

# **ABORDAGEM DA DOENÇA DE GRAVES NA CRIANÇA E ADOLESCENTE**

## **Protocolo de Diagnóstico e Tratamento**

### **GRUPO ESTUDOS TIROIDE SEDP-SPP**

Patrícia Romão  
Joana Serra Caetano  
Maria Adriana Rangel  
Ana Laura Fitas  
Isabel Fernandes  
Joana Freitas  
Marisol Anselmo  
Raquel Coelho  
Rosa Arménia Santos  
Sofia Moura Antunes  
Lurdes Sampaio

## Siglas

---

|                                             |
|---------------------------------------------|
| Ac - Anticorpo                              |
| AI - Autoimune                              |
| ATG - Ac. Anti-tiroglobulina                |
| DC - Doença Celíaca                         |
| DM - Diabetes Mellitus                      |
| FA - Fosfatase alcalina                     |
| T3L - Tri-iodotironina livre                |
| T4L - Tiroxina livre                        |
| MTZ - Metimazol                             |
| PTU - Propiltiouracilo                      |
| TAS - Tensão Arterial Sistólica             |
| TAD - Tensão Arterial Diastólica            |
| TH - Tiroidite de Hashimoto                 |
| TPO - Ac. Anti-peroxidase                   |
| TSH - Tirotropina                           |
| TRAbs - Ac. estimuladores do recetor da TSH |
| T3 - Triiodotironina total                  |
| T4 - Tiroxina total                         |

---

## Introdução e Definições

O hipertiroidismo é uma doença rara em idade pediátrica, representando cerca de 1 a 5% do total de casos de hipertiroidismo e estimando-se uma incidência de 0,9:100 000 até aos 15 anos de idade. Pode ocorrer em qualquer idade, apresentando maior prevalência nos adolescentes e maior frequência no sexo feminino [1].

Os termos hipertiroidismo e tirotoxicose são frequentemente aplicados de forma indistinta, mas são conceitos diferentes que importa especificar:

- **Hipertiroidismo:** produção excessiva de hormonas tiroideias pela glândula tiroideia;
- **Tirotoxicose:** conjunto de sintomas e sinais que resultam da exposição dos tecidos a quantidades excessivas de hormonas tiroideias. A tirotoxicose ocorre geralmente como consequência do hipertiroidismo [2,3].

As causas de hipertiroidismo são diversas (tabela 1), sendo a Doença de Graves a causa mais frequente de hipertiroidismo em idade pediátrica (mais de 95% dos casos) [1,4,5].

As manifestações clínicas podem ser bastante inespecíficas e desta forma os exames complementares são importantes no seu diagnóstico e identificação etiológica.

O objetivo do tratamento é controlar a produção excessiva de hormonas tiroideias e atingir o eutiroidismo, com a menor incidência de efeitos adversos possível. As opções terapêuticas passam pelo uso de fármacos anti-tiroideus (1ª linha), tratamento com iodo radioativo e/ou tiroidectomia. No entanto, nenhuma opção é isenta de complicações.

A elaboração deste protocolo teve como objetivo uniformizar a abordagem da Doença de Graves na criança e no adolescente, com destaque para o seu diagnóstico e tratamento. Dadas as suas especificidades, a Doença de Graves deve ser orientada em consulta de Endocrinologia Pediátrica.

**Tabela 1: Causas de Hipertiroidismo**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Associado à produção excessiva pela glândula tiroideia</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>a) Auto-imune</b><br>- Doença de Graves ( $\pm$ 95% casos)<br>- Forma Neonatal: transferência de ac. maternos através da placenta<br>- Fase tirotóxica da tiroidite linfocítica crônica de Hashimoto (“hashitoxicose”)<br><b>b) Hipersecreção de TSH</b><br>- Adenoma secretor de TSH<br>- Resistência da hipófise às hormonas tiroideias<br><b>c) Origem tiroideia</b><br>- Nódulos tiroideus hiperfuncionantes autônomos<br>- Único: adenoma tiroideu<br>- Múltiplos: bócio multinodular hiperfuncionante<br>- Síndrome McCune-Albright<br>- Mutações ativadoras do recetor de TSH<br>- Tiroidite (destruição do tecido tiroideu com libertação de hormonas tiroideias): infecciosa:viral/bacteriana, após radioterapia<br><b>d) Tumor secretor HCG:</b><br>- ♀: coriocarcinoma, mola hidatiforme<br>- ♂: coriocarcinoma embrionário do testículo<br><b>e) Crise tirotóxica:</b> muito rara em idade pediátrica. Pode ocorrer em situações de stress, cirurgia, infeção, após terapêutica com iodo radioativo ou após suspensão de tratamento com anti-tiroideus. |
| <b>Associado a produção ectópica de hormonas tiroideias</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| - <i>Stroma ovarii</i> (pode sintetizar tiroglobulina)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Iatrogénica</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| - Ingestão excessiva de hormonas tiroideias<br>- Por outros fármacos: amiodarona, heparina, propranolol, contrastes iodados, anfetaminas, anti-retrovirais, anticorpos monoclonais.<br>- Sobrecarga de iodo: efeito <i>Yodo-Basedow</i> .                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Hipertiroidismo com TSH normal ou elevada</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| - Resistência periférica às hormonas tiroideias                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

(Adaptado de Fernández S, Arnao R. Hipertiroidismo en infancia y adolescencia. *Protoc diagn ter pediatr.SEP.* 2019; 1:157-69 e)

## Doença de Graves

### Epidemiologia e fisiopatologia

A Doença de Graves é a **causa mais frequente de hipertiroidismo** em idade pediátrica. É mais prevalente no sexo feminino (3,4:1) [6] e apresenta um pico de incidência na adolescência. Apesar das dificuldades na comparação entre os estudos pelas diferenças metodológicas, nos últimos anos, na Europa, parece haver uma tendência para o aumento da incidência em todos os grupos etários [7]. Num estudo realizado em França, em 2015, a incidência total foi de 4,58:100 000 e abaixo dos 15 anos de 2,91:100 000 [6].

Trata-se de uma **doença autoimune** caracterizada pela existência de anticorpos estimuladores do recetor da TSH (TRAbs) com origem, na sua maioria, em linfócitos intra-tiroideus. Os anticorpos são

predominantemente IgG 1 e unem-se ao domínio extracelular do recetor da TSH, estimulando o crescimento da tireóide e conduzindo ao excesso de produção de hormonas tiroideias [2,3,8].

A sua etiologia parece ser **multifatorial**. Embora os mecanismos envolvidos não estejam esclarecidos, existe evidência de uma suscetibilidade genética (haplótipos HLA-DR4, DR5) provavelmente associada a fatores ambientais (tabagismo, alcoolismo, stress, gravidez, elevado consumo de iodo, exposição a radiação, microbiota intestinal) [2,3,8]. Em cerca de 15% dos casos existe história familiar de doença autoimune da tireóide (familiares de primeiro grau) e pode associar-se a outras doenças auto-imunes como DM tipo 1, insuficiência da glândula supra-renal, artrite reumatóide, lúpus ou doença celíaca (DC). Existe também um maior risco de Doença de Graves em crianças com Síndrome de Down e Síndrome de Turner [1,3] e naquelas submetidas a terapêutica imunomoduladora [8,9]. O uso de contraceptivo oral e o sexo masculino parecem constituir fatores protetores sugerindo uma possível influência das hormonas sexuais [8,15].

### Manifestações clínicas

A suspeita de hipertiroidismo por Doença de Graves pode ser evidente perante uma **história clínica e exame objetivo** sugestivos, sobretudo na presença de história familiar de doença autoimune da tireóide e da tríade característica [2]:

1. **Sintomas de hipertiroidismo** (tabela 2);
2. **Bócio**;
3. **Orbitopatia infiltrativa** (orbitopatia tiroideia ou orbitopatia de Graves).

No entanto, os sintomas e os sinais de hipertiroidismo manifestam-se frequentemente de forma **insidiosa e são inespecíficos**, como a astenia, fadiga, insónias, irritabilidade, palpitações, sudorese, tremores ou diminuição do rendimento escolar, implicando um **elevado nível de suspeição** [1,2,9].

No exame objetivo destaca-se o **bócio**, presente ao diagnóstico em mais de metade dos casos. Habitualmente é difuso, homogéneo, indolor e de consistência elástica. Observa-se também, com alguma frequência, taquicardia, hipertensão arterial, fraqueza muscular proximal, reflexos osteotendinosos hiperativos e fasciculações da língua. Pode haver aceleração da velocidade de crescimento [1-5,9,10].

Relativamente às **alterações oftalmológicas** não são incomuns em crianças (atingem cerca de 1/3 das crianças com hipertiroidismo [14]), mas ocorrem com menor frequência e gravidade que no adulto. São exemplos a retração da pálpebra superior, o edema palpebral e a inflamação ligeira. A exoftalmia e a oftalmoplegia, mais característicos da doença, são raros [1]. De referir que a orbitopatia pode surgir até 2 anos antes da tirotoxicose, não sendo uma consequência direta do hipertiroidismo, mas sim do efeito dos TRAbs contra uma proteína TSHR-like presente no tecido retro-ocular [9].

Apesar de muito rara, outra forma de apresentação da Doença de Graves é a **crise tirotóxica** ou “tempestade tiroideia”. Esta é uma forma de tirotoxicose grave, de início agudo, e que pode ser precipitada por situações de stress, cirurgia, infeção, após terapêutica com iodo radioativo ou após suspensão de tratamento com anti-tiroideos. Caracteriza-se por hipertermia, taquicardia grave, tremor, sudorese e irritabilidade/ansiedade, podendo haver alterações da função cardíaca, hepática e alterações do estado de consciência, incluindo convulsões ou coma. Trata-se de uma emergência médica e o seu reconhecimento e tratamento atempado são cruciais. Apresenta uma taxa de mortalidade de cerca de 10% devendo ser abordada em hospital com apoio de Unidade de Cuidados Intensivos Pediátricos [8].

**Tabela 2: Manifestações clínicas**

| Sinais                                                                                                        | Sintomas                                                                                                        |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Perda ponderal</b> ou ausência de ganho ponderal                                                           | <b>Aumento do apetite</b>                                                                                       |
| Reflexos tendinosos bruscos, <b>tremor fino distal</b> , fasciculações da língua                              | Alteração do trânsito intestinal (diarreia)                                                                     |
| Atraso pubertário (se início antes da puberdade), irregularidades menstruais/amenorreia (♀), ginecomastia (♂) | <b>Hiperatividade, diminuição da capacidade de concentração, irritabilidade, ansiedade, nervosismo, insónia</b> |
| Aceleração do crescimento e maturação epifisária (idade óssea avançada)                                       | <b>Intolerância ao calor, sudorese, rubor facial, prurido</b>                                                   |
| <b>Taquicardia sinusal</b> , aumento da pressão de pulso (↑TAS/↓TAD), sopro cardíaco                          | <b>Palpitações</b>                                                                                              |
| <b>Bócio</b> (geralmente difuso)                                                                              | <b>Fadiga</b> , fraqueza muscular (membros)                                                                     |
| Exoftalmia, raramente oftalmoplegia                                                                           | Maior risco de fraturas (por aumento da reabsorção óssea)                                                       |

(A **negrito** encontram-se os sintomas e sinais mais comuns. Adaptado de Minamitani K, Sato H, Ohye H, Harada S, Arisaka O. Guidelines for the treatment of childhood-onset Graves'disease in Japan, 2016. Clin Pediatr Endocrinol 2017; 26(2), 29–62 e Williamson S. Clinical Guideline-Medical management of children with thyrotoxicosis. SPEG, Scottish NHS. 2018;1-16)

## Diagnóstico

Uma vez que as manifestações clínicas podem ser bastante inespecíficas, a confirmação do diagnóstico de hipertiroidismo por Doença de Graves depende de exames complementares (tabela 3), e baseia-se na deteção de níveis de TSH suprimidos e TRAbs positivos [1].

### A. Função tiroideia:

- **↑ T4L, T3L/T3; ↓TSH – Confirma o diagnóstico de hipertiroidismo primário** [1,8].

Um nível elevado de T3L é considerado um marcador mais sensível de hipertiroidismo do que o nível de T4L [8]. No entanto, alguns autores defendem o doseamento de T3 total pela menor precisão dos ensaios com T3L e pelo facto dos intervalos de referência de T3L ainda não se encontrarem bem estabelecidos em idade pediátrica [15].

Designa-se “hipertiroidismo subclínico” as situações que se apresentam com TSH suprimida e doseamento normal de T4L e T3L/T3 [9].

### B. Anticorpos:

- **TRAbs positivo** em cerca de 95% dos casos (elevada especificidade) – **Confirma o diagnóstico de hipertiroidismo por Doença de Graves**.

- Os **anticorpos anti-tiroideus podem estar positivos** na Doença de Graves (75% TPO e 25-55% ATG), mas apresentam baixa especificidade. Habitualmente o seu doseamento é mais baixo do que na Tireoidite de Hashimoto (TH), mas na sua presença deve-se suspeitar da fase tirotóxica da TH [3,9].

Embora seja raro, estão descritos casos de clínica sugestiva de Doença de Graves (incluindo bócio e orbitopatia) associada a função tiroideia normal e TRAbs positivos. Esta forma de apresentação da Doença de Graves é designada como “Doença de Graves eutiroideia” [15].

### C. Ecografia tiroideia com doppler:

- Recomendada para suportar o diagnóstico de Doença de Graves, sendo característico o **aumento difuso do volume da glândula, hipoecogenicidade e padrão hipervascular**. Apresenta também um papel importante na detecção e monitorização de nódulos tiroideus [2,8].

### D. Cintigrafia tiroideia:

- Não é indicada por rotina. A sua execução é sugerida quando [1,8]:
  1. suspeita de Doença de Graves apesar de TRAbs negativos;
  2. coexiste hipertiróidismo com nódulos da tiróide;
  3. antes do tratamento com iodo radioativo.
- É típico na Doença de Graves: **aumento da captação do isótopo com distribuição homogênea** [8,9].

**Tabela 3: Exames complementares de diagnóstico**

|                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Testes de função tiroideia   | ↑ T4L e T3L   T3; ↓ TSH (hipertiróidismo primário) → considerar <i>Doença de Graves</i><br>↑ T4L e T3L   T3; ↑ TSH (hipertiróidismo central)<br>↑ T4L e T3L   T3; ↑ TSH + clínica de hipotiróidismo → considerar <i>Resistência periférica às hormonas tiroideias</i><br>T4L e T3L   T3 normal; ↓ TSH → considerar hipertiróidismo subclínico e manter vigilância clínico-laboratorial |
| Anticorpos anti-tiroideus    | Ac. Anti-peroxidase (TPO)<br>Ac. Anti-tiroglobulina (ATG)<br>TRAbs → confirma <i>Doença de Graves</i> na presença de hipertiróidismo                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Ecografia tiroideia          | Avaliar morfologia, estrutura, dimensões e os contornos da tiróide, existência de nódulos e suas dimensões e composição                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Cintigrafia tiroideia        | Tipo de distribuição do isótopo <ul style="list-style-type: none"> <li>- Aumento da captação - <i>Doença de Graves</i></li> <li>- Diminuição da captação - <i>Tiroidite</i></li> <li>- Foco de hipercaptação - <i>Nódulo hiperfuncionante</i></li> </ul>                                                                                                                               |
| Outros exames complementares | - RM-CE se hipertiróidismo central                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

## Diagnóstico diferencial

Em crianças e adolescentes com hipertiróidismo, mas na ausência de TRAbs, devem ser considerados diagnósticos alternativos, entre eles:

- **Hipertiróidismo geneticamente determinado**

Geralmente tem início numa fase precoce da infância. Entre eles destaca-se:

- Síndrome de McCune-Albright: é uma doença rara, causada por uma mutação ativadora do gene para a subunidade alfa da proteína de membrana Gs, que estimula a produção intracelular de AMPc. Caracteriza-se pela tríade de displasia fibrosa poliostótica, manchas cutâneas café-com-leite e puberdade precoce, mas

estão descritas outras endocrinopatias com hiperfunção como o hipertireoidismo (em cerca de 10% dos casos). O hipertireoidismo pode surgir como bócio homogêneo, multinodular ou como adenoma tóxico [1,22];

- Resistência generalizada às hormonas tiroideias: causada por uma mutação do gene do recetor beta das hormonas tiroideias, caracteriza-se por bócio e clínica predominantemente de hipotireoidismo associada a T4L, T3L/T3 elevado e TSH ligeiramente elevado ou normal [9].

- **Adenoma tóxico**

A suspeita de adenoma tóxico decorre muitas vezes da presença de hipertireoidismo associado a nódulo da tiróide, detetado no exame objetivo ou em ecografia. No hipertireoidismo por adenoma tóxico os anticorpos são negativos e a cintigrafia revela um foco de hiper captação. O tratamento requer intervenção cirúrgica [1,9].

- **Hashitoxicose**

Está presente em cerca de 5-10% das crianças com TH, e ocorre num estadio inicial da doença no qual existe libertação de hormonas tiroideias causada pela destruição do tecido tiroideu associada à inflamação. O hipertireoidismo é habitualmente transitório e de curta duração (1 a 6 meses) evoluindo para hipotireoidismo. Na maioria dos casos, são detetados anticorpos anti-tiroideus e não existem TRAbs e a cintigrafia poderá ajudar no diagnóstico diferencial. Em menos de 5% dos casos, estão descritas formas da doença que transitam para a Doença de Graves [1,9].

- **Tiroidite infecciosa**

É rara em idade pediátrica. O quadro característico inclui dor e sinais inflamatórios ao nível da tiróide, podendo associar-se a febre. Ocorre na sequência da libertação de hormonas tiroideias devido a provável inflamação, em contexto de infeção aguda viral ou bacteriana ou pós-viral (tiroidite subaguda ou *de Quervain*). Os parâmetros de inflamação estão elevados, os auto-anticorpos contra a tiróide são negativos e a cintigrafia revela uma diminuição da captação. A fase de hipertireoidismo é geralmente seguida de eutiroidismo [1,9].

- **Falso hipertireoidismo**

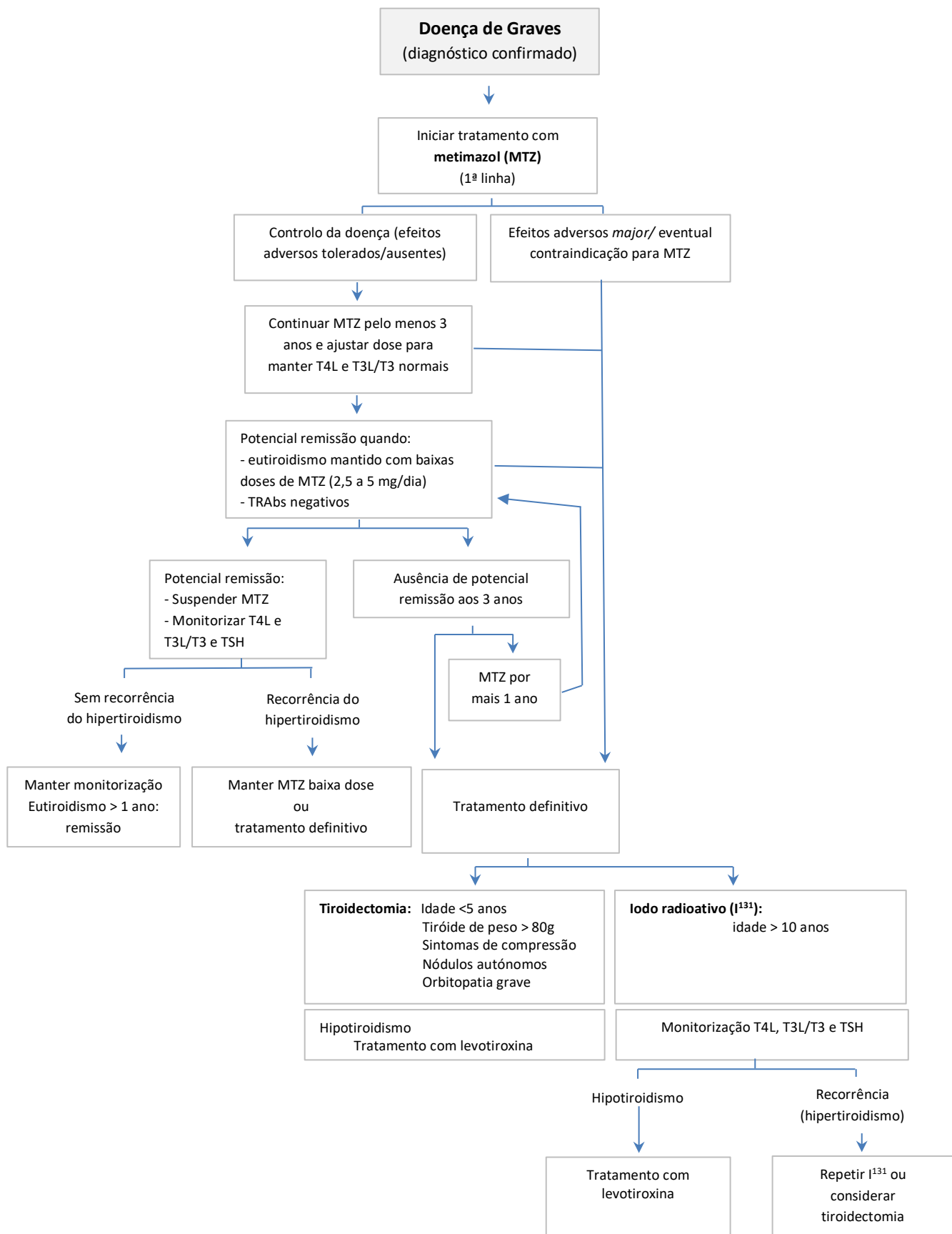
Pode ocorrer em adolescentes que ingerem intencionalmente levotiroxina sem indicação médica, para perda ponderal. Também está descrito como resultado de erro de doseamento laboratorial em crianças medicadas com **biotina** (presente também em alguns suplementos multivitamínicos). Neste último caso, não existe um hipertireoidismo real, mas o uso de biotina, em alguns métodos de doseamento, pode originar um falso hipertireoidismo autoimune laboratorial (T4L e T3L elevados, TSH suprimido, e deteção de TRAbs) [9,13].

Outras causas de hipertireoidismo não autoimune em crianças são muito raras e têm sido descritas principalmente como casos clínicos, nomeadamente o hipertireoidismo induzido por iodo, o hipertireoidismo causado por radioterapia cervical ou o adenoma pituitário secretor de TSH [9].

## Tratamento

A abordagem terapêutica proposta neste documento é geral e, dependendo das características específicas do doente, deve ser individualizada. Um resumo da abordagem da Doença de Graves na criança e no adolescente é apresentado no algoritmo 1.

## Algoritmo 1: Abordagem da Doença de Graves na criança e no adolescente



(Adaptado de Lafranchi S. Treatment and prognosis of Graves disease in children and adolescents. UpToDate. Last updated: 2022; e Mooij CF et al. 2022 European Thyroid Association Guideline for the management of pediatric Graves' disease. *Eur Thyroid J.* 2022;11(1): e210073.)

## A. Tratamento farmacológico

### A.1. Fármacos

#### A.1.1. Anti-tiroideus

O tratamento com anti-tiroideus constitui o **tratamento de eleição** da Doença de Graves em crianças e adolescentes. Pode conduzir ao eutiroidismo, mas implica a administração prolongada dos fármacos e a sua eficácia e tolerabilidade devem ser monitorizadas durante todo o tratamento.

Os anti-tiroideus atuam bloqueando a síntese de hormonas tiroideias mas têm também efeito na redução dos títulos de TRAbs [3,8]. Atualmente o anti-tiroideu mais utilizado é o metimazol (MTZ) (também conhecido por tiamazol), o qual deve ser considerado como primeira opção em todos os doentes exceto adolescentes grávidas pelo risco de embriopatia. O Propiltiouracilo (PTU) **não** é atualmente **recomendado** em idade pediátrica pelo risco de hepatotoxicidade grave, mas deve ser considerado no caso de gravidez e no caso de crise tirotóxica por contribuir para a inibição da conversão de T4 em T3 [3,8].

A dose inicial de MTZ deve ter em consideração o peso, a gravidade clínico-laboratorial e o esquema pretendido (tabela 4) [1,8].

Estão descritos dois esquemas de administração terapêutica: o esquema de eutiroidismo e o esquema de bloqueio e substituição:

- **Esquema de eutiroidismo:** Após alcançar níveis de T4L e T3L/T3 normais, diminuir progressivamente a dose do fármaco anti-tiroideu até mínimo, para manter eutiroidismo.
- **Esquema de bloqueio e substituição:** tratamento anti-tiroideu mantido para induzir uma supressão tiroideia completa (induzir um hipotiroidismo), e posteriormente associa-se terapêutica com levotiroxina [3,8].

Por apresentar menos efeitos adversos e favorecer o cumprimento da terapêutica, o **esquema de eutiroidismo** é o esquema **recomendado** [1-3,8,15].

A maioria dos efeitos adversos ocorre nos primeiros 3-6 meses de tratamento, sendo mais frequentes com o PTU e em idade mais jovem.

Os **mais frequentes são minor** e podem ser dose-dependentes como cefaleias, *rash* cutâneo, artralgias, náuseas (10 a 20% dos casos). Habitualmente são efeitos transitórios permitindo que a maioria dos doentes mantenha a terapêutica [1]. Outros efeitos, raros, mas graves (2-3/100 000) são a **hepatite/colestase** e a **agranulocitose** [8]. Idealmente deve ser efetuada avaliação laboratorial com hemograma e função hepática antes do início da terapêutica e algumas semanas após [1,8,15].

Os doentes e os cuidadores devem ser esclarecidos acerca dos possíveis efeitos adversos da terapêutica [1,8]. É **importante** alertar a família para recorrer a **observação médica e suspender medicação** em caso de:

- **Doença febril:** referir a toma de anti-tiroideu; deverá ser avaliada a contagem de leucócitos em todas as crianças/adolescentes que desenvolvam febre, artralgias, faringite ou aftas da cavidade oral. A medicação

|                |                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|----------------|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Anti-tiroideus | Fármaco e dose | <p><b>Metimazol (MTZ) (recomendado)</b> - Metibasol® 5mg comprimidos<br/> <u>Dose:</u> 0,15-1 mg/kg/dia (máximo 30 mg/dia), 24/24h <i>per os</i> [1,2,8]:</p> <p><b>Propiltiouracilo (PTU)</b> - Propycil®<br/> <u>Dose:</u> 5-10 mg/kg/dia (máx. 300 mg/dia), 8/8h<br/>           Nota: 1 mg de MTZ equivale aproximadamente a 10 mg de PTU [14].</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|                | Esquema        | <p><b>1. Esquema de eutiroidismo (recomendado):</b><br/> <u>Dose inicial MTZ:</u> 0,15-0,3 mg/kg/dia<br/> <u>Diminuição da dose:</u> ↓ 25-50% da dose cada 4-6 semanas até mínimo para manter eutiroidismo (geralmente 2,5 a 5 mg/dia)</p> <p><b>2. Esquema de bloqueio e substituição:</b><br/> <u>Dose inicial MTZ:</u> 0,3-0,5 mg/kg/dia<br/> <u>Dose levotiroxina:</u> 1 a 3 anos – 4-6 mcg/kg/dia<br/>                                             3 a 10 anos – 3-5 mcg/kg/dia<br/>                                             10 a 16 anos – 2-4 mcg/kg/dia</p> <p>Em ambos os esquemas considerar pelo menos <b>3 anos</b> de terapêutica.</p> |

|                                                      |                           |                                                                                                                                                                                                                  |
|------------------------------------------------------|---------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                      |                           |                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>β-bloqueante<br/>(tratamento<br/>coadjuvante)</b> | <b>Fármaco e<br/>dose</b> | <b>Propranolol</b> - Inderal ® 10/20/80mg comprimidos [1]<br><u>Dose:</u> 0,5-2 mg/kg/dia 8/8h per os<br><b>Atenolol</b> - Tenormin ® 25/50/100mg comprimidos [1,15]<br><u>Dose:</u> 1-2 mg/kg/dia 24/24h per os |
|                                                      | <b>Esquema</b>            | Após atingir valores normais de T4L e T3L, reduzir de forma progressiva até à sua suspensão em cerca de 2 semanas.                                                                                               |

## A.2. Seguimento

Nos casos de hipertireoidismo subclínico é recomendada a vigilância clínica e a monitorização laboratorial regular da função tiroideia a cada 6 semanas a 3 meses dependendo da sua evolução [9]. Também a Doença de Graves eutiroideia implica uma monitorização regular da função tiroideia, aconselhando-se a sua avaliação a cada 4 meses. Em ambas as situações não se preconiza o início de terapêutica.

Nos casos de Doença de Graves com indicação para tratamento, o **controlo analítico** (TSH, T4L e T3L/T3) deverá ser mensal nos primeiros 3 meses após o início de terapêutica e posteriormente a cada 2-4 meses [1,8,15]. Recomenda-se também **ecografia tiroideia** anual.

É importante manter a **vigilância clínica dos efeitos adversos** e a investigação laboratorial com hemograma e função hepática deve ser efetuada algumas semanas após o início de terapêutica (cerca de 12 semanas) e sempre que haja suspeita clínica [1,8,15].

Habitualmente, a **melhoria da sintomatologia ocorre em 3 a 4 semanas** e a **normalização de T4L e T3L/T3 em 4 a 6 semanas** após início do tratamento (T4L tende a normalizar mais cedo que T3L). Os níveis de **TSH podem manter-se suprimidos nos primeiros 4-6 meses** mesmo com tratamento adequado, pelo que deve ser considerado o valor de T4L e T3L/T3 para controlo da dose terapêutica nesse período [1,3,5,8,14].

A manutenção do hipertireoidismo passados 3-4 meses de tratamento implica excluir má adesão terapêutica e sugere necessidade de aumento da dose (25%) [3,8].

No **esquema de eutiroidismo**, no entanto, se valor de T4L e T3L/T3 ligeiramente elevados, mas TSH normal pode-se considerar manter o esquema terapêutico, sem necessidade de ajuste da dose [8].

No **esquema de bloqueio e substituição**, após o início levotiroxina, a dose deve ser ajustada de acordo com o valor de T4L a cada 4–6 semanas, até que valores normais sejam alcançados [3,8].

Em idade pediátrica, pode ser necessária a administração prolongada do fármaco anti-tiroideu, para atingir a remissão da doença. O **tratamento deve manter-se durante pelo menos 3 anos** [8, 14] e neste sentido, é essencial estabelecer estratégias educacionais que promovam a adesão à terapêutica [1,8].

Pode-se ponderar **suspender o tratamento quando:**

- Eutiroidismo mantido com dose mínima de MTZ;
- Normalização de TRAbs.

Se **TRAbs persistentemente elevados aos 3 anos de tratamento ponderar**: manter terapêutica com MTZ (podem considerar-se esquemas prolongados durante 5 ou mais anos) ou optar por terapêutica com iodo radioativo ou tireoidectomia [8].

**Após suspender tratamento** está indicado avaliar a função tiroideia a cada 3-4 meses no primeiro ano, a cada 6 meses no segundo ano e anualmente nos anos seguintes, revendo sinais e sintomas de hipertireoidismo regularmente [8].

Define-se **remissão** como a manutenção do eutiroidismo durante 1 ano após suspensão do tratamento e ausência de recidivas durante o seguimento [3,15].

No caso de **recorrência do hipertireoidismo após remissão** (maioria ocorre no primeiro ano) deve-se considerar tratamento a longo prazo com baixas doses de MTZ ou terapêutica com iodo radioativo ou tireoidectomia [8,16].

Considera-se a possibilidade de **alta da consulta de Endocrinologia Pediátrica** se hipertireoidismo em remissão durante 12-24 meses, tendo indicação para manter a vigilância regular da função tiroideia durante pelo menos 10 anos ou no caso de sinais ou sintomas de hipertireoidismo. Nos doentes do sexo feminino, a avaliação da função tiroideia e dos níveis de TRAbs deverá também ser realizada no período pré-concepcional e durante a gestação.

### A.3. Prognóstico

A taxa de remissão é de 30% após 2 anos de tratamento e de cerca de 43,7% após 5-6 anos [8,16]. Encontra-se descrita recorrência após 2 anos em 40-75% dos casos, sendo que a suspensão gradual da terapêutica diminui este risco.

Alguns fatores parecem estar associados a **menor taxa de remissão**: sexo masculino, menor idade no momento do diagnóstico (< 12 anos), bócio com sintomas compressivos, menor índice de massa corporal, associação a orbitopatia, recidivas prévias, níveis elevados de T4L ou de TRAbs no diagnóstico, má adesão ao tratamento, etnia não caucasiana [1-3,7,8]. Estão associados a **maior taxa de remissão**: terapêutica durante mais de 2 anos, outras doenças autoimunes associadas [1,16].

## B. Tratamento não farmacológico

O tratamento não farmacológico da Doença de Graves, também designado de tratamento definitivo, inclui o tratamento com iodo radioativo ( $I^{131}$ ) e a tireoidectomia. Estes devem ser considerados nos casos de [1,8]:

- Contraindicação ou intolerância aos fármacos anti-tiroideus;
- Má adesão ao tratamento farmacológico;
- Recorrência ou ausência de remissão, apesar do cumprimento de tratamento farmacológico, em dose elevada ou durante período prolongado;

- Sempre que solicitado pela criança/adolescente ou pela família.

Ambas as intervenções levam ao desenvolvimento de um hipotireoidismo primário iatrogénico que implicará tratamento hormonal de substituição permanente com levotiroxina oral. A decisão entre estes procedimentos deverá ter em consideração os recursos locais, as complicações que lhe estão associadas, a idade do doente, o tamanho do bócio e suas consequências, a gravidade da doença e a preferência do doente/família. As implicações e os efeitos adversos de cada tratamento devem ser explicados ao doente e à sua família [1,2,8].

### B.1. Iodo Radioativo ( $I^{131}$ )

O objetivo do tratamento com  $I^{131}$  é a ablação completa da glândula tiroideia, a qual está associada a menor risco de recidiva e de neoplasia [1,8].

Deve ser considerado nas crianças com idade superior a 10 anos [1,8] e está contraindicado nas crianças com menos de 5 anos e nos casos de orbitopatia ativa, gravidez ou aleitamento [1,2,8]. Entre os 5 e os 10 anos a realização de  $I^{131}$  não é recomendada, mas pode ser considerada desde que assegurada uma dose baixa de radiação (< 10 mCi) [3,15,17]. Não está também recomendado nos casos de Orbitopatia não ativa, uma vez que pode agravar a mesma (necessário tratamento prévio com corticoide de acordo com as recomendações EUGOGO) [21], e quando a tiróide apresenta peso estimado superior a 80g, situação em que a tireoidectomia é preferível (tabela 5).

A dose deve idealmente ser personalizada e a via de administração é oral e em toma única [1,8], sendo a taxa de eficácia de cerca de 50-90% (tabela 5) [8].

**Tabela 5: Iodo Radioativo ( $I^{131}$ ) – indicações e dose**

|                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Indicações</b>                  | - Idade superior a 10 anos                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Contraindicações</b>            | - Idade inferior a 5 anos, orbitopatia ativa, gravidez e aleitamento                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Não recomendado</b>             | - Entre 5 e 10 anos de idade<br>- Orbitopatia não ativa<br>- Tiróide com peso estimado superior a 80g                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Dose e via de administração</b> | - <b>Dose elevada para indução de hipotireoidismo</b><br>- Preferencialmente usar dose calculada em relação ao volume da tiróide: <ul style="list-style-type: none"> <li>• aproximadamente 0,4 mCi/g de tecido tiroideu (a calcular pela Medicina Nuclear, implica avaliação do volume da tiróide prévio por ecografia).</li> </ul> - <b>Via de administração:</b> oral (suspensão ou cápsula), toma única. |

Os **efeitos adversos são raros** e os mais frequentes são geralmente ligeiros como dor cervical na primeira semana após tratamento (< 10% casos). Esta também associado a risco de agravamento da orbitopatia, de malformações fetais e de crise tiorotóxica (raro). A presença de tecido tiroideu residual implica um risco teórico de desenvolvimento de neoplasia da tiróide, contudo, esse risco associa-se à utilização de doses mais

baixas de  $I^{131}$ . Não existe também evidência inequívoca que sugira risco aumentado de neoplasias malignas não tiroideias. O estudo pediátrico com maior tempo de follow-up (36 anos) acompanhou a evolução de 116 doentes com menos de 20 anos tratados com  $I^{131}$ , não tendo sido reportadas taxas acrescidas de neoplasia, abortos espontâneos ou anomalias congénitas na descendência [18,19].

### B.1.1 Recomendações prévias a iodo radioativo

Dado o risco de agravamento transitório do hipertiroidismo após o tratamento com  $I^{131}$ , deverá efetuar-se **tratamento prévio com MTZ e  $\beta$ -bloqueante até normalização dos valores das hormonas tiroideias**. O tratamento com MTZ deverá ser suspenso 3 a 7 dias antes da administração de  $I^{131}$ , podendo a terapêutica ser reiniciada 1 a 2 dias após o tratamento com  $I^{131}$ . Em adolescentes em idade fértil, é também recomendada a realização de um **teste de gravidez prévio ao tratamento** com  $I^{131}$  [8].

### B.1.2 Seguimento

Nos dias seguintes ao tratamento com  $I^{131}$  os doentes devem ser monitorizados pelo risco, embora muito pequeno, de crise tirotóxica [8,14].

Os níveis de TSH permanecem frenados durante vários meses pelo que a sua determinação inicialmente não será útil. Desta forma, recomenda-se a avaliação dos níveis de T4L e T3L/T3, 4-6 semanas após a realização de  $I^{131}$  e depois trimestralmente até instalação do hipotiroidismo (habitualmente em 2-3 meses). A partir do momento em que ocorre hipotiroidismo, este deve ser corrigido com levotiroxina em dose adequada, mantendo-se após a sua correção a monitorização da função tiroideia semestralmente em idade pré-púbere e, posteriormente, anualmente [14,15].

Sempre que aplicável, está indicado manter a contraceção pelo menos até 6 meses depois do tratamento, tanto no sexo feminino como no masculino [3,8].

Deverá considerar-se novo tratamento com  $I^{131}$  nos casos em que o hipertiroidismo se mantém após um ano da primeira administração [8].

## B.2. Tireoidectomia

A Tireoidectomia é preferida ao tratamento com  $I^{131}$  nos casos de crianças com idade <5 anos, tiróide com peso estimado superior a 80g ou bócio com sintomas compressivos, nódulos autónomos de grande tamanho ou orbitopatia grave (tabela 6) [1,8].

A **tireoidectomia total** é recomendada por apresentar menor risco de recorrência do hipertiroidismo (10 a 15% na tireoidectomia parcial) [1,2,8]. A técnica deve ser realizada por uma **equipa experiente**, sendo este o principal determinante na diminuição da morbilidade associada ao procedimento [1,2,7,8].

Entre os **riscos da cirurgia** salientam-se: infeção, hemorragia, dor associada ao pós-operatório, hipoparatiroidismo transitório/permanente ou lesão do nervo laríngeo recorrente. A frequência de complicações é maior que no adulto e em proporção inversa à idade da criança (11% nos adolescentes e até 22% em crianças com menos de 6 anos) [1].

**Tabela 6: Tireoidectomia – indicações**

|                   |                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Indicações</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Idade &lt;5 anos</li> <li>- Tiróide com peso estimado superior a 80g</li> <li>- Bócio com sintomas de compressão</li> <li>- Nódulos autônomos de grande tamanho</li> <li>- Orbitopatia grave</li> </ul> |
|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

### B.2.1 Recomendações prévias a cirurgia

Para prevenção de crise tiroideia é importante atingir o eutiroidismo com MTZ até ao dia da cirurgia [1,8]. Na impossibilidade de se atingir o eutiroidismo apenas com terapêutica com MTZ deve-se considerar a associação de solução de Lugol (126 mg de iodo/mL, 1 gota = 8 mg): 5 a 10 gotas/dia, 3x/dia, 1 a 2 semanas antes da cirurgia [1,2,8,15].

A administração de  $\beta$ -bloqueante nos 10 dias antes da cirurgia poderá ajudar a controlar os sintomas adrenérgicos [15].

A correção do défice de vitamina D deve ser efetuada para redução do risco de hipocalcemia pós-operatória [8].

### B.2.2 Seguimento

Após tireoidectomia está recomendada a avaliação mensal dos níveis de T4L e T3L/T3 até se atingir hipotiroidismo, o qual deve ser corrigido com levotiroxina. Posteriormente à estabilização da função tiroideia com a levotiroxina, a monitorização da função tiroideia deverá ser semestral em idade pré-púbere e anual posteriormente.

Nos casos de recorrência do hipertiroidismo, a maioria dos autores recomenda o tratamento com iodo radioativo, pelo menor risco deste em relação a uma segunda intervenção cirúrgica.

## C. Tratamento da Orbitopatia de Graves

A orientação da Orbitopatia de Graves deve ser feita por um Oftalmologista com experiência. O seu tratamento depende da fase da doença (ativa/inativa) e da sua gravidade.

A doença orbitária é, na maioria dos casos, ligeira. Nos doentes sem características inflamatórias poderá ser considerada uma atitude expectante. Contudo, nas formas mais graves da doença, poderá ser necessária terapêutica anti-inflamatória sistémica. A cirurgia poderá estar indicada durante a fase inflamatória, se existir risco visual ou, posteriormente na fase inativa, para a correção da exoftalmia ou retração palpebral, tendo em consideração o crescimento facial.

Habitualmente a doença melhora com o eutiroidismo e agrava com o tabagismo, hipercolesterolemia, níveis elevados de TRAbs e tratamento com iodo radioativo [8,14,21].

## Prognóstico

As crianças e adolescentes com Doença de Graves podem, como adultos, apresentar um risco ligeiramente superior de carcinoma indiferenciado de tiróide. Desta forma, em caso de nódulo da tiróide palpável, deverá ser prontamente realizada a avaliação imagiológica por ecografia.

Está também descrito o desenvolvimento de tiroidite de Hashimoto em crianças e adolescentes com Doença de Graves em remissão, o que poderá implicar disfunção tiroideia e necessidade de terapêutica de reposição com levotiroxina.

Por outro lado, são crianças e jovens que necessitam habitualmente de um seguimento e terapêutica prolongados, podendo apresentar uma qualidade de vida inferior aos seus pares saudáveis, sobretudo nos aspetos psicossociais [8,15].

## Bibliografia

1. Léger J, Oliver I, Rodrigue D, Lambert AS, Coutant R. Consensus - Graves' disease in children. *Annales d'Endocrinologie* 79 (2018) 647–655.
2. Minamitani K, Sato H, Ohye H, Harada S, Arisaka O. Guidelines for the treatment of childhood-onset Graves' disease in Japan, 2016. *Original Article Guidelines for the treatment of childhood-onset Graves' disease in Japan, 2016. Clin Pediatr Endocrinol* 2017; 26(2), 29–62.
3. Fernández S, Arnao R. Hipertiroidismo en infancia y adolescencia. *Protoc diagn ter pediatr.SEP.* 2019;1:157-69.
4. Léger J *et al.* *Hyperthyroidism in Childhood: Causes, When and How to Treat.* *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2013;5(Suppl 1):50-56.
5. Guimarães CV, Martins S. Hipertiroidismo. *Abordagem em Consulta de Pediatria da criança e adolescente.* 1ª edição. 2015. Capítulo 53, pp 226-228.
6. Simon M, Rigou A, Le Moal J, et al. Epidemiology of childhood hyperthyroidism in france: a nationwide population-based study. *J Clin Endocrinol Metabol* 2018; 103:2980–2987.
7. Kaplowitz , Vaidyanathan. Update on pediatric hyperthyroidism. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2019, 26:1-7.
8. Mooij CF, Cheetham TD, Verburg FA, et al. 2022 European Thyroid Association Guideline for the management of pediatric Graves' disease. *Eur Thyroid J.* 2022;11(1): e210073.
9. LaFranchi S. Clinical manifestations and diagnosis of Graves disease in children and adolescents. *UpToDate.* Last updated: Mar 03, 2022.
10. Léger J, Kaguelidou F, Alberti C, Carel JC. Graves' disease in children. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2014;28:233–43.
11. Satoh T, Iozaki O, Suzuki A, et al. 2016 Guidelines for the Management of Thyroid Storm From The Japan Thyroid Association and Japan Endocrine Society (First Edition). *Endocr J.* 2016;63(12):1025–1064.
12. Ladd JM, Sabsabi B, Oettingen JE. Thyroid Storm in a Toddler Presenting as a Febrile Seizure. *Pediatrics.* 2020;145(2): e20191920.
13. Kummer S, Hermsen D, Distelmaier F. Biotin treatment mimicking Graves' disease. *N Engl J Med* 2016;375:704–6.
14. Williamson S. Clinical guideline-Medical management of children with thyrotoxicosis. *SPEG, Scottish NHS.* 2018;1-16.
15. Lafranchi S. Treatment and prognosis of Graves disease in children and adolescents. *UpToDate.* Last updated: Dec, 2022.
16. Azizi F, Takyar M, Madreseh M, Amouzegar A. Long-term methimazole therapy in juvenile Graves' disease: a randomized trial. *Pediatrics* 2019; 143:e20183034.

17. Bahn Chair RS, Burch HB, Cooper DS, Garber JR, Greenlee MC, Klein I, *et al.* American Thyroid Association American Association of Clinical Endocrinologists. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Thyroid* 2011;21: 593–646.
18. Read Charles Jr H, Michael J, Tansey, Menda Y. A 36-year retrospective analysis of the efficacy and safety of radioactive iodine in treating young graves' patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89: 4229–33.
19. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, *et al.* American Thyroid Association Guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. *Thyroid* 2016;26:1343–421.
20. Ross DS, Cooper DS, Mulder JE. Radioiodine in the treatment of hyperthyroidism. UpToDate. Last updated: 2022.
21. Bartalena L, Kahaly GJ, Baldeschi L, Dayan CM, Eckstein A, Marcocci C, Marinò M, Vaidya B, Wiersinga WM, & EUGOGO. The 2021 European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) clinical practice guidelines for the medical management of Graves' orbitopathy. *European Journal of Endocrinology*, 185(4), G43-G67.
22. Tufano M, Ciofi D, Amendolea A, Stagi S. Auxological and Endocrinological Features in Children With McCune Albright Syndrome: A Review. *Front Endocrinol.* 2020 Aug 4;11:522.