	preparo pré-operatório
	adjunto	reposição hormonal pós-operatória
crianças		
	1a	medicamentos antitireoidianos (prolongado)
	adjunto	terapia sintomática
	adjunto	terapia para orbitopatia
	2a	cirurgia de tireoide
	mais	preparo pré-operatório
	adjunto	reposição hormonal pós-operatória

Opções de tratamento

Agudo

tempestade tireoidiana

- 1a medicamentos antitireoidianos em altas doses, corticosteroides, betabloqueadores, solução de iodo com cuidados de suporte**

Opções primárias

» **propiltiouracila**: adultos: 500-1000 mg por via oral inicialmente como dose de ataque, seguidos por 250 mg por via oral a cada 4 horas; 400-600 mg por via retal a cada 6 horas

-ou-

» **carbimazol**: adultos: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

-ou-

» **tiamazol**: adultos: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

--E--

» **hidrocortisona**: adultos: 300 mg por via intravenosa inicialmente como dose de ataque, seguidos por 100 mg a cada 8 horas

--E--

» **propranolol**: adultos: 60-80 mg por via oral (liberação imediata) a cada 4-6 horas

-ou-

» **esmolol**: adultos: 50-100 microgramas/kg/minuto em infusão intravenosa

--E--

» **iodo/iodeto de potássio**: (Solução de Lugol: iodo 5%/iodeto de potássio 10%) adultos: 5 gotas (250 mg) por via oral a cada 6 horas; consulte um especialista para obter orientação quanto à dose retal

-ou-

» **iodeto de potássio**: adultos: (SSKI 1 g/mL) 0.1 a 0.3 mL (3-5 gotas) por via oral três vezes ao dia

» Tipicamente, a tempestade tireoidiana se desenvolve nos pacientes não tratados ou parcialmente tratados com acesso inadequado ao sistema de saúde.[82] Ela pode ocorrer a qualquer momento, dependendo de fatores desencadeadores. Raramente ela ocorre como a afecção de apresentação. Pode ocorrer após tratamento com radioiodo devido à liberação de estoques de hormônio tireoidiano[83] [84] ou após uma cirurgia, se o paciente não tiver sido preparado com medicamentos.

Agudo

» A tempestade tireoidiana manifesta-se com depleção de volume, insuficiência cardíaca congestiva (ICC), náuseas e vômitos e extrema agitação. A prevenção é importante. O manejo da tempestade tireoidiana inclui tratamento de suporte, como resfriamento, correção da volemia, suporte respiratório se indicado e tratamento de sepse subjacente se apropriado.

» Altas doses de medicamentos antitireoidianos, corticosteroides, betabloqueadores e uma solução de iodo (por exemplo, solução de Lugol ou solução saturada de iodeto de potássio [SSKI]) também devem ser administradas.[86] [87] A solução de Lugol não deve ser administrada antes de 30 minutos após a primeira dose de medicação antitireoidiana, para evitar exacerbação de tireotoxicose decorrente de escape do efeito de Wolff-Chaikoff. Uma alternativa à solução de Lugol e SSKI é o iodeto de sódio, que é administrado por via intravenosa; entretanto, não está disponível em muitos países.[85]

» O tratamento de tempestade tireoidiana deve ser realizado em um ambiente de cuidados intensivos com opiniões de especialistas em endocrinologia.

adjunto **colestiramina**

Opções primárias

» **colestiramina**: adultos: 1-4 g por via oral duas vezes ao dia

» A colestiramina, um agente quelante de ácido biliar, pode ser administrada para pacientes com tempestade tireoidiana para reduzir a circulação entero-hepática dos hormônios tireoidianos.

adjunto **lítio**

Opções primárias

» **lítio**: adultos: 300 mg por via oral (liberação regular) a cada 8 horas

» O lítio pode ser administrado para pacientes com tempestade tireoidiana para reduzir a secreção dos hormônios tireoidianos.

Em curso

doença de Graves subclínica

1a **tratamento individualizado**

Em curso

» O tratamento da doença subclínica é individualizado. O hipertireoidismo subclínico está associado com o aumento do risco de fibrilação atrial e de perda óssea nas mulheres menopausadas que não fazem reposição de estrogênio.[88] Quando o hormônio estimulante da tireoide (TSH) mantém-se persistentemente <0.1 mUI/L, deve-se considerar o tratamento nos indivíduos acima de 65 anos e nas mulheres menopausadas que não façam uso de estrogênios ou de bifosfonatos, bem como nos pacientes com fatores de risco cardíaco, cardiopatia, osteoporose ou sintomas de hipertireoidismo.[89] Dos pacientes com hipertireoidismo subclínico devido à doença de Graves, geralmente, um terço se normaliza, um terço permanece em estado de hipertireoidismo subclínico, e um terço avança para hipertireoidismo evidente; indivíduos mais velhos e aqueles com anticorpos antitireoperoxidase (TPO) positivos apresentam maior risco de progressão.[20]

adultos sintomáticos não lactantes e não gestantes

1a tratamento prolongado com medicamentos antitireoidianos

Opções primárias

» **carbimazol**: adultos: 20-40 mg/dia por via oral inicialmente, ajustar de acordo com a resposta; dose de manutenção habitual: 5-15 mg/dia

OU

» **tiamazol**: adultos: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

Esquema de bloqueio e substituição

» **carbimazol**: adultos: 40-60 mg/dia por via oral, ajustar de acordo com a resposta

-e-

» **levotiroxina**: adultos: 100-150 microgramas/dia por via oral quando o paciente estiver eutireoideo

OU

Esquema de bloqueio e substituição

» **tiamazol**: adultos: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

-e-

Em curso

» **levotiroxina**: adultos: 100-150 microgramas/dia por via oral quando o paciente estiver eutireoideo

Opções secundárias

» **propiltiouracila**: adultos: 150-400 mg/dia por via oral administrados em 3 doses fracionadas inicialmente, ajustar de acordo com a resposta; dose de manutenção habitual: 50-150 mg/dia

OU

Esquema de bloqueio e substituição

» **propiltiouracila**: adultos: 400 mg/dia por via oral administrados em 3 doses fracionadas inicialmente, ajustar de acordo com a resposta

-e-

» **levotiroxina**: adultos: 100-150 microgramas/dia por via oral quando o paciente estiver eutireoideo

» Medicamentos antitireoidianos, iodo radioativo e cirurgia são opções eficazes e relativamente seguras para o tratamento do hipertireoidismo de Graves. A escolha do tratamento deve levar em conta as preferências e os valores do paciente após uma conversa detalhada com o médico responsável.

» Os medicamentos antitireoidianos são usados nos pacientes que podem alcançar a remissão clínica ou que tenham contraindicação para uso de radioiodo ou para cirurgia. O tratamento deve continuar por 12 a 18 meses. Exceto quando o hipertireoidismo é leve, os medicamentos antitireoidianos são geralmente administrados em altas doses iniciais e ajustados para doses de manutenção menores, dependendo da resposta bioquímica. De forma alternativa, medicamentos antitireoidianos de alta dosagem podem ser administrados continuamente, e só então a levotiroxina será administrada para terapia de reposição quando o paciente se tornar eutireoideo, o que geralmente ocorre de 4 a 8 semanas após o início do tratamento (isto é, a abordagem de "bloqueio e substituição").^[96] A estratégia "bloqueio e reposição" tem sido utilizada com menos frequência nos EUA em comparação com a Europa. Na diretriz de 2016, a American Thyroid Association afirma que essa abordagem geralmente não é recomendada, já que foi demonstrado que ela resulta em uma taxa mais elevada de efeitos colaterais por medicamentos antitireoidianos.^[89] A

Em curso

taxa de recidivas relatada após um ciclo completo de terapia varia entre 50% e 70% dos pacientes.[97]

» Os medicamentos antitireoidianos têm alguns efeitos colaterais.[102] Entre 7% e 12% dos pacientes apresentam erupção cutânea que, se leve, pode melhorar com tratamento com anti-histamínicos.[97] A agranulocitose é um efeito colateral raro, observado em 0.1% a 0.5% dos pacientes.[103] Se for necessário suspender os medicamentos antitireoidianos devido aos efeitos colaterais ou se houver recidiva após um ciclo de tratamento, os pacientes são tratados com iodo radioativo ou, em alguns casos, com tireoidectomia cirúrgica. [US FDA safety communication: PTU]

» O desenvolvimento de vasculite sintomática de pequenos vasos positiva para anticorpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) é observada em cerca de 3% dos pacientes tratados com medicamentos antitireoidianos; o risco é maior com a PTU, pacientes mais jovens e tratamento prolongado.[105]

» Os pacientes que usam medicamentos antitireoidianos devem ser orientados e alertados sobre os sintomas precoces de agranulocitose, bem como aconselhados a parar de tomar a medicação e procurar atendimento médico com urgência se esses sintomas aparecerem.[104]

adjunto **terapia sintomática****Opções primárias**

» **propranolol**: adultos: 80-160 mg por via oral (liberação prolongada) uma vez ao dia

OU

» **atenolol**: adultos: 50-100 mg por via oral uma vez ao dia

Opções secundárias

» **diltiazem**: adultos: 120-240 mg por via oral (liberação prolongada) uma vez ao dia

OU

» **verapamil**: adultos: 120-240 mg por via oral (liberação prolongada) uma vez ao dia

» Administrada na ausência de contraindicações. Melhora os sintomas

Em curso

adrenérgicos, como taquicardia, tremor e ansiedade. Os betabloqueadores não são indicados se houver história de asma, bradicardia ou bloqueio atrioventricular.[2] Usada no início do ciclo de tratamento para alívio dos sintomas e como preparação para cirurgia e manejo da tempestade tireoidiana.[2] [137] Usada após tratamento com radioiodo até que a função tireoidiana seja normalizada. Reduzir a dose quando a terapia específica começar a fazer efeito.[2] Os bloqueadores dos canais de cálcio são uma alternativa se houver contraindicação aos betabloqueadores.

adjunto radioiodo para falha do tratamento

» O iodo radioativo pode ser usado tanto como tratamento primário quanto como terapia de resgate após falha dos medicamentos antitireoidianos ou de cirurgia.[2]

1a iodo radioativo ± corticosteroide**Opções primárias**

» **prednisolona**: adultos: 30-40 mg por via oral uma vez ao dia por 4 semanas, em seguida reduzir a dose gradualmente ao longo de 2-3 meses; doses mais baixas podem ser igualmente eficazes

» Medicamentos antitireoidianos, iodo radioativo e cirurgia são opções eficazes e relativamente seguras para o tratamento do hipertireoidismo de Graves. A escolha do tratamento deve levar em conta as preferências e os valores do paciente após uma conversa detalhada com o médico responsável.

» O iodo radioativo é usado tanto como tratamento de primeira linha quanto como terapia de resgate após falha dos medicamentos antitireoidianos ou de cirurgia.[2] A intenção é realizar a ablação do tecido tireoidiano e facilitar o início da terapia de reposição de tiroxina.[137] [140] Tentativas de realizar ablação parcial da tireoide e tornar o paciente eutireóideo não são bem-sucedidas e resultam em hipotireoidismo de início tardio ou recidiva do hipertireoidismo. A maioria dos especialistas em tireoide recomenda uma dose suficientemente alta para ablação da tireoide.[2] Esse tratamento é usado principalmente nos pacientes adultos, mas está se tornando mais aceitável para crianças acima de 10 anos. A tireoidite por radiação pode resultar na liberação de hormônios tireoidianos 5 a 20 dias após a administração, agravar os sintomas de hipertireoidismo e, raramente, provocar tempestade tireoidiana.[2] Uma

Em curso

segunda exacerbação do hipertireoidismo pode ocorrer após 2 a 3 meses, por um aumento nos títulos de anticorpos receptores de TSH.[141] [142] [143] A dose inicial estabelecida deve ser administrada após confirmação da captação adequada pela tireoide. Em geral, a dose é de 10 a 15 milicuries (mCi; igual a 370-555 megabecquerels [MBq]).

» A principal sequela é o hipotireoidismo permanente, tratado com terapia de reposição de tiroxina por toda a vida.[2] [107] O hipotireoidismo após iodo radioativo deve ser evitado, pois constitui um fator de risco para desenvolvimento ou progressão de orbitopatia.[108]

» A terapia com iodo radioativo é contraindicada na gravidez e durante a amamentação, e é considerada uma opção ruim para pacientes com orbitopatia ativa. Todas as mulheres em idade fértil devem realizar um teste de gravidez antes da terapia.[2]

» Estudos constataram desenvolvimento ou agravamento da orbitopatia em 15% a 38% dos pacientes após o tratamento com iodo radioativo.[109] [110] [106] Isto pode ser evitado por corticoterapia concomitante, sobretudo em pacientes com orbitopatia leve ou moderada preexistente.[110] [111] Corticosteroides podem ser administrados junto com o iodo radioativo em alguns pacientes. Para os pacientes com orbitopatia inativa ou sem evidências de orbitopatia, é razoável manter observação após iodo radioativo sem corticosteroides. Para pacientes com orbitopatia ativa, tratamento com corticosteroide oral é recomendado se o tratamento com medicamentos antitireoidianos não foi administrado por motivos de contraindicação.[63] A abordagem habitual consiste em um ciclo curto de prednisolona reduzido ao longo de 2 a 3 meses. Os riscos e benefícios devem ser discutidos com os pacientes. Uma abordagem alternativa é esperar até que a orbitopatia esteja inativa e então administrar radioiodo sem corticosteroides.[113]

adjunto

medicamento antitireoidiano antes e/ou depois de iodo radioativo

Opções primárias

» **carbimazol**: adultos: 20-40 mg/dia por via oral inicialmente, ajustar de acordo com a resposta; dose de manutenção habitual: 5-15 mg/dia

OU

Em curso

» **tiamazol**: adultos: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

Esquema de bloqueio e substituição

» **carbimazol**: adultos: 40-60 mg/dia por via oral, ajustar de acordo com a resposta

-e-

» **levotiroxina**: adultos: 100-150 microgramas/dia por via oral quando o paciente estiver eutireoideo

OU

Esquema de bloqueio e substituição

» **tiamazol**: adultos: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

-e-

» **levotiroxina**: adultos: 100-150 microgramas/dia por via oral quando o paciente estiver eutireoideo

Opções secundárias

» **propiltiouracila**: adultos: 150-400 mg/dia por via oral administrados em 3 doses fracionadas inicialmente, ajustar de acordo com a resposta; dose de manutenção habitual: 50-150 mg/dia

OU

Esquema de bloqueio e substituição

» **propiltiouracila**: adultos: 400 mg/dia por via oral administrados em 3 doses fracionadas inicialmente, ajustar de acordo com a resposta

-e-

» **levotiroxina**: adultos: 100-150 microgramas/dia por via oral quando o paciente estiver eutireoideo

» Os medicamentos antitireoidianos podem ser usados para preparar os pacientes para o tratamento com iodo radioativo: adultos mais velhos, os que são muito sintomáticos ou que apresentam comorbidades. Efeitos colaterais e complicações do tratamento incluem erupção cutânea, agranulocitose e casos raros de hepatite e vasculite.[2] [79] [97] [103] [102] Administrados até que o paciente esteja eutireoideo, geralmente várias semanas. Os medicamentos são interrompidos antes do radioiodo (em geral, 3 dias antes) e reiniciados

Em curso

3 a 5 dias depois. Eles podem, então, ser reduzidos e suspensos à medida que o paciente se torne eutireóideo ou hipotireóideo, após a terapia com iodo radioativo (geralmente 1-3 meses). [US FDA safety communication: PTU]

» Os pacientes que usam medicamentos antitireoidianos devem ser orientados e alertados sobre os sintomas precoces de agranulocitose, bem como aconselhados a parar de tomar a medicação e procurar atendimento médico com urgência se esses sintomas aparecerem.[104]

» A estratégia "bloqueio e reposição" tem sido utilizada com menos frequência nos EUA em comparação com a Europa. Na diretriz de 2016, a American Thyroid Association afirma que essa abordagem geralmente não é recomendada, já que foi demonstrado que ela resulta em uma taxa mais elevada de efeitos colaterais por medicamentos antitireoidianos.[89]

adjunto **terapia sintomática****Opções primárias**

» **propranolol**: adultos: 80-160 mg por via oral (liberação prolongada) uma vez ao dia

OU

» **atenolol**: adultos: 50-100 mg por via oral uma vez ao dia

Opções secundárias

» **diltiazem**: adultos: 120-240 mg por via oral (liberação prolongada) uma vez ao dia

OU

» **verapamil**: adultos: 120-240 mg por via oral uma vez ao dia

» Administrada na ausência de contraindicações. Melhora os sintomas adrenérgicos, como taquicardia, tremor e ansiedade. Os betabloqueadores não são indicados se houver história de asma, bradicardia ou bloqueio atrioventricular.[2] Usada no início do ciclo de tratamento para alívio dos sintomas e como preparação para cirurgia e manejo da tempestade tireoidiana.[2] [137] Usada após tratamento com radioiodo até que a função tireoidiana seja normalizada. Reduzir a dose quando a terapia específica começar a fazer efeito.[2] Os bloqueadores dos

Em curso

adjunto

canais de cálcio são uma alternativa se houver contra-indicação aos betabloqueadores.

terapia para orbitopatia**Opções primárias**

» **metilprednisolona**: orbitopatia ativa moderada a grave: 500 mg por via intravenosa uma vez por semana por 6 semanas, depois 250 mg uma vez por semana por 6 semanas; neuropatia óptica: 500-1000 mg por via intravenosa uma vez ao dia por 3 dias consecutivos (ou em dias alternados por 1 semana), repetir depois de 1 semana se necessário, os pacientes com boa resposta devem então mudar para 500 mg por via intravenosa uma vez por semana por 6 semanas, seguidos por 250 mg uma vez por semana por 6 semanas

» A orbitopatia levemente ativa pode ser tratada com medidas simples, como colírios lubrificantes e pomadas, prismas de diplopia ou óculos de sol para sintomas de superfície. Essas medidas são seguras e eficazes, e podem melhorar os sintomas e a qualidade de vida. Um ciclo de 6 meses de suplementos com selênio também pode ser benéfico.[123]

» Corticosteroides intravenosos (por exemplo, pulsoterapia com metilprednisolona) são considerados terapia de primeira linha para orbitopatia ativa moderada a grave e com ameaça à visão.[124] [125] A orbitopatia moderada a grave e com ameaça à visão deve ser tratada por uma equipe multidisciplinar especialista que inclui um oftalmologista e um endocrinologista.

» Uma abordagem alternativa para orbitopatia ativa moderada a grave é a irradiação orbital (com ou sem corticosteroides); há evidências limitadas para que se possa sugerir a radiação orbital como forma de prevenção da neuropatia óptica compressiva.[126] [127] [128]

» Durante a fase inativa, a cirurgia reabilitadora tem uma função importante em pacientes com orbitopatia moderada a grave e com ameaça à visão.[128] [129]

» A neuropatia óptica deve ser tratada imediatamente. Doses muito altas de corticosteroides intravenosos (por exemplo, metilprednisolona) são recomendadas como tratamento de primeira linha para neuropatia óptica.[63]

Em curso

adjunto

» Nos pacientes que não respondem ao tratamento, a cirurgia de descompressão orbital é recomendada.[129] Os que respondem ao tratamento podem mudar para pulsoterapia semanal com corticosteroides intravenosos.

terapia para dermatopatia**Opções primárias**

» **triancinolona acetonida tópica:** (0.05% a 0.1%) aplicar com moderação uma vez ao dia na(s) área(s) afetada(s)

» A melhor forma de tratar a dermatopatia consiste em um ciclo curto de um corticosteroide tópico se o paciente for significativamente sintomático.[5] [131]

» Um dermatologista deve ser consultado se a dermatopatia for persistente, extensa e/ou problemática.

adjunto

reposição do hormônio tireoidiano após o tratamento**Opções primárias**

» **levotiroxina:** adultos: 1.7 micrograma/kg/dia por via oral, ajustar a dose de acordo com a resposta e os valores laboratoriais

» A maioria dos pacientes se tornará hipotireóideia em 6 meses após iodo radioativo se não for substituído por levotiroxina. O objetivo deve ser iniciar a substituição de levotiroxina antes de o paciente se tornar clinicamente hipotireóideo.

» A terapia de reposição de tiroxina deve, inicialmente, ser monitorada com TSH sérico e T4 livre em intervalos de 6 semanas até a estabilização; em seguida, com TSH sérico ao menos uma vez por ano. A medida de T4 livre é um parâmetro muito menos sensível do estado metabólico da tireoide. Contudo, quando a produção hipofisária de TSH é suprimida por um período prolongado de estado tiorotóxico devido ao alto teor de anticorpos antirreceptores de TSH, podem ser necessários alguns meses para que a função da hipófise se restabeleça. Durante esse intervalo, as medidas de TSH sérico podem ser enganosas, e o T4 livre pode ser um indicador melhor do estado da tireoide.

1a

cirurgia de tireoide

» Medicamentos antitireoidianos, iodo radioativo e cirurgia são opções eficazes e relativamente seguras para o tratamento do hipertireoidismo

Em curso

de Graves. A escolha do tratamento deve levar em conta as preferências e os valores do paciente após uma conversa detalhada com o médico responsável.

» A cirurgia pode ser preferível quando: a mulher está planejando uma gravidez num espaço de tempo inferior a 6 meses, contanto que os níveis de hormônio tireoidiano estejam normais; compressão sintomática ou bólios grandes; captação relativamente baixa de iodo radioativo; casos nos quais a malignidade da tireoide é documentada ou suspeita; nódulos tireoidianos grandes; hiperparatireoidismo coexistente que necessita de cirurgia; e pacientes com doença de Graves ativa moderada a grave.[89]

» Antes da cirurgia, os pacientes são preparados com medicamentos antitireoidianos até que seja alcançado o eutireoidismo. Alguns médicos tratam os pacientes por 7 a 10 dias antes da cirurgia com doses farmacológicas de iodo para diminuir a vascularidade da glândula tireoide, o que reduz o sangramento intraoperatório.[115] Com médicos experientes, a incidência de hipoparatiroidismo e de paralisia das pregas vocais (dano do nervo laríngeo recorrente) após a cirurgia é de cerca de 2% e 1%, respectivamente.[116] É controverso se o monitoramento intraoperatório do nervo laríngeo recorrente reduz complicações.[117] [118] Tireoidectomia total ou quase total é preferível à subtotal bilateral, pois evita hipertireoidismo recorrente; se o paciente estiver eutireóideo no momento da cirurgia, inicia-se tiroxina imediatamente após a cirurgia.[121] [138] [139]

mais

preparo pré-operatório

Opções primárias

» **propranolol**: adultos: 80-160 mg por via oral (liberação prolongada) uma vez ao dia

-ou-

» **atenolol**: adultos: 50-100 mg por via oral uma vez ao dia

--E/OU--

» **carbimazol**: adultos: 20-40 mg/dia por via oral inicialmente, ajustar de acordo com a resposta; dose de manutenção habitual: 5-15 mg/dia

-ou-

» **tiamazol**: adultos: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

-ou-

Em curso

» **propiltiouracila**: adultos: 150-400 mg/dia por via oral administrados em 3 doses fracionadas inicialmente, ajustar de acordo com a resposta; dose de manutenção habitual: 50-150 mg/dia

--E/OU--

» **iodo/iodeto de potássio**: (Solução de Lugol: iodo 5%/iodeto de potássio 10%) adultos: 5 gotas (250 mg) por via oral a cada 6 horas por 7-10 dias antes da cirurgia

-ou-

» **iodeto de potássio**: adultos: (iodeto de potássio em solução saturada [SSKI] 1 g/mL) 0.1 a 0.3 mL (3-5 gotas) por via oral três vezes ao dia por 7-10 dias antes da cirurgia

» Os medicamentos são iniciados como preparação dos pacientes para a tireoidectomia e suspensos depois.

» Os medicamentos antitireoidianos são administrados antes da cirurgia até o eutireoidismo ser atingido. Efeitos colaterais e complicações com medicamentos antitireoidianos incluem erupção cutânea, agranulocitose e casos raros de hepatite e vasculite.[2] [79] [97] [103] [102] Os pacientes que usam medicamentos antitireoidianos devem ser orientados e alertados sobre os sintomas precoces de agranulocitose, bem como aconselhados a parar de tomar a medicação e procurar atendimento médico com urgência se esses sintomas aparecerem.[104] [US FDA safety communication: PTU]

» Iodo (por exemplo, solução de Lugol ou solução saturada de iodeto de potássio [SSKI]) pode ser administrado antes da cirurgia para reduzir a vascularidade da glândula tireoide. O iodo é contraindicado em qualquer estágio da gravidez, já que pode inibir a função tireoidiana do feto e resultar em bócio e, até mesmo, cretinismo. Os betabloqueadores são geralmente utilizados como tratamento para os sintomas, mas quando não tolerados, os bloqueadores dos canais de cálcio são uma alternativa.

adjunto reposição hormonal pós-operatória**Opções primárias**

» **levotiroxina**: adultos: 1.7 micrograma/kg/dia por via oral, ajustar a dose de acordo com a resposta e os valores laboratoriais

» O tratamento com levotiroxina é igualmente indicado para o hipotireoidismo. A terapia de

Em curso

reposição de tiroxina deve, inicialmente, ser monitorada com TSH sérico e T4 livre em intervalos de 6 semanas até a estabilização; em seguida, com TSH sérico ao menos uma vez por ano. A medida de T4 livre é um parâmetro muito menos sensível do estado metabólico da tireoide. Contudo, quando a produção hipofisária de TSH é suprimida por um período prolongado de estado tirotóxico devido ao alto teor de anticorpos antirreceptores de TSH, podem ser necessários alguns meses para que a função da hipófise se restabeleça. Durante esse intervalo, as medidas de TSH sérico podem ser enganosas, e o T4 livre pode ser um indicador melhor do estado da tireoide.

adjunto radioiodo para falha do tratamento

» O iodo radioativo pode ser usado tanto como tratamento primário quanto como terapia de resgate após falha dos medicamentos antitireoidianos ou de cirurgia.[2]

gestantes

1a medicamentos antitireoidianos**Opções primárias**

» **propiltiouracila**: adultos: 50-300 mg/dia por via oral administrados em 3 doses fracionadas inicialmente, consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **carbimazol**: adultos: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **tiamazol**: adultos: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» O tratamento de gestantes com medicamentos antitireoidianos difere do tratamento de adultos não gestantes.[132] [133] Os medicamentos antitireoidianos podem atravessar a placenta e afetar a função tireoidiana fetal; portanto, deve-se usar a menor dose possível de medicamentos antitireoidianos. O objetivo do tratamento é obter um nível de T4 sérico livre na faixa normal para a gestação ou um valor moderadamente acima.[132] Portanto, muitas mulheres com hipertireoidismo leve durante a gravidez são cuidadosamente monitoradas e

Em curso

não são tratadas. Contudo, dados de um estudo de coorte prospectivo de base populacional indicaram um impacto negativo da tireotoxicose maternal leve sobre o quociente de inteligência (QI) dos filhos.[134]

» O iodo radioativo é contraindicado na gravidez. Os medicamentos antitireoidianos são usados em gestantes. O primeiro trimestre da gravidez é o único momento em que a propiltiouracila (PTU) é preferível ao tiamazol, em decorrência de malformações congênitas associadas ao tiamazol. Embora os medicamentos antitireoidianos tenham sido associados a malformações congênitas, aquelas associadas ao tiamazol são mais comuns e mais graves que as associadas à PTU.[135] [136] A diretriz de 2017 da American Thyroid Association sobre o tratamento da doença tireoidiana na gravidez afirma que é possível considerar a descontinuação da PTU após o primeiro trimestre e a substituição pelo tiamazol, para diminuir o risco de insuficiência hepática na mãe. No entanto, por insuficiência de evidências, a diretriz não faz nenhuma recomendação.[132] O tratamento pode continuar por 12 a 18 meses. A taxa de recidivas relatada após um ciclo completo de terapia varia entre 50% e 70% dos pacientes.[97] É possível interromper o tratamento com medicamentos antitireoidianos em 20% a 30% das mulheres no último trimestre de gravidez.[132]

» Acredita-se que medicamentos antitireoidianos em doses baixas a moderadas são seguros para bebês de lactantes.[132]

» Os medicamentos antitireoidianos têm alguns efeitos colaterais.[102] Entre 7% e 12% dos pacientes apresentam erupção cutânea[97] e entre 0.1% e 0.5% desenvolvem agranulocitose.[103] Os pacientes que usam medicamentos antitireoidianos devem ser orientados e alertados sobre os sintomas precoces de agranulocitose, bem como aconselhados a parar de tomar a medicação e procurar atendimento médico com urgência se esses sintomas aparecerem.[104] Se for necessário suspender os medicamentos antitireoidianos devido aos efeitos colaterais durante a gravidez, a tireoidectomia no segundo trimestre é a única alternativa para pacientes sintomáticas. [US FDA safety communication: PTU]

adjunto **terapia sintomática**

Opções primárias

Em curso

» **propranolol**: adultos: 80-160 mg por via oral (liberação prolongada) uma vez ao dia

OU

» **labetalol**: adultos: 100-200 mg por via oral duas vezes ao dia

» Administrada na ausência de contraindicações. Melhora os sintomas adrenérgicos, como taquicardia, tremor e ansiedade. Os betabloqueadores não são indicados se houver história de asma, bradicardia ou bloqueio atrioventricular.[2] Usada no início do ciclo de tratamento para alívio dos sintomas e como preparação para cirurgia e manejo da tempestade tireoidiana.[2] [137] Reduzir a dose quando a terapia específica começar a fazer efeito.[2] O propranolol foi associado a hipoglicemia, apneia e bradicardia neonatais, bem como a restrição do crescimento intrauterino, motivo pelo qual seu uso deve ser minimizado ou o crescimento intrauterino deve ser acompanhado de perto, se for necessário usá-lo por tempo prolongado.[144] Os bloqueadores de canal de cálcio devem ser evitados, pois seus efeitos sobre o feto não são conhecidos.

2a **cirurgia de tireoide**

» A cirurgia durante a gravidez raramente é necessária, já que, em geral, o tratamento com dose baixa de medicamentos antitireoidianos é suficiente. É usada durante o segundo trimestre nas pacientes sintomáticas alérgicas aos medicamentos antitireoidianos.

mais **preparo pré-operatório**

Opções primárias

» **propranolol**: adultos: 80-160 mg por via oral (liberação prolongada) uma vez ao dia

OU

» **labetalol**: adultos: 100-200 mg por via oral duas vezes ao dia

» Os betabloqueadores são iniciados como preparação das pacientes alérgicas aos medicamentos antitireoidianos para a tireoidectomia no segundo trimestre e suspensos depois.

adjunto **reposição hormonal pós-operatória**

Opções primárias

Em curso

» **levotiroxina**: adultos: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» O hipotireoidismo deve ser evitado durante a gravidez para evitar efeitos adversos sobre o feto. O tratamento com levotiroxina é igualmente indicado para o hipotireoidismo. Na gravidez, a terapia de reposição de tiroxina deve ser monitorada pelo TSH sérico em intervalos de 4 semanas até a estabilização. A medida de T4 livre é um parâmetro muito menos sensível do estado metabólico da tireoide. Contudo, quando a produção hipofisária de TSH é suprimida por um período prolongado de estado tirotóxico devido ao alto teor de anticorpos antirreceptores de TSH, podem ser necessários alguns meses para que a função da hipófise se restabeleça. Durante esse intervalo, as medidas de TSH sérico podem ser enganosas, e o T4 livre pode ser um indicador melhor do estado da tireoide. A necessidade de doses pode diminuir após o parto e, de novo, será necessário ajustá-las. Uma vez estável, o TSH deve ser medido pelo menos uma vez ao ano.

crianças

1a medicamentos antitireoidianos (prolongado)

Opções primárias

» **carbimazol**: crianças: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **tiamazol**: crianças: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

Opções secundárias

» **propiltiouracila**: crianças: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» Medicamentos antitireoidianos, iodo radioativo e cirurgia são opções eficazes e relativamente seguras para o tratamento do hipertireoidismo de Graves. A escolha do tratamento deve levar em conta as preferências e os valores do paciente após uma conversa detalhada com o médico responsável. Embora a maioria dos centros inicie com tiamazol para crianças com hipertireoidismo, as diretrizes de 2016 da American Thyroid Association sugerem

Em curso

que o radioiodo seja uma opção para algumas crianças acima dos 5 anos de idade.[89]

» Nas crianças, o tratamento medicamentoso antitireoidiano é considerado por muitos como a primeira opção, mas resulta em uma taxa de recidiva de cerca de 70% após 1 a 2 anos.[99] Contudo, o tratamento prolongado (8 a 10 anos) pode ser associado com uma taxa de remissão de até 50%.[100] Nesses casos, é adequado o tratamento com baixas doses do medicamento até a maturidade; depois, deve-se considerar cirurgia (realizada apenas por cirurgões pediátricos experientes) ou radioiodo.[101]

» A propiltiouracila apresenta risco inaceitável de lesão hepática com risco de vida em crianças e só deve ser usada raramente, por breves períodos (por exemplo, enquanto o paciente aguarda tireoidectomia). [US FDA safety communication: PTU]

adjunto **terapia sintomática****Opções primárias**

» **propranolol**: crianças: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

Opções secundárias

» **atenolol**: crianças: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

Opções terciárias

» **diltiazem**: crianças: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **verapamil**: crianças: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» Administrada na ausência de contraindicações. Melhora os sintomas adrenérgicos, como taquicardia, tremor e ansiedade. Os betabloqueadores não são indicados se houver história de asma, bradicardia ou bloqueio atrioventricular.[2] Usada no início do ciclo de tratamento para alívio dos sintomas e como preparação para cirurgia e manejo da tempestade tireoidiana.[2] [137] Usada após tratamento com radioiodo até que a função tireoidiana seja normalizada. Reduzir a dose quando a terapia específica

Em curso

começar a fazer efeito.[2] Os bloqueadores dos canais de cálcio são uma alternativa se houver contraindicação aos betabloqueadores.

adjunto terapia para orbitopatia

» Em crianças, a orbitopatia é geralmente leve e, muitas vezes, regride uma vez que se restaure o estado eutireoidiano. Nesses pacientes, pode ser adequado adotar uma estratégia de espera e observação. Fatores que impõem risco à visão (por exemplo, neuropatia óptica, rompimento da córnea) são uma complicação ocasional em crianças e podem exigir intervenção cirúrgica imediata. Neste caso, é necessário um envolvimento multidisciplinar (que inclua endocrinologia e oftalmologia pediátricas).[130]

2a cirurgia de tireoide

» Nas crianças, o tratamento medicamentoso antitireoidiano é considerado pela maioria como a primeira opção, mas resulta em uma taxa de recidiva de cerca de 70% após 1 a 2 anos.[99] Contudo, o tratamento prolongado (8 a 10 anos) pode ser associado com uma taxa de remissão de até 50%.[100] Nesses casos, é adequado o tratamento com baixas doses do medicamento até a maturidade; depois, cirurgia (realizada apenas por cirurgiões pediátricos experientes) ou administração de radioiodo deve ser considerada.[101] Antes da cirurgia, os pacientes são preparados com medicamentos antitireoidianos até que seja alcançado o eutireoidismo. As complicações cirúrgicas são maiores nas crianças que nos adultos, e maiores nas crianças mais jovens.[119] Tireoidectomia total ou quase total é preferível à subtotal bilateral, pois evita hipertireoidismo recorrente; se o paciente estiver eutireóideo no momento da cirurgia, inicia-se a tiroxina imediatamente após a cirurgia.[121] [138] [139]

mais preparo pré-operatório**Opções primárias**

» **propranolol**: crianças: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

-ou-

» **atenolol**: crianças: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

--E/OU--

» **carbimazol**: crianças: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

-ou-

Em curso

» **tiamazol**: crianças: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

-ou-

» **propiltiouracila**: crianças: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

--E/OU--

» **iodo/iodeto de potássio**: (Solução de Lugol: iodo 5%/iodeto de potássio 10%) crianças: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

-ou-

» **iodeto de potássio**: crianças: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» Antes da cirurgia, os pacientes são preparados com medicamentos antitireoidianos até que seja alcançado o eutireoidismo. Algumas clínicas tratam os pacientes por 7 a 10 dias antes da cirurgia com doses farmacológicas de iodo (por exemplo, solução de Lugol ou solução saturada de iodeto de potássio [SSKI]) para diminuir a vascularidade da glândula tireoide. Os betabloqueadores são geralmente utilizados como tratamento para os sintomas, mas quando não tolerados, os bloqueadores dos canais de cálcio são uma alternativa. [US FDA safety communication: PTU]

adjunto reposição hormonal pós-operatória

Opções primárias

» **levotiroxina**: crianças: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» Tireoidectomia total ou quase total é preferível à subtotal bilateral, pois evita hipertireoidismo recorrente; se o paciente estiver eutireóideo no momento da cirurgia, inicia-se a tiroxina imediatamente após a cirurgia.[121] [138] [139]

Novidades

Terapias imunomoduladoras

É pouco provável que a doença de Graves seja uma condição com risco de vida se tratada com rapidez e de forma adequada. Imunomodulação agressiva, bioterapia e terapias relacionadas à citocina, que são aprovadas para outros distúrbios autoimunes, não são apropriadas para o tratamento atualmente. No entanto, para o tratamento de dermopatia e de orbitopatia moderada a grave com ameaça à visão, tais terapias podem ajudar.[5] [57] Os anticorpos monoclonais contra CD20 (rituximabe) podem ser benéficos, pela depleção de células B. Dois estudos randomizados sobre o uso de rituximabe em pacientes com orbitopatia de Graves apresentaram resultados discordantes,[145] [146] mas a falta de eficácia em um deles pode ser atribuída aos critérios de seleção de pacientes usados no estudo.[146]

Cirurgia endoscópica minimamente invasiva

Atualmente, cirurgias endoscópicas minimamente invasivas estão sendo feitas para uma série de afecções, inclusive a doença de Graves,[147] com bons resultados estéticos.[148] De acordo com uma metanálise, o método de cirurgia endoscópica parece estar associado a uma redução do sangramento e a melhores resultados estéticos em comparação com a cirurgia por via aberta, mas a maior duração da operação e a maiores custos de saúde. A taxa de outras complicações (por exemplo, paralisia do nervo laríngeo recorrente transitória, hipocalcemia transitória, hipotireoidismo pós-operatório e hipertireoidismo recorrente) foi equivalente entre os grupos.[149]

Micofenolato

Há estudos sobre a eficácia e a segurança da adição do micofenolato oral (um imunossupressor seletivo) à metilprednisolona intravenosa, em comparação com a metilprednisolona isolada, em pacientes com orbitopatia de Graves ativa moderada a grave. Uma análise post-hoc sugeriu que a adição do micofenolato ao tratamento com metilprednisolona melhorou em 24 semanas a taxa de resposta à terapia em pacientes com orbitopatia de Graves ativa moderada a grave. No entanto, o desfecho primário predeterminado de melhoria nas taxas de resposta na 12ª semana ou nas taxas de recidiva na 24ª e na 36ª semanas não foram diferentes entre os dois grupos ($P = 0.09$).[150]

Recomendações

Monitoramento

Após tratamento de hipertireoidismo com cirurgia ou iodo radioativo, a terapia de reposição de tiroxina deve ser monitorada com hormônio estimulante da tireoide (TSH) sérico em intervalos de 6 semanas até a estabilização; em seguida, com TSH sérico ao menos uma vez por ano. A medida de T4 livre é um parâmetro muito menos sensível do estado metabólico da tireoide. Contudo, quando a produção hipofisária de TSH é suprimida por um período prolongado de estado tireotóxico devido a níveis elevados de anticorpos antirreceptores de TSH, podem ser necessários alguns meses para que os níveis de TSH se restabeleçam. Durante esse intervalo, as medidas de TSH sérico podem ser enganosas, e o T4 livre pode ser um indicador melhor do estado da tireoide. Após 18 meses de terapia antitireoidiana, indica-se monitoramento similar para detectar recidiva ou alterações na função tireoidiana.[94] Pacientes com orbitopatia moderada a grave e com ameaça à visão precisam de acompanhamento de uma equipe multidisciplinar de especialistas, composta de um oftalmologista e um endocrinologista.[107]

Instruções ao paciente

Os pacientes que usam iodo radioativo devem lavar as mãos com frequência, dar descarga duas vezes quando usarem o sanitário e evitar contato próximo, especialmente com mulheres e crianças, depois.

Pacientes que recebem medicamentos antitireoidianos devem reportar imediatamente febre, erupção cutânea e faringite, ou quaisquer sintomas de infecção, e pacientes que apresentam esses sintomas devem parar de tomar medicamentos antitireoidianos até que sua contagem de neutrófilos seja confirmada como normal.

Os pacientes com orbitopatia devem ser encaminhados a um oftalmologista experiente ou a um especialista em tireoide para avaliação e orientação. Os pacientes que fumam devem ser encorajados a abandonar esse hábito. [British Thyroid Foundation: information for patients on thyroid eye disease and smoking] Os casos leves requerem cuidados de suporte, como o uso de um lubrificante.

Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
perda mineral óssea	longo prazo	média
O hipertireoidismo causa perda mineral óssea,[154] e o grau dessa perda tem relação com o tempo em que o hipertireoidismo ficou sem tratamento. Esse tempo precisaria ser longo para causar osteoporose definitiva.		
fibrilação atrial	variável	média
A fibrilação atrial pode ocorrer após os 40 anos e pode ser o sintoma manifesto mesmo no hipertireoidismo subclínico. A fibrilação atrial pode resultar em complicações tromboembólicas e acidente vascular cerebral (AVC).[2]		
insuficiência cardíaca congestiva	variável	média
A insuficiência congestiva ou de alto débito pode ocorrer nos casos graves, especialmente em idosos.[2]		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
complicações da orbitopatia de Graves que oferecem risco à visão	variável	baixa
<p>A orbitopatia com ameaça à visão geralmente ocorre no primeiro ano após o diagnóstico de hipertireoidismo, mas pode ocorrer antes desse diagnóstico ou, em alguns casos, anos mais tarde. Tais complicações são raras e incluem úlceras da córnea e neuropatia óptica. O manejo inclui medidas protetoras, corticoterapia sistêmica e descompressão orbital para aliviar a pressão sobre o nervo óptico.[129] Cirurgia reabilitadora (para reduzir a proptose e para correção da diplopia) e cirurgia da pálpebra também podem ser necessárias.[13] [107] [153]</p> <p>[Fig-3]</p>		
dermopatia elefantíase	variável	baixa
<p>A dermopatia geralmente ocorre 1 ano após a orbitopatia. A dermopatia (mixedema pré-tibial) ocorre em 10% a 20% dos pacientes com orbitopatia moderada a grave. Ela geralmente é leve e apresenta resolução espontânea ou é tratada com corticoterapia de uso local. A elefantíase ocorre em 5% dos casos de dermopatia e é de difícil tratamento. Elefantíase pode gerar problemas estéticos e funcionais.[5] [58] [64]</p> <p>[Fig-6]</p>		

Prognóstico

Entre os pacientes acima de 40 anos, o hipertireoidismo de Graves é associado a um aumento da mortalidade (principalmente por causas cardiovasculares) quando o controle bioquímico da doença pode estar insuficiente (isto é, durante tratamento ativo com medicamentos antitireoidianos ou após tratamento com radioiodo, mas antes de atingir o estado hipotireóideo).[151] O prognóstico do hipertireoidismo é excelente após o tratamento com medicamentos antitireoidianos para controle do hipertireoidismo. Mas há um alto grau de recidivas. De acordo com uma revisão sistemática, a recidiva é mais provável em fumantes e pacientes com orbitopatia. Aparentemente, há uma relação entre o aumento do tamanho do bócio, dos níveis de T3 e T4 livres e dos níveis de anticorpos antirreceptores de TSH e o risco de recidiva.[152] Quando o radioiodo é usado em dose apropriada, 90% dos pacientes desenvolvem hipotireoidismo dentro de 3 a 6 meses e necessitam de terapia com tiroxina.

Se o paciente tiver fibrilação atrial, pode ser necessário o tratamento com anticoagulantes devido ao risco de tromboembolismo. Não há estudos comparativos de aspirina e varfarina na fibrilação atrial tioróxica.

Casos leves de orbitopatia de Graves muitas vezes se estabilizam espontaneamente. Uma proporção significativa de pacientes com orbitopatia moderada a grave necessitam de tratamento imunossupressor e cirurgia reabilitadora. Orbitopatia com ameaça à visão é uma emergência, mas o prognóstico é excelente contanto que ela seja tratada rapidamente por uma equipe experiente.[13] [107] [153]

Diretrizes de diagnóstico

Europa

Management of patients with Graves' orbitopathy: initial assessment, management outside specialised centres and referral pathways

Publicado por: Thyroid Eye Disease Amsterdam Declaration Implementation Group UK

Última publicação em: 2015

UK guidelines for the use of thyroid function tests

Publicado por: British Thyroid Association

Última publicação em: 2006

Clinical assessment of patients with Graves' orbitopathy: recommendations to generalists, specialists and clinical researchers

Publicado por: European Group on Graves' Orbitopathy

Última publicação em: 2006

Internacional

Medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules

Publicado por: American Association of Clinical Endocrinologists; American College of Endocrinology; Associazione Medici Endocrinologi

Última publicação em: 2016

América do Norte

2017 guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum

Publicado por: American Thyroid Association

Última publicação em: 2017

2016 American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis

Publicado por: American Thyroid Association

Última publicação em: 2016

Diretrizes de tratamento

Europa

Guidelines for the management of Graves' orbitopathy

Publicado por: European Thyroid Association; European Group on Graves' Orbitopathy

Última publicação em: 2016

Europa

The 2015 European Thyroid Association guidelines on diagnosis and treatment of endogenous subclinical hyperthyroidism

Publicado por: European Thyroid Association

Última publicação em:
2015

Management of patients with Graves' orbitopathy: initial assessment, management outside specialised centres and referral pathways

Publicado por: Thyroid Eye Disease Amsterdam Declaration Implementation Group UK

Última publicação em:
2015

Thyroid function disorders: guidelines

Publicado por: Netherlands Association of Internal Medicine

Última publicação em:
2008

Retrobulbar irradiation for thyroid eye disease

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2005

Internacional

Medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules

Publicado por: American Association of Clinical Endocrinologists; American College of Endocrinology; Associazione Medici Endocrinologi;

Última publicação em:
2016

América do Norte

2017 guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum

Publicado por: American Thyroid Association

Última publicação em:
2017

2016 American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis

Publicado por: American Thyroid Association

Última publicação em:
2016

Practice guideline for the performance of therapy with unsealed radiopharmaceutical sources

Publicado por: American College of Radiology

Última publicação em:
2015

Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum

Publicado por: The Endocrine Society

Última publicação em:
2012

América do Norte

Radiation safety in the treatment of patients with thyroid diseases by radioiodine 131I: practice recommendations

Publicado por: American Thyroid Association

Última publicação em:
2011

Asia

Guidelines for the treatment of childhood-onset Graves' disease in Japan

Publicado por: Japanese Thyroid Association

Última publicação em:
2017

Recursos online

1. [US FDA safety communication: PTU \(external link\)](#)
2. [British Thyroid Foundation: information for patients on thyroid eye disease and smoking \(external link\)](#)

Artigos principais

- Smith TJ, Hegedüs L. Graves' disease. N Engl J Med. 2016 Oct 20;375(16):1552-65. [Resumo](#)
- Fatourechi V. Pretibial myxedema: pathophysiology and treatment options. Am J Clin Dermatol. 2005;6(5):295-309. [Resumo](#)
- Col NF, Surks MI, Daniels GH. Subclinical thyroid disease: clinical applications. JAMA. 2004 Jan 14;291(2):239-43. [Resumo](#)
- Bartalena L, Marocci C, Tanda ML, et al. An update on medical management of Graves' ophthalmopathy. J Endocrinol Invest. 2005 May;28(5):469-78. [Resumo](#)
- Cooper DS. Antithyroid drugs in the management of patients with Graves' disease: an evidence-based approach to therapeutic controversies. J Clin Endocrinol Metab. 2003 Aug;88(8):3474-81. [Resumo](#)
- Sisson JC, Freitas J, McDougall IR, et al; American Thyroid Association Taskforce on Radioiodine Safety. Radiation safety in the treatment of patients with thyroid diseases by radioiodine 131I: practice recommendations of the American Thyroid Association. Thyroid. 2011 Apr;21(4):335-46. [Texto completo](#) [Resumo](#)

Referências

1. Tanda ML, Piantanida E, Liparulo L, et al. Prevalence and natural history of Graves' orbitopathy in a large series of patients with newly diagnosed graves' hyperthyroidism seen at a single center. J Clin Endocrinol Metab. 2013 Apr;98(4):1443-9. [Texto completo](#) [Resumo](#)
2. Smith TJ, Hegedüs L. Graves' disease. N Engl J Med. 2016 Oct 20;375(16):1552-65. [Resumo](#)
3. Prabhakar BS, Bahn RS, Smith TJ. Current perspective on the pathogenesis of Graves' disease and ophthalmopathy. Endocrine Rev. 2003 Dec;24(6):802-35. [Resumo](#)
4. Bahn RS. Pathogenesis of Graves ophthalmopathy: the role of orbital thyroid-stimulating hormone receptor expression. Curr Opin Endocrinol Diabetes. 2003 Oct;10(5):353-6.
5. Fatourechi V. Pretibial myxedema: pathophysiology and treatment options. Am J Clin Dermatol. 2005;6(5):295-309. [Resumo](#)
6. Eckstein AK, Johnson KT, Thanos M, et al. Current insights into the pathogenesis of Graves' orbitopathy. Horm Metab Res. 2009 Jun;41(6):456-64. [Resumo](#)
7. Boelaert K, Torlinska B, Holder RL, et al. Older subjects with hyperthyroidism present with a paucity of symptoms and signs – a large cross-sectional study. J Clin Endocrinol Metab. 2010 Jun;95(6):2715-26. [Texto completo](#) [Resumo](#)
8. Krassas GE. Thyroid disease and female reproduction. Fertil Steril. 2000 Dec;74(6):1063-70. [Resumo](#)

9. Goswami R, Guleria R, Gupta AK, et al. Prevalence of diaphragmatic muscle weakness and dyspnoea in Graves' disease and their reversibility with carbimazole therapy. *Eur J Endocrinol.* 2002 Sep;147(3):299-303. [Resumo](#)
10. Mitchell AL, Pearce SH. How should we treat patients with low serum thyrotropin concentrations? *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010 Mar;72(3):292-6. [Resumo](#)
11. Col NF, Surks MI, Daniels GH. Subclinical thyroid disease: clinical applications. *JAMA.* 2004 Jan 14;291(2):239-43. [Resumo](#)
12. Biondi B, Palmieri EA, Klain M, et al. Subclinical hyperthyroidism: clinical features and treatment options. *Eur J Endocrinol.* 2005 Jan;152(1):1-9. [Resumo](#)
13. Bartley GB, Fatourehchi V, Kadrmas EF, et al. Clinical features of Graves' ophthalmopathy in an incidence cohort. *Am J Ophthalmol.* 1996 Mar;121(3):284-90. [Resumo](#)
14. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Wickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1995 Jul;43(1):55-68. [Resumo](#)
15. Wiersinga WM, Bartalena L. Epidemiology and prevention of Graves' ophthalmopathy. *Thyroid.* 2002Oct;12(10):855-60. [Resumo](#)
16. Laurberg P, Jorgensen T, Perrild H, et al. The Danish investigation on iodine intake and thyroid disease, DanThyr: status and perspectives. *Eur J Endocrinol.* 2006 Aug;155(2):219-28. [Resumo](#)
17. Bartley GB, Fatourehchi V, Kadrmas EF, et al. Chronology of Graves' ophthalmopathy in an incidence cohort. *Am J Ophthalmol.* 1996 Apr;121(4):426-34. [Resumo](#)
18. Tunbridge WM, Evered DE, Hall R, et al. The spectrum of thyroid disease in a community: The Wickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1977 Dec;7(6):481-93. [Resumo](#)
19. Nyström HF, Jansson S, Berg G. Incidence rate and clinical features of hyperthyroidism in a long-term iodine sufficient area of Sweden (Gothenburg) 2003-2005. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013 May;78(5):768-76. [Resumo](#)
20. Zhyzhneuskaya S, Addison C, Tsalidis V, et al. The natural history of subclinical hyperthyroidism in Graves' disease: the rule of thirds. *Thyroid.* 2016 Jun;26(6):765-9. [Resumo](#)
21. Lazarus JH. Epidemiology of Graves' orbitopathy (GO) and relationship with thyroid disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2012 Jun;26(3):273-9. [Resumo](#)
22. Fatourehchi V, Pajouhi M, Fransway AF. Dermopathy of Graves disease (pretibial myxedema): review of 150 cases. *Medicine.* 1994 Jan;73(1):1-7. [Resumo](#)
23. Abraham-Nordling M, Byström K, Törring O, et al. Incidence of hyperthyroidism in Sweden. *Eur J Endocrinol.* 2011 Dec;165(6):899-905. [Texto completo](#) [Resumo](#)

24. Perros P, Žarković M, Azzolini C, et al. PREGO (presentation of Graves' orbitopathy) study: changes in referral patterns to European Group On Graves' Orbitopathy (EUGOGO) centres over the period from 2000 to 2012. *Br J Ophthalmol*. 2015 Nov;99(11):1531-5. [Resumo](#)
25. Ajjan RA, Weetman AP. Techniques to quantify TSH receptor antibodies. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2008 Aug;4(8):461-8. [Resumo](#)
26. Ando T, Latif R, Davies TF. Thyrotropin receptor antibodies: new insights into their actions and clinical relevance. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2005 Mar;19(1):33-52. [Resumo](#)
27. Franklyn JA, Boelaert K. Thyrotoxicosis. *Lancet*. 2012 Mar 24;379(9821):1155-66. [Resumo](#)
28. Carlé A, Bülow Pedersen I, Knudsen N, et al. Graves' hyperthyroidism and moderate alcohol consumption: evidence for disease prevention. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013 Jul;79(1):111-9. [Resumo](#)
29. Wiersinga WM. Smoking and thyroid. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013 Aug;79(2):145-51. [Texto completo](#) [Resumo](#)
30. Fatourechi V, Garrity JA, Bartley GB, et al. Orbital decompression in Graves' ophthalmopathy associated with pretibial myxedema. *J Endocrinol Invest*. 1993 Jun;16(6):433-7. [Resumo](#)
31. Bahn RS. TSH receptor expression in orbital tissue and its role in the pathogenesis of Graves' ophthalmopathy. *J Endocrinol Invest*. 2004 Mar;27(3):216-20. [Resumo](#)
32. Smith TJ, Hegedüs L, Douglas RS. Role of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) pathway in the pathogenesis of Graves' orbitopathy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2012 Jun;26(3):291-302. [Texto completo](#) [Resumo](#)
33. Gianoukakis AG, Smith TJ. Recent insights into the pathogenesis and management of thyroid-associated ophthalmopathy. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2008 Oct;15(5):446-52. [Resumo](#)
34. Bahn RS. The fibroblast is the target cell in the connective tissue manifestations of Graves' disease. *Int Arch Allergy Immunol*. 1995 Mar;106(3):213-8. [Resumo](#)
35. Kumar S, Coenen MJ, Scherer PE, et al. Evidence for enhanced adipogenesis in the orbits of patients with Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Feb;89(2):930-5. [Resumo](#)
36. Perros P, Neoh C, Dickinson J. Thyroid eye disease. *BMJ*. 2009 Mar 6;338:b560. [Resumo](#)
37. Cawood TJ, Moriarty P, O'Farrelly C, et al. Smoking and thyroid-associated ophthalmopathy: A novel explanation of the biological link. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Jan;92(1):59-64. [Resumo](#)
38. Lazarus JH. Lithium and thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2009 Dec;23(6):723-33. [Resumo](#)
39. Carella C, Mazziotti G, Amato G, et al. Clinical review 169: interferon- α -related thyroid disease: pathophysiological, epidemiological, and clinical aspects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Aug;89(8):3656-61. [Resumo](#)

40. Ahmadi H, Salti I. Tyrosine kinase inhibitors induced thyroid dysfunction: a review of its incidence, pathophysiology, clinical relevance, and treatment. *Biomed Res Int.* 2013;2013:725410. [Texto completo](#) [Resumo](#)
41. Torino F, Barnabei A, Paragliola R, et al. Thyroid dysfunction as an unintended side effect of anticancer drugs. *Thyroid.* 2013 Nov;23(11):1345-66. [Resumo](#)
42. Illés A, Bíró E, Miltényi Z, et al. Hypothyroidism and thyroiditis after therapy for Hodgkin's disease. *Acta Haematol.* 2003;109(1):11-7. [Resumo](#)
43. Nygaard B, Faber J, Veje A, et al. Transition of nodular toxic goiter to autoimmune hyperthyroidism triggered by I-131 therapy. *Thyroid.* 1999 May;9(5):477-81. [Resumo](#)
44. Nygaard B, Metcalfe RA, Phipps J, et al. Graves' disease and thyroid associated ophthalmopathy triggered by 131I treatment of non-toxic goiter. *J Endocrinol Invest.* 1999 Jun;22(6):481-5. [Resumo](#)
45. Hovens GC, Heemstra KA, Buiting AM, et al. Induction of stimulating thyrotropin receptor antibodies after radioiodine therapy for toxic multinodular goitre and Graves' disease measured with a novel bioassay. *Nucl Med Commun.* 2007 Feb;28(2):123-7. [Resumo](#)
46. Mizokami T, Wu Li A, El-Kaissi S, Wall JR. Stress and thyroid autoimmunity. *Thyroid.* 2004 Dec;14(12):1047-55. [Resumo](#)
47. Pearce EN. Diagnosis and management of thyrotoxicosis. *BMJ.* 2006 Jun 10;332(7554):1369-73. [Resumo](#)
48. Baskin HJ, Cobin RH, Duick DS, et al. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Endocr Pract.* 2002 Nov-Dec;8(6):457-69. [Resumo](#)
49. Bojarska-Szmygin A, Janicki K, Pietura R, et al. Changes in TSH receptor antibody levels (TRAb) as markers of effectiveness of various therapies in Graves-Basedow's disease. *Ann Univ Mariae Curie Sklodowska [Med].* 2003;58(1):248-53. [Resumo](#)
50. Orgiazzi J. Anti-TSH receptor antibodies in clinical practice. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2000 Jun;29(2):339-55. [Resumo](#)
51. Rubello D, et al. Prognostic value of anti-TSH receptor antibodies assay in 85 patients treated for Graves' disease. The thyroid gland, environment and autoimmunity: proceedings of the International Symposium on Thyroid Gland, Environment & Autoimmunity, 1989. Amsterdam: Elsevier Science Publishers; 1990:263-8.
52. Amino N, Yabu Y, Miki T, et al. Serum ratio of triiodothyronine to thyroxine, and thyroxine-binding globulin and calcitonin concentration in Graves' disease and destruction-induced thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1981 Jul;53(1):113-6. [Resumo](#)
53. Yoshimura Noh J, Momotani N, Fukada S, et al. Ratio of serum free triiodothyronine to free thyroxine in Graves' hyperthyroidism and thyrotoxicosis caused by painless thyroiditis. *Endocr J.* 2005 Oct;52(5):537-42. [Texto completo](#) [Resumo](#)

54. Sriphrapradang C, Bhasipol A. Differentiating Graves' disease from subacute thyroiditis using ratio of serum free triiodothyronine to free thyroxine. *Ann Med Surg (Lond)*. 2016 Aug 8;10:69-72. [Texto completo](#) [Resumo](#)
55. Shigemasa C, Abe K, Taniguchi S, et al. Lower serum free thyroxine (T4) levels in painless thyroiditis compared with Graves' disease despite similar serum total T4 levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 1987 Aug;65(2):359-63. [Resumo](#)
56. Bogazzi F, Vitti P. Could improved ultrasound and power Doppler replace thyroidal radioiodine uptake to assess thyroid disease? *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2008 Feb;4(2):70-1. [Resumo](#)
57. Bartalena L, Marocchi C, Tanda ML, et al. An update on medical management of Graves' ophthalmopathy. *J Endocrinol Invest*. 2005 May;28(5):469-78. [Resumo](#)
58. Schwartz KM, Fatourechi V, Ahmed DD, et al. Dermopathy of Graves' disease (pretibial myxedema): long-term outcome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 Feb;87(2):438-46. [Resumo](#)
59. Fatourechi V, Ahmed DDF, Schwartz KM. Thyroid acropachy: report of 40 patients treated at a single institution in a 26-year period. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 Dec;87(12):5435-41. [Resumo](#)
60. Anagnostis P, Boboridis K, Adamidou F, et al. Natural course of mild Graves' orbitopathy: is it a chronic remitting or a transient disease? *J Endocrinol Invest*. 2017 Mar;40(3):257-61. [Resumo](#)
61. Mitchell AL, Goss L, Mathiopoulou L, et al. Diagnosis of Graves' orbitopathy (DiaGO): results of a pilot study to assess the utility of an office tool for practicing endocrinologists. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Mar;100(3):E458-62. [Resumo](#)
62. Perros P, Dayan CM, Dickinson AJ, et al. Management of patients with Graves' orbitopathy: initial assessment, management outside specialised centres and referral pathways. *Clin Med (Lond)*. 2015 Apr;15(2):173-8. [Texto completo](#) [Resumo](#)
63. Bartalena L, Baldeschi L, Boboridis K, et al. The 2016 European Thyroid Association/European Group on Graves' Orbitopathy guidelines for the management of Graves' orbitopathy. *Eur Thyroid J*. 2016 Mar;5(1):9-26. [Texto completo](#) [Resumo](#)
64. Rose Jr JG, Burkat CN, Boxrud CA. Diagnosis and management of thyroid orbitopathy. *Otolaryngol Clin North Am*. 2005 Oct;38(5):1043-74. [Resumo](#)
65. Bartalena L, Hennemann G. Graves' disease: complications. *Thyroid Disease Manager*. February 2014 [internet publication]. [Texto completo](#)
66. Jabbour SA. Cutaneous manifestations of endocrine disorders: a guide for dermatologists. *Am J Clin Dermatol*. 2003;4(5):315-31. [Resumo](#)
67. British Thyroid Association. UK guidelines for the use of thyroid function tests. June 2006 [internet publication]. [Texto completo](#)

68. Refetoff S, Dumitrescu AM. Syndromes of reduced sensitivity to thyroid hormone: genetic defects in hormone receptors, cell transporters and deiodination. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2007 Jun;21(2):277-305. [Resumo](#)
69. Lazarus JH. Thyroid disorders associated with pregnancy: etiology, diagnosis, and management. *Treatment Endocrinol.* 2005;4(1):31-41. [Resumo](#)
70. Hershman JM. The role of human chorionic gonadotropin as a thyroid stimulator in normal pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Sep;93(9):3305-6. [Texto completo](#) [Resumo](#)
71. Izumi Y, Hidaka Y, Tada H, et al. Simple and practical parameters for differentiation between destruction-induced thyrotoxicosis and Graves' thyrotoxicosis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2002 Jul;57(1):51-8. [Resumo](#)
72. Losa M, Giovanelli M, Persani L, et al. Criteria of cure and follow-up of central hyperthyroidism due to thyrotropin-secreting pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996 Aug;81(8):3084-90. [Resumo](#)
73. Beck-Peccoz P, Persani L, Mantovani S, et al. Thyrotropin-secreting pituitary adenomas. *Metab Clin Exp.* 1996 Aug;45(8 Suppl 1):75-9. [Resumo](#)
74. Sanno N, Teramoto A, Osamura RY. Long-term surgical outcome in 16 patients with thyrotropin pituitary adenoma. *J Neurosurg.* 2000 Aug;93(2):194-200. [Resumo](#)
75. Elston MS, Sehgal S, Du Toit S, et al. Factitious Graves' disease due to biotin immunoassay interference - a case and review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 Sep;101(9):3251-5. [Texto completo](#) [Resumo](#)
76. Mariotti S, Martino E, Cupini C, et al. Low serum thyroglobulin as a clue to the diagnosis of thyrotoxicosis factitia. *N Engl J Med.* 1982 Aug 12;307(7):410-2. [Resumo](#)
77. Helfand M. Subclinical hyperthyroidism detected by screening: look before you treat. *Am Fam Physician.* 2002 Feb 1;65(3):389-90. [Texto completo](#) [Resumo](#)
78. U.S. Preventive Services Task Force. Final recommendation statement: thyroid dysfunction - screening. March 2015 [internet publication]. [Texto completo](#)
79. Cooper DS. Antithyroid drugs in the management of patients with Graves' disease: an evidence-based approach to therapeutic controversies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Aug;88(8):3474-81. [Resumo](#)
80. Weber KJ, Solorzano CC, Lee JK, et al. Thyroidectomy remains an effective treatment option for Graves' disease. *Am J Surg.* 2006 Mar;191(3):400-5. [Resumo](#)
81. Hegedüs L. Treatment of Graves' hyperthyroidism: evidence-based and emerging modalities. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2009 Jun;38(2):355-71. [Resumo](#)
82. Sherman SI, Simonson L, Ladenson PW. Clinical and socioeconomic predispositions to complicated thyrotoxicosis: a predictable and preventable syndrome? *Am J Med.* 1996 Aug;101(2):192-8. [Resumo](#)

83. Hayek A. Thyroid storm following radioiodine for thyrotoxicosis. J Pediatr. 1978 Dec;93(6):978-80. [Resumo](#)
84. McDermott MT, Kidd GS, Dodson LE Jr, et al. Radioiodine-induced thyroid storm. Case report and literature review. Am J Med. 1983 Aug;75(2):353-9. [Resumo](#)
85. Chiha M, Samarasinghe S, Kabaker AS. Thyroid storm: an updated review. J Intensive Care Med. 2015 Mar;30(3):131-40. [Resumo](#)
86. Turner BC. Thyroid emergencies part 1: Thyroid storm. CPD J Acute Med. 2004;3:93-5.
87. Vijayakumar V, Nusynowitz ML, Ali S. Is it safe to treat hyperthyroid patients with I-131 without fear of thyroid storm? Ann Nucl Med. 2006 Jul;20(6):383-5. [Resumo](#)
88. Cooper DS. Approach to the patient with subclinical hyperthyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 2007 Jan;92(1):3-9. [Resumo](#)
89. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, et al. 2016 American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. Thyroid. 2016 Oct;26(10):1343-421. [Texto completo](#) [Resumo](#)
90. Ross DS. Radioiodine therapy for hyperthyroidism. N Engl J Med. 2011 Feb 10;364(6):542-50. [Resumo](#)
91. Burch HB, Burman KD, Cooper DS. A 2011 survey of clinical practice patterns in the management of Graves' disease. J Clin Endocrinol Metab. 2012 Dec;97(12):4549-58. [Texto completo](#) [Resumo](#)
92. Bartalena L, Burch HB, Burman KD, et al. A 2013 European survey of clinical practice patterns in the management of Graves' disease. Clin Endocrinol (Oxf). 2016 Jan;84(1):115-20. [Texto completo](#) [Resumo](#)
93. Wartofsky L, Glinioer D, Solomon B, et al. Differences and similarities in the diagnosis and treatment of Graves' disease in Europe, Japan, and the United States. Thyroid. 1991;1(2):129-35. [Resumo](#)
94. Abraham-Nordling M, Topping O, Hamberger B, et al. Graves' disease: a long-term quality-of-life follow up of patients randomized to treatment with antithyroid drugs, radioiodine, or surgery. Thyroid. 2005 Nov;15(11):1279-86. [Resumo](#)
95. Abraham P, Avenell A, McGeoch SC, et al. Antithyroid drug regimen for treating Graves' hyperthyroidism. Cochrane Database Syst Rev. 2010 Jan 20;(1):CD003420. [Texto completo](#) [Resumo](#)
96. Razvi S, Vaidya B, Perros P, et al. What is the evidence behind the evidence-base? The premature death of block-replace antithyroid drug regimens for Graves' disease. Eur J Endocrinol. 2006 Jun;154(6):783-6. [Texto completo](#) [Resumo](#)
97. Abraham P, Avenell A, Park CM, et al. A systematic review of drug therapy for Graves' hyperthyroidism. Eur J Endocrinol. 2005 Oct;153(4):489-98. [Resumo](#)

98. Azizi F. The safety and efficacy of antithyroid drugs. *Expert Opin Drug Saf.* 2006 Jan;5(1):107-16. [Resumo](#)
99. Glaser NS, Styne DM; Organization of Pediatric Endocrinologists of Northern California Collaborative Graves' Disease Study Group. Predicting the likelihood of remission in children with Graves' disease: a prospective, multicenter study. *Pediatrics.* 2008 Mar;121(3):e481-8. [Resumo](#)
100. Leger J, Gelwane G, Kaguelidou F, et al; French Childhood Graves' Disease Study Group. Positive impact of long-term antithyroid drug treatment on the outcome of children with Graves' disease: national long-term cohort study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Jan;97(1):110-9. [Resumo](#)
101. Kaguelidou F, Carel JC, Léger J. Graves' disease in childhood: advances in management with antithyroid drug therapy. *Horm Res.* 2009;71(6):310-7. [Resumo](#)
102. Otsuka F, Noh JY, Chino T, et al. Hepatotoxicity and cutaneous reactions after antithyroid drug administration. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012 Aug;77(2):310-5. [Resumo](#)
103. Nakamura H, Miyauchi A, Miyawaki N, et al. Analysis of 754 cases of antithyroid drug-induced agranulocytosis over 30 years in Japan. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Dec;98(12):4776-83. [Resumo](#)
104. Robinson J, Richardson M, Hickey J, et al. Patient knowledge of antithyroid drug-induced agranulocytosis. *Eur Thyroid J.* 2014 Dec;3(4):245-51. [Texto completo](#) [Resumo](#)
105. Balavoine AS, Glinier D, Dubucquoi S, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibody-positive small-vessel vasculitis associated with antithyroid drug therapy: how significant is the clinical problem? *Thyroid.* 2015 Dec;25(12):1273-81. [Resumo](#)
106. Ma C, Xie J, Wang H, et al. Radioiodine therapy versus antithyroid medications for Graves' disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Feb 18;(2):CD010094. [Texto completo](#) [Resumo](#)
107. Fatourechi V. Medical treatment of Graves' ophthalmopathy. *Ophthalmol Clin North Am.* 2000;13:683-91.
108. Tallstedt L, Lundell G, Blomgren H, et al. Does early administration of thyroxine reduce the development of Graves' ophthalmopathy after radioiodine treatment? *Eur J Endocrinol.* 1994 May;130(5):494-7. [Resumo](#)
109. Tallstedt L, Lundell G, Topping O, et al. Occurrence of ophthalmopathy after treatment for Graves' hyperthyroidism: the Thyroid Study Group. *N Engl J Med.* 1992 Jun 25;326(26):1733-8. [Texto completo](#) [Resumo](#)
110. Bartalena L, Tanda ML, Piantanida E, et al. Relationship between management of hyperthyroidism and course of the ophthalmopathy. *J Endocrinol Invest.* 2004 Mar;27(3):288-94. [Resumo](#)
111. Li HX, Xiang N, Hu WK, et al. Relation between therapy options for Graves' disease and the course of Graves' ophthalmopathy: a systematic review and meta-analysis. *J Endocrinol Invest.* 2016 Nov;39(11):1225-33. [Resumo](#)

112. Bartalena L. The dilemma of how to manage Graves' hyperthyroidism in patients with associated orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Mar;96(3):592-9. [Resumo](#)
113. Perros P, Kendall-Taylor P, Neoh C, et al. A prospective study of the effects of radioiodine therapy for hyperthyroidism in patients with minimally active graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Sep;90(9):5321-3. [Texto completo](#) [Resumo](#)
114. Sisson JC, Freitas J, McDougall IR, et al; American Thyroid Association Taskforce on Radioiodine Safety. Radiation safety in the treatment of patients with thyroid diseases by radioiodine 131I: practice recommendations of the American Thyroid Association. *Thyroid.* 2011 Apr;21(4):335-46. [Texto completo](#) [Resumo](#)
115. Whalen G, Sullivan M, Maranda L, et al. Randomized trial of a short course of preoperative potassium iodide in patients undergoing thyroidectomy for Graves' disease. *Am J Surg.* 2017 Apr;213(4):805-9. [Resumo](#)
116. Roher HD, Goretzki PE, Hellmann P, et al. Complications in thyroid surgery: incidence and therapy [in German]. *Chirurg.* 1999 Sep;70(9):999-1010. [Resumo](#)
117. Barczynski M, Konturek A, Stopa M, et al. Randomized controlled trial of visualization versus neuromonitoring of the external branch of the superior laryngeal nerve during thyroidectomy. *World J Surg.* 2012 Jun;36(6):1340-7. [Texto completo](#) [Resumo](#)
118. Cavicchi O, Caliceti U, Fernandez IJ, et al. Laryngeal neuromonitoring and neurostimulation versus neurostimulation alone in thyroid surgery: a randomized clinical trial. *Head Neck.* 2012 Feb;34(2):141-5. [Resumo](#)
119. Sosa JA, Tuggle CT, Wang TS, et al. Clinical and economic outcomes of thyroid and parathyroid surgery in children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Aug;93(8):3058-65. [Texto completo](#) [Resumo](#)
120. Stålberg P, Svensson A, Hessman O, et al. Surgical treatment of Graves' disease: evidence-based approach. *World J Surg.* 2008 Jul;32(7):1269-77. [Resumo](#)
121. Barczynski M, Konturek A, Hubalewska-Dydejczyk A, et al. Randomized clinical trial of bilateral subtotal thyroidectomy versus total thyroidectomy for Graves' disease with a 5-year follow-up. *Br J Surg.* 2012 Apr;99(4):515-22. [Resumo](#)
122. Wiersinga WM, Perros P, Kahaly GJ, et al; European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO). Clinical assessment of patients with Graves' orbitopathy: the European Group on Graves' Orbitopathy recommendations to generalists, specialists and clinical researchers. *Eur J Endocrinol.* 2006 Sep;155(3):387-9. [Resumo](#)
123. Marcocci C, Kahaly GJ, Krassas GE, et al. Selenium and the course of mild Graves' orbitopathy. *N Engl J Med.* 2011 May 19;364(20):1920-31. [Texto completo](#) [Resumo](#)
124. Zang S, Ponto KA, Kahaly GJ. Clinical review: intravenous glucocorticoids for Graves' orbitopathy: efficacy and morbidity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Feb;96(2):320-32. [Resumo](#)

125. Bartalena L, Krassas GE, Wiersinga W, et al. Efficacy and safety of three different cumulative doses of intravenous methylprednisolone for moderate to severe and active Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Dec;97(12):4454-63. [Texto completo](#) [Resumo](#)
126. Chundury RV, Weber AC, Perry JD. Orbital radiation therapy in thyroid eye disease. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 2016 Mar-Apr;32(2):83-9. [Resumo](#)
127. Rajendram R, Bunce C, Lee RW, et al. Orbital radiotherapy for adult thyroid eye disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Jul 11;(7):CD007114. [Texto completo](#) [Resumo](#)
128. Tanda ML, Bartalena L. Efficacy and safety of orbital radiotherapy for Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Nov;97(11):3857-65. [Resumo](#)
129. Boboridis KG, Bunce C. Surgical orbital decompression for thyroid eye disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Dec 7;(12):CD007630. [Texto completo](#) [Resumo](#)
130. Szczapa-Jagustyn J, Gotz-Więckowska A, Kocięcki J. An update on thyroid-associated ophthalmopathy in children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2016 Oct 1;29(10):1115-22. [Texto completo](#) [Resumo](#)
131. Vannucchi G, Campi I, Covelli D, et al. Treatment of pretibial myxedema with dexamethazone injected subcutaneously by mesotherapy needles. *Thyroid.* 2013 May;23(5):626-32. [Resumo](#)
132. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. *Thyroid.* 2017 Mar;27(3):315-89. [Texto completo](#) [Resumo](#)
133. Azizi F, Amouzegar A. Management of hyperthyroidism during pregnancy and lactation. *Eur J Endocrinol.* 2011 Jun;164(6):871-6. [Resumo](#)
134. Korevaar TI, Muetzel R, Medici M, et al. Association of maternal thyroid function during early pregnancy with offspring IQ and brain morphology in childhood: a population-based prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016 Jan;4(1):35-43. [Resumo](#)
135. Andersen SL, Olsen J, Wu CS, et al. Birth defects after early pregnancy use of antithyroid drugs: a Danish nationwide study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Nov;98(11):4373-81. [Resumo](#)
136. Andersen SL, Olsen J, Wu CS, et al. Severity of birth defects after propylthiouracil exposure in early pregnancy. *Thyroid.* 2014 Oct;24(10):1533-40. [Texto completo](#) [Resumo](#)
137. Reinhardt MJ, Brink I, Joe AY, et al. Radioiodine therapy in Graves' disease based on tissue-absorbed dose calculations: effect of pre-treatment thyroid volume on clinical outcome. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2002 Sep;29(9):1118-24. [Resumo](#)
138. Thompson GB. Surgical management in Graves' disease. *Panminerva Med.* 2002 Dec;44(4):287-93.
139. Barakate MS, Agarwal G, Reeve TS, et al. Total thyroidectomy is now the preferred option for the surgical management of Graves' disease. *ANZ J Surg.* 2002 May;72(5):321-4. [Resumo](#)

140. Haase A, Bahre M, Lauer I, et al. Radioiodine therapy in Graves' hyperthyroidism: determination of individual optimum target dose. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2000;108(2):133-7. [Resumo](#)
141. Stensvold AD, Jorde R, Sundsfjord J. Late and transient increases in free T4 after radioiodine treatment for Graves' disease. *J Endocrinol Invest*. 1997 Nov;20(10):580-4. [Resumo](#)
142. Chiovato L, Fiore E, Vitti P, 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 Jan;83(1):40-6. [Resumo](#)
143. Royal College of Physicians. Radioiodine in the management of benign thyroid disease: clinical guidelines. 2007 [internet publication]. [Texto completo](#)
144. Redmond GP. Propranolol and fetal growth retardation. *Semin Perinatol*. 1982 Apr;6(2):142-7. [Resumo](#)
145. Salvi M, Vannucchi G, Currò N, et al. Efficacy of B-cell targeted therapy with rituximab in patients with active moderate to severe Graves' orbitopathy: a randomized controlled study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Feb;100(2):422-31. [Texto completo](#) [Resumo](#)
146. Stan MN, Garrity JA, Carranza Leon BG, et al. Randomized controlled trial of rituximab in patients with Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Feb;100(2):432-41. [Texto completo](#) [Resumo](#)
147. National Institute for Health and Care Excellence. Minimally invasive video-assisted thyroidectomy. Aug 2014 [internet publication]. [Texto completo](#)
148. Perrier ND, Randolph GW, Inabnet WB, et al. Robotic thyroidectomy: a framework for new technology assessment and safe implementation. *Thyroid*. 2010 Dec;20(12):1327-32. [Resumo](#)
149. Zhang Y, Dong Z, Li J, et al. Comparison of endoscopic and conventional open thyroidectomy for Graves' disease: a meta-analysis. *Int J Surg*. 2017 Apr;40:52-9. [Resumo](#)
150. Kahaly GJ, Riedl M, König J, et al; European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO). Mycophenolate plus methylprednisolone versus methylprednisolone alone in active, moderate-to-severe Graves' orbitopathy (MINGO): a randomised, observer-masked, multicentre trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018 Apr;6(4):287-98. [Resumo](#)
151. Boelaert K, Maisonneuve P, Torlinska B, et al. Comparison of mortality in hyperthyroidism during periods of treatment with thionamides and after radioiodine. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 May;98(5):1869-82. [Resumo](#)
152. Struja T, Fehlberg H, Kutz A, et al. Can we predict relapse in Graves' disease? Results from a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol*. 2017 Jan;176(1):87-97. [Texto completo](#) [Resumo](#)
153. Soares-Welch CV, Fatourechi V, Bartley GB, et al. Optic neuropathy of Graves disease: results of transantral orbital decompression and long-term follow-up in 215 patients. *Am J Ophthalmol*. 2003 Sep;136(3):433-41. [Resumo](#)

154. Flynn RW, Bonellie SR, Jung RT, et al. Serum thyroid-stimulating hormone concentration and morbidity from cardiovascular disease and fractures in patients on long-term thyroxine therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:186-193. [Resumo](#)
-

Imagens



Figura 1: Retração da pálpebra, proptose leve e quemose leve

Cedida pelo Dr. Vahab Fatourechi



Figura 2: Mixedema pré-tibial (edema não depressível)

Cedida pelo Dr. Vahab Fatourechí



Figura 3: Orbitopatia e elefantíase

Cedida pelo Dr. Vahab Fatourechi

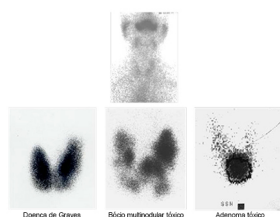


Figura 4: Exames de captação de iodo. Apresentações típicas de ausência de captação na tireoidite (figura superior). Captação aumentada difusa na doença de Graves (imagem inferior esquerda). Áreas de captação elevada e reduzida em bócio multinodular tóxico (imagem central inferior). Área única de captação elevada em um adenoma tóxico (figura inferior direita)

Cortesia do Dr. Petros Perros



Figura 5: TC axial através das órbitas de um paciente com orbitopatia de Graves exibindo espessamento elevado dos retos mediais

Cortesia do Dr. Petros Perros



Figura 6: Elefantíase

Cedida pelo Dr. Vahab Fatourechí

Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,00
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web actualizada pela última vez em: Apr 26, 2018.

As monografias do BMJ Best Practice são actualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em bestpractice.bmj.com. A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa declaração de exoneração de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2018. Todos os direitos reservados.

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

BMJ Best Practice

Colaboradores:

// Autores:

Salman Razvi, MD

Senior Lecturer and Honorary Consultant Endocrinologist
Institute of Genetic Medicine and Queen Elizabeth Hospital, Gateshead, Newcastle University, Newcastle upon Tyne, UK
DIVULGAÇÕES: SR declares that he has no competing interests.

Petros Perros, MD

Consultant
Department of Endocrinology, Newcastle upon Tyne Hospitals NHS Foundation Trust, Newcastle upon Tyne, UK
DIVULGAÇÕES: PP has carried out unpaid work for the following organisations: British Thyroid Foundation, British Thyroid Association, Society for Endocrinology (Thyroid Network), Butterfly Thyroid Cancer Trust, Hypopara UK, Thyroid Federation International, Thyroid Eye Disease Amsterdam Declaration Implementation, and European Group on Graves' Orbitopathy. PP is an author of a number of references cited in this monograph.

// Reconhecimentos:

Dr Salman Razvi and Dr Petros Perros would like to gratefully acknowledge Dr Douglas S. Ross, Dr George Hennemann, and Dr Vahab Fatourech, previous contributors to this topic.
DIVULGAÇÕES: DSR, GH, and VF are authors of a number of references cited in this topic.

// Colegas revisores:

Elizabeth N. Pearce, MD

Associate Professor of Medicine
Boston University Medical Center, Boston, MA
DIVULGAÇÕES: ENP is a consultant for Scientific Consulting Company GmbH and a management council member for the Iodine Global Network.

Kristien Boelaert, MD, PhD, FRCP

Reader in Endocrinology
Institute of Metabolism and Systems Research, College of Medical and Dental Sciences, University of Birmingham, Birmingham, UK
DIVULGAÇÕES: KB declares that she has no competing interests.

Paul Carroll, MD, FRCP

Clinical Lead for Endocrinology
Chair of Thyroid MDM, Guy's and St Thomas' NHS Trust, London, UK
DIVULGAÇÕES: PC declares that he has no competing interests.

David Cooper, MD

Division Head
Endocrinology, Sinai Hospital of Baltimore, Baltimore, MD

Colaboradores:

DIVULGAÇÕES: DC declares that he has no competing interests.