

CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA – UNICEUB
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO – GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

**COMPREENDENDO A DOENÇA DE GRAVES: EXISTE ALGUMA ASSOCIAÇÃO COM
ARTRITE REUMATOIDE, DIABETES MELLITUS DO TIPO 1, LÚPUS ERITEMATOSO
SISTÊMICO E TIREOIDITE DE HASHIMOTO?**

Maria Luiza dos Santos Duarte¹
Danilo Avelar Sampaio Ferreira²

RESUMO

A doença de Graves (DG) é uma patologia autoimune caracterizada pela hiperfunção da tireoide, na qual há o aumento da produção de hormônios tireoidianos pelo mimetismo molecular de anticorpos que atuam como agonistas do TSH. Devido à hiperatividade tireoidiana e, conseqüentemente, ao metabolismo acelerado, sua sintomatologia principal envolve taquicardia, exoftalmia e bócio glandular, além de poder apresentar níveis elevados de T3 e T4 e baixo de TSH. Na etiologia da DG, consta que a participação do fator genético contribui para o seu desenvolvimento, no entanto, esse fator não é o único na sua suscetibilidade. Aspectos epigenéticos, como polimorfismos gênicos, são encontrados não somente na DG, como em outras doenças autoimunes, como artrite reumatoide, *diabetes mellitus* do tipo 1 e lúpus eritematoso sistêmico, por isso, o paralelismo da DG com outras condições autoimunes pode ser visto em alguns relatos de caso. Além disso, pode ser observada a transição de extremos em relação à atividade da tireoide, por exemplo, após tratamento da DG, é possível reverter esse quadro para tireoidite de Hashimoto. Por essa razão, esta revisão narrativa abordou possíveis associações entre a DG e outras doenças imunológicas que podem incidir concomitantemente ou alterar o quadro autoimune.

Palavras-chave: Doença de Graves, doenças autoimunes, artrite reumatoide, *diabetes mellitus* 1, lúpus, tireoidite de Hashimoto.

ABSTRACT

Graves' disease (GD) is an autoimmune disorder characterized by hyperthyroidism, where the production of thyroid hormones is increased due to molecular mimicry of antibodies acting as thyroid-stimulating hormone (TSH) agonists. The hyperactivity of the thyroid gland and subsequent accelerated metabolism lead to the main symptoms of the disease, which include tachycardia, exophthalmos, and thyroid gland swelling. These symptoms are often accompanied by elevated levels of T3 and T4 and low levels of TSH. In the etiology of GD, genetic factors contribute to its development, but this factor is not the only one contributing to its susceptibility. Epigenetic aspects, such as

¹ Graduanda do Curso de Biomedicina do Centro Universitário de Brasília – CEUB.

² Professor Titular do Centro Universitário de Brasília – CEUB.

genetic polymorphisms, are found not only in GD but also in other autoimmune diseases, such as rheumatoid arthritis, type 1 diabetes mellitus, and systemic lupus erythematosus. Therefore, parallels between GD and other autoimmune conditions can be seen in some case reports. Additionally, it is observed that there can be a transition between extremes in thyroid activity, for example, after treatment of GD, it is possible to reverse this condition to Hashimoto's thyroiditis. For this reason, this narrative review addressed possible associations between GD and other immunological diseases that may occur concurrently or alter the autoimmune profile.

Keywords: Graves' disease, autoimmune, diseases, rheumatoid arthritis, type 1 diabetes mellitus, lupus, Hashimoto's thyroiditis.

1 INTRODUÇÃO

Localizada inferior à laringe e anterior à traqueia, a tireoide é a maior glândula do sistema endócrino, apresentando dois lobos, direito e esquerdo, interligados por uma estrutura intermediária, denominada istmo. Tratando-se de metabolismo energético, a tireoide é a principal estrutura anatômica/orgânica responsável, no que se diz respeito à sua regulação, sendo a taxa metabólica basal do corpo humano direcionada pela quantidade de hormônios triiodotironina e tiroxina, respectivamente, T3 e T4, de que a glândula dispõe, e que, por sua vez, são liberadas de acordo com a disponibilidade de TSH (hormônio estimulante de tireotrofina) (HALL; HALL, 2021).

Nesse sentido, a associação entre a regulação metabólica e a tireoide dispõe de um recurso de retroalimentação negativa entre os hormônios tireoidianos e o TSH. Ou seja, à medida que o nível sérico de T3 e T4 aumenta, o metabolismo é conduzido na mesma proporção e a produção do hormônio tireoestimulante diminui, minimizando a atividade da glândula gradativamente (MOURA; MOURA, 2004).

A desregulação tireoidiana, isto é, o desajuste fisiológico da sua função endócrina, pode ser ocasionada por diversos fatores, dentre eles tabagismo, estresse, infecções bacterianas ou virais e desbalanceamento imunitário. Diante disso, doenças relacionadas à glândula são caracterizadas pela sua hiperatividade ou hipofunção e subclassificadas de acordo com exames clínico-laboratoriais (UCHÔA *et al.*, 2022).

O hipertireoidismo é definido pela anormalidade da função da tireoide, condição que é representada pelo aumento do metabolismo em consequência do excesso de hormônios tireoidianos (HT). Essa síndrome pode levar o indivíduo a um estado de tireotoxicose, motivada, em sua maior parte, pela patologia de caráter autoimune denominada doença de Graves (DG) (SOARES, 2014).

A DG é um distúrbio marcado pela intolerância imunológica de antígenos autólogos, sendo ele órgão-específico e de etiologia desconhecida, no entanto, a combinação de fatores genéticos, epigenéticos e ambientais determina suscetibilidade de desenvolver tal patologia. A população feminina é quatro vezes mais suscetível, em relação ao masculino, em se tratando da DG, sendo relativamente raro em crianças e com incidência aumentada a partir dos 13 anos de idade (HOLLENBERG; WIERSINGA, 2015).

O hipertireoidismo de Graves apresenta fenômenos clínicos característicos devido a produção incessante de HT, como o bócio, a exoftalmia e a taquicardia. Apesar disso, outros sintomas podem estar associados à síndrome justificados pelo

metabolismo acelerado e a possível tireotoxicose. Os sistemas cardiovascular, digestório e nervoso são os mais afetados em decorrência do distúrbio e, a princípio, podem corroborar à sintomatologia do paciente (NIEDZIELA, 2021).

Sugere-se, de acordo com a literatura, que a DG pode estar associada ao desenvolvimento de outras doenças autoimunes (DAI), assim como a DG pode ser secundária a outras DAI, evento explicado pela disfunção do sistema imune em relação à sua susceptibilidade genética. A hiperatividade da tireoide, por exemplo, possibilita o surgimento do *diabetes mellitus* do tipo I. Outra circunstância, que também merece destaque, é que a tireoidite de Hashimoto pode desenvolver-se para doença de Graves. Por fim, indivíduos com predisposição genética para autoimunidade, isto é, mutações em genes que dizem respeito à regulação do sistema imune, apresentam o maior risco de desenvolver artrite reumatoide e lúpus eritematoso sistêmico (ABBAS; LITCHMAN; PILLAS, 2023; WANG, 2024).

Esta pesquisa foi motivada a partir da observação da lacuna na investigação científica sobre a correlação entre a doença de Graves e mais de uma doença autoimune em um mesmo artigo, ocasionando o paralelismo na DG e em apenas uma DAI, justificando esse trabalho. Destarte, esta revisão bibliográfica teve como objetivo reunir informações que dissessem respeito ao hipertireoidismo de Graves, desde aspectos fisiológicos da tireoide, até etiologias, imunopatogênese, diagnósticos e tratamentos relacionados. Além disso, este presente trabalho integrou também a associação da doença de Graves com outras doenças autoimunes, sendo elas de caráter endócrino ou não, com destaque na desregulação imunológica.

2 MÉTODO

Este trabalho foi elaborado por meio de uma revisão bibliográfica da literatura sobre desenvolvimento de doenças autoimunes a partir da doença de Graves, em particular, artrite reumatoide, *diabetes mellitus* do tipo 1, lúpus eritematoso sistêmico e tireoidite de Hashimoto. Foram selecionados artigos publicados, preferencialmente, no período de 2019 a 2024, que abordassem sobre doença de Graves, tireotoxicose, doenças autoimunes associadas e seu diagnóstico clínico-laboratorial. Artigos anteriores ao período selecionado também foram utilizados para a elaboração do trabalho, por trazerem informações bastante relevantes sobre a temática e que não foram levantadas, quantitativamente e satisfatoriamente em muitas publicações das mais recentes.

Para o levantamento bibliográfico, foram aplicadas as seguintes palavras-chaves em línguas portuguesa e inglesa: doença de Graves (*Graves disease*), doenças autoimunes (*autoimmune diseases*), imunologia (*immunology*) e hipertireoidismo (*hyperthyroidism*). A pesquisa foi executada nas bases de dados *National Library of Medicine* (PubMed – NIH), *Scientific Eletronic Library* (SciELO) e Google Acadêmico.

Para melhor organização e melhor integração/cruzamento das informações encontradas, a Discussão deste trabalho foi dividida nos seguintes tópicos: Fisiologia da tireoide; Aspectos epidemiológicos; Fisiopatologia; Diagnóstico; Estratégias terapêuticas; e Correlação entre a doença de Graves e outras doenças autoimunes.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Fisiologia da tireoide

A hipófise, ou glândula pituitária, está localizada no cérebro e sua parte anterior, a adenohipófise, é a responsável pela liberação e pela produção de TSH na corrente sanguínea. Embora seja a tireotrofina que controla a ação dos hormônios tireoidianos, a sua atividade depende do hormônio liberador de tireotrofina, o TRH, que é sintetizado pelo hipotálamo. O TRH atua por meio da ligação com receptores específicos de membrana das células da adenohipófise e estimula a produção e a secreção do TSH. O hormônio estimulador de tireotrofina é influenciado pela disponibilidade sérica diminuída de hormônios tireoidianos e pela percepção do frio, captado pelas terminações nervosas (LECHAN, 2015).

Após a liberação de TSH na corrente sanguínea, esse hormônio se liga a seus receptores específicos nas células foliculares da tireoide, logo, a produção e a liberação dos hormônios tireoidianos (T3 e T4) são estimuladas. Para a formação de T3 e T4, são necessários dois compostos, sendo eles o iodeto, mineral essencial, e a tirosina, aminoácido não essencial (SILVERTHORN, 2017).

O iodeto é obtido por meio da suplementação de sal iodado na alimentação. Em seguida, é absorvido no intestino delgado e transportado pela corrente sanguínea, conjugado com o sódio. Esse mineral passa por um transporte ativo secundário e entra contra o gradiente de concentração das células foliculares da tireoide. Posteriormente, o iodeto se difunde de forma passiva por uma proteína de membrana dessa célula para o coloide do folículo tireoidiano (SILVERTHORN, 2017).

Tratando-se da tirosina, esse aminoácido é encontrado de forma abundante na composição da tiroglobulina (TG), que, por sua vez, se apresenta na substância coloide. Essa proteína é sintetizada no retículo endoplasmático rugoso das células foliculares e transportada, por meio de vesículas, em direção ao lúmen dos folículos tireoidianos (HOLLENBERG; WIERSINGA, 2015).

Encontradas essas duas substâncias no coloide dos folículos, a enzima tireoperoxidase (TPO), disponibilizada pelas membranas voltadas para o coloide das células foliculares, realiza a oxidação do iodeto, transformando-o em iodo. Essa enzima executa também a adição desse mineral nas tirosinas, resultando na monoiodotirosina (MIT), um iodo na composição, ou na diiodotirosina (DIT), quando adicionados dois iodetos no aminoácido (HOLLENBERG; WIERSINGA, 2015).

A fim de formar a tiroxina, ou T4, duas diiodotirosinas são acopladas na tiroglobulina e catalisadas pela TPO. Na geração de T3, há a junção de uma monoiodotirosina e uma DIT, que, em seguida, são catalisadas também pela mesma enzima. As substâncias MIT, DIT, T3 e T4 permanecem na estrutura da tiroglobulina, armazenada no coloide, até a tireotrofina ligar-se a seu receptor específico nas células foliculares e sinalizar a produção e secreção dos HT (SILVERTHORN, 2017).

Os hormônios T3 e T4 são liberados na corrente sanguínea a partir da sinalização do TSH, no entanto, por serem lipossolúveis, sua circulação sistêmica depende da proteína TBG, globulina de ligação à tiroxina. Conjugados à TBG, a tiroxina e a triiodotironina permanecem livres no sangue até encontrar seus receptores das células alvo desses hormônios, sendo, na prática, quase todos os tecidos do corpo humano (SILVERTHORN, 2017).

Por mais que a disponibilidade sérica de T4 seja representada em 93% e a triiodotironina em 7%, a tiroxina sofre a perda de um iodo ao passar pela membrana da

célula alvo. Esse acontecimento é explicado pela maior afinidade dos receptores intracelulares com a triiodotironina, e, conseqüentemente, 90% dos hormônios tireoidianos que se liga aos receptores é o T3 (HOLLENBERG; WIERSINGA, 2015).

É de responsabilidade fundamental dos HT promover a síntese proteica de alguns genes. Posto isso, o T3 se liga ao receptor de hormônio tireoidiano (TR) no núcleo das células alvo, que se encontra próximo à sequência desses nucleotídeos, responsáveis pela transcrição dessas proteínas, ou no gene específico. Inúmeros tipos de RNA mensageiros são produzidos a partir desse agrupamento e momentos depois são concebidas, pelos ribossomos, as proteínas (SILVERTHORN, 2017)

Embora esse processo leve minutos ou até algumas horas para ser realizado, os hormônios tireoidianos possuem efeitos celulares não ligados à síntese de novas proteínas e que agem de maneira rápida, por exemplo, a regulação de canais iônicos e a fosforilação oxidativa, de acordo com a literatura, estão envolvidas na ativação intracelular de mensageiros secundários, como adenosina monofosfato cíclica (AMPc) ou cascata de sinalização da proteína quinase (PK). Esses sítios de ligação podem ser encontrados na membrana plasmática, no citoplasma e em algumas organelas, como a mitocôndria, dentro dos tecidos cardíacos, glândulas pituitárias e adipócitos (SILVERTHORN, 2017)

Os hormônios tireoidianos desempenham vários papéis que dizem respeito ao metabolismo do corpo humano. Dentre eles, podem-se citar a estimulação do uso de glicose e lipídeos para a sua manutenção e o aumento da taxa metabólica basal. Ademais dessa função imprescindível para a homeostase, a triiodotironina e a tiroxina fazem parte da diminuição de colesterol, em específico, a lipoproteína de baixa densidade (LDL), e triglicerídeos no plasma, atuando no fígado. Ainda, podem gerar hipertensão e aumento do débito cardíaco e da respiração, elevar o consumo de oxigênio, aumentar a motilidade gastrointestinal, causar efeito excitatório no sistema nervoso central, afetar a funcionalidade muscular e outras glândulas endócrinas (HOLLENBERG; WIERSINGA, 2015)

3.2 Aspectos epidemiológicos

Ao referir-se a doenças tireoidianas, as patologias relacionadas ao hipertireoidismo correspondem a 21% desse total, no qual a doença de Graves faz parte de 60 a 80% dos diagnósticos da hiperatividade da glândula. Sua prevalência na população da América do Norte é de 1,2%, com incidência de 40 casos para cada 100.000 habitantes por ano (UCHÔA *et al.*, 2022).

Embora a DG possa afetar qualquer pessoa, o acometimento é mais recorrente no público feminino, em especial entre o 30 e 60 anos de idade. A maior incidência em mulheres, em relação aos homens, não é muito bem compreendida pela ciência, mas, dentre o grupo de etiologias, a suscetibilidade genética, em específico, o microquimerismo fetal e a inativação do cromossomo X, é a teoria melhor aceita nos estudos relacionados. Mulheres grávidas possuem uma taxa de início da doença de 7,2% após o parto (DONG; FU, 2014; EFFRAIMIDIS; WIERSINGA, 2014).

No público infanto-juvenil, a doença é muito mais rara e com maior gravidade em relação aos adultos, com crianças respondendo por 1 a 5% dos casos diagnosticados em todas as faixas etárias, no entanto, possui um pico de prevalência na adolescência. Assim como em adultos, existe maior probabilidade de o hipertireoidismo desenvolvido

ser a doença de Graves (LÉGER *et al.*, 2018).

3.3 Fisiopatologia

Na doença de Graves, ambos os lobos tireoidianos são uniformemente afetados e aumentados, por este motivo, é referenciado como bócio tóxico. A vascularidade expandida nesse hipertireoidismo autoimune é explicada pela hiperplasia do epitélio das células tireoidianas, diante disso, a infiltração do tecido por linfócitos e plasmócitos é facilitada. A população linfocitária consiste em, além de células B, linfócitos Th1 e Th2, e, em menores quantidades, também se encontram Th17 e Treg. Em regiões variadas do tecido tireoidiano, nos portadores da DG, podem ser encontradas células que expressam o antígeno leucocitário humano (HLA) classe II, possivelmente pelos anticorpos anti-receptores de TSH (TSHRab), um fenômeno que normalmente não é encontrado em pacientes eutiroidianos (HOLLENBERG; WIERSINGA, 2015).

3.3.1 Etiologia

A suscetibilidade de desenvolver o hipertireoidismo de Graves está totalmente ligada à complexidade da interação entre fatores, dentre eles, podem-se citar as condições existentes, genética e aspectos ambientais (EFFRAIMIDIS; WIERSINGA, 2014).

Primeiro, observa-se que os fatores existentes, como ser do sexo feminino e gestações, devem receber maior atenção clínica, tratando-se de doenças tireoidianas. A gravidez é uma condição contribuinte para o desenvolvimento da DG, explicado pelo microquimerismo fetal, situação na qual as células do feto podem persistir nos tecidos materno, que, por sua vez, podem desencadear a autoimunidade da mãe pela resposta imune ao reconhecer antígenos fetais, pois a produção de imunoglobulinas pode ser desregulada nesse processo. No entanto, a possibilidade de desenvolver o hipertireoidismo autoimune dessa maneira é de 0,0004 (LEE *et al.*, 2015).

O fato de pacientes com doenças da tireoide serem em sua maioria mulheres, pode estar atrelado, principalmente, pela inativação do cromossomo X. Esse fenômeno epigenético, em que nas células de mulheres, durante a vida embrionária, inativam um dos dois cromossomos X, explica não somente o desenvolvimento da DG, como também de outras autoimunidades, pois o mosaico criado a partir da inativação de um dos cromossomos, pode impedir que a expressão de alguns antígenos autólogos seja insuficiente para induzir a tolerância. O gene FOXP3, localizado no cromossomo X, é o responsável pela produção de linfócitos T reguladores e polimorfismos envolvendo esse gene podem estar associados na doença de Graves (EFFRAIMIDIS; WIERSINGA, 2014).

Em segundo lugar, a genética é o fator com maior incidência dos casos da DG, podendo atribuir a etiologia que acomete 79% dos pacientes diagnosticados. O polimorfismo dos genes específicos da tireoide, por exemplo, a proteína codificada para o TSHR, e dos genes responsáveis pela regulação do sistema imunológico, como HLA, CD25, CD40, CTLA4 e PTPN22, são os principais associados ao mecanismo etiológico do hipertireoidismo de Graves (BRAND *et al.*, 2009).

No que se diz respeito aos genes codificadores de proteínas específicas da tireoide, o polimorfismo de nucleotídeo único do gene do TSHR é fortemente relacionado à DG, pois podem originar variantes ao realizar o *splicing* do RNA mensageiro, por conseguinte, aumentando a possibilidade de gerar subunidades de

antígenos de TSHR, ou reduzir a tolerância central do timo, devido às suas variações. Já o polimorfismo dos genes reguladores, pode impedir que a tolerância central e periférica seja bem desenvolvida, alterando a interação entre células T e células apresentadoras de antígenos (APCs) (EFFRAIMIDIS; WIERSINGA, 2014).

Em último lugar, existem os aspectos exógenos que aumentam a suscetibilidade de desenvolver a DG, como o tabagismo, estresse, infecções e uso de drogas (lícitas e ilícitas). As infecções podem induzir o hipertireoidismo de Graves por meio do mimetismo molecular do reconhecimento pelos anticorpos, por exemplo, a *Yersinia enterocolitica* é capaz de induzir o sistema imune a produzir uma IgG que reconhece um epítipo do receptor de TSH. Logo, a produção de HT se torna elevada (HARGREAVES *et al.*, 2013; EFFRAIMIDIS; WIERSINGA, 2014).

A doença de Graves estimulada pelo uso de drogas é explicada pela imunossupressão causada pela terapia medicamentosa de outras patologias, condição na qual esses medicamentos podem causar a linfopenia no sangue periférico e a regulação de novos linfócitos, após conclusão do tratamento com esses remédios, pode ser prejudicada. O estresse e o tabagismo possuem efeitos que levam à hiperatividade do sistema imune, como a produção de citocinas pró-inflamatórias, todavia não existem evidências científicas que comprovem a promoção efetiva da DG por meio desses fatores ambientais, apenas podem influenciar na desregulação imunológica (HOLM *et al.*, 2005 e WILLEMS *et al.*, 2023).

3.3.2 Imunopatogênese e fatores genéticos

A autoimunidade é um evento que pode ser explicado pelo desajuste na tolerância periférica ou central do timo de antígenos autólogos. Durante o desenvolvimento de células T imaturas, ocorre uma seleção negativa desses linfócitos no processo de reconhecimento peptídeos próprios do corpo expressos na medula do epitélio do timo, sofrendo apoptose, aquelas células que os identificaram com alta afinidade, e saindo do órgão já maduras aquelas que possuem afinidade moderada (LEE *et al.*, 2015).

Em portadores da DG, ao apresentar o antígeno do receptor do TSH (TSHR) às células T em desenvolvimento, os linfócitos reconhecem esse peptídeo com alta afinidade. Sugere-se que esse evento ocorre por meio do polimorfismo de nucleotídeo único no gene que expressa o TSHR, em específico, no íntron 1 do RNAm. Essa circunstância diz respeito à falha na tolerância central do timo, o que facilita a saída de linfócitos T autorreativos para o receptor do TSH na tireoide, uma vez que esse órgão pode não ser capaz de eliminar todas as células com afinidade elevada (HOLLENBERG; WIERSINGA, 2015).

Já no controle periférico do timo, existem mecanismos secundários que impedem a autoimunidade por meio de células T reguladoras (Treg) ou CTLA4, que reconhecem linfócitos T autorreativos e realizam a supressão deles. As células Treg são caracterizadas pela expressão do CD4, do CD25 e do gene FOXP3, que agem sobre as células TCD4+ efetoras e TCD8+, inibindo suas proliferação e expansão por meio da liberação de IL-10, interleucina anti-inflamatória, e TGFβ. Já o CTLA4, faz parte da família de receptores CD28, e se liga aos receptores das células apresentadoras de antígenos (APC). Essa ligação inibe a ativação e a progressão do ciclo celular dos linfócitos T e diminui a produção de IL-2, conduzindo a um estado de anergia das células que

passaram pela seleção negativa com alta afinidade. Polimorfismos envolvendo o gene do CTLA4 e das células Treg predisõem a autoimunidade por meio da diminuição tanto no mecanismo de supressão dos linfócitos autorreativos, como na sua proliferação (HOLLENBERG; WIERSINGA, 2015).

A apresentação de antígenos está associada também ao antígeno leucocitário humano de classe II (HLA II). É possível encontrar, em pacientes que apresentam autoimunidade para tireoide (AIT), uma alteração na estrutura do HLA-DR β 1 de glutamina para arginina na posição 74. A troca desse aminoácido pode conferir uma AIT, uma vez que a glutamina, nesse local, pode atribuir um papel de proteção contra as doenças autoimunes que dizem respeito a tireoide e a arginina confere uma ação específica na apresentação de antígenos autólogos pelo HLA-DR aos linfócitos T (LEE *et al.*, 2015 e BAN *et al.*, 2004).

Por fim, após saírem do timo, os linfócitos autorreativos para o TSHR reconhecem essa proteína nas células da tireoide, causando uma infiltração linfocitária de células T, B e plasmócitos, sendo este último responsável pela produção de anticorpos (Ac). Pelo fato de organismo não reconhecer o receptor como antígeno próprio, é sinalizado para os plasmócitos, pelas células B, que existe a necessidade de induzir a imunidade humoral e, conseqüentemente, a produção de Ac. Quando os anticorpos reconhecem o receptor do hormônio (TSHAb), realizam um mimetismo molecular e atuam como agonistas do TSH, sinalizando para células foliculares a produção e a liberação de HT, justificando assim a elevação de T3 e T4 séricos e a diminuição do hormônio estimulante de tireotrofina (LEE *et al.*, 2015).

3.4 Diagnóstico

O diagnóstico da doença de Graves é realizado por meio de sinais clínicos apresentados pelo paciente e pelos achados laboratoriais. Para determinar o estágio da doença e decidir o manejo terapêutico, são realizados alguns exames (UCHÔA *et al.*, 2022).

3.4.1 Clínico

Portadores da doença de Graves podem apresentar sintomas variados em relação ao estágio clínico-laboratorial. Entende-se que à níveis elevados de T3 e T4 livres e diminuição sérica de TSH, o paciente pode apresentar um estado de tireotoxicose, na qual a sintomatologia discorre das conseqüências do metabolismo super acelerado. Dentre os sinais clínicos, podem-se citar aumento da frequência cardíaca, catabolismo de proteínas, insônia, tremor, fadiga, nervosismo, fraqueza, aumento da temperatura corporal, oftalmopatia, sudorese excessiva, dermatopatia, dispneia, aumento do apetite, perda de peso ponderal e diarreia (REICHE *et al.*, 2004).

Em geral, pacientes mais novos conseguem um diagnóstico rapidamente, diferente de pacientes idosos, que podem apresentar um quadro de tireotoxicose marcado pela insuficiência cardíaca, com arritmia. O diagnóstico clínico pode ser feito a partir da apresentação da tríade característica da DG, sendo eles o bócio, oftalmopatia e taquicardia, no entanto, faz-se necessária a investigação laboratorial em que corrobore aos sinais clínicos (UCHÔA *et al.* 2022).

3.4.2 Laboratorial, por imagem e diferencial

É imprescindível, no diagnóstico do hipertireoidismo de Graves, a realização de exames laboratoriais, pois são por meio deles que se confirma a suspeita clínica. É correto afirmar que existe diminuição sérica do valor de TSH nos pacientes da DG, explicado pelo *feedback* negativo dos hormônios tireoidianos, uma vez que o aumento do hormônio estimulante de tireotrofina é estimulado por meio da diminuição dos HT séricos, resultando em um valor mínimo ou indetectável do TSH, estabelecendo assim uma triagem inicial da doença de Graves (GELLER, 2015).

Em caso de a doença ser diagnosticada precocemente, é possível encontrar o aumento apenas da triiodotironina e, posteriormente, a elevação também de T4 livre, em virtude da fisiologia da ação do T3 no organismo ser predominante à tiroxina (GILBERT, 2017).

Além da dosagem de HT e TSH, é importante também que o médico peça a identificação da presença de TRAb (TSHAb) no sangue do paciente, posto que a existência desse anticorpo confirma a hipótese diagnóstica da doença autoimune, sendo importante também para suspeitos da DG que não podem realizar investigação por meio de técnicas de imagem que envolvem a radiação, como nos casos de gestantes ou lactantes (UCHÔA *et al.*, 2022).

Exames, como a ultrassonografia (USG) e a cintilografia, também são utilizados para a confirmar a DG e verificar o prognóstico da doença. Na USG do paciente eutireoidiano, é possível evidenciar o bócio da glândula e comprovar o aumento de sua vascularização, gerando uma hipocogenicidade na passagem das ondas. Já na cintilografia, é esperado que o portador da patologia apresente um padrão de captação alto e uma imagem de distribuição difusa do órgão (GILBERT, 2017).

A DG pode apresentar sintomatologia semelhante à outras doenças que não dizem respeito a autoimunidade, mas, ainda assim, afetam fisiologicamente a tireoide e, em consequência, causam sinais e sintomas parecidos. Para realizar um diagnóstico diferencial, é necessário que investiguem sobre doença de Plummer, nódulos tireoidianos, síndrome de McCune-Albright, mutação do receptor de TSH, adenoma hipofisário, síndrome de resistência aos hormônios tireoidianos, overdose de levotiroxina ou hipertireoidismo induzido por amiodarona. Por mais que a doença de Graves seja a patologia mais comum em se tratando de hipertireoidismo, faz-se necessária a investigação, para que a estratégia terapêutica seja condizente à doença motivadora do quadro clínico (NIEDZIELA, 2021).

3.5 Estratégias terapêuticas

O tratamento para o hipertireoidismo de Graves conta, no presente momento, com três opções disponíveis, as quais não coincidem com a remissão da patogênese da doença. A preferência por uma estratégia em particular expressa uma dependência de alguns critérios médicos, como a indicação, risco de reincidência, resposta clínica e as possíveis contraindicações. Os métodos terapêuticos, no cenário atual, são as drogas antireoidianas, radioiodoterapia e a cirurgia (SUBEKTI *et al.*, 2018).

Medicamentos antireoidianos são, normalmente, a primeira opção para o tratamento da DG e contam com algumas vantagens para ser a escolha terapêutica, como evitar riscos relacionados à radioiodoterapia e à tireoidectomia, risco minimizado

de hipotireoidismo permanente e dispensa a necessidade de estar hospitalizado durante o tratamento. As principais drogas utilizadas nessa estratégia são o propiltiouracil e o metimazol, que possuem a ação de bloquear o metabolismo do iodo e, consequentemente, inibir a síntese de hormônios tireoidianos. Os fármacos dessa classe são utilizados em um período de 12 a 18 meses ou quando há a normalização dos níveis séricos de TSH, T4 livre e anti-TRAb. No entanto, esse método pode apresentar reincidência, efeitos colaterais frequentes, leves ou severos, como agranulocitose, hepatotoxicidade e vasculites, apesar de serem raros (CORVILAIN *et al.*, 2018; SUBEKTI, 2018).

A terapia com iodo radioativo é um tratamento definitivo do hipertireoidismo, pois leva à involução do tecido tireoidiano, causando a destruição direta da glândula. Esse método evita riscos relacionados à anestesia da tireoidectomia e da própria cirurgia, porém, conta com a possibilidade do agravamento da oftalmopatia. É menos eficaz em pacientes com o bócio grande, é contraindicada para pacientes gestantes e lactantes e pode cursar com hipotireoidismo após o tratamento, expressando uma necessidade de reposição hormonal com levotiroxina (CORVILAIN *et al.*, 2018; UCHÔA *et al.*, 2022).

Por fim, a tireoidectomia deve ser a última opção a ser considerada, a depender da gravidade da tireotoxicose induzida pela doença de Graves, justificada pelo alto custo da cirurgia, risco relacionado à anestesia e ao procedimento em si, como infecções e hemorragia, pela possibilidade de desenvolver um hipoparatiroidismo secundário e pelo hipotireoidismo definitivo. Apesar disso, esse método se mostra mais efetivo contra a DG do que os anteriores, e a tireoide, na tireoidectomia subtotal, recupera seu volume normal em um prazo de um ano. Esse método é indicado em casos de bócios grandes que corroborem à sintomatologia grave do paciente, oftalmopatia grave e hipertireoidismo persistente após terapia medicamentosa (CORVILAIN *et al.*, 2018; UCHÔA *et al.*, 2022).

3.6 Correlação entre a doença de Graves e outras doenças autoimunes

Por tratar-se de uma patologia autoimune, a doença de Graves conta com uma desregulação imunológica desencadeada por fatores endógenos e exógenos. O desbalanceamento do sistema imune pode estar relacionado com polimorfismos em genes de células ou receptores que são responsáveis por regular a tolerância central e periférica do timo, como a Treg, CTLA4 e HLA, ou estar associado ao polimorfismo do receptor do TSH. A apresentação de antígenos próprios é um processo fundamental para a tolerância imunológica no corpo humano e formas diferentes de um mesmo antígeno pode induzir uma resposta do sistema imune, levando a autoimunidade, ou conduzir uma tolerância das células (HOLLENBERG; WIERSINGA, 2015).

3.6.1 Tireoidite de Hashimoto

A tireoidite de Hashimoto (TH) é uma doença de caráter autoimune, órgão-específica e descrita pela hipofunção da tireoide a partir de inflamação, necrose e apoptose do tecido tireoidiano, mediada por uma resposta imune com a produção de anticorpos autólogos. Essa patologia é a mais comum dentre os casos de hipotireoidismo confirmados e, assim como na DG, acomete mais mulheres do que

homens, cerca de 15 a 20 vezes a mais, afetando em torno da faixa etária de 30 a 50 anos. Apesar disso, pode ser observada em qualquer idade e sexo (AKAMIZU, 2017).

É possível notar que, na etiologia da TH, existem fatores que facilitam o desenvolvimento dessa patologia, como a suscetibilidade genética, em específico o polimorfismo dos genes do HLA-DR, CTLA4, tiroglobulina e PTPN22. Além disso, fatores ambientais, condições pré-existentes e aspectos dietéticos participam do processo etiológico da doença (AKAMIZU, 2017).

Tratando-se de fatores ambientais, pode-se afirmar que a utilização de fármacos, como ipilimumabe, sunitinibe e pembrolizumabe, são capazes de induzir a tireoidite autoimune em pacientes que fazem o uso destes para o tratamento de neoplasias, assim como também é observada uma prevalência elevada de desenvolver TH em pessoas que fazem terapia medicamentosa com lítio. Além do uso de drogas, sugere-se que o tabagismo também pode favorecer o surgimento desta patologia, por meio da indução de citocinas inflamatórias (HOLLENBERG; WIERSINGA, 2015).

Os fatores pré-existentes, como ser do sexo feminino, explicam o porquê de a TH ser uma patologia que acomete mais mulheres em relação ao público masculino. Propõe-se que a oscilação dos hormônios sexuais das mulheres, sobretudo estrógeno e progesterona, durante o ciclo menstrual e a inativação no cromossomo X também fazem parte da etiologia da tireoidite autoimune (HOLLENBERG; WIERSINGA, 2015).

Nota-se também que a baixa ou a elevada ingestão de iodo, a deficiência de vitamina D e selênio favorecem o surgimento da tireoidite de Hashimoto em conjunto com outras suscetibilidades, como o fator genético. O aumento da suplementação de iodeto pode levar à ionização da tiroglobulina, que eleva à antigenicidade e inicia um processo autoimune em pacientes com predisposição genética. A deficiência de selênio pode levar ao aumento de peróxido de hidrogênio, que promove a inflamação e o próprio desenvolvimento dessa patologia (HOLLENBERG; WIERSINGA, 2015).

Em relação à suscetibilidade genética da TH, compreende-se que apenas os peptídeos da tiroglobulina (TG) são capazes de se ligar com o HLA-DR, sugerindo que o gatilho inicial da TH seja a apresentação de peptídeos da TG pelo HLA-DR para as células T. Sequenciando TG e o HLA-DR, é possível observar polimorfismos nas duas proteínas, na qual as suas variações interagem entre si. Doenças autoimunes da tireoide (DAIT), isto é, DG e tireoidite de hashimoto, apresentam também polimorfismos no CTLA4, na qual o mecanismo de expressão ou atividade desse receptor são reduzidos, portanto, a supressão de células T diminuída resultaria na pré-disposição genética para as DAIT. Polimorfismos foram observados também no gene da PTPN22, proteína responsável pela codificação de uma tirosino-fosfatase específica de linfócitos, envolvida com a inibição de respostas imunes, por esse motivo, a troca de bases nitrogenadas neste gene contribui para a disfunção imunológica dos pacientes com HT (AKAMIZU, 2017).

A fisiopatologia da tireoidite de Hashimoto é mediada por linfócito TCD8+ e por células B, que, por sua vez, reconhecem a tiroglobulina e a tireoperoxidase. A destruição glandular, nessa condição clínica, ocorre por meio de apoptose e da necrose. Os linfócitos T citotóxicos liberam perforinas nas células foliculares da tireoide, causando assim a inflamação do tecido e apoptose dos tireócitos. Já os linfócitos B, são responsáveis em sinalizar os plasmócitos sobre o antígeno que foi apresentado a eles, neste caso em particular, a TG e a TPO, e, em consequência, a produção de anticorpos (FRANÇA *et al.*, 2024).

Diferente da DG, os anticorpos produzidos na tireoidite de Hashimoto não

mimetizam ou são agonistas do TSH, a resposta imunológica mediada por anticorpos bloqueia a maioria dos receptores do hormônio estimulante de tireotrofina e diminui a produção de HT. Pelo baixo nível sérico de T3 e T4, a adenohipófise libera mais TSH na corrente sanguínea para que esses hormônios possam ser produzidos e liberados para a sua atuação fisiológica. Por esse motivo, os exames laboratoriais do paciente que possui a TH apresentam uma alta concentração de TSH e diminuição da triiodotironina e tiroxina (FRANÇA *et al.*, 2024).

Torna-se indiscutível que o baixo nível de hormônios tireoidianos na corrente sanguínea prejudica a qualidade de vida dos pacientes com tireoidite de Hashimoto, principalmente devido à sintomatologia, que corrobora com os exames laboratoriais. Sintomas como cansaço extremo, mialgia, artralgia, ganho de peso, lapsos de memória e dificuldade de concentração estão associados ao quadro clínico do paciente com HT e podem ser revertidos com a estratégia terapêutica adequada, sendo a mais utilizada pelos endocrinologistas a levotiroxina (GELLER, 2015).

Posteriormente ao tratamento com drogas antitireoidianas na doença de Graves, foram relatados quatro casos de pacientes que foram diagnosticados anteriormente com a DG e, após o término da terapia medicamentosa para a patologia primária, desenvolveram um quadro de tireoidite de Hashimoto, em uma margem de 7 a 25 anos depois. Por outro lado, a transição da TH para a doença de Graves também foi descrita na literatura após 16 anos do diagnóstico inicial. Não se sabe ao certo a patogênese dessa transição de distúrbios extremos da tireoide, no entanto recomenda-se que haja um acompanhamento para monitorização da função da glândula (OUESLATI *et al.*, 2022; VASSALO *et al.*, 2023).

3.6.2 Lúpus Eritematoso Sistêmico

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) se apresenta como uma patologia reumatológica, multissistêmica, inflamatória crônica e de origem autoimune, sendo caracterizada pela formação e pela deposição de imunocomplexos em diversos órgãos, causando assim o dano dos tecidos e disfunção local. Sua sintomatologia varia de acordo com qual tecido é lesionado pela deposição. No entanto, as manifestações gerais contam com a anorexia e, consequentemente, perda de peso, febre de origem indeterminada e linfadenopatia generalizada ou localizada. Por mais que a heterogeneidade do lúpus prejudique a progressão em seu estudo, a mortalidade dessa comorbidade, no cenário atual, é de apenas 10% em uma década, comparado a 50% em três anos em 1960 (TSOKOS *et al.*, 2016).

Entende-se que a patogênese do LES consiste na perda da tolerância de antígenos nucleares, que, em condições normais, não são acessíveis ao sistema imune. No entanto, durante a apoptose, são formadas bolhas de membrana plasmática que contém restos celulares, incluindo ácidos nucleicos, que, se persistirem no tecido, podem induzir uma resposta inflamatória mediada pelos receptores Toll-like e seu reconhecimento dos ácidos. Receptores de reconhecimento de ácidos nucleicos, normalmente, controlam patógenos intracelulares e estão associados com a produção de IFN tipo I, que dizem respeito a diferenciação de linfócitos B e perda de tolerância (TSOKOS *et al.*, 2016).

Células B podem induzir uma resposta no LES por meio da apresentação de antígenos nucleares a eles e, assim, passam a sintetizar anticorpos contra os ácido

nucleicos. A ligação entre os antígenos e os anticorpos produzidos formam imunocomplexos circulantes, que começam a se depositar em capilares de vários locais, sendo os mais comuns os glomérulos renais, articulações, pele, pulmões, cérebro e coração. Essa deposição pode levar a um quadro de nefrite, serosite, artrite ou artralgia, úlcera na mucosa, alopecia não cicatricial e complicações neurológicas (GELLER, 2015).

O diagnóstico do lúpus consiste na avaliação clínica dos sintomas característicos como erupções cutâneas na face do tipo borboleta e em outros locais, úlceras na boca, fadiga prolongada, depressão, anemia e outros sinais citados anteriormente. Tratando-se do diagnóstico laboratorial, o primeiro teste a ser realizado é o hemograma, para avaliar alterações nas séries vermelha, branca e plaquetária, onde as alterações hematológicas devem ser reproduzidas em pelo menos duas oportunidades. O exame FAN (verificação do “fator antinúcleo”) será positivo em mais de 90% dos casos e, apesar de ser positivo em diversas condições imunológicas, a titulação deverá ser de 1 para 640 (GELLER, 2015).

O LES se desenvolve na dependência de fatores hormonais, onde se observa uma razão entre a incidência na população feminino e masculino da ordem de 10:1, fatores ambientais como a exposição de raios Uv-B e medicamentos, e fatores genéticos. Assim como na DG, é possível observar mutações no gene HLA, sobretudo o HLA-DR3 e HLA-DRβ1, CTLA4 e PTPN22 que estão associados à etiologia do lúpus. Como compartilham do mesmo polimorfismo genético em seu desenvolvimento patológico, compreende-se que as duas condições imunológicas podem ser vistas concomitantemente, por haver um distúrbio no que se diz respeito a regulação do sistema imune. Logo, a apresentação de antígenos autólogos e a destruição de células autorreativas para autoantígenos são aspectos que dizem respeito a suscetibilidade da associação entre as duas doenças (GELLER, 2015; XIAN *et al.*, 2024).

3.6.3 Artrite Reumatoide

A artrite reumatoide (AR) é uma condição autoimune, sistêmica e marcada pela inflamação crônica sinovial, pela deposição de imunocomplexos e hiperplasia dos tecidos articulares. Sua incidência também é maior no público feminino, com uma relação de 2:1 aos homens, além de ter uma maior prevalência a partir dos 60 anos de idade. Essa patologia, por meio do quadro inflamatório das articulações, sucede em deformidades cartilaginosas e ósseas, que, a depender de sua evolução, podem resultar em lesões sinoviais irreversíveis e acompanhar de desordem nos sistemas cardiovascular, respiratório e manifestações cutâneas e psicológicas, resultando na incapacidade funcional das articulações e diminuição da qualidade de vida do paciente. Hoje, a AR conta com três subtipos de inflamação, nas quais são subclassificações moleculares, onde cada categoria é diferenciada pelo tipo celular abrangente (CHEN *et al.*, 2024; MELO *et al.*, 2024; REICHE *et al.*, 2004).

A primeira subclassificação é caracterizada pela inflamação mediada pela resposta humoral, que está associada tanto com a inflamação sinovial e sistêmica, quanto a presença de anticorpos autólogos. O grupo celular observado nesse subtipo consiste, principalmente, nas células que participam nas respostas imunes, como os linfócitos TCD4+, TCD8+, Treg, Th17, células B, macrófagos, plasmócitos e células dendríticas. Soma-se a este grupo celular as citocinas pró-inflamatórias, como IL-1, IL-6 e IL-17, e outros fatores como IFN-α e TNF-α (CHEN *et al.*, 2024).

O subtipo de lesão articular se inclui na segunda subclassificação da artrite reumatoide, que está relacionada com a inflamação com danos nas articulações, remodelação de tecidos e proliferação sinovial. Essa categoria se destaca pelo paciente desenvolver osteoporose, por meio das citocinas inflamatórias que estimulam os osteoclastos realizarem a reabsorção óssea. Nota-se que o terceiro e último subtipo molecular é descrito por meio da infiltração de neutrófilos e, assim como na lesão articular, existe maior atividade do osteoclasto (CHENG *et al.*, 2024 e REICHE *et al.*, 2004).

Tratando-se de etiologia, a AR pode ser desenvolvida a meio de resposta imune específica dirigida contra um estímulo crônico antigênico em pacientes com predisposição, somando-se a eventos ambientais favoráveis. Alguns microrganismos podem estimular o aparecimento da artrite reumatoide, dentre eles estão o vírus Epstein-Barr, o parvovírus, outros retrovírus, o micoplasma e algumas micobactérias (REICHE *et al.*, 2004).

A genética é considerada um fator de risco que participa do desenvolvimento da artrite reumatoide, por exemplo, o polimorfismo dos genes HLA-DR β 1, CTLA4, PTPN22, CD40 é observado nessa patologia, que, porventura, também fazem parte da etiologia da DG. Portanto, a associação entre AR e a doença de Graves se deve a fatores gênicos, onde a disfunção imunológica das duas condições autoimunes provém de mutações nos mesmos alelos, favorecendo a aparição das patologias simultaneamente (WU *et al.*, 2021).

3.6.4 Diabetes Mellitus do tipo 1

O *diabetes mellitus* do tipo 1 (DM1), também conhecido como diabetes autoimune, é uma patologia marcada pela deficiência na síntese de insulina devido à destruição de células beta pancreáticas, que, por sua vez, resulta na hiperglicemia do paciente que apresenta esse quadro. Embora as doenças de caráter autoimune mais comuns, como GD, TH, AR e LES, tenham uma incidência maior em mulheres, é possível observar que, no DM1, ambos os sexos são afetados de maneira equivalente, havendo discrepância apenas em relação a idade, em que os pacientes são diagnosticados, notando-se que a faixa etária é de 10 aos 14 anos, sendo a condição endócrina e metabólica mais comum no público infantojuvenil. No cenário atual, o diabetes autoimune possui dois estágios, sendo o primeiro o aspecto pré-sintomático, que, por sua vez, é dividido em duas etapas e distinguidas apenas pela disglícemia, e o segundo que diz respeito do DM1 sintomático (KATSAROU *et al.*, 2017; MAAHS *et al.*, 2017; OLIVEIRA *et al.*, 2019).

Tratando-se do primeiro estadiamento, é correto afirmar que o aspecto pré-clínico é caracterizado por duas etapas, sendo a primeira já marcada pela presença de anticorpos autólogos dirigidos contra compostos das células beta-pancreáticas, como a descarboxilase do ácido glutâmico (GAD), que contribuem com a sua autodestruição. Já a segunda etapa, apresenta, além de autoanticorpos, a hiperglicemia do paciente. Além do anti-GAD, é possível relatar que na patogênese da DM1 existem anticorpos anti-insulina e anti-células das ilhotas, na qual ao menos um desses biomarcadores estão presentes nos indivíduos com hiperglicemia de jejum e a combinação dois ou mais destes pode contribuir para a evolução da doença para o DM1 sintomática (KATSAROU *et al.*, 2017).

O segundo estágio da patologia, além de possuir todos os aspectos da DM1 pré-sintomática, apresenta sintomas como a poliúria, sede, fome, perda de peso, fraqueza e vertigem, sendo diferenciada apenas pelo quadro clínico, onde no primeiro estágio não é observado. Aspectos como a presença de autoanticorpos, sintomas, perda de células beta e hiperglicemia são critérios utilizados para situar a progressão da condição autoimune, sendo essencial a pesquisa do primeiro parâmetro citado (KATSAROU *et al.*, 2017).

O primeiro evento que constitui a fisiopatologia do DM1 é descrito pela apresentação dos autoantígenos, como GAD65, receptores das células das ilhotas e insulina, pelos macrófagos ou células dendríticas aos linfócitos TCD4+. Os macrófagos, ativados com os anticorpos autólogos, secretam citocinas que, por sua vez, induzem a migração de células imunológicas para o tecido pancreático, onde essa população celular secreta radicais livres. Além de receberem essa toxicidade, as células beta-pancreáticas, no processo de insulite, recebem granzimas e perforinas dos linfócitos TCD8+, onde ocorre o processo de lise celular e apoptose. Dessa forma, a destruição das células beta-pancreáticas é efetuada por meio da ação em conjunto dos linfócitos T e macrófagos (OLIVEIRA *et al.*, 2019)

Torna-se indiscutível que o processo inflamatório que ocorre no DM1 seja devido à migração linfocitária que lisa o tecido pancreático, uma vez que os linfócitos TCD4+ ativados, que se encontram atuando sobre as células beta, secretam inúmeras citocinas pró-inflamatórias, que são responsáveis pela proliferação e diferenciação dos linfócitos T. Pode ser citada, no processo de destruição celular seguido de inflamação, a presença da TNF- α , IFN- γ e IL-1 (OLIVEIRA *et al.*, 2019).

Assim como na DG, o DM1 está associado com a predisposição genética em sua etiologia, no entanto, apenas mecanismos gênicos não são suficientes para o desenvolvimento da doença, sendo necessária à sua somatização aos fatores ambientais, como infecções virais. Alelos do gene do HLA-DRB1 no cromossomo 6 são associados a anticorpos autólogos contra insulina e contra a GAD65. Além desse gene, sugere-se que polimorfismos gênicos no PTPN22, INS (que codifica insulina) e CTLA4 influenciam no desenvolvimento do estágio pré-sintomático (KASUGA *et al.*, 2010; KATSAROU *et al.*, 2017).

Ademais de compartilharem polimorfismos em alguns genes e serem patologias endócrinas imunológicas, a associação concomitante entre DM1 e DG pode apresentar-se na síndrome poliglandular autoimune do tipo III (SPAIII). Em um estudo, foram observados a positividade para anticorpos anti-GAD em pacientes já diagnosticados com a doença de Graves, que, após quase uma década, desenvolveram a DM1 simultaneamente ou depois do tratamento com drogas antireoidianas e radioterapia (KASUGA *et al.*, 2010).

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em síntese, a doença de Graves é uma condição endócrina metabólica que proporciona sintomas que afetam a qualidade de vida do paciente pela hiperatividade da tireoide e, conseqüentemente, a elevação dos hormônios tireoidianos. Seu tratamento pode acarretar efeitos adversos ou manifestações tardias de outras patologias, como no caso da transição da DG para TH, que, ainda sim causam a disfunção glandular. Além da conversão de patologias no manejo terapêutico, foi visto que a

participação gênica na etiologia da DG contribui para a suscetibilidade do seu desenvolvimento e eventos como o polimorfismos dos genes HLA-DR β 1, CTLA4 e PTPN22 estão presentes não só na doença de Graves, mas também na artrite reumatoide, no lúpus eritematoso sistêmico e no *diabetes mellitus* do tipo 1, o que justifica a predisposição gênica para a evolução de um quadro imunológico secundário, a partir do diagnóstico primário da DG.

Considerando que já foram descritos na literatura que existe esse paralelismo em determinados relatos de caso, faz-se necessário o acompanhamento clínico-laboratorial. Também é importante destacar que, após analisar dados publicados por vários grupos de pesquisas, descritos aqui neste trabalho, verifica-se que, sim, existe associação da doença de Graves com outras doenças autoimunes, sendo elas de caráter endócrino ou não, com destaque na desregulação imunológica, e esse pode ser um referencial importante para a elaboração e para a efetivação da melhor estratégia terapêutica possível, para pacientes com doença de Graves, que também manifesta outras doenças autoimunes. Nesse sentido, por meio de exames, é possível realizar o monitoramento correto de sinais clínicos fora do habitual da patologia primária, efetuar um diagnóstico precoce e dar início a tratamentos para que o bem-estar do paciente que porta essas condições não seja extremamente afetada.

AGRADECIMENTOS

Este presente trabalho não teria sido possível sem o apoio e a colaboração de várias pessoas, por isso gostaria de agradecer ao meu orientador, pela ajuda e suporte necessários durante o desenvolvimento dessa pesquisa e quero agradecer a minha família por ter me dado a assistência que eu tanto precisava durante esse período.

REFERÊNCIAS

ABBAS, A. *et al.* **Imunologia Celular e Molecular**. 10ª Edição. Rio de Janeiro: Elsevier. 2023. Acesso 3 de abril. 2024. Disponível em: [https://integrada.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9788595158924/epubcfi/6/48\[%3Bvnd.vst.idref%3Dchapter15\]!/4/428/1:56\[ent%2Ce%20r\]](https://integrada.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9788595158924/epubcfi/6/48[%3Bvnd.vst.idref%3Dchapter15]!/4/428/1:56[ent%2Ce%20r])

AKAMIZU, T. **Hashimoto's Thyroiditis**. 2017. Massachusetts. Acesso em 22 de maio. 2024. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK285557/>

BAN, Y. *et al.* Arginine at position 74 of the HLA-DR β 1 chain is associated with Graves' disease. **Genes & Immunity** 5. Páginas 203 a 208. 2004. Acesso 18 de maio. 2024. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/6364059#citeas>

BRAND, O. J. *et al.* Association of the thyroid stimulating hormone receptor gene (TSHR) with Graves' disease. **Human Molecular Genetics**. Volume 18. Páginas 1704 a 1713. 2009. Acesso 3 de abril. 2024. Disponível em: <https://academic.oup.com/hmg/article/18/9/1704/2527295?login=false>

CHEN, L. *et al.* Associations between biological ageing and the risk of, genetic susceptibility to, and life expectancy associated with rheumatoid arthritis: a secondary analysis of two observational studies. **Lancet Healthy Longev.** Volume 5. 2024. Acesso 20 de maio. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38081205/>

CORVILAIN, B. Treatment of adult of Graves' disease. **Ann Endocrinol.** Paris. 2018. Acesso 8 de maio. 2024. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0003426618312162?via%3Dihub>

DONG, Y. H.; FU, D. G. Autoimmune thyroid disease: mechanism, genetics and current knowledge. **European Review for Medical and Pharmacological Science.** 2014. Acesso 3 de abril. 2024. Disponível em: <https://www.europeanreview.org/wp/wp-content/uploads/3611-3618.pdf>

EFFRAIMIDIS, G.; WIERSINGA, W. M. Mechanisms in endocrinology: Autoimmune thyroid disease: old and new players. **European Journal of Endocrinology.** 2014. Acesso 3 de abril. 2024. Disponível em: <https://academic.oup.com/ejendo/article-abstract/170/6/R241/6661662?redirectedFrom=fulltext&login=false#no-access-message>

FRANÇA, D. A. L. *et al.* Panorama da Tireoidite de Hashimoto: bases patogênicas, diagnósticas e terapêuticas. **Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences.** V. 6. I. 5. 2024. Acesso 21 de maio. 2024. Disponível em: <https://bjih.emnuvens.com.br/bjih/article/view/2070/2312>

GELLER, M. **Diagnóstico e tratamento das doenças imunológicas.** 2ª Edição. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015. Acesso 3 de abril. 2024. Disponível em: [https://integrada.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9788595155855/epubcfi/6/88\[%3Bvnd.vst.idref%3DaB978853526095350042X\]!/4/2/2\[CN\]/5:0\[%2CCAP](https://integrada.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9788595155855/epubcfi/6/88[%3Bvnd.vst.idref%3DaB978853526095350042X]!/4/2/2[CN]/5:0[%2CCAP)

GILBERT, J. Thyrotoxicosis – Investigation and management. **Clinical Medicine.** V. 17, n. 3, p. 274–277, jun. 2017. Acesso 6 de maio. 2024. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6297572/>

HALL, J. E.; HALL, M. E. **Thyroid Metabolic Hormones.** Guyton & Hall Fundamentos de Fisiologia. 14ª Edição. Philadelphia: Elsevier, 2021. Capítulo 77. Acesso 3 de abril. 2024. Disponível em: [https://integrada.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9788595159518/epubcfi/6/2\[%3Bvnd.vst.idref%3Dhtml1\]!/4/2/2%4050:2](https://integrada.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9788595159518/epubcfi/6/2[%3Bvnd.vst.idref%3Dhtml1]!/4/2/2%4050:2)

HARGREAVES, C. E. *et al.* *Yersinia enterocolitica* Provides the Link between Thyroid-Stimulating Antibodies and Their Germline Counterparts in Graves' Disease. **J Immunol.** 2013. Acesso 21 de abril. 2024. Disponível em: <https://journals.aai.org/jimmunol/article/190/11/5373/86972/Yersinia-enterocolitica-Provides-the-Link-between>

HOLLENBERG, A.; WIERSINGA, W. M. **Hyperthyroid Disorders**. In: MELMED, S. et al. Williams Textbook of Endocrinology. 14ª Edição. Philadelphia: Elsevier, 2015. p. 364-403. [E-book]. Acesso 3 de abril. 2024.

HOLM, I. A. *et al.* Smoking and other lifestyle factors and the risk of Graves' Hyperthyroidism. **Arch Intern Med**. 2005. Acesso 3 de abril. 2024. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/486661#:~:text=The%20mechanism%20by%20which%20smoking,may%20decrease%20thyroid%20hormone%20synthesis>.

KASUGA, A. *et al.* Occurrence of Type 1 Diabetes in Graves' Disease Patients Who Are Positive for Antiglutamic Acid Decarboxylase Antibodies: An 8-Year Followup Study. **Journal of Thyroid Research**. 2010. V. 2011. Acesso 4 de junho. 2024. Disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/jtr/2011/306487/#>

KATSAROU, A. *et al.* Type 1 diabetes mellitus. **Nat Rev Dis Primers** 3, 17016. 2017. Acesso 29 de maio. 2024. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nrdp201716#citeas>

LECHAN, R. M. **Neuroendocrinology**. In: MELMED, S. et al. Williams Textbook of Endocrinology. 14ª Edição. Philadelphia: Elsevier, 2015. Páginas 117 e 118. [E-book]. Acesso 3 de abril. 2024.

LEE, H. J. *et al.* Immunogenetics of autoimmune thyroid diseases: A comprehensive review. 2015. **Journal of Autoimmunity**. Volume 64. Páginas 82 a 90. Acesso 21 de abril. 2024. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0896841115300123>

LÉGER, J. *et al.* Diagnosis and management of hyperthyroidism from prenatal life to adolescence. 2018. **Bras Pract Res Clin Endocrinol Metab**. Volume 32. Páginas 373 a 386. Acesso 1º de abril. 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30086864/>

MAAHS, D. M. *et al.* Chapter 1: Epidemiology of Type 1 Diabetes. **Endocrinology and Metabolism Clinics of North America**. 2011. Acesso 29 de maio. 2024. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2925303/>

MOURA, E. G.; MOURA, C. C. P. **Regulação na síntese e secreção de tireotrofina**. 2004. Acesso 21 de abril. 2024. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abem/a/YQXpgC9WYv6w85wbztCWwbR/#ModalTutors>

NIEDZIELA, M. Hyperthyroidism in adolescents. **Autoimmunity Reviews**, v. 20, n. 1, p. 102427, 2021. Acesso 21 de abril. 2024. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8558900/>

OLIVEIRA, A. D. *et al.* **Fisiopatologia do diabetes mellitus tipo 1: uma revisão.** 2019. Salão do conhecimento. Acesso 31 de maio. 2024. Disponível: <https://www.publicacoeseventos.unijui.edu.br/index.php/salaconhecimento/article/view/12117>

OUESLATI, I. *et al.* A case of Hashimoto's thyroiditis following Graves' disease. **Clinical Case Reports.** Volume 10. 2022. Acesso 22 de maio. 2024. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ccr3.6466>

REICHE, E. M. V. *et al.* **A importância dos exames laboratoriais no monitoramento da doença de Graves e artrite reumatoide.** 2004. Monografia (Bacharelado em Farmácia) – Faculdade de Ciências da Saúde. Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2004. Acesso 3 de abril. 2024. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/273258882_A_importancia_dos_exames_laboratoriais_no_monitoramento_da_doenca_de_Graves_e_artrite_reumatoide

SILVERTHORN, D. U. **Fisiologia Humana.** Uma abordagem integrada. 7ª Edição. Rio Grande do Sul: ARTMED, 2017. Acesso 3 de abril. Disponível em: https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/7626306/mod_resource/content/1/Dee%20Unglaub%20Silverthorn%20-%20Fisiologia%20Humana%20Uma%20Abordagem%20Integrada.pdf

SOARES, J. V. **Prevalência de outras doenças autoimunes em pacientes portadores de tireoidite de Hashimoto e doença de Graves no ambulatório Araújo Lima em Manaus, Amazonas.** 2014. Programa Ins. Acesso 3 de abril. 2024. Disponível em: <https://www.riu.ufam.edu.br/bitstream/prefix/4042/2/Jessica%20Viera%20Soares.pdf>

SUBEKTI, I. *et al.* Current Diagnosis and Management of Graves' Disease. **Acta medica Indonesiana,** v. 50, n. 2, 2018. Acesso 20 de maio. 2024. Disponível em: <https://www.actamedindones.org/index.php/ijim/article/view/817/pdf>

TSOKOS, G. *et al.* New insights into the immunopathogenesis of systemic lupus erythematosus. **Nat Rev Rheumatol.** V. 12. Páginas 716 a 730. 2016. Acesso 4 de junho. 2024. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nrrheum.2016.186>

UCHÔA, J. P. M. *et al.* Doença de Graves – aspectos epidemiológicos, fisiopatológicos e manejo terapêutico. 2022. **Brazilian Journal of Development.** Curitiba. Acesso 3 de abril. 2024. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BRJD/article/view/47588/pdf>

VASSALO, A. *et al.* Transition from Hashimoto thyroiditis to Graves's Disease: an unpredictable change. **Endocrine** 84. Páginas 581-584. 2024. Acesso 22 de maio. 2024. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12020-023-03634-x#citeas>

WANG, S. Autoimmune thyroid disease and myasthenia gravis: a study bidirectional Mendelian randomization. **Front Endocrinology (Lausanne)**. 2024. Acesso 3 de junho. 2024. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10884276/>

WILLEMS, J. I. A. *et al.* **Stress-Induce Graves Disease: Spontaneous Recovery After Stress Relief**. 2023. Acesso 21 de abril. 2024. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10750305/#:~:text=Emotional%20stress%20is%20a%20precipitating,led%20to%20remission%20of%20GD.>

WU, D. *et al.* Graves' Disease and Rheumatoid Arthritis: A Bidirectional Mendelian Randomization Study. **Front. Endocrinology**. 2021. V. 12. Acesso 6 de junho. 2024. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8416061/>

XIAN, W. *et al.* Graves' disease and systemic lupus erythematosus: a Mendelian randomization study. **Front. Immunology**. 2024. V. 15. Acesso 6 de junho. 2024. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2024.1273358/full>