

Doença de Graves

Celestino Neves*, Marta Alves*, José Luís Delgado†, José Luís Medina*

*Serviço de Endocrinologia, Hospital de São João, EPE, Porto e Faculdade de Medicina da Universidade do Porto;
†Serviço de Imunologia, Hospital de São João, EPE, Porto

A doença de Graves é a principal causa de hipertiroidismo. É uma doença auto-imune de etiologia não esclarecida, certamente multifactorial e com evidente predisposição genética. A sua frequência, a sua natureza auto-imune e as consequências potencialmente graves da doença não tratada fazem dela objecto de intensa investigação, tendo em vista a melhor compreensão dos mecanismos patogénicos e a descoberta de novas terapêuticas, mais eficazes e idealmente dirigidas contra o próprio processo auto-imune. Os autores decidiram congregiar nesta revisão o conhecimento actual mais relevante sobre o tema, de modo a otimizar a qualidade da prática clínica.

Palavras-chave: doença tiroideia auto-imune; hipertiroidismo; Graves.

ARQUIVOS DE MEDICINA, 22(4/5):137-46

INTRODUÇÃO

A doença tiroideia descrita por Robert Graves em 1835 (1), hoje conhecida como Doença de Graves (DG), é uma doença auto-imune que se caracteriza pela presença de hipertiroidismo, bócio, oftalmopatia e, ocasionalmente, dermatopatia infiltrativa ou mixedema pré-tibial.

A DG é responsável por 60-80% dos casos de hipertiroidismo. Relativamente à incidência por género, surge numa relação feminino/masculino de 5-10:1 (2). A incidência anual em mulheres durante um período de 20 anos é cerca de 0,5 por 1000 (3). Pode surgir em qualquer idade, contudo a idade típica situa-se entre os 20 e 40 anos. A prevalência é semelhante entre caucasianos e asiáticos e é menor na raça negra (4).

PATOGÉNESE

Na DG, as células T reagem com péptidos processados, derivados dos antígenos tiroideus, o que leva à sua activação. As células T activadas aumentam a secreção de anticorpos pelas células B (5). A auto-imunidade mediada pelos linfócitos B e T na DG é dirigida a 4 antígenos tiroideus: tireoglobulina (Tg), peroxidase tiroideia (TPO), co-transportador de sódio-iodo e receptor de tireotropina (TSH). Além de serem fonte de auto-antígenos, as células tiroideias expressam moléculas que medeiam a adesão de células T e a regulação do complemento (Fas e citocinas) (6).

O receptor de TSH é o principal antígeno da DG; a sua activação é responsável pelo hipertiroidismo nesta doença. Os anticorpos anti-receptor da tireotropina (anti-rTSH) ligam-se a este receptor e activam-no, estimulando

a actividade da adenilato ciclase tiroideia, levando à síntese e secreção hormonais, ao crescimento da glândula (bócio difuso) e ao aumento da sobrevivência celular. Níveis elevados podem ainda promover a proliferação celular (7,8). Os anti-rTSH, tal como a própria TSH, estimulam a síntese do co-transportador de sódio-iodo, contribuindo para o aumento da captação de iodo pelo tecido tiroideu (9). Contudo, este e os restantes antígenos parecem ter um papel pouco significativo na etiologia do hipertiroidismo da DG (6).

Os anticorpos anti-rTSH, ao contrário dos anticorpos anti-TPO e anti-Tg, são específicos da DG. Praticamente todos os doentes têm níveis séricos detectáveis de anti-rTSH. Um nível indetectável pode ser explicado pela insensibilidade do método ou por uma produção intra-tiroideia exclusiva; considerar ainda a possibilidade de erro de diagnóstico (2). No entanto, nem todos os anti-rTSH estimulam a síntese e secreção hormonal. Na tiroidite auto-imune podem existir anti-rTSH com actividade bloqueadora que promovem o hipotiroidismo. Alguns doentes com DG têm uma mistura de anticorpos estimulantes e bloqueadores e a apresentação clínica pode depender do balanço entre estes anticorpos. A actividade estimulante é encontrada principalmente na subclasse IgG1. Existe ainda um terceiro grupo de anti-rTSH, de actividade neutra, que ao ligar-se ao receptor não influencia a ligação da TSH (5).

Na DG, os linfócitos do tecido tiroideu podem secretar, espontaneamente, in vitro, anticorpos anti-tiroideus, incluindo anti-rTSH (10). O declínio da concentração de anticorpos após tratamento com tionamidas, tireoidectomia e terapêutica com iodo radioactivo fornecem evidência de que a tiróide é um local major de produção de anticorpos anti-tiroideus em doentes com doença tiroideia

auto-imune (5).

A infiltração linfocítica glandular é a alteração histológica inicial na doença tiroideia auto-imune e pode correlacionar-se com o título de anticorpos (6).

A histologia tiroideia da DG caracteriza-se por hiperplasia folicular, infiltração linfocítica (multifocal) e raros centros germinativos linfóides. A maioria dos linfócitos intra-tiroideus são células T. Os centros germinativos (células B) são menos comuns que na tiroidite auto-imune (Tiroidite de Hashimoto) (6).

A infiltração linfocítica da tiróide e a presença de anti-TPO e anti-Tg ocorrem tanto na DG como na tiroidite de Hashimoto, o que sugere a existência de uma relação estreita em aspectos fundamentais. Em ambas as tiroidites se podem encontrar anti-rTSH, apesar de estes exibirem actividades biológicas distintas. A progressão do hipertiroidismo de Graves para tiroidite auto-imune crónica e hipotiroidismo é bem conhecida (11); o inverso também ocorre; há, ainda, doentes que manifestam hipotiroidismo durante um ano, hipertiroidismo de Graves no seguinte e hipotiroidismo novamente mais tarde (12). Numa mesma família, alguns doentes manifestam DG e outros tiroidite auto-imune crónica (13).

A relação estreita entre hipertiroidismo e oftalmopatia de Graves sugere que ambas resultam de uma resposta auto-imune a um ou mais antigénios localizados na tiróide e órbita (14). Pensa-se que a expressão do receptor de TSH pela subpopulação de pré-adipócitos e fibroblastos da órbita assumam um papel de destaque (15). O porquê de outros pré-adipócitos no restante organismo não serem abrangidos pela resposta auto-imune não está esclarecido e estudos sugerem que outros antigénios orbitários possam desempenhar algum papel. A acumulação de linfócitos e macrófagos e a libertação de citocinas levam à activação de fibroblastos e consequente secreção de glicosaminoglicanos. As células musculares são normais até estadios avançados da doença, quando se podem tornar atróficas ou fibróticas (2).

A oftalmopatia de Graves caracteriza-se, assim, por inflamação e edema dos músculos extra-oculares e aumento do tecido adiposo e conjuntivo da órbita (16). O edema deve-se à acção hidrofílica dos glicosaminoglicanos. A reacção inflamatória é atribuída à infiltração dos músculos extra-oculares e tecido conjuntivo da órbita por linfócitos e macrófagos. O aumento do volume do tecido retrobulbar é responsável pela maioria das manifestações clínicas da oftalmopatia (2).

Em doentes com hipertiroidismo de Graves, a oftalmopatia aparece antes do hipertiroidismo em 20%, simultaneamente em 40% e após o aparecimento de hipertiroidismo em 40% dos casos (14). Assim, os termos DG e hipertiroidismo não são sinónimos: alguns doentes com oftalmopatia não apresentam hipertiroidismo (5).

Estudos sugerem que o iodo radioactivo poderá induzir ou agravar a oftalmopatia. Em doentes tratados com iodo radioactivo, os níveis de anti-rTSH elevam-se inicialmente, presumivelmente devido à libertação de antigénios tiroideus e à activação das células B e T, atingindo um pico em 3 a 5 meses após o tratamento e diminuindo

depois, gradualmente (17,18). Este aumento inicial pode explicar o agravamento transitório da oftalmopatia ou o seu aparecimento pela primeira vez após o tratamento ablativo (5). Na órbita, os linfócitos T activados poderiam ligar-se aos fibroblastos orbitários que expressam receptores de TSH ou outros antigénios partilhados pelo tecido tiroideu, e a libertação de citocinas resultante poderia estimular a produção de glicosaminoglicanos e colagénio pelos fibroblastos orbitários, resultando em edema e fibrose (14). O declínio gradual dos níveis séricos e o desaparecimento tardio destes anticorpos sugere que células tiroideias residuais possam levar mais tempo a se extinguirem após o tratamento e/ou que receptores de TSH extra-tiroideus se comportem como estímulos antigénicos (5).

Estas alterações associadas ao tratamento com iodo radioactivo são ligeiras e transitórias. Alguns factores poderão prever o seu desenvolvimento: oftalmopatia activa pré-existente, tabagismo, T3 elevada antes do tratamento e concentrações séricas de anti-rTSH e de TSH elevadas após o tratamento (14).

A associação da oftalmopatia a factores ambientais como o tabagismo está descrita, mas os mecanismos subjacentes não estão estabelecidos. Alguns estudos recentes revelam uma maior produção de glicosaminoglicanos pelos fibroblastos da órbita quando cultivados em condições hipóxicas. As concentrações séricas do antagonista do receptor da IL-1 são menores em fumadores com oftalmopatia de Graves relativamente aos não fumadores e baixas concentrações estão associadas a pior resposta à radioterapia. Assim, em fumadores os efeitos pró-inflamatórios e fibrogénicos da IL-1 estão menos inibidos (14).

A incidência de dermopatia infiltrativa diminuiu, provavelmente, devido ao diagnóstico e tratamento mais precoces da DG. A dermopatia resulta da acumulação de glicosaminoglicanos na derme, especialmente o ácido hialurónico, segregado pelos fibroblastos. O efeito hidrofílico dos glicosaminoglicanos, juntamente com a compressão linfática (19) e a fragmentação das fibras de colagénio dérmicas, resultam no aspecto característico destas lesões. A infiltração linfocítica pode ser observada nas lesões mais precoces, mas as alterações patológicas características são o edema mucinoso e a fragmentação das fibras de colagénio (20).

Apesar destes doentes apresentarem níveis mais elevados de anti-rTSH, não há evidência de que estes anticorpos ou os linfócitos T, que reconhecem componentes do receptor de TSH, sejam importantes na patogénese da dermopatia. Contudo, como os fibroblastos dérmicos no indivíduo saudável produzem o receptor de TSH, existe a possibilidade de os anti-rTSH poderem estimular a produção de glicosaminoglicanos por estas células (21,22).

A dermopatia ocorre também, muito raramente, em doentes sem história de disfunção tiroideia e em doentes com tiroidite auto-imune crónica (20).

FACTORES PREDISPOENTES

A susceptibilidade para a DG é determinada por factores genéticos, ambientais e endógenos responsáveis pela emergência de auto-imunidade das células B e T para o receptor da TSH.

Existe uma abundante evidência epidemiológica de susceptibilidade genética para DG e tiroidite auto-imune crónicas (23-25). A aglomeração familiar, a maior susceptibilidade feminina e a concordância de 20-40% entre gémeos monozigóticos sustentam essa afirmação. Contudo, não é conhecido nenhum gene que determine a doença ou que seja necessário para o seu desenvolvimento (2). Parece haver uma associação entre DG e polimorfismos do gene *CTLA-4* (*cytotoxic T lymphocyte-associated 4*) (26) e determinados alelos *HLA* no cromossoma 6. Em indivíduos de raça branca, os alelos *HLA-DR3* e *HLA-DQA1*0501* estão positivamente associados, enquanto o *HLA-DRB1*0701* protege contra a doença (27). Um estudo em 92 doentes com DG (28) encontrou uma associação positiva entre *HLA-DRB1*08* e *DRB3*0202* e a doença; a presença de *DRB1*07* associava-se a um efeito protector. O gene da tireoglobulina também parece estar implicado na génese da doença (29). É provável que diferentes formas de tireoglobulina tenham diferentes eficácias na indução da resposta auto-imune.

Não há evidência de susceptibilidade genética para o desenvolvimento de oftalmopatia (2).

A doença tiroideia auto-imune pode ser induzida, experimentalmente, em animais por determinadas infecções víricas. Foram encontradas homologias entre proteínas da *Yersinia enterocolitica* e *Borrelia burgdorferi* e auto-antígenos tiroideus. Contudo, não há evidência de que a infecção constitua um mecanismo directo na doença tiroideia auto-imune (30).

Acontecimentos de vida geradores de stress podem ser factores de risco para a doença (31). Em comparação com indivíduos saudáveis ou doentes com bócio multinodular tóxico, os doentes com hipertiroidismo de Graves referem mais frequentemente algum tipo de stress psicológico antes do início do hipertiroidismo. O stress parece induzir um estado de imunossupressão, possivelmente mediado pelo efeito do cortisol nas células do sistema imunológico. A resolução do stress pode associar-se a uma hiperactividade imunológica; esta resposta pode precipitar doença auto-imune em indivíduos geneticamente susceptíveis (5).

A maior incidência de doença no sexo feminino poderá estar relacionada de algum modo com uma maior exposição a estrogénios ou menor exposição a testosterona. Há evidência de que quantidades moderadas de estrogénios aumentam a reactividade imunológica (32,33).

O tabagismo é um factor de risco para DG (o risco relativo é de aproximadamente 2,0); é um factor de risco ainda mais consistente para a oftalmopatia de Graves (34).

A DG é incomum na gravidez uma vez que o hipertiroidismo se associa a redução da fertilidade e ao aumento de abortamentos. Adicionalmente, é um período

de supressão imunológica (as funções das células B e T estão deprimidas) o que faz com que haja melhoria da doença com a progressão da gravidez. A recuperação da imunossupressão pode contribuir para o desenvolvimento da tiroidite pós-parto (5). Até 30% das mulheres com DG têm história de gravidez nos 12 meses que antecedem o início da DG (35), indicando que a DG pós-parto é uma apresentação comum e que a gravidez é um factor de risco major em mulheres susceptíveis.

O iodo (36), sobretudo em áreas geográficas deficientes, ou compostos ricos em iodo, como a amiodarona (37) podem precipitar a DG ou a sua recorrência num indivíduo susceptível. É mais provável que isso aconteça numa população deficiente em iodo, apenas por permitir a eficácia dos anti-rTSH na síntese hormonal. O iodo e a amiodarona podem ainda danificar as células tiroideias directamente levando à libertação de antigénios tiroideus para o sistema imune (38). A terapêutica com lítio está geralmente associada ao desenvolvimento de hipotiroidismo e bócio, mas pode também associar-se a hipertiroidismo, incluindo o hipertiroidismo da DG, possivelmente através dos efeitos imunológicos do fármaco (39).

A indução de trauma na tiroideia pela injeção percutânea de etanol ou manipulação cirúrgica também podem precipitar a DG (6).

Em doentes com síndrome de imunodeficiência adquirida, a terapêutica antiretroviral altamente activa foi associada ao aparecimento de DG e pode estar relacionada com o aumento resultante do número ou alteração da função das células T CD4+ (40).

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As manifestações clínicas da DG dividem-se nas que são comuns a qualquer forma de hipertiroidismo e nas específicas para a DG (41). A oftalmopatia e a dermopatia não estão relacionadas com os níveis elevados de hormonas tiroideias circulantes (2).

Em cerca de 90% dos doentes com menos de 50 anos palpa-se um bócio difuso de tamanho variável e uma glândula firme; apenas em 75% dos idosos encontramos essa manifestação (2). Embora nódulos tiroideus possam estar presentes é essencial excluir bócio multinodular tóxico (especialmente em idosos) e neoplasia tiroideia; permanece por esclarecer se o carcinoma diferenciado da tiróide é mais comum e mais agressivo nestes doentes (6).

Os sintomas mais comuns são o nervosismo, a fadiga, a taquicardia, palpitações, a intolerância ao calor e a perda de peso; estes sintomas estão presentes em mais de metade dos doentes. Com o avançar da idade a perda de peso e a perda de apetite são mais comuns, enquanto a irritabilidade e a intolerância ao calor são menos frequentes (42).

A fibrilhação auricular (FA) é rara em doentes com menos de 50 anos, mas ocorre em até 20% dos indivíduos idosos. Em 60% dos doentes com hipertiroidismo e FA, este ritmo é convertido em ritmo sinusal quando o

hipertiroidismo é tratado (43). Estes doentes devem ser hipocoagulados de acordo com as guidelines da *American College of Cardiology/American Heart Association/European Society of Cardiology* (44). A hipertensão sistólica é comum entre indivíduos com DG (45).

A hiperpigmentação pode ocorrer em casos severos e parece ser resultante do metabolismo acelerado do cortisol com conseqüente aumento da secreção de ACTH (46). Pode também verificar-se irregularidade menstrual, ginecomastia, impotência, elevação da globulina transportadora das hormonas sexuais, diminuição dos níveis de testosterona livre, agravamento do controlo metabólico do doente diabético e diminuição dos níveis de paratormona. A concentração de estradiol está aumentada pela maior conversão extra-gonadal de testosterona em estradiol, facto que está na génese da ginecomastia, diminuição da libido e disfunção erétil (43). Podem ainda ser observadas as seguintes alterações laboratoriais: anemia normocítica normocrómica (o aumento do hematócrito é suplantado pelo aumento do volume plasmático); leucócitos no limite inferior do normal ou leucopenia discreta com linfocitose e monocitose relativas; plaquetas no limite inferior do normal ou abaixo deste; elevação da bilirrubina, transaminases e ferritina (6).

A taxa de reabsorção óssea está aumentada. A hipercaleciúria é frequente, mas a hipercalecemia é rara (2). A intolerância à glicose e, raramente, Diabetes Mellitus, podem acompanhar o hipertiroidismo. Este estado funcional aumenta as necessidades de insulina em diabéticos insulino-tratados (6). O perfil lipídico também se altera no hipertiroidismo, com tendência para a diminuição do colesterol total e lipoproteínas de elevada densidade (HDL) e para um ratio colesterol total/colesterol HDL baixo (5). Estes valores aumentam após tratamento do hipertiroidismo (47).

A oftalmopatia clinicamente evidente ocorre em cerca de 50% (2). Contudo, estudos imagiológicos revelam oftalmopatia na maioria dos doentes que não apresentam evidência clínica (48). Cerca de 90% dos doentes com oftalmopatia apresentam hipertiroidismo; os restantes têm hipotiroidismo auto-imune ou são eutiroideus à apresentação (2). Indivíduos do sexo masculino e idosos apresentam o maior risco de oftalmopatia severa (49).

Os sinais mais frequentes da oftalmopatia são a retracção palpebral e o edema periorbitário. Embora um menor grau de retracção palpebral (1-2 mm) possa dever-se a hiperactividade simpática e, portanto, ocorrer em qualquer causa de hipertiroidismo, é provável que uma retracção mais marcada se deva à oftalmopatia de Graves. A exoftalmia (proptose) ocorre em até um terço dos doentes e a diplopia ocorre em 5 a 10%. Raramente, a compressão do nervo óptico no ápex da órbita pode provocar défices visuais (2).

A dermatopatia infiltrativa localiza-se mais frequentemente a nível pré-tibial ou dorso do pé, mas pode ocorrer noutras localizações, especialmente após traumatismo (50). Raramente, podem ser encontradas lesões nos dedos, mãos, cotovelos, braços ou face. As lesões são geralmente assintomáticas, mas podem ser pruriginosas

Tabela 1 - **Sintomas e sinais de hipertiroidismo e doença de Graves.**

Manifestações de hipertiroidismo

Sintomas

Hiperactividade, irritabilidade, alterações de humor
 Insónia
 Intolerância ao calor, hypersudorese
 Palpitações
 Fadiga, fraqueza
 Dispneia
 Perda de peso e aumento do apetite (aumento do peso em 10%)
 Prurido
 Aumento do trânsito intestinal
 Sede e poliúria
 Oligoamenorreia ou amenorreia, perda da libido

Sinais

Taquicardia sinusal, fibrilhação auricular
 Tremor fino, hiperreflexia, hiperreflexia
 Eritema palmar, onicólise
 Queda de cabelo
 Fraqueza muscular
 Insuficiência cardíaca congestiva de alto débito
 Coreia, paralisia periódica, psicose

Manifestações da Doença de Graves

Bócio difuso
 Oftalmopatia
 Dor ou pressão retrobulbar
 Retracção palpebral
 Edema periorbitário, quemose
 Exoftalmia (proptose)
 Disfunção muscular extraocular
 Queratite de exposição
 Neuropatia óptica
 Dermatopatia localizada
 Hiperplasia linfóide
 Acropatia tiroidea

Adaptado de (2).

ou dolorosas. Desenvolvem-se geralmente durante meses e depois estabilizam ou, em alguns casos, regridem espontaneamente. Em alguns doentes, contudo, progridem nos membros, resultando numa forma de elefantíase que surge associada a grandes concentrações de anti-rTSH (20).

As lesões apresentam bordos bem definidos e surgem no hipertiroidismo de longa duração ou em doentes que tiveram a doença vários anos antes, persistindo a

oftalmopatia na altura do seu surgimento.

Estes doentes podem ainda apresentar outros sinais de hipertiroidismo severo, incluindo o baquetamento digital e a osteoartropatia das falanges das mãos e pés (acropaquia tiroideia) (20).

A dermatopatia ocorre em 1-2% dos doentes com DG, quase sempre na presença de oftalmopatia severa (2). O ratio feminino:masculino para o mixedema pré-tibial é de 3,5:1. Apenas 7% dos doentes com mixedema localizado tem acropaquia tiroideia. Ao contrário das outras manifestações da DG, o ratio feminino/masculino para a acropaquia é de 1:1.

A oftalmopatia, a dermatopatia e a acropaquia aparecem apenas no hipertiroidismo da DG, não se associando a outras causas de hipertiroidismo (6).

DIAGNÓSTICO

Um valor de TSH reduzido associado a um valor elevado de tiroxina livre (T4 livre) confirmam o diagnóstico clínico de hipertiroidismo. Nos estadios mais precoces da doença poderá haver apenas subida da triiodotironina (T3), pelo que o doseamento de T3 livre deve ser efectuado em doentes com níveis de TSH reduzidos, mas níveis de T4 livre dentro dos limites normais (2).

No doente com hipertiroidismo e bócio difuso, os sinais de oftalmopatia e dermatopatia são suficientes para confirmar o diagnóstico (2). Lesões provocadas pela obstrução linfática ou venosa crónicas dos membros, dermatite crónica e a mucinose cutânea podem ter uma apresentação semelhante à da dermatopatia infiltrativa e uma biópsia cutânea pode, raramente, ser necessária para estabelecer o diagnóstico correcto (20).

O doseamento de anticorpos anti-rTSH, particularmente dos estimulantes, é quase sempre positivo. A sua detecção é diagnóstica para DG (6). Embora os anticorpos estimulantes da tiróide sejam os responsáveis pelo hipertiroidismo na DG, a sua concentração sérica é muito baixa e, por isso, indetectável em alguns indivíduos (2).

Embora um resultado positivo não revele se se tratam de anticorpos estimulantes ou bloqueadores, é razoável concluir-se que num indivíduo com hipertiroidismo, o resultado positivo traduza a presença de anti-rTSH estimulantes (2).

Ocasionalmente a DG ocorre num doente com bócio multinodular previamente conhecido, causando confusão (51). Quando o diagnóstico clínico não é claro a presença de concentrações elevadas de anticorpos anti-TPO ou uma cintigrafia que demonstre bócio difuso, favorecem o diagnóstico de DG. Ocasionalmente, a cintigrafia pode estar indicada para distinguir o hipertiroidismo de Graves e a tireotoxicose causada por tireoidite auto-imune destrutiva não dolorosa, especialmente no pós-parto (52). Na DG a captação de iodo mostra-se difusamente aumentada (2).

Um elevado título de anticorpos contra o colagénio XIII associa-se a oftalmopatia de Graves activa (6).

A tomografia axial computadorizada ou a ressonância

magnética das órbitas podem ser necessárias na avaliação da proptose, particularmente quando é unilateral, para afastar as hipóteses de tumor retrobulbar ou de malformação arteriovenosa (2).

Em alguns doentes, a DG representa parte de um processo auto-imune mais extenso designado síndrome poliglandular auto-imune, que também está associado a anemia perniciosa, vitiligo, diabetes tipo 1, doença de Addison e lúpus eritematoso sistémico (6). Outros distúrbios auto-imunes também ocorrem mais frequentemente em indivíduos com DG, tais como a alopecia areata, a miastenia gravis e a doença celíaca (2).

TRATAMENTO

O tratamento ideal para a DG, como doença auto-imune que é, ainda não é uma realidade. A abordagem terapêutica do hipertiroidismo da DG consiste no controlo sintomático com beta-bloqueadores e na redução da síntese de hormonas tiroideias através da administração de tionamidas, iodo radioactivo ou cirurgia (53). No único estudo prospectivo randomizado que comparou estes tratamentos, todos foram igualmente eficazes na normalização das hormonas tiroideias em seis semanas. O risco de recidiva foi de 37, 21 e 6% no grupo das tionamidas, radioiodo e cirurgia, respectivamente (54).

Independentemente do tratamento escolhido, a monitorização inicial deve consistir na vigilância clínica periódica e no doseamento de T4 e, por vezes, de T3. A TSH pode permanecer suprimida durante várias semanas após a normalização das fracções livres de T3 e T4.

β -bloqueadores

O hipertiroidismo está associado ao aumento do número de receptores β -adrenérgicos em vários tecidos. A hiperactividade adrenérgica é responsável por muitos dos sintomas associados a esta patologia (55). Os β -bloqueadores são usados para melhorar a sintomatologia associada ao aumento do tónus simpático, como a taquicardia, palpitações, tremor, ansiedade e a intolerância ao calor. O seu uso é recomendado quando os sintomas hiperadrenérgicos são moderados a severos, enquanto não se restabelece o eutiroidismo. Qualquer fármaco neste grupo tem esta capacidade (56). O propranolol bloqueia a actividade adrenérgica excessiva do hipertiroidismo, levando a rápida melhoria sintomática. Também diminui, modestamente, a concentração de T3 através do bloqueio da conversão de T4 em T3, mecanismo provavelmente independente do seu efeito nos receptores beta. A dose usual é de 20-40 mg a cada 4 a 6 horas. A dose é ajustada com base na frequência cardíaca em repouso, objectivando-se os valores de 70 a 80/minuto (57). Doentes com contra-indicações relativas para o uso de β -bloqueadores podem tolerar melhor os fármacos β 1-selectivos tais como o atenolol e o metoprolol (55).

Tionamidas

O propiltiouracilo (PTU), o carbimazol e o seu metabolito activo metibazol inibem a peroxidase tiroideia, reduzindo, desse modo, a síntese de hormonas tiroideias. O PTU também bloqueia a desiodação extratiroideia de tiroxina em triiodotironina, levando a uma redução inicial mais rápida da concentração sérica desta hormona e, possivelmente, a uma mais rápida resolução dos sintomas de hipertiroidismo. A escolha do fármaco é largamente influenciada pela experiência local (2).

O metibazol tem maior duração de acção, o que permite a toma única diária, enquanto o PTU é geralmente administrado em 2 a 3 vezes por dia. Oitenta a noventa por cento do PTU plasmático circula ligado à albumina; o metibazol plasmático é maioritariamente livre e associa-se a menos efeitos laterais (58). A dose inicial depende da gravidade do hipertiroidismo. Doentes com bócio e hipertiroidismo ligeiros podem iniciar metibazol na dose de 10 mg por dia; doses mais elevadas não são mais eficazes na maioria destes casos. Em doentes com bócio mais volumoso ou na presença de hipertiroidismo grave pode iniciar-se o tratamento com 20 a 30 mg por dia. Neste caso, inicialmente e para minimizar os efeitos gastrointestinais, pode administrar-se a dose total repartida em duas tomas e, só 3 a 4 semanas depois iniciar a dose única. Geralmente, a dose de início do PTU é de 300 mg por dia dividida em 3 tomas e o mesmo raciocínio se aplica. Perante um valor de triiodotironina elevado apesar de tiroxina normal ou baixa, deverá ser aumentada a dose terapêutica. É necessário um ajuste terapêutico para a obtenção de uma dose de manutenção mais baixa (2).

A terapêutica com antitiroideos de síntese permite geralmente alcançar o eutiroidismo em 3 a 8 semanas. A continuação do tratamento pode-se prolongar por um longo período (geralmente 1-2 anos) com a esperança de se conseguir uma remissão completa. Não parece haver benefício num tratamento superior a 18 meses quando se usa o regime de titulação e superior a 6 meses quando se usa uma administração combinada de antitiroideos com tiroxina (2).

A positividade dos anticorpos no final de um curso de tratamento é preditiva de futura recorrência. Quando estes normalizam há ainda probabilidade de 30 a 50% de recidiva. Doentes com concentrações de TSH persistentemente baixas após 6 meses de tratamento têm pouca probabilidade de entrarem em remissão após a suspensão do tratamento (58).

A remissão completa pode ser definida pela ausência de sinais ou sintomas de hipertiroidismo e função tiroideia normal por um período mínimo de 6 meses após interrupção dos antitiroideos.

Aproximadamente 30-40% dos doentes permanecem eutiroides nos 10 anos após a suspensão do fármaco. Desconhece-se se a remissão é inteiramente espontânea, se é devida à resolução do hipertiroidismo ou a uma acção imunomoduladora. Quando há recorrência da doença é pouco provável que se consiga a remissão permanente com outro ciclo de tratamento. Existe uma menor probabilidade de remissão permanente em indivíduos jovens,

com bócios volumosos, com oftalmopatia ou níveis elevados de anti-rTSH aquando do diagnóstico. Ao invés, situações de hipertiroidismo ligeiro, bócios pequenos ou bócios que respondem, diminuindo de volume, associam-se a melhores perspectivas de remissão (2).

O PTU é preferido na gravidez devido aos efeitos teratogénicos do metimazol.

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

A agranulocitose é o efeito lateral mais temido. Ocorre tanto com PTU como com metibazol. A maioria ocorre nos primeiros 90 dias de tratamento. Os indivíduos idosos são mais susceptíveis. Febre e odinofagia são manifestações frequentes que deverão levar à realização de uma contagem de leucócitos, incluindo contagem diferencial e suspensão terapêutica se a contagem de neutrófilos for inferior a 1000/mm³ (58). Os anticorpos anti-citoplasma dos neutrófilos (ANCA) podem ter um papel no seu desenvolvimento.

A hepatotoxicidade ocorre em 0,1-0,2%. O PTU associa-se ao desenvolvimento de hepatite alérgica, com elevação das transaminases e necrose hepática maciça na biópsia. Não deverá ser confundida com a possível elevação transitória das transaminases (1.1 a 6 vezes) que se resolve com a continuação do tratamento. O metibazol associa-se, raramente a um processo colestatóico (58).

A vasculite é mais comumente encontrada em associação ao PTU, incluindo a vasculite ANCA positivo.

Outros efeitos laterais raros incluem reacções cutâneas alérgicas, artralguas, náuseas, sialadenite, trombocitopenia, anemia aplásica, hipoprotrombinemia, hipoglicemia e a pancreatite (58).

Iodo radioactivo

A terapêutica com iodo radioactivo induz dano tecidual extenso, resultando em ablação da tiróide em 6 a 18 semanas.

Pode ser administrado como terapêutica primária em doentes com hipertiroidismo ligeiro bem tolerado. Aqueles que não toleram o hipertiroidismo, os idosos ou aqueles com doença cardíaca subjacente são frequentemente pré-tratados com uma tionamida para uma melhoria mais rápida do hipertiroidismo. Uma vez em eutiroidismo, a terapêutica com radioiodo, como tratamento definitivo, comparativamente à cirurgia, associa-se a menor custo e complicações.

O objectivo deste tratamento consiste na destruição da glândula, com desenvolvimento precoce de hipotiroidismo e eliminação do risco de hipertiroidismo recorrente. Alguns clínicos preferem o uso de baixas doses com o objectivo de atingirem o estado eutiroides com menor risco de hipotiroidismo precoce, mas aumento do risco de recorrência de hipertiroidismo.

Aproximadamente 20% requerem um segundo trata-

mento com radioiodo. Estes doentes apresentam geralmente bócios maiores e hipertiroidismo mais grave.

Este tratamento pode associar-se a um aumento do risco de desenvolvimento ou agravamento da oftalmopatia de Graves, sobretudo em fumadores. Este agravamento é frequentemente transitório e pode ser prevenido pelo uso concomitante de corticosteróides (40 mg prednisona diária e desmame em 3 meses). Está contra-indicado na mulher grávida ou na lactação. A concepção deve ser adiada pelo menos 4 meses a partir do final do tratamento.

Cirurgia

A extensão da remoção cirúrgica é um assunto controverso. Pequenos remanescentes (<4 g) associar-se-ão a hipotiroidismo pós-operatório em 27-99%, enquanto que remanescentes de 7 a 8 g podem permitir o eutiroidismo, mas muitas vezes ocorre hipertiroidismo subclínico e, numa menor percentagem (9 a 12%) há recorrência do hipertiroidismo. Estes casos deverão ser tratados com iodo radioactivo porque a repetição da cirurgia aumenta a probabilidade de complicações (59).

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

A cirurgia deve ser precedida por antitiroideus para o restabelecimento do eutiroidismo.

Oftalmopatia

A oftalmopatia ligeira a moderada, frequentemente melhora espontaneamente. Medidas simples como a abstinência tabágica, o uso de óculos escuros e de lágrima artificial durante o dia e a elevação da cabeça no leito e uso de lubrificante à noite aliviam os sintomas e poderão facilitar a sua resolução. A oftalmopatia grave, em particular quando há alterações da visão, melhora em 2/3 dos doentes tratados com doses elevadas de corticóides, radioterapia ou ambas (60).

Os glicocorticóides, dotados de efeitos anti-inflamatórios e imunossuppressores potentes, constituem o tratamento de primeira linha na oftalmopatia grave, tanto por via oral como por via intravenosa. A dose óptima de prednisona é incerta. Alguns clínicos iniciam com doses altas (100 mg/dia), embora doses mais baixas, 30 a 40 mg/dia, parecem ser tão eficazes e estarem associadas a menos efeitos adversos. Geralmente é observada melhoria em 4 semanas. Cerca de metade dos doentes apresenta uma boa resposta à prednisona ao fim de 6 meses. Devido aos efeitos laterais causados por um tratamento prolongado em doses elevadas, devem ser considerados outras opções terapêuticas se não houver melhoria ao fim de 4 a 6 semanas. Quando se observa

uma boa resposta, deve reduzir-se para a menor dose eficaz. Em alguns doentes há agravamento durante a redução progressiva do corticóide. Estes doentes requerem tratamento para prevenir os efeitos laterais da terapêutica com glicocorticóides (60). Os bifosfonatos, em particular, devem ser iniciados precocemente em doentes sob doses elevadas de corticóides (61). A terapêutica glicocorticóide em pulsos intravenosos tem a vantagem de se associar a menores efeitos laterais e a uma resolução mais rápida (62).

O valor da radioterapia da órbita no tratamento da oftalmopatia é controverso. A radioterapia actua destruindo as células T retro-orbitárias. É sobretudo usada em doentes que não toleram os glicocorticóides, que têm contra-indicação para o seu uso e quando não se conseguem reduzir as doses por agravamento da oftalmopatia. Possíveis efeitos laterais incluem o desenvolvimento de cataratas, retinopatia ligeira e cegueira transitória por lesão do nervo óptico (63).

Há 3 indicações major para a descompressão cirúrgica da órbita (64): insucesso terapêutico com glicocorticóides e radioterapia; perda de visão ameaçada por ulceração ou infecção da córnea ou por alterações na retina ou nervo óptico; correcção cosmética da proptose grave. A descompressão pode ser conseguida com a remoção da parede lateral, tecto da órbita ou remoção conjunta das paredes medial e assoalho da órbita (descompressão transantral), procedimento que não deixa cicatrizes na face e evita a craniotomia. Geralmente obtém-se bons resultados com redução do edema e proptose. Contudo, a diplopia geralmente não melhora e pode mesmo piorar, sendo quase sempre necessária, à posteriori, uma cirurgia muscular (60).

Dermopatia

A maioria dos doentes não procuram tratamento devido à extensão limitada das lesões e ao facto de estas serem assintomáticas. A existência de prurido, desconforto local ou questões estéticas são razões para iniciar o tratamento. É também legítimo tratar todas as novas lesões de modo a prevenir a sua cronicidade. O único tratamento eficaz consiste na aplicação tópica de glucocorticóides durante e protecção da lesão. Em caso de resistência, a administração sistémica pode ser eficaz. A dermatopatia crónica pode ser resistente a qualquer tratamento (20).

Anticorpos monoclonais (Rituximab)

As células B, além de precursoras dos plasmócitos, células que produzem anticorpos, são também eficientes células apresentadoras de antigénios com um importante papel nas doenças auto-imunes, nomeadamente na doença tiroideia auto-imune, constituindo a sua presença um pré-requisito para o início da doença (65).

O infiltrado linfocítico tiroideu na DG consiste principalmente em células T. Contudo, 9-15% das células CD45+, são células B CD20+ (66). Armengol e colaboradores encontraram centros germinativos em 100% de tiroidites

de Hashimoto (8/8), 54% de tiroidites de Graves (14/26) e apenas num de 22 doentes com doença multinodular (67).

Os centros germinativos estão envolvidos na formação de células B memória específicas, plasmócitos e anticorpos anti-tiroideus (66). Atingindo-se as células B intra-tiroideias pode-se interferir com a função dos centros germinativos e, assim, com a produção de anticorpos altamente específicos (67), e possivelmente, pode ainda diminuir-se a estimulação de células T CD4+ auto-reactivas e a consequente produção de citocinas pró-inflamatórias (68). Pichurin e colaboradores demonstraram a importância das células B na activação das células T na DG (69).

O Rituximab (RTX), um anticorpo monoclonal dirigido contra o antigénio de superfície CD-20, específico das células B, conduz à depleção destas células (70). É expresso pelas células pré-B e células B maduras, mas não pelas stem cells, nem pela maioria dos plasmócitos (71). O RTX provoca depleção completa das células B em alguns dias. A depleção de células B está documentada, por exemplo, nas glândulas salivares, medula óssea e no baço (72). As células B circulantes tornam-se novamente detectáveis 4-6 meses depois, em média, na maioria das doenças. Níveis normais são alcançados aproximadamente 9-12 meses depois. Intervalos de tempo superiores podem verificar-se nas doenças auto-imunes. A contagem de células T e de células natural killer geralmente não é afectada.

O antigénio CD-20 actua, provavelmente, como canal de cálcio e pode estar envolvido na maturação das células B (73). Não lhe foi identificado qualquer ligando no ser humano e ratinhos *Knockout* para o CD-20 são viáveis sem aparente anormalidade física ou imunológica. Os mecanismos de acção do Rituximab na depleção de células CD20+ compreendem a citotoxicidade dependente de anticorpos e complemento, assim como a indução da apoptose (74).

Teoricamente, a depleção temporária de células B pode ser benéfica, ou até curativa para doenças auto-imunes por quebrar um círculo vicioso de perpetuação de células B auto-reactivas (75).

O tratamento de doenças auto-imunes com anticorpos monoclonais é já uma realidade para várias doenças auto-imunes resistentes à terapêutica, nomeadamente a Artrite Reumatóide, Lúpus Eritematoso Sistémico e Púrpura Trombocitopénica Idiopática, mas também para doenças hematológicas, como o Linfoma não Hodgkin. O seu uso têm-se mostrado seguro e eficaz, com perfil de efeitos adversos aceitável.

A oftalmopatia da DG pode constituir uma complicação debilitante, tanto física como psicológica e, actualmente, as respostas ao tratamento em alguns doentes com oftalmopatia grave é insatisfatória. Para esses doentes, os agentes depletadores de células B podem tornar-se num suplemento relevante, custo-efectivo, das opções terapêuticas já existentes (76). Com uma duração entre 6 a 12 meses, a depleção de células B após RTX pode ter uma eficácia de maior duração ou mesmo ser definitiva,

comparando com tentativas prévias com plasmaferese.

Além do efeito potencial do Rituximab na função das células B como células apresentadoras de antigénios e na produção de auto-anticorpos, pensa-se que a sua depleção pode ter um efeito benéfico directo ou através da influência nas células T, na função fibroblástica na Oftalmopatia de Graves (77,78).

O resultado dos dois estudos de investigação clínica sobre a eficácia do Rituximab no tratamento da DG e oftalmopatia de Graves mostram que não são observadas alterações significativas nos níveis de auto-anticorpos. Observa-se uma melhoria considerável dos sintomas oculares nos indivíduos com oftalmopatia. Os autores acreditam que a interrupção da função das células B como células apresentadoras de antigénios constitui o principal efeito do Rituximab (79).

Presume-se que possa vir a tornar-se num tratamento de grande relevância clínica, benéfico ou mesmo curativo, em casos seleccionados de DG, particularmente nos que ocorrem com Oftalmopatia (80).

CONCLUSÃO

A Doença de Graves é uma doença auto-imune frequente. O diagnóstico precoce diminui o desenvolvimento de complicações e um tratamento adequado providencia um bom controlo da doença na maioria das situações. Mais estudos são necessários para se conhecerem os processos imunológicos subjacentes a esta doença e, assim, se desenvolverem métodos diagnósticos mais precisos e tratamentos mais eficazes.

REFERÊNCIAS

- 1 - Graves RJ. Newly observed affection of the thyroid. London Medical and Surgical Journal 1835;7:515.
- 2 - Weetman AP. Graves' Disease. N Engl J Med 2000;343:1236-48.
- 3 - Vanderpump MPJ, Tunbridge WMG. The epidemiology of autoimmune thyroid disease. In: Volpé R, ed. Autoimmune endocrinopathies. Vol. 15 of Contemporary endocrinology. Totowa, N.J.: Humana Press, 1999:141-62.
- 4 - Davies TF. New thinking on the immunology of Graves' disease. Thyroid Today 1992;15:1-11.
- 5 - Davies TF et al. Pathogenesis of Graves' disease. In Update 2006.
- 6 - Yeung SC. Graves disease. In eMedicine 2005.
- 7 - Vassart G, Dumon, JE. The thyrotropin receptor and the regulation of thyrocyte function and growth. Endocrine Reviews 1992;13:596-611.
- 8 - Saavedra AP, Tsygankova OM, Prendergast GV, et al. Role of cAMP, PKA and Rap1A in thyroid follicular cell survival. Oncogene 2002;21:778.
- 9 - Saito T, Endo T, Kawaguchi A, et al. Increased expression of the Na⁺/I⁻ symporter in cultured human thyroid cells exposed to thyrotropin and in Graves' thyroid tissue. J Clin Endocrinol Metab 1997;82:3331.

- 10- McLachlan SM, Pegg CA, Atherton MC, et al. TSH receptor antibody synthesis by thyroid lymphocytes. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1986;24:223.
- 11 - Tamai H, Kasagi K, Takaichi Y, et al. Development of spontaneous hypothyroidism in patients with Graves' disease treated with antithyroidal drugs: clinical, immunological, and histological findings in 26 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;69:49.
- 12 - Kraiem Z, Baron E, Kahana L, et al. Changes in stimulating and blocking TSH receptor antibodies in a patient undergoing three cycles of transition from hypo to hyper-thyroidism and back to hypothyroidism. *Clin Endocrinol* 1992;36:211.
- 13 - Tamai H, Ohsako N, Takeno K, et al. Changes in thyroid function in euthyroid subjects with a family history of Graves' disease: a follow-up study of 69 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1980;51:1123.
- 14 - Bahn RS, Heufelder AE. Pathogenesis of Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 1993;329:1468-75.
- 15 - Bahn RS, Dutton CM, Natt N, Joba W, Spitzweg C, Heufelder AE. Thyrotropin receptor expression in Graves' orbital adipose/connective tissues: potential autoantigen in Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:998-1002.
- 16 - Heufelder AE. Pathogenesis of Graves' ophthalmopathy: recent controversies and progress. *Eur J Endocrinol* 1995;132:532-41.
- 17 - McGregor AM, Petersen MM, Capiferri R, et al. Effects of radioiodine on thyrotrophin binding inhibiting immunoglobulins in Graves' disease. *Clin Endocrinol* 1979;11:437.
- 18 - Aizawa Y, Yoshida K, Kaise N, et al. Long-term effects of radioiodine on thyrotrophin receptor antibodies in Graves' disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995;42:517.
- 19 - Bull RH, Coburn PR, Mortimer PS. Pretibial myxedema: a manifestation of lymphoedema? *Lancet* 1993;341:403.
- 20 - Davies TF. Infiltrative dermopathy (pretibial myxedema) in thyroid disease. In *Uptodate* 2006.
- 21 - Ajjan RA, Watson PF, Weetman AP. Cytokines and thyroid function. *Adv Neuroimmunol* 1996;6:359.
- 22 - Kahaly G, Forster G, Hansen C. Glycosaminoglycans in thyroid eye disease. *Thyroid* 1998;8:429.
- 23 - Tomer Y, Barbesino G, Greenberg DA, et al. Mapping the major susceptibility loci for familial Graves' and Hashimoto's diseases: evidence for genetic heterogeneity and gene interactions. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:4656.
- 24 - Stenszky V, Kozma L, Balazs C, et al. The genetics of Graves' disease: HLA and disease susceptibility. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;61:735.
- 25 - Tomer Y, Davies T. In: Wass, J, Shalet, S (eds), *Oxford Textbook of Endocrinology*, Oxford University Press, Oxford, UK, 2000.
- 26 - Heward JM, Allahabadi A, Armitage M, et al. The development of Graves' disease and the CTLA-4 gene on chromosome 2q33. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:2398.
- 27 - Heward JM, Allahabadi A, Daykin J, et al. Linkage disequilibrium between the human leukocyte antigen class II region of the major histocompatibility complex and Graves' disease: replication using a population case control and family-based study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3394-7.
- 28 - Chen QY, Huang W, She JX, et al. HLA-DRB108, DRB103/DRB30101, and DRB30202 are susceptibility genes for Graves' disease in North American Caucasians, whereas DRB107 is protective. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3182-6.
- 29 - Ban Y, Greenberg DA, Concepcion E, et al. Amino acid substitutions in the thyroglobulin gene are associated with susceptibility to human and murine autoimmune thyroid disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:15119.
- 30 - Tomer Y, Davies TF. Infection, thyroid disease and autoimmunity. *Endocr Rev* 1993;14:107.
- 31 - Radosavljevic VR, Jankovic SM, Marinkovic JM. Stressful life events in the pathogenesis of Graves' disease. *Eur J Endocrinol* 1996;134:6.
- 32 - Paavonen T. Hormonal regulation of immune responses. *Ann Med* 1994;26:255.
- 33 - Da Silva JAP. Sex hormones, glucocorticoids, and autoimmunity: facts and hypotheses. *Ann Rheum Dis* 1995;54:6.
- 34 - Holm IA, Manson JE, Michels KB, et al. Smoking and other lifestyle factors and the risk of Graves' hyperthyroidism. *Arch Intern Med* 2005;165:1606.
- 35 - Jansson R, Dahlberg PA, Winsa B, et al. The postpartum period constitutes an important risk for the development of clinical Graves' disease in young women. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1987;116:321.
- 36 - Laurberg P, Pedersen KM, Vestergaard H, et al. High incidence of multinodular toxic goitre in the elderly population in a low iodine intake area vs. high incidence of Graves' disease in the young in a high iodine intake area: comparative surveys of thyrotoxicosis epidemiology in East-Jutland Denmark and Iceland. *J Intern Med* 1991;229:415.
- 37 - Bartalena L, Bogazzi F, Martino E. Amiodarone-induced thyrotoxicosis: a difficult diagnostic and therapeutic challenge. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002;56:23.
- 38 - Burikhanov RB, Matsuzaki S. Excess iodine induces apoptosis in the thyroid of goitrogen-pretreated rats in vivo. *Thyroid* 2000;10:123.
- 39 - Barclay ML et al. Lithium associated thyrotoxicosis: a report of 14 cases, with statistical analysis of incidence. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994;40:759-64.
- 40 - Gilquin J, Viard J-P, Jubault V, Sert C, Kazatchkine MD. Delayed occurrence of Graves' disease after immune restoration with HAART: highly active antiretroviral therapy. *Lancet* 1998;352:1907-8.
- 41 - Kendall-Taylor P. Thyrotoxicosis. In: Grossman A, ed. *Clinical endocrinology*. Oxford, England: Blackwell Science, 1998:328-58.
- 42 - Nordyke RA, Gilbert FI Jr, Harada ASM. Graves' disease: influence of age on clinical findings. *Arch Intern Med* 1988;148:626-31.
- 43 - Ross DS. Overview of the clinical manifestations of hyperthyroidism in adults. In *Uptodate* 2006.
- 44 - Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol* 2006;48:e149.
- 45 - Iglesias P, Acosta M, Sanchez R, et al. Ambulatory blood pressure monitoring in patients with hyperthyroidism before and after control of thyroid function. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;63:66.
- 46 - Kirkeby K, Hangaard G, Lingjaerde P. The pigmentation of thyrotoxic patients. *Acta Med Scand* 1963;174:257.
- 47 - O'Brien T, Katz K, Hodge D, et al. The effect of the treatment of hypothyroidism and hyperthyroidism on plasma lipids and apoproteins AI, AII and E. *Clin Endocrinol* 1997;46:17.

- 48 - Villadolid MC, Yokoyama N, Izumi M, et al. Untreated Graves' disease patients without clinical ophthalmopathy demonstrate a high frequency of extraocular muscle (EOM) enlargement by magnetic resonance. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:2830-3.
- 49 - Perros P, Crombie AL, Matthews JNS, Kendall-Taylor P. Age and gender influence the severity of thyroid-associated ophthalmopathy: a study of 101 patients attending a combined thyroid-eye clinic. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993;38:367-372.
- 50 - Fatourechi V, Pajouhi M, Fransway AF. Dermopathy of Graves' disease (pretibial myxedema): review of 150 cases. *Medicine (Baltimore)* 1994;73:1-7.
- 51 - Carnell NE, Valent WA. Thyroid nodules in Graves' disease: classification, characterization, and response to treatment. *Thyroid* 1998;8:647-52. (Erratum, *Thyroid* 1998;8:1079.)
- 52 - Alves M, Neves C, Delgado JL, Medina JL. Disfunção tiroideia na gravidez. *Rev Port End Diab Metab* 2007;2:47-56.
- 53 - Singer PA, Cooper DS, Levy EG, et al. Treatment guidelines for patients with hyperthyroidism and hypothyroidism. *JAMA* 1995;273:808.
- 54 - Topping O, Tallstedt L, Wallin G, et al. Graves' hyperthyroidism: treatment with antithyroid drugs, surgery, or radioiodine - a prospective, randomized study. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:2986.
- 55 - Ross D. Beta blockers in the treatment of hyperthyroidism. In *Uptodate* 2006.
- 56 - Ross DS. Treatment of Graves' hyperthyroidism. In *Uptodate* 2006.
- 57 - Lavin N. *Manual of Endocrinology and Metabolism*. Lippincott Williams and Wilkins. 3ª edição, 2002.
- 58 - Cooper DS. Antithyroid drugs. *N Engl J Med* 2005;352;9:905-17.
- 59 - Ross D. Surgery in the treatment of hyperthyroidism. In *Uptodate* 2006.
- 60 - Davies TF. Treatment of Graves' ophthalmopathy. In *Uptodate* 2006.
- 61 - Eastell R, Devogelaer JP, Peel NF, et al. Prevention of bone loss with risedronate in glucocorticoid-treated rheumatoid arthritis patients. *Osteoporos Int* 2000;11:331.
- 62 - Kahaly GJ, Pitz S, Hommel G, Dittmar M. Randomized, single blind trial of intravenous versus oral steroid monotherapy in Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5234.
- 63 - Nygaard B, Specht L. Transitory blindness after retrobulbar irradiation of Graves' ophthalmopathy. *Lancet* 1998;351:725.
- 64 - Lyons CJ, Rootman J. Orbital decompression for disfiguring exophthalmos in thyroid orbitopathy. *Ophthalmology* 1994;101:223.
- 65 - Braley-Mullen H, Yu S. Early requirement for B cells for development of spontaneous autoimmune thyroiditis in NOD.H-2h4 mice. *J Immunol* 2000;165:7262-9.
- 66 - Segundo C, Rodriguez C, Aguilar M, Garcia-Poley A, Gaviñan Bellas CI, Brieva JA. Differences in thyroid-infiltrating B lymphocytes in patients with Graves' disease: relationship to autoantibody detection. *Thyroid* 2004;14:337-44.
- 67 - Armengol MP, Juan M, Lucas-Martin A, Fernandez-Figueras Jaraquemada DMT, Gallart T, Pujol-Borrell R. Thyroid autoimmune disease: demonstration of thyroid antigen-specific B cells and recombination-activating gene expression in chemokine-containing active intrathyroidal germinal centers. *Am J Pathol* 2001;159:861-73.
- 68 - Takemura S, Klimiuk PA, Braun A, Goronzy JJ, Weyand CM. T cell activation in rheumatoid synovium is B cell dependent. *J Immunol* 2001;167:4710-8.
- 69 - Pichurin P, Aliesky H, Chen CR, Nagayama Y, Rapoport B, McLachlan SM. Thyrotrophin receptor-specific memory T cell responses require normal B cells in a murine model of Graves' disease. *Clin Exp Immunol* 2003;134:396-402.
- 70 - Boye J, Elter T & Engert A. An overview of the current clinical use of the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab. *Annals of Oncology* 2003;14:520-35.
- 71 - Reff ME, Carner K, Chambers KS, Chinn PC, Leonard JE, Raab R, Newman RA, Hanna N, Anderson DR. Depletion of B cells in vivo by a chimeric mouse human monoclonal antibody to CD20. *Blood* 1994;83:435-45.
- 72 - Kneitz C, Wilhelm M, Tony HP. Effective B cell depletion with rituximab in the treatment of autoimmune diseases. *Immunobiology* 2002;206:519-27.
- 73 - Cragg MS, Walshe CA, Ivanov AO, Glennie MJ. The biology of CD20 and its potential as a target for mAb therapy. *Curr Dir Autoimmun* 2005;8:140-74.
- 74 - Smith MR. Rituximab (monoclonal anti-CD20 antibody): mechanisms of action and resistance. *Oncogene* 2003;22:7359-68.
- 75 - Edwards JC, Cambridge G, Abrahams VM. Do self-perpetuating B lymphocytes drive human autoimmune disease? *Immunology* 1999;97:188-96.
- 76 - El Fassi D, Nielsen CH, Hasselbalch HC, Hegedus L. Successful B lymphocyte depletion with Rituximab in a patient with recurrent Graves' disease and severe ophthalmopathy. *Thyroid* 2005;15:S28.
- 77 - Smith TJ. Insights into the role of fibroblasts in human autoimmune diseases. *Clin Exp Immunol*. 2005;141: 388-97.
- 78 - Pritchard J, Tsui S, Horst N, Cruikshank WW, Smith TJ. Synovial fibroblasts from patients with rheumatoid arthritis, like fibroblasts from Graves' disease, express high levels of IL-16 when treated with Igs against insulin-like growth factor-1 receptor. *J Immunol* 2004;173:3564-9.
- 79 - Nielse CH, El Fassi D, Hasselbach HC, Bendtzen K, Hegedüs L. B-cell depletion with rituximab in the treatment of autoimmune diseases. Graves' ophthalmopathy the latest addition to an expanding family. *Expert Opin Biol Ther* 2007;7:1061-78.
- 80 - Fassi ED, Nielsen CH, Hasselbalch HC, Hegedüs L. The rationale for B lymphocyte depletion in Graves' disease. Monoclonal anti-CD20 antibody therapy as a novel treatment option 2006. *Eur J Endocrinol* 2006;154:623-32.

Correspondência:

Dr. Celestino Neves
Serviço de Endocrinologia
Hospital de São João
Alameda Prof. Hernâni Monteiro
4200-319 Porto

e-mail: celestino.neves@sapo.pt