

## AS CARACTERÍSTICAS DA DOENÇA DE GRAVES

Ana Lúcia Sanches<sup>1</sup>, Cintia Noda<sup>1</sup>, Janaine Aparecida Fortunato<sup>1</sup>, Sérgio Toshio Takamori<sup>1</sup>, Márcia Regina Terra<sup>2</sup>.

### RESUMO

A doença de Graves ou doença de Basedow-Graves ou bócio difuso tóxico é uma doença que gera uma anomalia no funcionamento da glândula tireoide, sendo a principal causa de hipertireoidismo. É uma doença autoimune de etiologia não esclarecida e com evidente predisposição genética. A sua natureza autoimune e as consequências potencialmente graves da doença não tratada fazem dela objeto de intensa investigação, tendo em vista a melhor compreensão dos mecanismos patogênicos e a descoberta de novas terapêuticas, mas eficazes e idealmente dirigidas contra o próprio processo autoimune. O objetivo do trabalho foi desenvolver um estudo bibliográfico sobre a Doença de Graves e suas consequências, abrangendo o diagnóstico, modo de administração, tempo de terapia, efeitos colaterais e relação custo- benefício do tratamento. Adotou-se como procedimento metodológico para o estudo, uma pesquisa bibliográfica com revisão sistemática, abrangendo artigos científicos com recorte temporal de 2008 e 2016. Conclui-se que a Doença de Graves provoca uma grande variedade de sinais e sintomas que desenvolvem devagar e progridem gradualmente, sendo que uma vez não tratada, pode causar diminuição da qualidade de vida.

**Palavras chaves:** Doença de Graves, Doença Tireoidiana, Autoimune; Hipertireoidismo.

### ABSTRACT

Graves' disease or Basedow-Graves' disease or toxic diffuse goiter is a disease that creates an anomaly in the functioning of the thyroid gland, the main cause of hyperthyroidism. It is an autoimmune disease of unknown etiology and apparent genetic predisposition. Your autoimmune nature and the potentially serious consequences of untreated disease make it the subject of intense investigation, with a view to better understanding of the pathogenic mechanisms and the discovery of new therapies, but effective and ideally directed against the autoimmune process itself. The objective was to develop a bibliographic study of Graves' disease and its consequences, including the diagnosis, administration, therapy time, side effects and cost-effective treatment. It was adopted as a technical procedure to study a literature with systematic review covering scientific articles with period 2008 and 2016. It was concluded that, Graves' disease causes a variety of signs and symptoms that progress slowly and gradually develop, and once it is left untreated, can cause reduced quality of life.

**Key words:** Graves Disease, Thyroid Disease, Auto Immune; Hyperthyroidism.

1. Discente do curso de Bacharel em Fisioterapia pelo Instituto de Ensino Superior de Londrina – INESUL. 2. Mestre em Microbiologia pela Universidade Estadual de Londrina – UEL.

## 1. INTRODUÇÃO

A doença de Graves ou doença de Basedow-Graves ou bócio difuso tóxico é uma doença autoimune, que gera uma anomalia no funcionamento da glândula tireoide, afetando quase todas as funções corporais, incluindo o metabolismo, níveis de colesterol, alteração do peso e temperatura do corpo, respiração, força muscular, glândulas sudoríparas e demais alterações. Normalmente, a função da tireoide é regulada por um hormônio liberado por uma pequena glândula na base do cérebro, a hipófise (HALL e GUYTON, 201; NEVES et al., 2008).

De acordo com Neves et al. (2008), alguns fatores de risco estão envolvidos como o histórico familiar, sendo a causa genética a mais propensa ao surgimento da doença, principalmente, em pacientes do sexo feminino; idade e o tabagismo que afeta o sistema imunológico, aumentando mais o risco de desenvolver a doença. No entanto, complicações estão relacionadas com essa patologia devido aos riscos eminentes a pacientes grávidas devido a aborto espontâneo e má formações do feto, distúrbios cardíacos pela incapacidade de bombear sangue suficiente para o corpo, interferência nos ossos devido excesso de hormônio da tireoide interferir na capacidade de reserva de cálcio nos ossos já que a glândula da tireoide também é responsável por secretar calcitonina.

A doença de Graves atinge mais mulheres do que homens, principalmente no período pós-parto, e é influenciada pelo estresse. Ela costuma aparecer entre os 20 e os 40 anos, mas pode atingir pessoas de qualquer idade. O diagnóstico da doença de Graves é fácil na maioria dos casos, pois o paciente apresenta sintomas exuberantes de tireotoxicose, oftalmopatia de Graves, TSH suprimido e T4 livre elevado (GUIMARÃES et al., 2015).

Pessoas que possuem a doença de Graves devem estabelecer como prioridades seu bem-estar físico e mental, comer bem e praticar esportes, aliviar o estresse, ouvir música, ler, fazer coisas prazerosas, seguir o tratamento correto e fazer uma dieta

saudável, para assim, aliviar alguns sintomas durante o tratamento (NEVES et al., 2008).

Diante deste contexto, o objetivo deste trabalho foi desenvolver um estudo bibliográfico sobre a Doença de Graves e suas consequências, abrangendo os tipos da doença, fatores de risco, complicações, diagnóstico, tratamento e prognóstico.

## **2. METODOLOGIA**

O presente estudo de revisão bibliográfica sistemática sobre a Doença de Graves abordou artigos científicos com recorte temporal de 2008 e 2016 publicados em inglês e português, por intermédio de bancos de dados eletrônicos como PubMed, Medline, LILACS, Google Acadêmico e biblioteca eletrônica SciELO. Como “descritores” foi utilizado, “doença de graves”, “sinais e sintomas”, “diagnóstico” e “tratamento”, bem como seus respectivos correspondentes na língua inglesa.

## **3. DESENVOLVIMENTO**

### **3.1 CARACTERÍSTICAS GERAIS DA DOENÇA DE GRAVES**

A Doença de Graves também conhecida como doença de Basedow- Graves ou ainda como bócio difuso tóxico, afeta principalmente as mulheres entre 20 e 40 anos. Imunologicamente a doença de graves tem como características sistema imunitário que torna a glândula tireoide hiperativa. É uma doença autoimune onde o sistema imunológico ataca as próprias células do organismo, as desconhecendo como células do nosso próprio corpo (NEVES et al., 2008).

De acordo com Neves et al. (2008), estima-se que essas anormalidades do sistema imune são as causas mais comuns de hipertireoidismo (95%), oftalmopatia (75-90%) e dermopatia (5%) dos casos. Na doença de graves os linfócitos B e T começam a produzir anticorpos contra a glândula da tireoide (imunoglobulinas) da tireoide (ETI), que induz a glândula da tireoide a produzir quantidades excessivas (NEVES et al., 2008).

Segundo Hall e Guyton (2011), os anticorpos de TSH se ligam a receptores de TSH na célula da tireoide fazendo com que elas estimulam o crescimento e a função glandular. Esta é uma doença autoimune de causa não esclarecida fatores genéticos (de família), constitucionais (hormônios sexuais e alterações da função imunológica), fatores ambientais (como o estresse), alta ingestão de iodo, a ação de agentes infecciosos e alguns distúrbios imunes, podem estar relacionados com a causa da doença, porém, esta ainda é desconhecida.

A Doença de Graves é definida com um tipo normal ou mais específico dessa relação como oftalmopatias, define a alteração na órbita ocular, deixando os olhos para fora; Hipertireoidismo, excesso dos hormônios da tireoidianos; e Dermopatias, infiltração da pele devido ao acúmulo de glicosaminoglicanos (HARVARD MEDICAL SCHOOL, 2012).

Conforme Neves et al. (2008), dentre os sintomas mais comuns da Doença de Graves estão Bócio difuso e edema, oftalmopatia, Dor ou pressão retro bulbar, Retração palpebral, Exoftalmia (Proptose), nervosismo, intolerância ao calor. O diagnóstico é realizado por exame físico e relato do paciente estando atentos às características da doença, além de exames laboratoriais nas alterações de hormônios TSH que são a Tiroxina (T4) e a Triiodotironina (T3).

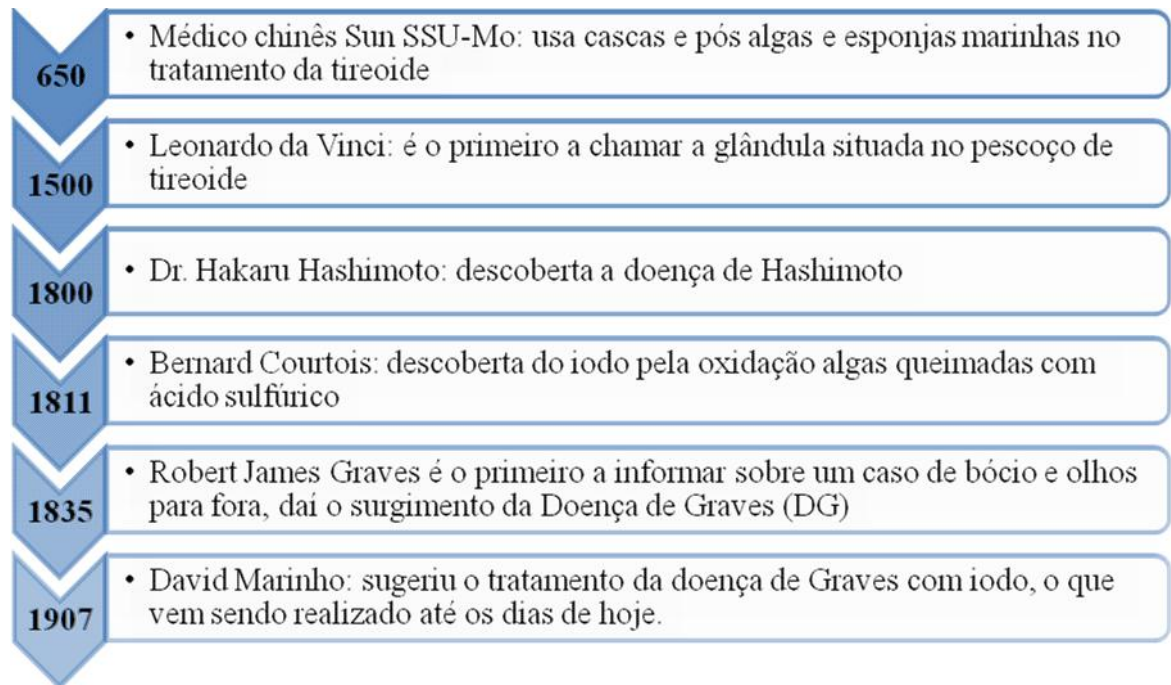
Atualmente algumas abordagens terapêuticas no tratamento da doença de Graves são utilizadas: drogas antitireoidianas, cirurgia e iodo radioativo escolha de cada uma dessas terapêuticas vai caso a caso, dependendo alguns fatores como idade do paciente, gravidade do hipertireoidismo, presença de co-morbidades, situações especiais, como é o caso da mulher na gravidez ou que deseja engravidar e a própria preferência do paciente Devido à preocupação relacionada com os efeitos nocivos da radiação, a DTA é quase sempre o tratamento inicial (NEVES et al., 2008).

Conforme Guimarães et al. (2015), o tratamento com o iodo radioativo I inclui outras vantagens, como eficácia, baixo custo e ausência de dor. Quando administrado por via oral em cápsula ou na forma líquida de solução de iodeto de sódio, o iodo é rapidamente absorvido. A tireoidectomia não é o mais indicado devido às consequências pós-operatórias.

Em 1811, Bernard Courtois descobriu o iodo pela oxidação de algas queimadas

com ácido sulfúrico. Alguns anos mais tarde, em 1820, Jean Francois Coindet fez a ligação entre a deficiência de iodo e bócio, e ele começou a tratar bócio com o iodo. Em 1907, David Mainho sugeriu o tratamento da doença de Graves com iodo, e assim vem sendo realizado até os dias de hoje a doença vem avançando sem cura, mas com várias formas de tratamentos (HALL e GUYTON, 2011).

A figura 1 demonstra o histórico da Doença de Graves ao longo dos anos.



**Figura 1:** histórico da Doença de Graves.

### 3.2 TIREOIDE

Segundo Neves et al. (2008), a tireoide é uma pequena glândula que se situa na frente do pescoço, próximo a caixa de voz, cuja função é secretar hormônios da tireoide o TSH que são a tiroxina (T4) e a triiodotironina (T3), EV e calcitonina, onde a quantidade de T4 é maior que T3 e então esse T4 precisa ser revertido em T3 por outros órgãos tais como fígado, intestinos músculos etc. Quando há T4 suficiente no organismo o corpo sinaliza e age na glândula pituitária para que pare de produzir TSH, assim os níveis de T3 e T4 ficam normais. Porém, esses T3, T4 não ataca a tireoide em

si. Esses hormônios também ajudam a regular o nosso metabolismo, desenvolvimento cerebral, cardíaca, níveis de energia e calorías, também regula o humor e peso.

### 3.3 FISIOPATOLOGIA

Na doença de Graves no sistema imune os linfócitos B e T começam a produzir anticorpos contra a glândula da tireoide denominadas imunoglobulinas estimulante da tireoide (ETI), que estimula a glândula tireoide a produzir quantidades excessivas e hormônios da tireoide. Esse estado de hiperatividade da tireoide é denominado de hipertireoidismo. Em condições normais, a tireoide estimulante do hormônio TSH, atua sobre receptores pequenos sobre a glândula da tireoide, isso faz com que a mesma produz hormônios T3 e T4, o receptor primário que leva a doença de graves é então dirigido contra o receptor de TSH (HALL e GUYTON, 2011).

Os três principais anticorpos associados a doenças autoimune da tireoide são i) anticorpos anti-tireoperoxidase (também chamado anticorpo anti- TPO), ii) anticorpos anti-tireoglobulina (anti-Tg) e, iii) anticorpos anti-receptores de TSH (também chamado TRAb).

Os anticorpos se comportam como TSH e se ligam ao receptor de TSH na célula da tireoide, fazendo com que essa glândula cresça de tamanho levando ao bócio e ao edema da glândula. Hall e Guyton (2011), afirmam que alguns pacientes produzem anticorpos que bloqueiam ao invés de estimular os receptores de TSH, que também leva a condição de hipertireoidismo. Essa é uma doença autoimune de causa ainda não esclarecida, certamente com pré- disposição genética é possível que essa produção anormal de imunoglobulina, seja por um fator desconhecido no meio em que o meio ambiente e que o sistema imunitário não consiga interromper essa deficiência.

### 3.4 TIPOS DA DOENÇA DE GRAVE

A doença de Graves pode aparecer tanto em sua forma normal quanto num tipo mais específico conhecido como oftalmopatia de graves, que afeta a visão este que consiste em uma alteração na órbita ocular, (inflamação e edema dos músculos

extraoculares e aumento dos músculos extraoculares e aumento do tecido adiposo e conjuntivo da órbita), provocada pela disfunção da tireoide (HARVARD MEDICAL SCHOOL, 2012).

Hipertireoidismo: significa qualquer condição na qual existe um excesso de produção de hormônios tireoidianos. A causa mais comum é quando toda a glândula se encontra exageradamente ativa, produzindo uma excessiva quantidade de hormônio, condição denominada também de bócio difuso tóxico ou Doença de Graves (NEVES et al., 2008).

Dermopatia de Graves: a Dermopatia infiltrativa tiroideia consiste na infiltração da pele principalmente na zona da parte inferior da tíbia (mixedema pré-tibial), devido à acumulação de glicosaminoglicanos. É uma alteração bastante rara, ocorrendo em cerca de 2-3% de doentes com doença de Graves. A acropaquia tiroideia consiste no envolvimento dos ossos dos metacarpos com formação óssea e edema. É um achado muito raro. A patogênese da dermatopatia infiltrativa (mixedema pré-tibial) e da acropaquia (infiltração das falanges das mãos e dos pés), pode também ser devida a estimulação dos fibroblastos por citoquinas dos linfócitos (NEVES et al., 2008).

### 3.5 FATORES DE RISCO

Embora qualquer indivíduo possa vir a desenvolver a Doença de Graves, existem fatores que aumentam a ocorrência da doença tais como (HALL e GUYTON, 2011; NEVES et al., 2008):

- a) Histórico Familiar: considerado um dos fatores de risco mais conhecidos, é a razão pelas quais os médicos acreditam que possam existir um ou mais genes que torna a pessoa suscetível à doença de Graves;
- b) Sexo: pessoas do sexo feminino são mais propensas a desenvolver a doença do que os homens o motivo pela qual essa maior incidência é nas mulheres decorre da maior exposição a estrógenos ou menor exposição à testosterona, há evidências que quantidades moderadas de estrógeno aumentam a reatividade imunológica;
- c) Idade: a Doença de Graves se desenvolvem mais em pessoas entre 20-40 anos (80%), a incidência menor em idosos mais de 60 anos (15%), em crianças (5%);

- d) Estresse: muitos indivíduos que apresentam a patologia frequentemente apresentam distúrbios em seu estado emocional, tanto o estresse físico como emocional pode contribuir para o aparecimento da doença de Graves;
- e) Tabagismo: o tabagismo pode afetar nosso sistema imunológico, o que aumenta então o risco de desenvolver a doença de Graves;
- f) Doença de Graves na infância: a Doença de Graves é responsável por 10% - 15% das tireopatias na infância. O tratamento com crianças com doença de Graves está associado com efeitos colaterais e alta taxa de recorrência da doença, mesmo com tratamento prolongado. Embora 87% a 100% das crianças tratadas consigam atingir eutireoidismo inicial.

### 3.6 COMPLICAÇÕES

Conforme Neves et al., (2008) e Hall e Guyton (2011) a Doença de Graves se não tratada corretamente pode causar algumas complicações serias a saúde:

- a) Complicações na gravidez - aborto espontâneo, parto prematuro, insuficiência cardíaca, pré-eclampsia e ma formações congênitas, estas estão entre as principais complicações que podem acometer essa patologia caso não tratada;
- b) A gestação deve ser evitada em mulheres com hipertireoidismo não controlado devido ao risco elevado de abortos espontâneos, geração de crianças de baixo peso ao nascimento e morte neonatal;
- c) Distúrbios cardíacos: problemas no ritmo cardíaco, alteração na estrutura e função dos músculos do coração, e a incapacidade do mesmo bombear sangue suficiente para o corpo;
- d) Tempestade da tireoide: consiste num tipo de hipertireoidismo acelerado, porem sendo uma complicação rara em que a tireoide funciona de uma forma mais ativa durante as crises;
- e) Ossos frágeis: hipertireoidismo não tratado pode levar a osteoporose, o excesso de hormônio tireoidiano interfere diretamente na capacidade do corpo incorporar cálcio no interior dos ossos, levando a seu enfraquecimento.



### 3.7 DIAGNÓSTICO

Segundo Hall e Guyton (2011), um valor de TSH reduzido associado a um valor elevado de tiroxina (T4), confirmam o diagnóstico clínico de hipertireoidismo. A dosagem de anticorpos anti-r TSH em particular dos estimulantes é quase sempre positivo a sua detecção é diagnosticada para Doença de Graves.

Conforme Neves et al. (2008), a manifestação clínica da doença de Graves se divide em comum, hipertireoidismo, e específicas, tais patologias como a oftalmopatia e a dermopatia. Assim sendo, o médico deverá procurar evidência física da patologia, incluindo o bócio, sinais oculares e sinais cutâneos, ao mesmo tempo em que procura outros sinais como perda de peso, nervosismo, tremores irregularidades menstruais através do relato do paciente.

Durante a anamnese é fundamental avaliar características como avaliar a glândula da tireoide para presença de nódulos anormais e de aumento de volume, frequência cardíaca aumentada. Para se obter um resultado do excesso deliberado de hormônio pela glândula tireóidea é necessário exame laboratorial, de imagem tais como Ressonância Magnética (RM), Tomografia Computadorizada (TAC), Eletrocardiograma (ECG), e demais exames necessários (HARVAD MEDICAL SCHOOL, 2012).

### 3.8 SINAIS E SINTOMAS

Segundo Hall e Guyton (2011), as manifestações da Doença de Graves são: bócio difuso, oftalmopatia, dor ou pressão retro bulbar, retração palpebral, edema peri orbitário, exoftalmia (proptose), disfunção muscular extra-ocular, neuropatia óptica, dermopatia localizada, acropatia tiroide.

Os sinais de hipertireoidismo são: aumento no apetite, suor excessivo (sudorese), mudanças na menstruação, intolerância ao calor, dificuldade para dormir, afinamento da pele, cabelo quebradiço (perda de cabelo), inquietação, desenvolvimento da mama em homens, pele fria e úmida (HARVAD MEDICAL SCHOOL, 2012)

De acordo com Neves (2008), os sinais mais frequentes da oftalmopatia são:

retração palpebral, edema peri orbitário, exoftalmia (proptose) e insônia; e para a Dermopatia os sinais mais frequentes são: vermelhidão na pele, lesões nos dedos, cotovelos, braços, pés, geralmente assintomáticas mais podem ser prurinosas e dolorosas.

### 3.9 TRATAMENTO

O tratamento para Doença de Graves, conforme a abordagem terapêutica, consiste no controle sintomático com betabloqueadores e na redução da síntese de hormônios tireóideas através da administração medicamentosa, ou iodo radioativo, e cirurgia. Seja qual for o tratamento realizado deve consistir no controle clínico periódico e nas taxas de hormônios T3 e T4 (HALL e GUYTON 2011).

Na percepção de Neves et al., (2008), os beta-bloqueadores são utilizados para são para melhorar a sintomatologia estando associado com aumento do tônus simpático como: taquicardia, palpitações, tremor, ansiedade e a intolerância do calor. Seu uso é necessário quando os sintomas são moderados a severos até quando não se normaliza o eutiroidismo. A dose usual é de 20-40 MG a cada 4 a 6 horas, a dose é ajustada conforme a frequência cardíaca sendo o esperado 70-80 bpm.

Segundo Hall e Guyton (2011), o Propiltiouracilo (PTU) o carbimazol e metilbazol, inibem a peroxidase tireóidea, assim reduzindo a síntese hormonal da tireoide. O PTU bloqueia a desiodação extratiroidea de triiodotironina, levando a redução inicial rápida da concentração sérica e a mais rápida na resolução dos sintomas. A dose inicial depende da gravidade da patologia, geralmente 300 MG por dia dividido em 3 horários. A principal razão para o tratamento prévio com drogas antitireoidianas seria a redução da quantidade de hormônios armazenados na tireoide e a liberação dos mesmos na circulação.

O iodo radioativo é uma forma de tratamento que já vem sendo utilizada há aproximadamente 60 anos, sendo considerado de fácil administração, efeito rápido e de baixo custo. O tratamento com iodo radioativo induz ao dano tecidual extenso (destruição da capacidade de síntese da glândula tireoide). Além disso, o tratamento com iodo radioativo pode induzir a alterações de resposta imune aos antígenos

tireoidianos, resultando na diminuição da tireoide em 6 a 18 semanas. O objetivo consiste na destruição da glândula, com desenvolvimento precoce de hipertireoidismo e eliminação de risco (Neves et al., 2008).

Segundo Guimarães et al. (2015), o tratamento com iodo radioativo é contraindicado em mulheres grávidas, ou amamentado pois pode passar de mãe para feto e causar aumento da tireoide do bebê.

Em um estudo apresentado por Azevedo et al. (2013), o tratamento com iodo radioativo nos pacientes portadores de hipertireoidismo causado pela doença de Graves acarretou o surgimento de forma estatisticamente significativa de hipertensão arterial e dislipidemia, quando comparado com um grupo de pacientes eutireoidianos após uso de DAT para tratamento do hipertireoidismo causado pela doença de Graves. Não foi observado aumento da taxa de mortalidade.

Segundo Hall e Guyton (2011), o tratamento cirúrgico deve ser indicado em crianças e gestantes alérgicas às medicações antitireoidianas ou que não apresentam aderência ao tratamento, pacientes com bólios volumosos ou que desejam tratamento definitivo e recusam o tratamento com radio iodo. Este tratamento está indicado em caso de nódulo suspeito de malignidade, contudo os nódulos tiroides associados a DG são benignos. A cirurgia de tireoidectomia envolve riscos como sangramentos, lesões de grandes vasos, e glândulas paratireoides.

Ainda segundo Hall e Guyton (2011), a oftalmopatia leve e moderada melhora espontaneamente as medidas simples como abstinência tabagica, uso de óculos escuros, elevação da cabeça no leito o uso de lubrificantes a noite, aliviam os sintomas e facilitam a resolução. Os glicocorticoides têm efeitos anti- inflamatório constituem em tratamento de primeira linha na oftalmopatia grave tanto via oral e via intravenosa.

Na percepção de Neves et al., (2008), a dermatopatia crônica pode ser resistente a qualquer tratamento. A grande maioria dos pacientes não busca tratamento devido à extensão limitada das lesões pelo fato delas serem assintomáticas. A existência de prurido, desconforto local ou questões estéticas são as razões para o início do tratamento. O único tratamento eficaz consiste na aplicação tópica de glicocorticoides durante a proteção da lesão.

### 3.10 PROGNÓSTICO

Segundo Guimarães et al. (2015), para pessoas que já possuem a doença de Graves deve estabelecer como prioridades seu bem-estar físico e mental, comer bem e praticar esportes podem contribuir e melhorar alguns sintomas durante o tratamento. Uma dieta balanceada e rica em nutrientes, com bons hábitos ajudam o paciente a manter um peso normal, além disso a patologia pode tornar ossos frágeis e mais suscetíveis à lesão e fraturas. A prática de exercícios pode ajudar a fortalecer os ossos, aumentando a densidade óssea.

## 4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A Doença de Graves é uma patologia do sistema imunitário que torna a glândula tireoide hiperativa. É uma doença autoimune onde o sistema imunológico ataca as próprias células do organismo ao invés de proteger de invasores estranhos, elas se voltam sobre os tecidos do próprio corpo. Dessas desenvolvem outras patologias tais como: hipertireoidismo, oftalmopatias, dermopatia.

De acordo com Azevedo et al. (2013), o iodo radioativo está sendo cada vez mais utilizado como forma de tratamento do hipertireoidismo em nosso país.

Como prognóstico para a Doença de Graves é indicado aliviar o estresse, ouvir música, ler, praticar esportes, fazer coisas que dão prazer, seguir o tratamento correto e fazer uma dieta saudável. A Doença de Graves se mostra eficaz evitando as complicações respeitando e obedecendo as orientações médicas e adotando medidas caseiras, saudáveis e conscientes para a melhor recuperação e qualidade de vida.

## BIBLIOGRAFIA

AZEVEDO, FVR. et al. Emerging comorbidities in Graves' disease patients treated with radioiodine with more than 10 years of follow-up. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 57, n. 1, p. 51-56, 2013.

GUIMARÃES FILHO, SR. et al. Prevalência do tabagismo e sua influência sobre exoftalmia em pacientes que receberam diagnóstico de doença de graves em hospital-escola da Paraíba. **Revista Saúde & Ciência Online**, v. 4, n. 1, p. 105-115, 2015.

HALL, John E.; GUYTON, Arthur C.. **Tratado de fisiologia médica**. 12 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.

HARVARD MEDICAL SCHOOL. **Doença de graves**. Portugal Program, 2012.  
Acesso em 28/08/2016. Disponível em:  
<<https://hmsportugal.wordpress.com/2012/05/22/doenca-de-graves/>>

NEVES, C. et al. Doença de Graves. **Arquivos de medicina**, v. 22, n. 4- 5, p. 137-146, 2008.