



## ***Manifestações clínicas e diagnóstico da doença de Graves em crianças e adolescentes***

Nataly Mota Antunes de Oliveira<sup>1</sup>, María da Conceição Soares da Silva<sup>2</sup>, Isabella Pereira Pimenta Oliveira<sup>3</sup>, Marcella Cerqueira Ambrósio<sup>4</sup>



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n10p1615-1637>

Artigo recebido em 20 de Agosto e publicado em 10 de Outubro

### **RESUMO**

**Introdução:** A doença de Graves é causada por autoanticorpos que se ligam ao receptor de tirotropina (TSHR-Ab), estimulando o crescimento da tireoide e a superprodução de hormônio tireoidiano. É de longe a causa mais comum de hipertireoidismo em crianças. As manifestações clínicas da doença de Graves incluem bócio difuso e sintomas e sinais resultantes do hipertireoidismo. A doença de Graves é frequentemente associada à oftalmopatia, que não é encontrada em outras etiologias de hipertireoidismo. Em contraste, "o olhar" e o lag da pálpebra (achados oculares resultantes de hiperatividade simpática) podem estar presentes em qualquer forma de hipertireoidismo. Em crianças, o hipertireoidismo também tende a ter efeitos no crescimento e no desenvolvimento. **Objetivos:** discutir aspectos clínicos e diagnósticos da doença de Graves em crianças e adolescentes. **Metodologia:** Revisão de literatura integrativa a partir de bases científicas de dados da Scielo, da PubMed e da BVS, no período de janeiro a abril de 2024, com os descritores "Graves' disease", "Clinic", "Diagnosis" e "Children". Incluíram-se artigos de 2019-2024 (total 73), com exclusão de outros critérios e escolha de 05 artigos na íntegra. **Resultados e Discussão:** As manifestações clínicas do hipertireoidismo incluem aceleração modesta do crescimento linear e da maturação epifísea, perda de peso ou incapacidade de ganhar peso, retração excessiva das pálpebras causando atraso e olhares da pálpebra, taquicardia e aumento do débito cardíaco, aumento da motilidade gastrointestinal, fraqueza muscular proximal, tremor, hiperreflexia, distúrbios do sono, distração com mau desempenho escolar inexplicável e labilidade emocional. Crianças com doença de Graves frequentemente têm oftalmopatia leve, com proptose e uma sensação de areia; a oftalmopatia não é vista em outras formas de hipertireoidismo. Um bócio difuso também é comum na doença de Graves, mas também pode ser visto em outras formas de tireotoxicose. O hipertireoidismo é suspeito com base nos achados clínicos acima e confirmado pela medição dos testes séricos de função tireoidiana. A tirotropina sérica (hormônio estimulante da tireoide [TSH]) é suprimida, e a tiroxina livre (fT4) e a triiodotironina (T3) são elevadas para a idade. Em crianças com suspeita ou confirmação de hipertireoidismo, o TSHR-Ab deve ser medido. Em nossa prática, começamos com a medição da imunoglobulina estimulante da tireoide (TSI); a TSI será positiva em 60 a 94% das crianças com doença de Graves. Se o TSI não estiver elevado, um teste TSHR-Ab, ou imunoglobulina inibitória de ligação à tirotropina (TBII), pode confirmar o

diagnóstico da doença de Graves. Se nenhum desses testes de anticorpos confirmar a doença de Graves, então uma absorção de iodo radioativo (RAI) deve ser realizada; RAI elevada com um padrão difuso é típica da doença de Graves. Outras causas de hipertireoidismo em crianças incluem tireoidite autoimune com fase tireoidóxica ("Hashitoxicose"), tireoidite subaguda ("doença de Quervain"), adenoma tóxico, bócio multinodular tóxico, adenoma hipofisário secretor de TSH, resistência hipofisária ao hormônio tireoidiano, tireoidose fatícos e certos medicamentos. **Conclusão:** A doença de Graves é de longe a causa mais comum de hipertireoidismo em crianças e adolescentes, é mais comum em mulheres e geralmente se apresenta durante o início da adolescência. É caracterizado pela produção excessiva de hormônio tireoidiano, causado pelo estímulo de anticorpos receptores de tirotropina (TSHR-Ab).

**Palavras-chave:** Doença de Graves; Clínica; Diagnóstico; Crianças.

### ***Clinical manifestations and diagnosis of Graves' disease in children and adolescents***

#### **ABSTRACT**

**Introduction:** Graves' disease is caused by autoantibodies that bind to the thyrotropin receptor (TSHR-Ab), stimulating thyroid growth and overproduction of thyroid hormone. It is by far the most common cause of hyperthyroidism in children. Clinical manifestations of Graves' disease include diffuse goiter and symptoms and signs resulting from hyperthyroidism. Graves' disease is often associated with ophthalmopathy, which is not found in other etiologies of hyperthyroidism. In contrast, "the gaze" and eyelid lag (ocular findings resulting from sympathetic hyperactivity) can be present in any form of hyperthyroidism. In children, hyperthyroidism also tends to have effects on growth and development. **Objectives:** discuss clinical and diagnostic aspects of Graves' disease in children and adolescents. **Methodology:** Integrative literature review based on scientific databases from Scielo, PubMed and VHL, from January to April 2024, with the descriptors "Graves' disease", "Clinic", "Diagnosis" and "Children". Articles from 2019-2024 (total 73) were included, excluding other criteria and choosing 5 full articles. **Results and Discussion:** Clinical manifestations of hyperthyroidism include modest acceleration of linear growth and epiphyseal maturation, weight loss or inability to gain weight, excessive eyelid retraction causing eyelid delay and stares, tachycardia and increased cardiac output, increased motility gastrointestinal tract, proximal muscle weakness, tremor, hyperreflexia, sleep disturbances, distraction with unexplained poor school performance, and emotional lability. Children with Graves' disease often have mild ophthalmopathy, with proptosis and a gritty sensation; ophthalmopathy is not seen in other forms of hyperthyroidism. A diffuse goiter is also common in Graves' disease, but can also be seen in other forms of thyrotoxicosis. Hyperthyroidism is suspected based on the above clinical findings and confirmed by measuring serum thyroid function tests. Serum thyrotropin (thyroid-stimulating hormone [TSH]) is suppressed, and free thyroxine (fT4) and triiodothyronine (T3) are elevated for age. In children with suspected or confirmed hyperthyroidism, TSHR-Ab should be measured. In our practice, we begin with measuring thyroid-stimulating immunoglobulin (TSI); TSI will be positive in 60 to 94% of children with Graves' disease. If the TSI is not elevated, a TSHR-Ab, or thyrotropin-binding immunoglobulin (TBII) test, can confirm the diagnosis of Graves' disease. If none of these antibody tests confirm Graves' disease, then a radioactive iodine absorption (RAI) should be performed; Elevated RAI with a diffuse pattern is typical of Graves' disease. Other causes of



hyperthyroidism in children include autoimmune thyroiditis with thyrotoxic phase ("Hashitoxicosis"), subacute thyroiditis ("de Quervain's disease"), toxic adenoma, toxic multinodular goiter, TSH-secreting pituitary adenoma, pituitary thyroid hormone resistance, factitious thyroidosis, and certain medications. **Conclusion:** Graves' disease is by far the most common cause of hyperthyroidism in children and adolescents, is more common in women and usually presents during early adolescence. It is characterized by excessive production of thyroid hormone, caused by the stimulation of thyrotropin receptor antibodies (TSHR-Ab).

**Keywords:** Graves' disease; Clinic; Diagnosis; Children.

Instituição afiliada - 1 -Médica, FAPAC/ITPAC - Porto Nacional/TO; 2 -Médica, UDABOL - Universidad de Aquino Bolívia; 3- Médica, Universidade Nilton Lins; 4- Médica, Universidade Edson Antônio Velano (UNIFENAS - Alfenas).

**Autor correspondente:** Nataly Mota Antunes de Oliveira – [cmaganhinmed@gmail.com](mailto:cmaganhinmed@gmail.com)

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

## **INTRODUÇÃO**

Os termos "hipertireoidismo" e "tireotoxicose" são frequentemente usados de forma intercambiável. No entanto, estritamente falando, hipertireoidismo se refere à superprodução de hormônio tireoidiano pela glândula tireoide, enquanto tireotoxicose se refere às manifestações clínicas e bioquímicas do excesso de hormônios tireoidianos. A maioria dos casos de tireotoxicose é causada por hipertireoidismo, particularmente em crianças. No entanto, a tireotoxicose ocasionalmente é causada pela liberação de hormônio tireoidiano armazenado pré-formado, como em alguns casos de tireoidite destrutiva.

O hipertireoidismo ocorre em aproximadamente 1 em cada 5.000 crianças e adolescentes, e a doença de Graves é responsável pela grande maioria desses casos. Outras causas são descritas na tabela ( tabela 1 ) [ 1 ]. Em um estudo populacional nacional de tireotoxicose do Reino Unido e Irlanda em 2004, a incidência anual foi de 0,9 por 100.000 crianças <15 anos de idade, com a doença de Graves sendo responsável por 96 por cento dos casos [ 2 ]. Um estudo nacional da Dinamarca relatou uma incidência de 0,79 por 100.000 em crianças <15 anos de idade no período de 1982 a 1988, com uma duplicação para 1,58 por 100.000 nos anos de 1998 a 2012 [ 3 ].

A incidência da doença de Graves aumenta acentuadamente durante a puberdade, de modo que aproximadamente 80 por cento dos casos pediátricos ocorrem após os 11 anos de idade [ 1-4 ]. Durante a adolescência, desenvolve-se uma forte predominância feminina, numa proporção de aproximadamente 5:1 [ 2-4 ]. A proporção é consideravelmente menor entre crianças mais novas, sugerindo que a secreção de estrogênio afeta de alguma forma a predisposição autoimune à doença de Graves. Um relatório usando dados das Pesquisas Nacionais de Saúde e Exame Nutricional dos Estados Unidos, analisando adolescentes e adultos jovens, descobriu que a tireotoxicose era mais comum em negros americanos não hispânicos do que em mexicanos americanos, nos quais era mais comum do que em brancos americanos não hispânicos [ 5 ].

A doença de Graves se refere à síndrome clínica do hipertireoidismo em que o mecanismo primário é estimular anticorpos ao receptor de tireotropina (TSHR-Ab).

Outros tipos de anticorpos bloqueiam o TSHR. Esses anticorpos bloqueadores podem ser produzidos intermitentemente em pacientes com doença de Graves e, portanto, podem afetar a expressão clínica da doença.

A estimulação ou bloqueio do TSHR-Ab também pode estar presente em alguns tipos de tireoidite destrutiva, mas esses distúrbios são diferentes da doença de Graves porque os anticorpos não são a causa primária da disfunção da tireoide.

Fatores genéticos influenciam fortemente a predisposição à doença de Graves, como demonstrado em um estudo populacional de gêmeos dinamarqueses que estimou que aproximadamente 80 por cento do risco da doença de Graves é atribuível a fatores genéticos [ 6 ] O desenvolvimento da doença de Graves também foi relatado em crianças após transplante de células-tronco hematopoiéticas, a chamada síndrome inflamatória de reconstituição imune de Graves [ 7 ]. Acredita-se que o mecanismo seja a desregulação imunológica durante o enxerto de células T, com subsequente produção de TSHR-Ab pelas células B.

A oftalmopatia de Graves não é uma consequência secundária da tireotoxicose. Em vez disso, pode resultar de anticorpos contra uma proteína semelhante à TSHR no tecido conjuntivo retro-orbital [ 8 ]. Um estudo em crianças com doença de Graves relatou uma associação positiva entre níveis elevados de imunoglobulina estimulante da tireoide (TSI) e o desenvolvimento de oftalmopatia, sugerindo ainda que as complicações oculares são parte do processo autoimune [ 9]). O mesmo mecanismo pode ser responsável pela dermatopatia de Graves porque foi demonstrado que fibroblastos dérmicos normais expressam a proteína TSHR.

Muitas crianças e adolescentes com hipertireoidismo de Graves têm histórico familiar de doença tireoidiana autoimune [ 10 ]. Os próprios pacientes podem ter uma frequência aumentada de outras doenças endócrinas autoimunes (por exemplo, diabetes mellitus, doença celíaca [ 11 ] e insuficiência adrenal primária) e distúrbios autoimunes não endócrinos (por exemplo, vitiligo, lúpus sistêmicos, artrite reumatoide, miastenia gravis [ 12 ], púrpura trombocitopênica e anemia perniciosa). Por outro lado, pacientes com diabetes tipo 1 têm uma incidência um tanto aumentada de hipertireoidismo [ 13 ]. Alguns pacientes com doença de Graves têm anticorpos antineutrófilos [ 14 ].

Ressalta-se o objetivo em discutir os aspectos clínicos e diagnósticos da doença de Graves em crianças e adolescentes.

## **METODOLOGIA**

O presente artigo trata-se de uma revisão de literatura integrativa sobre discutir os aspectos clínicos e diagnósticos da doença de Graves em crianças e adolescentes, com os seguintes descritores: “Graves disease”, “Clinic”, “Diagnosis” e “Children”, com foco no levantamento bibliográfico de produções científicas atuais e conceituadas na comunidade acadêmica, com base nas melhores evidências. Há de se construir uma nova perspectiva e linha de pensamento sobre a endocrinologia e a pediatria, com referências teóricas em caminhos conceituais e desmistificação de terminologias.

Foi realizada uma profunda pesquisa de artigos de revisão a partir de bases científicas da Scielo, da PubMed e da BVS, no período de janeiro a abril de 2024, com descritores em inglês “Graves' disease”, “clinic”, “diagnosis” e “children” e correspondentes em português. Incluíram-se artigos de 2019 a 2024, com total de 73 estudos. Após exclusão de artigos que abordavam outros critérios, foram eleitos 05 artigos para leitura na íntegra.

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO:**

A doença de Graves é de longe a causa mais comum de hipertireoidismo em crianças e adolescentes, é mais comum em mulheres e geralmente se apresenta durante o início da adolescência. É caracterizada pela produção excessiva de hormônio tireoidiano, causada pela estimulação de anticorpos do receptor de tireotropina (TSHR-Ab).

### **- Manifestações clínicas**

Muitas das características clínicas do hipertireoidismo em crianças e adolescentes são semelhantes às dos adultos [ 10,19 ]. O início dessas manifestações é frequentemente insidioso, e as alterações podem estar presentes por meses ou anos

antes do diagnóstico ser feito. O hipertireoidismo tem efeitos únicos em crianças sobre o crescimento e o desenvolvimento puberal.

**Sintomas e sinais gerais de tireotoxicose** — A doença de Graves está associada aos seguintes sintomas e sinais, que também são observados em outras causas de tireotoxicose:

- **Cardiovascular** – Pacientes com hipertireoidismo apresentam aumento do débito cardíaco, causado tanto pelo aumento das necessidades periféricas de oxigênio quanto pelo aumento da contratilidade cardíaca. A frequência cardíaca aumenta, a pressão de pulso aumenta e a resistência vascular periférica diminui [ 20 ]. A fibrilação atrial, que ocorre em 10 a 20 por cento dos adultos com hipertireoidismo, é rara em crianças. O prolapso da válvula mitral, comum em adultos com tireotoxicose, também foi relatado em crianças [ 21 ].

Pacientes com hipertireoidismo tendem a ter baixas concentrações séricas de colesterol total e de lipoproteína de alta densidade (HDL) e uma baixa relação colesterol total: colesterol HDL. Esses valores aumentam após o tratamento [ 22 ].

- **Gastrointestinal** – A falha em ganhar peso ou perda de peso, apesar do aumento do apetite, é comum. A perda de peso é causada principalmente pelo aumento da calorificidade e secundariamente pelo aumento da motilidade intestinal e hiperdefecação e má absorção associadas. Com o tratamento, as crianças recuperam o peso perdido [ 23 ]. No entanto, com o aumento da prevalência da obesidade infantil, algumas crianças podem ter peso normal no momento do diagnóstico; a persistência da hiperfagia após o tratamento que restaura o eutireoidismo pode resultar em ganho de peso excessivo [ 24 ].

A prevalência da doença celíaca e da doença inflamatória intestinal provavelmente aumenta modestamente entre indivíduos com doença tireoidiana autoimune [ 25,26 ]. Pacientes com sintomas gastrointestinais persistentes devem ser submetidos a exames para essas doenças.

- **Olhos** – "Olhar" e atraso da pálpebra são comuns em crianças com qualquer forma de hipertireoidismo. Esses achados parecem ser mediados pela hiperatividade simpática, causando aumento da tensão do levantador da pálpebra [ 27 ].

É importante distinguir o atraso da pálpebra e o olhar fixo das características da oftalmopatia (proptose e edema periorbital), que são encontradas na doença de Graves, mas quase nunca em outras formas de hipertireoidismo.

- **Neurológico** – A doença de Graves pode estar associada a uma variedade de manifestações neurológicas:

- **Distúrbios do movimento** – Tremores e tremores são comuns no hipertireoidismo. O tremor é melhor demonstrado pelas mãos estendidas ou pela língua (fasciculações). Os reflexos tendinosos profundos são hiperativos. Ataxia e coreia, que se resolvem com o tratamento do hipertireoidismo, foram relatadas [ 28 ].

- **Disfunção cognitiva** – Entre crianças muito pequenas (<4 anos), o hipertireoidismo pode causar atraso no desenvolvimento neurológico [ 29 ]. Em particular, o atraso na fala e na linguagem foi relatado como uma apresentação incomum do hipertireoidismo e melhora com o tratamento do hipertireoidismo [ 30 ].

- **Sistema nervoso periférico** – Pode haver fraqueza muscular proximal, com diminuição da massa muscular e diminuição da eficiência da contração muscular [ 31 ]. Raramente, os pacientes podem desenvolver miastenia gravis e aumento do timo.

- **Paralisia periódica** – A paralisia periódica hipocalêmica (paralisia periódica tireotóxica) é um distúrbio raro que pode estar associado ao hipertireoidismo, especialmente em meninos adolescentes de ascendência do leste asiático (chineses, japoneses, vietnamitas, coreanos e filipinos).

Manifestações neurológicas raras que foram relatadas na doença de Graves incluem hipertensão intracraniana benigna, que foi relatada em uma criança que apresentou cefaleia e papiledema; esses achados foram revertidos com tratamento [ 32 ]. A doença de Graves também foi relatada em associação com a doença de Moyamoya, um distúrbio cerebrovascular caracterizado por estenose bilateral grave das porções terminais das artérias carótidas com circulação colateral proeminente e eventos isquêmicos cerebrais ou epilepsia [ 33 ]. Embora seja rara, a doença de Moyamoya deve ser considerada em pacientes com doença de Graves e sintomas neurológicos focais. Um relato de caso descreve a co-apresentação inicial da doença de Graves de início recente (com tempestade tireoidiana) e diabetes mellitus tipo 1, levando a infartos



cerebrais e ao diagnóstico adicional da doença de Moyamoya em uma menina de 16 anos [34].

- **Comportamental e psiquiátrico** – Crianças com hipertireoidismo tendem a ter maiores oscilações de humor e distúrbios de comportamento em comparação com adultos [35]. Sua capacidade de atenção diminui, elas geralmente são hiperativas, dormem mal e seu desempenho escolar se deteriora. Ocasionalmente, crianças ou adultos com hipertireoidismo podem apresentar mudanças marcantes de personalidade, agitação, ansiedade, depressão, mania ou psicose [36,37].

Muitas crianças hipertireoidianas são encaminhadas a um especialista em desenvolvimento ou psiquiatra infantil para avaliar sintomas emocionais e comportamentais antes que a presença de hipertireoidismo seja suspeitada. A falta de atenção e o baixo desempenho escolar são frequentemente atribuídos incorretamente ao transtorno de déficit de atenção e hiperatividade [37].

- **Ossos** – O hormônio tireoidiano estimula a reabsorção óssea, resultando em aumento da porosidade do osso cortical e redução do volume do osso trabecular [38]. As concentrações séricas de fosfatase alcalina e osteocalcina são altas, indicativas de aumento da renovação óssea. O aumento da reabsorção óssea pode levar a um aumento nas concentrações séricas de cálcio, inibindo assim a secreção do hormônio da paratireoide e a conversão de calcidiol (25-hidroxivitamina D) em calcitriol (1,25-dihidroxivitamina D). O efeito líquido é a osteoporose e um aumento do risco de fratura em pacientes com hipertireoidismo crônico.

- **Pele** – A pele é quente no hipertireoidismo devido ao aumento do fluxo sanguíneo; também é lisa devido à diminuição da camada de queratina [39]. A sudorese é aumentada devido ao aumento da calorigênese. Onicólise (afrouxamento das unhas do leito ungueal [unhas de Plummer]) e amolecimento das unhas e afinamento do cabelo podem ocorrer. Vitiligo e alopecia areata podem ocorrer em associação com distúrbios autoimunes.

Dermopatia (mixedema pré-tibial), um componente da tríade clássica da doença de Graves em adultos, raramente, ou nunca, é relatada em crianças.

- **Efeitos no crescimento e desenvolvimento**

**Crescimento** – A aceleração do crescimento é acompanhada pelo avanço da maturação epifisária. A aceleração do crescimento é geralmente sutil e depende da duração do hipertireoidismo antes do diagnóstico. Como exemplo, em crianças que tiveram hipertireoidismo por um a dois anos, a altura pode aumentar do 50º para o 75º percentil. O efeito no crescimento pode ser mais pronunciado se o hipertireoidismo se apresentar na primeira infância. Em um relatório de crianças de 3,4 a 7,5 anos, a altura mediana foi de +1,25 desvios-padrão (DP), enquanto o índice de massa corporal foi de -0,48 DP [ 40 ]. Com o tratamento com medicamentos antitireoidianos, a velocidade de crescimento e a idade óssea se aproximam de um padrão mais normal. Em um relatório de 101 crianças com doença de Graves da Itália, a idade óssea estava avançada na apresentação [ 41 ]. No entanto, a altura adulta era normal após o tratamento com medicamentos antitireoidianos e até aumentou ligeiramente nos meninos que foram diagnosticados durante a puberdade.

**Puberdade** – A idade de início da puberdade e a obtenção dos estágios puberais não parecem ser alteradas pelo hipertireoidismo [ 41 ]. Meninas que passaram pela menarca podem desenvolver oligomenorreia ou amenorreia secundária; ciclos anovulatórios são comuns [ 42 ]. O hipertireoidismo está associado a altos níveis de globulina ligadora de hormônios sexuais, o que pode resultar em altos níveis séricos de estradiol em meninas e níveis de testosterona em meninos. No entanto, os níveis não ligados ou livres desses hormônios são diminuídos, talvez explicando por que os níveis de hormônio luteinizante estão ligeiramente elevados. O hipertireoidismo também está associado ao aumento da aromatização de andrógenos em estrogênios. Essas alterações hormonais têm sido associadas à ginecomastia em homens; não houve relatos de ginecomastia em meninos com hipertireoidismo de Graves.

**Outras características da doença de Graves** - Oftalmopatia e bócio são observados na maioria dos casos da doença de Graves e ajudam a distinguir esse distúrbio de outras causas de hipertireoidismo.

- **Oftalmopatia de Graves** - Em uma criança com tireotoxicose, a presença de achados oculares como exoftalmia ou disfunção do músculo ocular essencialmente sempre aponta para a doença de Graves como a etiologia subjacente dessas características.

Mesmo em crianças com hipertireoidismo que têm bócio, mas que não têm oftalmopatia, a doença de Graves ainda é a causa mais provável.

A oftalmopatia é caracterizada pela inflamação dos músculos extraoculares e da gordura orbital e do tecido conjuntivo, o que resulta em proptose (exoftalmia), comprometimento da função muscular ocular e edema periorbital. Pacientes com oftalmopatia podem ter uma sensação de areia ou dor nos olhos e podem ter diplopia causada por disfunção muscular extraocular. A ulceração da córnea pode ocorrer como resultado da proptose e retração da pálpebra [ 43 ]. Embora 50 a 75 por cento das crianças com doença de Graves tenham algumas características da oftalmopatia de Graves, os sintomas tendem a ser mais leves do que aqueles observados em adultos [ 43,44 ]. Em uma série de 152 crianças com doença de Graves, apenas 17 por cento necessitaram de encaminhamento a um oftalmologista para tratamento da doença ocular de Graves [ 45 ]. Outro estudo mostrou uma tendência para achados oculares menos graves em crianças pré-púberes em comparação com crianças pós-púberes [ 46 ]. A oftalmopatia é mais comum em pacientes que fumam cigarros.

- **Bócio** — A maioria das crianças com hipertireoidismo de Graves tem bócio difuso [ 44 ]. A superfície tende a ser lisa, de consistência carnuda e sem nódulos palpáveis. Um bócio grande pode causar disfagia e compressão traqueal com queixas de dispneia. Um sopro pode frequentemente ser auscultado sobre a glândula em pacientes hipertireoidianos.

O bócio também está presente em várias outras causas menos comuns de hipertireoidismo, como "Hashitoxicose" (tireoidite autoimune), tireoidite subaguda ou formas de hipertireoidismo não autoimune.

Grandes nódulos solitários devem levantar suspeita de adenoma autonomamente funcional ("adenoma tóxico"), enquanto múltiplos nódulos palpáveis estão presentes no bócio multinodular tóxico. Crianças que apresentam esses achados devem ser avaliadas mais detalhadamente com ultrassom e captação e varredura de radionuclídeos, além de testes de função da tireoide.

- **Avaliação Diagnóstica**

Em muitas crianças e adolescentes, a presença de hipertireoidismo é óbvia a partir do histórico e do exame físico, uma vez que é considerado. No entanto, como os sintomas e sinais geralmente surgem gradualmente, eles podem não ser reconhecidos como anormais pela família ou pelo clínico. Perda de peso inexplicável e/ou uma taxa aumentada de crescimento linear; início de labilidade emocional, baixa capacidade de atenção e hiperatividade; bócio difuso; achados oculares suspeitos; taquicardia; e/ou reflexos rápidos em crianças devem levantar uma suspeita clínica de doença de Graves, e os clínicos devem realizar uma avaliação diagnóstica apropriada.

**Testes de função tireoidiana sérica** - Se houver suspeita clínica de hipertireoidismo, o primeiro passo é medir os níveis séricos de tireotropina (hormônio estimulante da tireoide [TSH]), tiroxina livre (fT4) e triiodotironina (T3) [ 47 ]. Os resultados são interpretados da seguinte forma:

- **FT4 e T3** elevados para a idade, com TSH suprimido – Esses achados confirmam tireotoxicose.

- **FT4 normal com TSH suprimido** - Algumas crianças que passam por testes de função tireoidiana para suspeita de distúrbio tireoidiano manifestam níveis séricos de TSH suprimidos, mas níveis normais de fT4 (e níveis normais de T3, se medidos). Tais resultados são compatíveis com "hipertireoidismo subclínico". Em um estudo, testes de acompanhamento de 23 dessas crianças ao longo de um período de vários meses mostraram que 14 retornaram ao eutireoidismo, 4 desenvolveram hipotireoidismo e 3 mantiveram um TSH suprimido, mas fT4 normal, enquanto 2 progrediram para hipertireoidismo evidente [ 48 ]. Portanto, é prudente acompanhar essas crianças com testes seriados para determinar se um distúrbio tireoidiano que requer tratamento se desenvolve ou se a função tireoidiana retorna ao normal. Em pacientes que tomam biotina , o TSH suprimido pode ser causado por um artefato laboratorial, conforme descrito imediatamente abaixo.

- **Resultados normais** - Resultados normais de testes de função tireoidiana essencialmente excluem tireotoxicose. Raramente, algumas crianças terão testes de função tireoidiana normais, apesar das características físicas típicas da doença de Graves, incluindo bócio e achados oculares de Graves e anticorpos positivos para

receptores de tireotropina (TSHR-Ab); essa apresentação é denominada "doença de Graves eutireoidiana". Esses pacientes geralmente são acompanhados sem tratamento, com monitoramento periódico de testes de função tireoidiana.

Esses testes também podem ajudar a identificar causas de tireotoxicose diferentes da doença de Graves. Como exemplo, a possibilidade de alguma forma de tireoidite destrutiva é sugerida pela presença de uma concentração de T4 que é proporcionalmente mais elevada e T3 menos elevada do que tipicamente vista na doença de Graves, com TSH suprimido [ 49 ]. Por outro lado, a elevação predominante de T3 sugere um nódulo com funcionamento autônomo [ 49 ] ou bócio multinodular tóxico.

De notar que doses farmacológicas de biotina (como as usadas para certas doenças metabólicas hereditárias) podem causar anormalidades artificiais em testes laboratoriais de TSH, T4 e TSHR-Ab. Estas variam com o ensaio usado, mas níveis séricos de TSH abaixo do normal foram relatados, imitando assim o hipertireoidismo [ 50,51 ].

- **Testes de anticorpos séricos da tireoide** - Após os testes de função da tireoide confirmarem que o paciente é hipertireoidiano, o próximo passo é determinar a causa do hipertireoidismo. As várias etiologias podem ser distinguidas pelo exame clínico, medição de anticorpos antitireoidianos séricos e captação de iodo radioativo (RAI).

Como a doença de Graves é de longe a causa mais comum de tireotoxicose, a avaliação normalmente começa pela medição do TSHR-Ab para confirmar esse diagnóstico. Recomendamos começar com uma medição da imunoglobulina estimulante da tireoide (TSI). O TSI é um ensaio funcional, que mede a produção de adenosina monofosfato cíclico (cAMP) em células foliculares da tireoide cultivadas, confirmando a presença de um anticorpo estimulante. Estudos relatam que o TSI é detectável em 60 a 94 por cento das crianças com hipertireoidismo de Graves clinicamente diagnosticado [ 52-54 ]. Um estudo, descrevendo uma nova técnica que emprega um novo bioensaio quimérico de TSHR e uma luciferase dependente do elemento de resposta do cAMP, relatou que um anticorpo estimulante de TSHR estava presente em 94 por cento das crianças com doença de Graves, incluindo 100 por cento das crianças não tratadas no diagnóstico [ 53 ].

Um teste alternativo de TSHR-Ab é a imunoglobulina inibitória de ligação à tireotropina (TBII). Este teste, empregando metodologia de ligação competitiva de proteínas, mostra que há um anticorpo que compete com a ligação do TSH ao seu receptor, mas o teste não fornece informações sobre se é um anticorpo estimulante ou bloqueador. Um estudo de 57 crianças com doença de Graves relatou que o TBII foi positivo em todos os pacientes medidos ( $n = 18$ ), enquanto o TSI foi positivo em apenas 57 por cento dos pacientes [ 54 ]. Assim, o TBII pode ser útil para estabelecer um diagnóstico de doença de Graves em pacientes com sintomas e sinais típicos, mas nos quais o TSI é negativo. Os imunoenaios TSHR-Ab de terceira geração mais recentes, também usando metodologia de ligação competitiva de proteínas, foram relatados como positivos em quase 97 por cento dos adultos com doença de Graves [ 55 ].

Outros anticorpos antitireoidianos, como anticorpos de peroxidase tireoidiana (TPO-Ab) e anticorpos de tireoglobulina (Tg-Ab) geralmente não são obtidos em testes laboratoriais iniciais. No entanto, em crianças com hipertireoidismo confirmado nas quais os testes de TSHR-Ab são negativos, a medição de TPO-Ab e Tg-Ab pode ajudar a avaliar uma possível fase tireotóxica de tireoidite autoimune ("Hashitoxicose"). TPO-Ab e Tg-Ab também estão presentes na doença de Graves, mas os níveis tendem a ser ainda mais elevados na tireoidite autoimune.

Se o nível de TSI não estiver elevado, o próximo passo é realizar a captação de RAI. O iodo-123 (I-123) é o radionuclídeo de escolha para captação e varreduras da tireoide porque tem uma meia-vida mais curta (13,2 horas) e fornece uma dose de radiação muito menor para a glândula tireoide em comparação com o I-131. A captação de RAI (normalmente avaliada em 6 e 24 horas após a administração do isótopo) é elevada na doença de Graves, e a varredura que a acompanha normalmente mostra captação difusa por toda a glândula, confirmando o diagnóstico de hipertireoidismo de Graves [ 56 ]. A captação e varredura de RAI também ajudam a delinear etiologias diferentes da doença de Graves. O tecnécio é ocasionalmente usado para esse propósito porque a dose de radiação é menor e a varredura pode ser realizada mais rapidamente. No entanto, nós e muitos outros preferimos o I-123 porque ele fornece uma medida quantificável de captação.

Aumento da captação de RAI no local de um nódulo palpável, com captação reduzida ou ausente no resto da glândula, é típico de um adenoma tóxico. Captação irregular em múltiplas áreas da glândula é típica de bócio multinodular tóxico. A captação de RAI será reduzida ou ausente nas várias formas de tireoidite destrutiva.

- **Ultrassonografia** - A ultrassonografia da tireoide não faz parte da avaliação diagnóstica de rotina em crianças com hipertireoidismo. Ela pode ser realizada em casos em que um único ou múltiplos nódulos são identificados no exame físico, de modo a fornecer características mais objetivas desses nódulos, ou quando um trauma significativo no pescoço precede a descoberta da tireotoxicose.

#### - **Diagnóstico da Doença de Graves**

A doença de Graves deve ser suspeitada em pacientes que apresentam sinais e sintomas de tireotoxicose (taquicardia, perda de peso ou ganho de peso insuficiente e atraso da pálpebra, geralmente com tremor e sintomas neuropsiquiátricos). A maioria dos pacientes tem bócio e oftalmopatia. Nem todos os achados oculares indicam doença de Graves; o olhar fixo e o atraso da pálpebra podem estar presentes com outras causas de hipertireoidismo, e os verdadeiros achados da doença ocular de Graves podem ser sutis e aparentes apenas quando examinados por um oftalmologista.

- **Tireotoxicose** – O diagnóstico de tireotoxicose é confirmado pelos achados de elevação de tiroxina livre (fT4) e triiodotironina (T3), com supressão de tirotropina (hormônio estimulante da tireoide [TSH]).

- **Doença de Graves** – O diagnóstico da doença de Graves como causa da tireotoxicose é confirmado pela presença de anticorpos do receptor de tireotropina (TSHR-Ab), que são detectáveis na maioria das crianças com doença de Graves. Uma imunoglobulina estimulante da tireoide (TSI) positiva confirma a presença de um anticorpo estimulante do TSHR. Se o TSI não estiver elevado, um teste alternativo de TSHR-Ab por metodologia competitiva de ligação de proteína, como um dos mais novos imunoenaios de terceira geração, pode confirmar o diagnóstico da doença de Graves [ 55 ]. Quando os anticorpos

não são detectados, o diagnóstico pode ser apoiado por uma captação de iodo radioativo (RAI) de 24 horas e varredura que mostra captação difusa aumentada.

Se este teste não confirmar o diagnóstico da doença de Graves, outras causas menos comuns de tireotoxicose devem ser consideradas.

- **Hipertireoidismo leve** - Algumas crianças com hipertireoidismo leve são detectadas quando testes de função tireoidiana são obtidos por outros motivos. Esses pacientes podem ter poucas manifestações clínicas para sugerir hipertireoidismo ou podem ser assintomáticos. Frequentemente, esses pacientes têm TSH suprimido com fT4 e T3 normais (hipertireoidismo subclínico) ou elevações leves de fT4 e/ou T3. A medição de TSHR-Ab (TSI ou imunoglobulina inibidora de ligação à tireotropina [TBII]) pode ser limítrofe ou normal.

Em tais pacientes, recomendamos observação sem tratamento, com monitoramento de testes de função da tireoide a cada seis semanas a três meses. Para crianças que têm sintomas leves que podem estar relacionados ao hipertireoidismo, como palpitações, tremores ou ansiedade, um teste de um betabloqueador é uma opção de tratamento enquanto monitora a função da tireoide. Pacientes com doença de Graves geralmente progridem para hipertireoidismo verdadeiro, enquanto pacientes com alguma forma de tireoidite destrutiva experimentarão um retorno gradual à função normal da tireoide. Altas doses de biotina podem causar anormalidades artificiais em testes de tireoide.

Em nossa prática, começamos com a medição da imunoglobulina estimulante da tireoide (TSI); o TSI será positivo em 60 a 94 por cento das crianças com doença de Graves. Se o TSI não estiver elevado, um teste de TSHR-Ab, ou imunoglobulina inibitória de ligação à tireotropina (TBII), pode confirmar o diagnóstico da doença de Graves. Se nenhum desses testes de anticorpos confirmar a doença de Graves, então uma captação de iodo radioativo (RAI) deve ser realizada; RAI elevado com um padrão difuso é típico da doença de Graves.

- **Diagnóstico diferencial** – Outras causas de hipertireoidismo em crianças incluem tireoidite autoimune com fase tireotóxica ("Hashitoxicose"), tireoidite subaguda ("doença de Quervain"), adenoma tóxico, bócio multinodular tóxico, adenoma





hipofisário secretor de TSH, resistência hipofisária ao hormônio tireoidiano, tireotoxicose fictícia e certos medicamentos.

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A doença de Graves é uma causa comum de hipertireoidismo em crianças e adolescentes, e as manifestações clínicas incluem: Bócio, Exoftalmia (protrusão ocular), Taquicardia, Fadiga, Insônia, Tremores, Aumento do apetite, Fraqueza muscular, Nervosismo, Sudorese.

A doença de Graves é um distúrbio autoimune que ocorre quando o sistema de defesa ataca a tireoide, resultando na produção excessiva de hormônios tireoidianos. O diagnóstico é feito através de exames de sangue, que medem os níveis de tiroxina (T4), tri-iodotironina (T3) e o hormônio tireoestimulante (TSH). Para confirmar a doença de Graves, pode-se utilizar imunoglobulinas estimulantes da tireoide (TSI).

A doença de Graves não é comum antes dos cinco anos de idade, mas a incidência aumenta durante a puberdade, atingindo seu pico entre 10 e 15 anos. Crianças com síndrome de Down correm um risco maior de desenvolver a doença.

O tratamento da doença de Graves pode ser feito com metimazol e, para os sintomas, um betabloqueador. Em alguns casos, pode ser necessário tratamento definitivo com iodo radioativo ou cirurgia.

## **REFERÊNCIAS**

1. Barnes HV, Blizzard RM. Terapia medicamentosa antitireoidiana para bócio difuso tóxico (doença de Graves): trinta anos de experiência em crianças e adolescentes. *J Pediatr* 1977; 91:313.

2. Williamson S, Greene SA. Incidência de tireotoxicose na infância: um estudo populacional nacional no Reino Unido e Irlanda. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010; 72:358.
3. Havgaard Kjær R, Smedegård Andersen M, Hansen D. Aumento da incidência de tireotoxicose juvenil na Dinamarca: um estudo nacional, 1998-2012. *Horm Res Paediatr* 2015; 84:102.
4. Lavard L, Ranløv I, Perrild H, et al. Incidência de tireotoxicose juvenil na Dinamarca, 1982-1988. Um estudo nacional. *Eur J Endocrinol* 1994; 130:565.
5. McLeod DS, Cooper DS, Ladenson PW, et al. Raça/Etnia e a prevalência de tireotoxicose em jovens americanos. *Tireoide* 2015; 25:621.
6. Brix TH, Kyvik KO, Christensen K, Hegedüs L. Evidências de um papel importante da hereditariedade na doença de Graves: um estudo populacional de duas coortes de gêmeos dinamarqueses. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:930.
7. Sinha A, Abinun M, Gennery AR, et al. Síndrome inflamatória de reconstituição imune de Graves na infância. *Tireoide* 2013; 23:1010.
8. Bahn RS, Heufelder AE. Patogênese da oftalmopatia de Graves. *N Engl J Med* 1993; 329:1468.
9. Acuna OM, Athannassaki I, Paysse EA. Associação entre níveis de imunoglobulina estimulante da tireoide e achados oculares em pacientes pediátricos com doença de Graves. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2007; 105:146.
10. Shulman DI, Muhar I, Jorgensen EV, et al. Hipertireoidismo autoimune em crianças e adolescentes pré-púberes: comparação de características clínicas e bioquímicas no diagnóstico e respostas à terapia médica. *Tireoide* 1997; 7:755.
11. Mankai A, Chadli-Chaieb M, Saad F, et al. Triagem para doença celíaca em pacientes tunisianos com doença de Graves usando anticorpos antiendomísio e antitransglutaminase tecidual. *Gastroenterol Clin Biol* 2006; 30:961.
12. Koves IH, Cameron FJ, Kornberg AJ. Miastenia gravis ocular e doença de Graves em uma criança de 10 anos. *J Child Neurol* 2009; 24:615.
13. Dost A, Rohrer TR, Fröhlich-Reiterer E, et al. Hipertireoidismo em 276 crianças e adolescentes com diabetes tipo 1 da Alemanha e Áustria. *Horm Res Paediatr* 2015; 84:190.



14. Panamonta O, Sumethkul V, Radinahmed P, et al. Anticorpos anticitoplasma de neutrófilos associados ao propiltiouracil (ANCA) em pacientes com doença de Graves de início na infância. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2008; 21:539.
15. Friedman JM, Fialkow PJ. A genética da doença de Graves. *Clin Endocrinol Metab* 1978; 7:47.
16. Goday-Arno A, Cerda-Esteva M, Flores-Le-Roux JA, et al. Hipertireoidismo em uma população com síndrome de Down (SD). *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009; 71:110.
17. De Luca F, Corrias A, Salerno M, et al. Peculiaridades da doença de Graves em crianças e adolescentes com síndrome de Down. *Eur J Endocrinol* 2010; 162:591.
18. Wasniewska M, Corrias A, Messina MF, et al. Prevalência da doença de Graves em uma população jovem com síndrome de Turner. *J Endocrinol Invest* 2010; 33:69.
19. Zimmerman D, Gan-Gaisano M. Hipertireoidismo em crianças e adolescentes. *Pediatr Clin North Am* 1990; 37:1273.
20. Klein I, Ojamaa K. Hormônio tireoidiano e o sistema cardiovascular: da teoria à prática. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78:1026.
21. Liu YP, Tsai WY, Wang JK, Wu MH. Prolapso reversível da válvula mitral e regurgitação mitral em crianças com doença de Graves. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004; 17:1211.
22. O'Brien T, Katz K, Hodge D, et al. O efeito do tratamento do hipotireoidismo e hipertireoidismo nos lipídios plasmáticos e apolipoproteínas AI, AII e E. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997; 46:17.
23. Crocker MK, Kaplowitz P. O tratamento do hipertireoidismo pediátrico, mas não do hipotireoidismo, tem um efeito significativo no peso. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010; 73:752.
24. van Veenendaal NR, Rivkees SA. O tratamento da doença de Graves pediátrica está associado ao ganho excessivo de peso. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:3257.
25. Berti I, Trevisiol C, Tommasini A, et al. Utilidade do programa de triagem para doença celíaca em tireoidite autoimune. *Dig Dis Sci* 2000; 45:403.
26. Shah SA, Peppercorn MA, Pallotta JA. Tireoidite autoimune (de Hashimoto) associada à doença de Crohn. *J Clin Gastroenterol* 1998; 26:117.

27. Bilezikian JP, Loeb JN. A influência do hipertireoidismo e hipotireoidismo nos sistemas de receptores alfa e beta-adrenérgicos e na responsividade adrenérgica. *Endocr Rev* 1983; 4:378.
28. Seeherunvong T, Diamantopoulos S, Berkovitz GD. Uma menina de nove anos com tireotoxicose, ataxia e coreia. *Brain Dev* 2007; 29:660.
29. Segni M, Leonardi E, Mazzoncini B, et al. Características especiais da doença de Graves na primeira infância. *Tireoide* 1999; 9:871.
30. Sohal AP, Dasarathi M, Lodh R, et al. Atraso de fala e linguagem em duas crianças: uma apresentação incomum de hipertireoidismo. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2013; 26:1171.
31. Zürcher RM, Horber FF, Grünig BE, Frey FJ. Efeito da disfunção tireoidiana na eficiência do músculo da coxa. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 69:1082.
32. Merkenschlager A, Ehrt O, Müller-Felber W, et al. Hipertensão intracraniana benigna reversível em criança com hipertireoidismo. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2008; 21:1099.
33. Sasaki T, Nogawa S, Amano T. Co-morbidade da doença de moyamoya com doença de Graves. relato de três casos e revisão da literatura. *Intern Med* 2006; 45:649.
34. Noh BH, Cho SW, Ahn SY. Ocorrência simultânea de cetoacidose diabética, tempestade tireoidiana e múltiplos infartos cerebrais devido à doença de Moyamoya. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2016; 29:221.
35. Loomba-Albrecht LA, Bremer AA, Styne DM, Glaser NS. Alta frequência de queixas cardíacas e comportamentais como sintomas de apresentação de hipertireoidismo em crianças. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2011; 24:209.
36. Hazen EP, Sherry NA, Parangi S, et al. Registros de casos do Hospital Geral de Massachusetts. Caso 10-2015. Uma menina de 15 anos com doença de Graves e sintomas psicóticos. *N Engl J Med* 2015; 372:1250.
37. Zader SJ, Williams E, Buryk MA. Condições de saúde mental e hipertireoidismo. *Pediatrics* 2019; 144.
38. Ross DS. Hipertireoidismo, terapia hormonal da tireoide e osso. *Tireoide* 1994; 4:319.

39. Heymann WR. Manifestações cutâneas de doenças da tireoide. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26:885.
40. Bossowski AT, Reddy V, Perry LA, et al. Características clínicas e endócrinas e resultado a longo prazo da doença de Graves na primeira infância. *J Endocrinol Invest* 2007; 30:388.
41. Cassio A, Corrias A, Gualandi S, et al. Influência do gênero e do estágio puberal no diagnóstico sobre o resultado do crescimento na tireotoxicose infantil: resultados de um estudo colaborativo. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 64:53.
42. Koutras DA. Distúrbios da menstruação em doenças da tireoide. *Ann NY Acad Sci* 1997; 816:280.
43. Chan W, Wong GW, Fan DS, et al. Oftalmopatia na doença de Graves na infância. *Br J Ophthalmol* 2002; 86:740.
44. Nordyke RA, Gilbert FI Jr, Harada AS. Doença de Graves. Influência da idade em achados clínicos. *Arch Intern Med* 1988; 148:626.
45. Goldstein SM, Katowitz WR, Moshang T, Katowitz JA. Orbitopatia pediátrica associada à tireoide: a experiência do Hospital Infantil da Filadélfia e revisão da literatura. *Tireoide* 2008; 18:997.
46. Holt H, Hunter DG, Smith J, Dagi LR. Oftalmopatia pediátrica de Graves: a experiência pré e pós-puberal. *J AAPOS* 2008; 12:357.
47. Bahn Chair RS, Burch HB, Cooper DS, et al. Hipertireoidismo e outras causas de tireotoxicose: diretrizes de tratamento da American Thyroid Association e da American Association of Clinical Endocrinologists. *Tireoide* 2011; 21:593.
48. Vaidyanathan P, Kaplowitz PB. Avaliação e acompanhamento de crianças clinicamente eutireoides com T4 livre normal e TSH suprimido. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2010; 23:993.
49. Osburne RC, Goren EN, Bybee DE, Johnsonbaugh RE. Nódulos tireoidianos autônomos em adolescentes: características clínicas e resultados de testes de TRH. *J Pediatr* 1982; 100:383.
50. Kummer S, Hermsen D, Distelmaier F. Tratamento com biotina imitando a doença de Graves. *N Engl J Med* 2016; 375:704.
51. Kwok JS, Chan IH, Chan MH. Interferência da biotina na medição do TSH e do hormônio tireoidiano livre. *Patologia* 2012; 44:278.



52. Botero D, Brown RS. Bioensaio de anticorpos do receptor de tirotropina com células de ovário de hamster chinês transfectadas com receptor de tirotropina humana recombinante: utilidade clínica em crianças e adolescentes com doença de Graves. *J Pediatr* 1998; 132:612.
53. Diana T, Brown RS, Bossowski A, et al. Relevância clínica de autoanticorpos estimulantes da tireoide na doença de Graves pediátrica - um estudo multicêntrico. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99:1648.
54. Rahhal SN, Eugster EA. Imunoglobulina estimulante da tireoide é frequentemente negativa em crianças com doença de Graves. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2008; 21:1085.
55. Tozzoli R, Bagnasco M, Giavarina D, Bizzaro N. Imunoensaio de autoanticorpos do receptor de TSH em pacientes com doença de Graves: melhora da precisão diagnóstica em diferentes gerações de métodos. Revisão sistemática e meta-análise. *Autoimmun Rev* 2012; 12:107.
56. Williams JL, Paul D, Bisset G 3rd. Doença da tireoide em crianças: parte 2: Imagem de última geração em hipertireoidismo pediátrico. *Pediatr Radiol* 2013; 43:1254.