



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

BEATRIZ PINTO GUERRA

***O impacto da Covid-19 e da respetiva vacinação na doença de
Graves***

ARTIGO DE REVISÃO NARRATIVA

ÁREA CIENTÍFICA DE ENDOCRINOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

PROFESSOR DOUTOR JOSÉ MIGUEL LOURENÇO AVIZ MIRANDA DE MELO

DOUTORA MARA CRISTINA MOREIRA VENTURA DE JESUS

ABRIL/2024

O impacto da Covid-19 e da respetiva vacinação na doença de Graves

Beatriz Pinto Guerra¹

Doutora Mara Cristina Moreira Ventura de Jesus ^{1,2}

Prof. Doutor José Miguel Lourenço Aviz Miranda de Melo^{1,2}

1. Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal
2. Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Unidade Local de Saúde Coimbra, Portugal

Endereços de email: beatrizpguerra7@gmail.com; maracventura@gmail.com; jmiguelmelo@live.com.pt

Índice

<i>Lista de Abreviaturas</i>	5
<i>Resumo</i>	7
<i>Abstract</i>	8
<i>Introdução</i>	9
<i>Materiais e Métodos</i>	11
<i>Relação entre a Covid-19 e a Glândula Tiróide</i>	12
<i>Relação entre a vacinação contra o Sars-Cov-2 e a glândula tiróide</i>	20
Mimetismo molecular	21
Recetor ACE2.....	22
Síndrome ASIA.....	22
<i>Doença de Graves-Basedow</i>	24
Patogénese.....	24
Clínica.....	25
Achados laboratoriais	25
Exames de imagem	25
Complicações	26
Tratamento	26
Prognóstico.....	27
<i>Impacto da infeção por Sars-Cov-2 na doença de Graves</i>	28
<i>Impacto da vacinação contra o Sars-Cov-2 na doença de Graves</i>	31
Vacinas de mRNA	33
Vacinas de vírus inativo.....	33
<i>Conclusão</i>	45

Lista de Abreviaturas

ACE – enzima de conversão da angiotensina
ACE2 – enzima de conversão da angiotensina 2
Anti-Tg – anticorpo anti-tiroglobulina
Anti-TPO – anticorpo anti-peroxidase tiroideia
APC – células apresentadoras de antígenos
ASIA – Síndrome autoimune/autoinflamatório induzido por adjuvantes
ATP – adenosina trifosfato
CCL2 – *C-C motif chemokine ligand 2*
CCL8 – *C-C motif chemokine ligand 8*
Covid-19 – *Coronavirus Disease 2019*
CXCL9 – *Chemokine (C-X-C motif) ligand 9*
CXCL16 – *Chemokine (C-X-C motif) ligand 16*
ESS – *euthyroid sick syndrome*
fT3 – concentração de triiodotironina livre
fT4 – concentração de tiroxina livre
HLA – sistema de antígenos leucocitários humanos
IF- γ – interferão gama
IL-6 – interleucina-6
IL-12 – interleucina-12
IL-18 – interleucina-18
IL1RA – antagonista do receptor da interleucina 1
IMC – índice de massa corporal
IP-10 – *IFN- γ inducible protein 10*
LNPs – nanopartículas lipídicas
MCP-1 – proteína quimiotática de monócitos-1
MHC – complexo principal de histocompatibilidade
MTZ – metimazol
mRNA – ácido ribonucleico mensageiro
mRNA -LNPs – nucleosídeo modificado de ácido ribonucleico mensageiro encapsulado em nanopartículas lipídicas
OMS – Organização Mundial de Saúde
PAI-1 – plasminogénio ativador-inibidor 1
PAMPs – padrões moleculares associados a patógenos
PCR – proteína C-Reativa

PTU – propiltiouracil
rT3 – T3 reversa
Spike – glicoproteína viral S
T CD4⁺ – linfócito T com expressão do *cluster of differentiation 4*
T CD8⁺ – linfócito T com expressão do *cluster of differentiation 8*
Th1 – linfócito T *helper 1*
Th2 – linfócito T *helper 2*
Tg – tiroglobulina
TLR – recetor *Toll-Like*
TNF- α – fator de necrose tumoral alfa
TPO – peroxidase tiroideia
TRAB – anticorpo anti-recetor de TSH
TRH – hormona libertadora de tireotrofina
TSH – hormona estimulante da tiróide
T3 – triiodotironina
T4 – tiroxina
Sars-Cov-2 – coronavírus da síndrome respiratória agudo grave 2
TMPRSS2 – protéase transmembranar serina 2
VCAM-1 – proteína 1 de adesão celular vascular

Resumo

A doença de Graves é uma patologia autoimune pautada pela ação de autoanticorpos que atuam como agonistas do recetor TSH na glândula tiróide, ativando-o e conduzindo a hipertiroidismo. Esta patologia acarreta consequências multissistémicas.

A disseminação do vírus Sars-Cov-2 com início em 2019 resultou na pandemia da Covid-19 nos anos seguintes, com impacto na saúde global presente até aos dias de hoje. O Sars-Cov-2 afeta diretamente várias células do nosso organismo, incluindo as células tiroideias. Penetra nas mesmas através da ligação da sua proteína spike com o recetor ACE2 e o co-recetor TMPRSS2. A replicação viral e destruição celular consequentes têm também um impacto indireto pela possibilidade de despoletar uma tempestade de citocinas, levando a um estado inflamatório com efeitos multiorgânicos nefastos.

A imunização vacinal contra o Sars-Cov-2 tem sido crucial no combate à pandemia, conferindo proteção contra situações de maior severidade clínica, possibilidade de hospitalização, morte e reinfeção. A literatura atual propõe vários mecanismos explicativos da relação desta vacinação com a patologia da glândula tiróide incluindo o recetor ACE2, a hipótese de mimetismo molecular e a síndrome ASIA, não excluindo uma possível influencia múltipla dos vários mecanismos.

Neste contexto, surgiram relatos de patologia tiroideia associada tanto à infeção quanto à vacinação contra o Sars-Cov-2. Entre os quais, contam-se casos de doenças autoimunes como a doença de Graves (de novo, exacerbação ou recidiva da mesma), que têm sido reportados em número crescente. Levanta-se assim a possibilidade desta vacinação desencadear um aumento desta patologia em indivíduos predispostos. A doença de Graves-Basedow é descrita como associada, principalmente, a vacinas de vetor de mRNA (a mais amplamente administrada a nível global), mas também a vacinas de adenovírus e, em muito menor percentagem, a vacinas de vírus inativo.

Embora esta relação seja digna de estudo, tem uma prevalência baixa quando comparada com a quantidade de vacinas administradas a nível global. A maioria dos indivíduos vacinados não apresenta este tipo de possíveis efeitos secundários associados à vacinação. Assim, não está preconizada a evicção desta imunização dado os seus benefícios para a saúde individual e coletiva.

Palavras-chave: doença de Graves, glândula tiróide, Sars-Cov-2, vacinação, doenças autoimunes.

Abstract

Graves disease is an autoimmune disease based on the action of autoantibodies that act as TSH receptor agonists in the thyroid gland, stimulating it and leading to hyperthyroidism. This pathology has multisystemic consequences.

The spread of the Sars-Cov-2 virus beginning in 2019 resulted in the Covid-19 pandemic in the following years, with an impact on global health present to this day. Sars-Cov-2 directly affects several cells in our body, including thyroid cells. It penetrates them by binding its spike protein to the ACE2 receptor and TMPRSS2 co-receptor. The consequent viral replication and cell destruction also have an indirect impact due to the possibility of triggering a cytokine storm, leading to a systemic inflammatory state with harmful multi-organ effects.

Vaccine immunization against Sars-Cov-2 has been crucial in the fight against the pandemic, providing protection against situations of greater clinical severity, the possibility of hospitalization, death and reinfection. The current literature proposes several explanatory mechanisms of the relationship between this vaccination and thyroid gland pathology, including the ACE2 receptor, the hypothesis of molecular mimicry and the ASIA syndrome, not excluding a possible multiple influence of the various mechanisms.

In this context, reports of thyroid pathology associated with both infection and vaccination against Sars-Cov-2 have emerged. Among them are cases of autoimmune diseases such as Graves' disease (newly diagnosed, exacerbation or recurrence of it), which has been reported in increasing numbers. Thus, the possibility of this vaccination triggering an increase in this pathology in predisposed individuals is highlighted. Graves-Basedow disease is described as associated mainly with mRNA vector vaccines (the most widely administered globally), but also with adenovirus vaccines and, to a much lesser extent, inactivated virus vaccines.

Although this relationship is worthy of study, it has a low prevalence when compared to the number of vaccines administered globally. Most vaccinated individuals do not experience these types of possible side effects to vaccination. Thus, it is not recommended to avoid this immunization given its benefits for individual and collective health.

Keywords: Graves disease, thyroid gland, Sars-Cov-2, vaccination, autoimmune diseases.

Introdução

A doença de Graves é uma patologia autoimune caracterizada pela existência de anticorpos anti-recetor da TSH (hormona estimulante da tiróide) e conseqüentemente hipertiroidismo, que pode ter conseqüências multissistémicas. Esta condição afeta mais o sexo feminino, tem um pico de incidência entre os 20 e os 40 anos de idade e tem predisposição familiar.¹ A suscetibilidade para a mesma resulta de uma interação complexa entre fatores ambientais, imunológicos e genéticos.² Nesta patologia, os linfócitos T tornam-se sensíveis a antigénios tiroideus e estimulam os linfócitos B a sintetizar anticorpos contra esses antigénios conduzindo, conseqüentemente, a um aumento do tamanho e da função da glândula tiróide. Um desses anticorpos é o TRAB (anticorpo anti-recetor de TSH) situado na membrana da célula tiroideia cuja elevação é muito característica. Esta condição é pautada, também, por sintomas concordantes com o hipertiroidismo, sendo importante salientar sintomas e sinais típicos desta patologia como é o caso do bócio, exoftalmia de Graves e mixedema pré-tibial.¹

Em dezembro de 2019, teve início a disseminação do vírus Sars-Cov-2 (coronavírus da síndrome respiratória agudo grave 2), que evoluiu para uma ameaça global à saúde pública, culminando na pandemia da doença Covid-19 (*Coronavirus Disease 2019*) nos anos subsequentes. Esta doença consiste, maioritariamente, numa infeção respiratória aguda causada pelo vírus Sars-Cov-2, acompanhada de um possível atingimento multiorgânico. Durante este período, verificou-se um aumento da incidência de patologia tiroideia em provável relação com efeitos diretos e indiretos da infeção por Sars-Cov-2.³

Nos últimos anos, a vacinação contra o vírus Sars-Cov-2 tem desempenhado um papel fundamental no combate à pandemia referida, visto que confere uma forte proteção contra doença severa, possibilidade de hospitalização e/ou morte.⁴ Os efeitos que esta vacinação provocou na doença de Graves suscitam interesse médico, no sentido de compreender como e/ou se a resposta imunitária induzida por este tipo de imunização interage com os mecanismos de autoimunidade subjacentes a esta patologia da tiróide.

Neste contexto, sobressai um campo de estudo que visa investigar a interseção entre a doença de Graves e a infeção por Sars-Cov-2, bem como o impacto da vacinação contra este vírus sobre a patologia tiroideia. Esta revisão narrativa tem como objetivo explorar a complexa relação entre estas duas entidades, analisando como a infeção por Sars-Cov-2 e a imunização contra o vírus podem influenciar a fisiopatologia e o curso clínico da doença de Graves-Basedow.

Tendo em conta que esta associação é um assunto muito recente, pretende-se com este trabalho recolher, selecionar e tratar informação médico-científica essencial neste âmbito de forma a manter orientações clínicas adequadas aos novos desafios que a humanidade enfrenta, bem como otimizar estratégias de tratamento.

Materiais e Métodos

A revisão bibliográfica teve como ponto de partida uma pesquisa executada na base de dados da Medline (Pubmed). Na pesquisa bibliográfica utilizaram-se os termos-chave, de acordo com os termos MeSH (*medical subject headings*): “*Thyroid Gland*”, “*Graves Disease*”, “*SARS-Cov-2*”, “*COVID-19*” e “*COVID-19 Vaccines*”.

Foram incluídos artigos e revisões sistemáticas, relatos de casos clínicos e artigos científicos publicados entre janeiro de 2020 e janeiro de 2024, escritos em língua inglesa, com *abstract* disponível e disponíveis gratuitamente na sua totalidade. Dos resultados obtidos foram selecionados os artigos cuja relevância é concordante com o tema, sendo concebida prioridade a artigos mais atuais. Adicionalmente foram consultados livros de especialidade de importância circunstanciada (“*Greenspan’s Basic and Clinical Endocrinology*” e “*Williams Textbook Of Endocrinology*”) e websites nacionais e internacionais de referência.

Relação entre a Covid-19 e a Glândula Tiróide

A infecção por Sars-Cov-2 demonstra a capacidade de induzir inflamação, principalmente do trato respiratório.⁵ Todavia, é relevante destacar, especialmente em pacientes mais vulneráveis que a infecção por Sars-CoV-2 pode causar doença pulmonar e inflamação sistêmica, resultando em falência orgânica. A infecção por este vírus pode agravar doenças endócrinas pré-existentes ou causar novas anomalias. Por sua vez, essas doenças endócrinas podem piorar o prognóstico da Covid-19.⁶ Tanto a lesão direta, desencadeada pela infecção viral das células-alvo, como a lesão indireta, derivada das respostas inflamatórias e imunológicas do organismo humano ao vírus têm sido associadas a um amplo espectro de expressão clínica.⁵ Embora o principal alvo do Sars-Cov-2 seja o pulmão, esta é uma doença com capacidade de afetar uma multiplicidade de órgãos.⁷

Por outro lado, há evidência experimental de que as hormonas tiroideias possuem um papel benéfico na Covid-19, atuando como um possível mecanismo protetor do pulmão ao promoverem *clearance* do fluído alveolar e inibirem a fibrose. Tanto a acumulação de fluído alveolar quanto a fibrose intersticial são fatores importantes de morbimortalidade na infecção por Sars-Cov-2.⁸

Para compreender a relação da glândula tiróide com a Covid-19, é imperativo abordar a ACE2 (enzima de conversão da angiotensina 2). ACE2 é uma enzima de contra-regulação que degrada a angiotensina II em angiotensina 1-7 (induzindo vasodilatação e tendo um efeito anti-fibrótico, anti-proliferativo e anti-inflamatório), localizada na membrana celular, homóloga da ACE (enzima de conversão da angiotensina).⁹ Esta enzima é expressa em vários tecidos e órgãos, destacando o tecido pulmonar, cardíaco, renal, epitélio intestinal, vasos sanguíneos e glândula tiróide.¹⁰ Tem, portanto, um impacto local e sistémico, com atividade protetora pulmonar e cardíaca.⁹ Qualquer desregulação na expressão da ACE2 pode resultar em alterações metabólicas e cardiovasculares.¹⁰ A enzima em questão funciona como um recetor do Sars-Cov-2, tendo como co-recetor a TMPRSS2 (protéase transmembranar serina 2).⁷ Passos iniciais da infecção por Sars-Cov-2 incluem a utilização da ligação entre ACE2 e TMPRSS2 como o complexo molecular “chave” para a entrada e infeção das células hospedeiras.¹¹ É através da ligação da *spike* (glicoproteína viral S) à ACE2 que o vírus penetra e causa lesão direta nas células-alvo.^{10;12} A ACE2 tem também um papel na replicação viral¹³. Esta via de entrada usada pelo Sars-Cov-2 em células que expressem tanto a ACE2 como a TMPRSS2, ocorre em vários locais, incluindo a glândula tiróide.¹¹ Vários outros tecidos e órgãos do sistema endócrino são potencialmente suscetíveis a lesão pelo mesmo mecanismo, como as glândulas suprarrenais e os testículos.¹⁴ A

expressão da ACE2 facilita então a entrada e replicação viral em células que, de outra forma, seriam resistentes ao vírus. A sua expressão em vários tecidos, alguns dos quais já supracitados, pode esclarecer a diversidade de sintomas associados à Covid-19.⁹ Além disso, o facto da ACE2 ser uma componente integrante do sistema renina-angiotensina-aldosterona soma à contribuição para os efeitos sistémicos no decorrer da infeção em questão.¹² Pensa-se que o Sars-Cov-2 induza uma subregulação desta enzima.⁹

A ligação causal entre a Covid-19 e a glândula tiróide foi reforçada por relatos de deteção de Sars-CoV-2 nos tecidos desta glândula em pacientes que faleceram no decurso da doença e estudos demonstram expressão de mRNA (ácido ribonucleico mensageiro) de ACE2 nas células da tiróide.¹¹

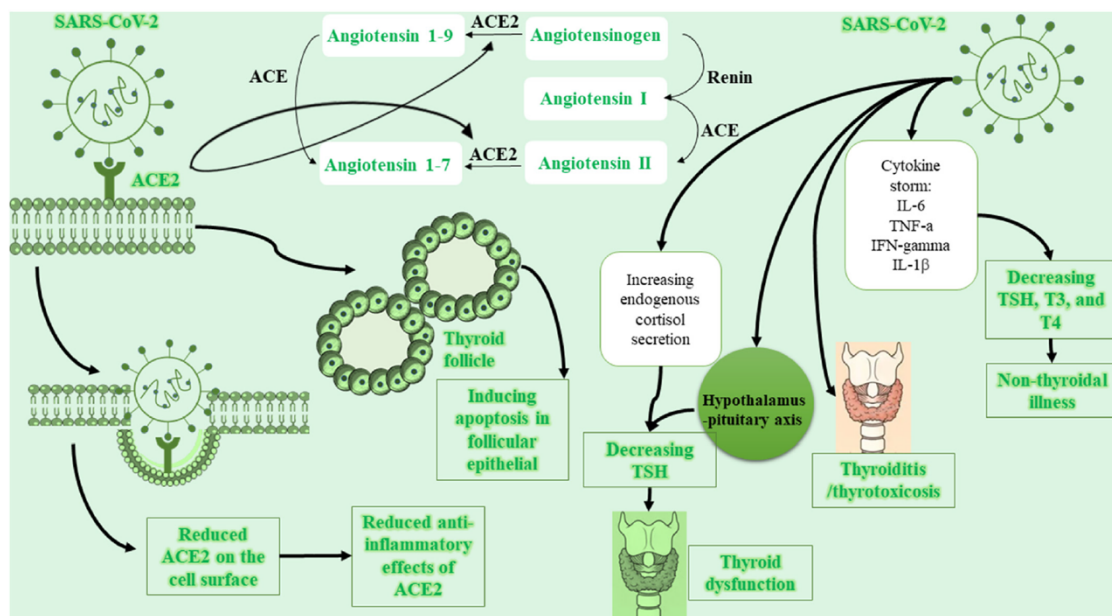


Figura 1 Mecanismos celulares e moleculares pelos quais o Sars-Cov-2 afeta a função tiroideia. Adaptado de Sadoughi F, et al. Severe Acute Respiratory Syndrome and thyroid: a Molecular Point of View. Clinical nutrition ESPEN [Internet]. 2022 Apr 1.

Analisando sob uma perspetiva diferente, o Sars-Cov-2 pode ter um impacto indireto nas células através da resposta inflamatória despoletada pela rápida replicação viral e pela destruição celular.⁵ Quando o Sars-Cov-2 infeta uma célula a sua replicação e libertação pode causar dano celular - fenómeno denominado de piroptose. Piroptose é uma forma de morte celular programada inflamatória abrupta com libertação subsequente de moléculas intracelulares das quais ATP (adenosina trifosfato), ácidos nucleicos e PAMPs (padrões moleculares associados a patogéneos). Estes mediadores

são reconhecidos por células endoteliais e epiteliais, desencadeando a produção de citocinas pró-inflamatórias que atraem células imunes como monócitos e linfócitos T. Na maioria dos casos, a infecção vírica é seguida de uma resposta de defesa imunológica eficiente. Em alguns pacientes, essa resposta é disfuncional levando a um aumento exagerado de citocinas e quimiocinas que vão atrair mais células imunes, o que faz com que o processo inflamatório escale exponencialmente, com detrimento para as células do hospedeiro. Esta situação pode desencadear o fenômeno de tempestade tiroideia que ocorre em pacientes com Covid-19 severa.¹⁵ Por sua vez, T4 (tiroxina) e T3 (triiodotironina) também aumentam a síntese e liberação de citocinas.⁶ Assim, há um aumento fulminante de citocinas que pode conduzir a falência multiorgânica.¹⁵ A tempestade de citocinas e os parâmetros inflamatórios elevados, neste contexto, podem criar alguma disrupção no eixo hipotálamo-hipófise-tiróide (Fig. 2). Destaco que vários marcadores inflamatórios como a procalcitonina, a PCR (proteína C-reativa), a velocidade de sedimentação e a IL-6 (interleucina 6) têm sido reportados como estando associados à severidade da Covid-19. IL-6 é um marcador de prognóstico da Covid-19, sendo que foram reportados níveis significativamente altos de IL-6 em doentes com um estado severo em comparação com aqueles com condições não severas.⁵

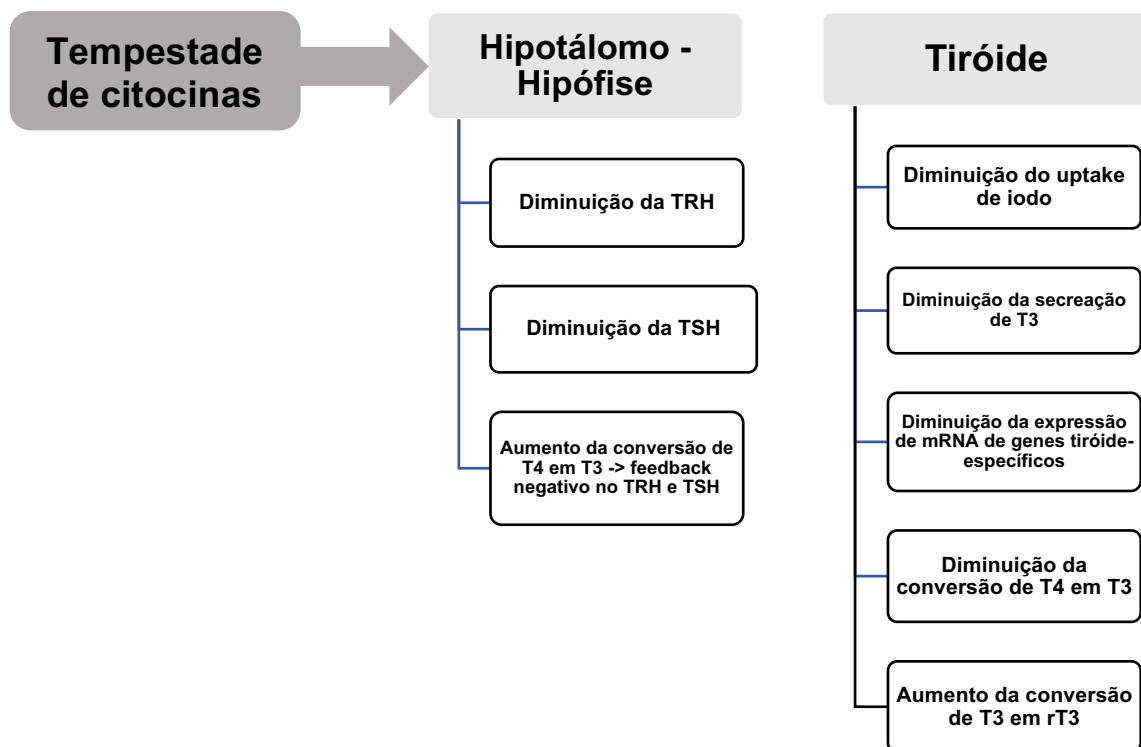


Figura 2 Representação esquemática dos mecanismos pelos quais a tempestade de citocinas afeta o eixo hipotálamo-hipófise-tiróide. Adaptado de Croce L, et al. *The Cytokine Storm and Thyroid Hormone Changes in COVID-19. Journal of Endocrinological Investigation. 2021.*

A maioria dos doentes com Covid-19 não apresenta uma forma grave da doença, sendo que o Sars-CoV-2 tem um menor impacto na função tiroideia de pacientes com Covid-19 ligeira a moderada. A globalidade dos pacientes com condições menos severas apresenta um estado eutiroideu.¹⁶ Contudo, a vasta maioria dos pacientes hospitalizados com doença crítica experimenta uma desregulação transitória das hormonas tiroideias conhecida como síndrome da doença não tiroideia (ESS - euthyroid sick syndrome), também denominado de síndrome da doença eutiroideia ou síndrome de T3 baixo.¹³ Esta hipótese sugere que, durante uma doença sistémica, ocorra uma redução dos níveis de T3, T4 e TSH para preservar a energia no corpo. Esta situação é mediada pela IL-6 e pelo TNF- α (fator de necrose tumoral alfa)¹⁰ e constitui um potencial mecanismo protetor contra o catabolismo tecidual excessivo em pacientes gravemente doentes.¹⁷ Esta síndrome ocorre em duas fases. Na fase I (fase aguda) dá-se a inibição da atividade da desidrinase tipo I, o que resulta numa menor conversão de T4 para T3, menor produção de proteínas de ligação a hormonas tiroideias (como a albumina),

redução da secreção pulsátil de TSH e aumento do metabolismo das hormonas tiroideias. Já na fase II (fase crónica), há uma redução na secreção de TRH (hormona libertadora de tirotrófina) e TSH, devido ao aumento da secreção de IL-6, IL-18 (interleucina 18) e TNF- α .⁶ Acredita-se que o mecanismo molecular responsável seja o stress oxidativo, que leva à libertação de mediadores não inflamatórios, resultando numa sobre-regulação das hormonas tiroideias e dos mecanismos de *feedback*.¹³ Esta síndrome clínica está associada a um prognóstico desfavorável em doentes com Covid-19. O perfil hormonal típico identificado nestas situações consiste em baixos níveis séricos de T3, níveis elevados de rT3 (T3 transversa) e baixos e/ou níveis séricos normais de T4 e TSH (sendo que os níveis dos últimos dois têm tendência a diminuir com o aumento da severidade da doença).^{5;17} IL-6 também está elevado no ESS e os seus níveis são inversamente proporcionais aos níveis de T3 nestes pacientes.⁵ O estado pró-inflamatório que causa uma lesão celular indireta devido à libertação de citocinas aquando da infeção por Sars-Cov-2 é um fator significativo que contribui para esta síndrome.¹¹ Assim, o ESS pode ser interpretado como uma consequência da resposta de fase aguda de doenças sistémicas severas, compreendendo uma constelação de alterações no eixo hipotálamo-hipófise-tiróide, alterações no metabolismo das hormonas tiroideias e numa variedade de órgãos alvo em que as hormonas tiroideias exercem a sua função.⁵ A necessidade de terapêutica de substituição hormonal tiroideia neste contexto deve ser baseada numa avaliação cuidadosa dos níveis hormonais, nos sintomas do paciente e na evolução da condição subjacente. No entanto, as anomalias hormonais tendem a desaparecer com a recuperação da infeção, não havendo necessidade de terapêutica de reposição hormonal tiroideia na maioria dos casos. Nos casos em que a disfunção tiroideia persiste após a resolução da doença aguda, havendo evidência de hipotiroidismo, o tratamento de reposição hormonal tiroideia pode ser considerado.⁶

Observa-se a ocorrência de alterações nos testes de função tiroideia em mais de 60% dos pacientes com Covid-19 severa.¹¹ É relevante salientar a associação entre a gravidade da Covid-19 e os níveis das hormonas tiroideias. Diversos estudos concluem que há uma relação direta entre o grau de redução da TSH e de T3 e a severidade da doença, indicando que os níveis de TSH e T3 aquando da admissão hospitalar podem ser preditores do prognóstico em pacientes com Covid-19.¹⁰ Verifica-se também que a taxa de mortalidade é mais elevada em pacientes com diminuição dos níveis de T3 em comparação com aqueles cujos níveis de T3 se encontravam dentro da normalidade. Pacientes com Covid-19 que faleceram devido à doença apresentavam níveis séricos mais baixos de TSH e fT3 (triiodotironina livre) em comparação com os sobreviventes.¹⁶ Também se verificou a redução do rácio T3/T4, indicativo de uma

diminuição da desiodação da tiroxina em doentes com Covid-19 (ligeira, moderada e severa).¹⁶ Fica, deste modo, reforçada a hipótese de que a inflamação sistémica que está associada a lesão tecidual possa contribuir para esta diminuição da atividade de desiodação (diminuição da conversão de T4 a T3) levando a, consequentemente, níveis baixos de T3. Neste contexto, é de salientar que os níveis séricos de T3 e o rácio T3/T4 correlacionam-se inversamente com marcadores inflamatórios, enquanto, uma baixa relação T3/T4 foi associada a maior gravidade e a pior prognóstico. Também se verificou que, pacientes com Covid-19 tiveram níveis mais baixos de fT4 (tiroxina livre) e de TSH à admissão hospitalar do que pacientes sem a referida doença (Fig. 3).⁵

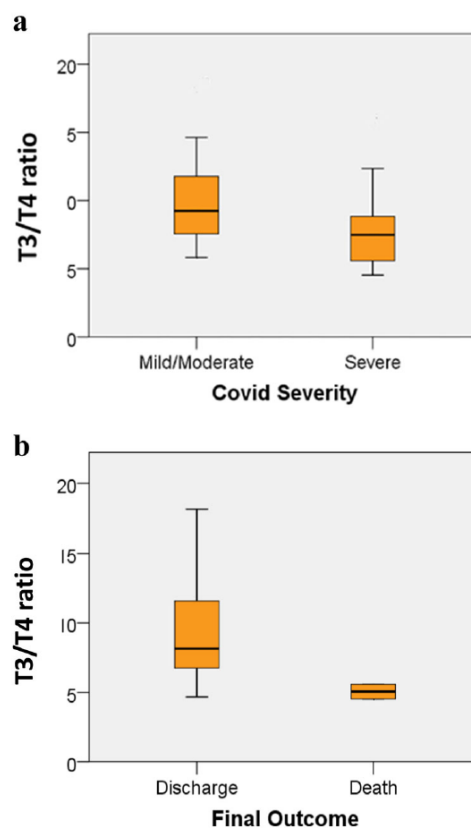


Figura 3 Níveis de T3/T4 de acordo com a severidade da doença e outcome final. a) T3/T4 na doença Covid-19 ligeira a moderada vs severa. B) Níveis de T3/T4 em pacientes que foram enviados para casa após tratamento vs que faleceram. Adaptado de Ilera V, et al. Correlation between Inflammatory Parameters and pituitary-thyroid Axis in Patients with COVID-19. *Endocrine* 2021.

Outro ponto digno de nota é o facto de que muitos indivíduos têm reportado sintomas após recuperação da infeção por Sars-Cov-2. Este conceito é denominado de “Long Covid” e incluiu manifestações residuais que perduram após a recuperação da

infecção aguda por Sars-Cov-2, bem como novos sintomas que se desenvolveram após infecção assintomática ou leve.¹⁸ Sintomas como fadiga, disfunção autonômica, dano cognitivo, entre outros, foram descritos em mais de metade (63%) dos doentes com Covid-19.¹⁴ Vários estudos apontam para a resolução espontânea da disfunção tireoideia.¹⁸ A resolução dos sintomas é mais comum entre pacientes com anticorpos anti-TPO (anti-peroxidase tireoideia) positivos sugerindo um papel potencialmente protetor no “Long Covid”.¹⁸ Fatores como a idade avançada, IMC (índice de massa corporal) elevado, carga viral elevada durante a reação aguda ao Sars-Cov-2 e sexo feminino são descritos como associados a “Long Covid”.¹⁸

Alterações envolvendo a glândula tiróide têm sido associadas à Covid-19, com início geralmente retardado e podendo ocorrer após a resolução da doença – integrando-se no conceito de “Long Covid”.⁷ Tiroidite relacionada com a infecção por Sars-Cov-2 pode manifestar-se durante a infecção ou semanas após a resolução da mesma.¹⁹ Estes casos de tiroidite subaguda sugerem que o vírus possa afetar as células da tiróide diretamente.⁷ Outra forma de tiroidite atípica relacionada com o Sars-CoV-2, semelhante à tiroidite indolor, é descrita, podendo apresentar-se como tirotoxicose evidente ou subclínica.¹¹ A identificação de tiroidite é crucial, dado a sua potencial evolução para hipotireoidismo necessitando de reposição com levotiroxina.¹¹ Casos de doença de Graves e de tiroidite de Hashimoto têm sido reportados meses após a ocorrência de uma tiroidite subaguda, que é geralmente considerada como tendo uma causa vírica. Esta associação de doenças autoimunes da tiróide a ocorrer na sequência de uma tiroidite de causa vírica reforçam a suspeita de que a infecção vírica possa despoletar distúrbios autoimunes afetando a glândula tiróide. Estas situações são clinicamente relevantes pois requerem o início de terapêutica com fármacos antitiroideos (no caso da doença de Graves) ou suplementação com levotiroxina (no caso da tiroidite de Hashimoto), para além do tratamento sintomático.¹⁹

Há evidência de um aumento de anticorpos anti-TPO e do anti-Tg (anti-tiroglobulina) verificado após 3 meses no período de pós-Covid-19. Não se concluiu se esses aumentos são transitórios ou persistentes. O aumento dos níveis de anti-TPO é identificado como sendo influenciado por vários fatores tais como: maior severidade clínica, elevação da PCR durante a hospitalização e um doseamento inicial de anticorpos mais elevado. Estes achados sustentam a hipótese de que um estado proinflamatório em doentes com Covid-19 possa precipitar uma resposta autoimune.¹⁹

A linfopenia representa um achado hematológico comum em doentes com Covid-19, possivelmente relacionado ao efeito direto do vírus no compromisso da medula óssea, na supressão do timo e na apoptose de linfócitos induzida por citocinas. Curiosamente, estudos recentes demonstraram uma associação entre linfopenia e

alterações nos testes de função tiroideia, sugerindo possíveis interações entre o eixo hipotálamo-hipófise-tireoide e o sistema imunológico. Assim, postula-se que a linfopenia possa refletir distúrbios nesse eixo hormonal e prever a ocorrência de alterações nos testes de função tiroideia. Portanto, a linfopenia pode ser considerada um marcador de envolvimento extrapulmonar na Covid-19, podendo associar-se a disfunção tiroideia nestes doentes.¹¹

Relação entre a vacinação contra o Sars-Cov-2 e a glândula tiróide

O vírus Sars-Cov-2 codifica quatro tipos de proteínas estruturais: a do envelope, a glicoproteína *spike*, a proteína da membrana e a proteína do nucleocapsídeo. A interação da proteína *spike* com o recetor ACE2 possibilita a entrada do vírus na célula hospedeira,²⁰ convertendo-a numa fábrica de produção de viriões e estimulando uma reação de hipersensibilidade. Nesta sequência o sistema imune inato vai ser estimulado por meio de recetores PAMPs. Se o sistema imune inato fracassar na eliminação do vírus, o sistema imune adaptativo é ativado. Células apresentadoras de antígenos (como macrófagos, células dendríticas e linfócitos B) apresentam peptídeos do antígeno viral a linfócitos T citotóxicos por meio do MHC (complexo principal de histocompatibilidade) ou do HLA (antígeno leucocitário humano). Isto resulta na produção de citocinas e quimiocinas como o IL-6, o IFN- γ (interferão gama), o IP-10 (*IFN- γ inducible protein 10*) e o MCP-1 (proteína quimiotática de monócitos-1). O aumento dessas citocinas pró-inflamatórias em pacientes com inflamação e dano pulmonar pode culminar numa tempestade de citocinas e, em última instância, em insuficiência respiratória.²¹ Tanto a infeção por Sars-CoV-2 quanto as vacinas contra este vírus induzem respostas de linfócitos T CD4+ (linfócitos T com expressão do *cluster* de diferenciação 4) e T CD8+ (linfócitos T com expressão do *cluster* de diferenciação 8) que podem ser detetadas na circulação mesmo após vários meses.²² Neste contexto, a vacinação contra esta entidade surge com grande relevância na prevenção de situações clínicas mais graves.

Atualmente, a vacinação é realizada com diversos tipos de vacinas aprovadas pela OMS (Organização Mundial de Saúde). A pedra angular deste procedimento é alcançar a imunidade de grupo/coletiva que tem como objetivo proporcionar uma proteção ampla à população, particularmente a indivíduos imunocomprometidos.²¹ Como já foi referido, a vacinação contra o Sars-Cov-2 tem-se mostrado bastante eficaz na prevenção da doença severa e morte por Covid-19, fornecendo também uma proteção substancial contra a reinfeção.²¹ O perfil de segurança das vacinas supera os seus riscos.²³ Contudo, desde o início da vacinação contra esta entidade, têm-se manifestado alguns efeitos secundários tais como dor, eritema, edema no local da infeção, fadiga, cefaleias, arrepios, dores musculares e dores articulares. Estes efeitos secundários são mais prevalentes na população jovem. Entre a vasta gama de efeitos secundários associados à vacinação pelo Sars-Cov-2, aqueles relacionados com patologia tiroideia não foram descritos inicialmente; todavia, com o passar do tempo,

começaram a ser reportados casos de doença tiroideia, após vacinação com as várias vacinas disponíveis.²⁴ A principal complicação reportada associada à glândula tiróide é a tiroidite subaguda, embora casos de tiroidite de Hashimoto e de doença de Graves também têm vindo a ser reportados. Contudo, considerando a quantidade de vacinas administradas a nível global, esta é uma situação rara.²⁵ Também é necessário ter em conta que muitos casos de doença tiroideia não foram/são tratados e que muitos daqueles que realmente são tratados não são reportados como em associação com a Covid-19. Todavia, a evidência desta associação é muito recente e os estudos ainda são escassos, logo, a administração da vacina contra o Sars-Cov-2 não é considerada um fator desencadeante de doenças autoimunes da tiróide.²⁶ É de notar que, no passado, já foram reportados casos de patologia tiroideia na população adulta em associação a outro tipo de vacinação.²⁴ A maioria dos estudos em relação a este tema apurou uma diminuição dos níveis de T3 e de TSH após a vacinação, enquanto os níveis de T4 permaneceram estáveis. Apesar desta diminuição, ambos os níveis conservaram valores dentro dos limites da normalidade.²⁵

Em concordância com o conhecimento atual, são propostos vários mecanismos, possivelmente explicativos da relação da vacinação contra o Sars-Cov-2 com a patologia tiroideia, nenhum dos quais estando ainda totalmente compreendido:

Mimetismo molecular

A possibilidade de um mimetismo molecular entre proteínas virais do Sars-Cov-2 e proteínas presentes em alguns tecidos humanos. Este mimetismo é partilhado pelos diferentes tipos de vacinas contra a Covid-19, independentemente do adjuvante no expediente.²⁴ Sequências peptídicas da TPO (peroxidase tiroideia) compartilham semelhanças com certas proteínas do Sars-Cov-2 (como a proteína *spike*, a proteína do nucleocapsídeo e proteínas da membrana). Isto pode levar a um reconhecimento cruzado entre a proteína *spike* modificada presente na vacina de mRNA (por exemplo) e as proteínas alvo da tiróide²⁶, culminando com a produção de anticorpos (após ativação policlonal de linfócitos B pela vacinação) que levam a uma reação imune e a uma reação inflamatória em indivíduos geneticamente predispostos.²³ Assim, teoriza-se que a posterior reação destes anticorpos com antígenos dos diferentes tecidos, incluindo o tecido da glândula tiróide, esteja associada a alterações autoimunes.²⁴

A maioria das vacinas contra o Sars-CoV-2 codifica a proteína *spike*, empregando-a como antígeno para levar a uma resposta imune protetora contra o vírus.²⁷ Assim, esta hipótese de um mimetismo partilhado pelos diferentes tipos de vacinas contra a Covid-19, independentemente do adjuvante no expediente, é considerada.²⁴



Figura 4 Esquema referente ao mimetismo molecular com reação cruzada entre proteínas spike do vírus Sars-Cov-2 e seqüências peptídicas da tiróide. Adaptado de Melmed S, et al. Williams Textbook Of Endocrinology. 14th ed. S.L.: Elsevier; 2019.

Recetor ACE2

A presença do recetor ACE2 em células da glândula tiróide pode oferecer outra explicação para os efeitos endócrinos relatados em indivíduos após a infeção e/ou a vacinação por Sars-CoV-2, uma vez que constitui o ponto de entrada do vírus nas células hospedeiras. Como já foi explorado, esta entrada pode levar a uma lesão inflamatória direta ou imunomediada em células da tiróide com subseqüentes manifestações clínicas.²⁶

Síndrome ASIA

Outra hipótese proposta é a referente à síndrome ASIA (síndrome autoimune/autoinflamatório induzido por adjuvantes), manifestação consequente da desregulação tanto do sistema imune inato como do sistema imune adaptativo após a exposição a um adjuvante.²³ Adjuvantes, como sais à base de alumínio, agonistas do recetor TLR (Toll-like) e emulsões de óleo em água²⁴ são usados para aumentar a resposta imune à substância ativa que, por sua vez, estimula a resposta humoral e celular com a formação de células T e B de memória.²¹ Os adjuvantes são componentes cruciais para uma adequada estimulação do sistema imune²⁶, podendo impactar a força, a duração e o tipo de resposta imune.²⁴ Contudo, não são isentos de efeitos adversos, podendo levar a um mecanismo que resulta na formação de autoanticorpos e/ou de uma inflamação sistémica/localizada. As vacinas de mRNA apesar de não utilizarem adjuvantes contêm nanopartículas lipídicas para preservar e manter a estabilidade do mRNA²³ e facilitar o transporte de mRNA para as células. De notar que o mRNA-LNPs (nucleosídeo modificado mRNA encapsulado em nanopartículas lipídicas), incluído, por exemplo, na vacina Pfizer-BioNTech® COVID-19 e na vacina mRNA-1273 SpikeVax® Moderna, afeta fortemente células T auxiliares foliculares e respostas humorais, levando à estimulação imune²⁸, principalmente em indivíduos predispostos.²⁶ Esta síndrome tem

sido reportado a ocorrer principalmente 3 a 5 dias após a vacinação, porém, pode ocorrer até aproximadamente 3 semanas e é mais comum após a primeira dose do esquema de vacinação.²⁹ A natureza autolimitada desta condição e o sub-reconhecimento dos sintomas por vezes mascarados por outras condições clínicas podem ser razões para os poucos relatos desta síndrome após vacinação contra a Covid-19.²⁹ Para o seu diagnóstico é importante ter em conta os seguintes critérios: correlação temporal, sintomatologia compatível e a presença de autoimunidade transitória.²³ Outro ponto que apoia este mecanismo é o facto de outras doenças autoimunes endócrinas, como diabetes mellitus tipo 1, insuficiência ovárica primária, insuficiência adrenal e doenças autoimunes da tiróide, terem sido relatados como relacionadas a esta síndrome após imunização por contra o papilomavírus humano, a gripe e/ou a hepatite B.³⁰

A reforçar que nenhum destes mecanismos foi totalmente explicado até ao dia de hoje e que, uma realidade em que exista uma influência de vários destes mecanismos não pode ser descartada.

Doença de Graves-Basedow

A doença de Graves, também conhecida como hipertiroidismo de Graves ou doença de Graves-Basedow, é uma doença autoimune, com implicações multissistêmicas, cujo desenvolvimento resulta da ação de autoanticorpos que atuam como agonistas do recetor TSH na glândula tiróide, estimulando-o. Este fenómeno resulta numa secreção excessiva de hormonas tiroideias (hipertiroidismo).³¹ Esta doença é pautada por uma notável predisposição familiar, sendo já identificados vários loci genéticos associados (abarcando genes relacionados com o sistema imune e genes específicos da glândula tiróide).³¹ Além dos fatores genéticos, há fatores ambientais que também contribuem para o seu desenvolvimento compreendendo agentes como o tabagismo, a exposição a iodo, infeções, stress.¹ Recentemente levantou-se a hipótese de que o microbioma intestinal possa ter uma certa influência nesta entidade clínica.³¹

Patogénese

Nesta doença ocorre uma sensibilização dos linfócitos Th1 (linfócitos T *helper* 1) a antígenos tiroideus desencadeando uma estimulação dos linfócitos B que, por sua vez, sintetizam anticorpos contra esses antígenos. Esses anticorpos incluem vários tipos: anticorpo anti-peroxidase (anti-TPO), anticorpo anti-tireoglobulina (anti-Tg) e anticorpo anti-recetor das hormonas tiroideias (TRAB). Estes últimos são anticorpos específicos desta entidade clínica, geralmente ausentes noutras formas de tirotoxicose.¹ Estes anticorpos vão levar a um aumento do tamanho e da função da glândula tiróide e a sua presença na circulação está positivamente relacionada com a própria atividade da doença e com a ocorrência de recaídas, mesmo após terapêutica instituída. Os doentes exibem um aumento da vascularização da tiróide, uma infiltração heterogênea por linfócitos e células plasmáticas.¹ As células epiteliais tiroideias estão também aumentadas e expressam um HLA, não presente em células da tiróide não patológicas.² Estas células, ao recrutarem células imunes, levam à formação de um infiltrado com inclusão de linfócitos T e B que vão produzir citocinas e quimiocinas, moléculas que ativam e sustentam o processo de inflamação.³²

A perda da autotolerância a antígenos da tiróide (TPO, Tg e TRAB) é, então, o principal impulsionador deste tipo de autoimunidade tiroideia. A imunogenicidade dos autoantígenos está ligada a algumas características específicas como o polimorfismo genético e a um maior número de peptídeos disponíveis para ligação ao MHC em antígenos de APC (células apresentadoras de antígenos), o que favorece a ligação do antígeno aos recetores de manose localizado na superfície celular de APC.³³ Há relatos

da associação da suscetibilidade à doença de Graves com certos genes HLA, como HLA-A*68, HLA-B*08, HLA-DRB1*03, DQB1*02 e DQA1*0501.²⁰

Clínica

Os efeitos da tirotoxicose no corpo humano são independentes da causa subjacente, sendo os sintomas referentes a esta patologia partilhados por outras que causem hipertiroidismo.² Tais sintomas incluem taquicardia, sudorese excessiva, diarreia, intolerância ao calor, labilidade emocional, perda ponderal, aumento do apetite, irritabilidade, nervosismo, tremores, fraqueza e fadigabilidade muscular, insónias e infertilidade. Mulheres afetadas podem padecer de irregularidades menstruais e/ou amenorreia.¹ Esta patologia afeta vários sistemas, apresentando múltiplos fenótipos clínicos, com manifestações muito características como bócio difuso, tirotoxicose e envolvimento extratiroideu nos olhos (orbitopatia de Graves) e na pele (mixedema pré-tibial).³¹

Achados laboratoriais

O diagnóstico da doença de Graves-Basedow requer uma avaliação dos parâmetros bioquímicos e imunológicos. Testes de função tiroideia revelam níveis séricos suprimidos de TSH e concentrações séricas de fT3 e fT4 elevadas.³¹ A confirmação desta entidade clínica baseia-se na presença de anticorpos TRAB no soro.² A medição de ambos os níveis de TRAB e de anticorpos anti-TPO deve ser efetuada de modo a permitir a distinção de causas autoimunes e outras formas de tirotoxicose. Se os níveis de TRAB estiverem normais, mas os níveis de TPO elevados, a tirotoxicose pode refletir a libertação transitória do excesso de hormonas tiroideias de uma glândula tiróide onde o principal problema é a destruição e não a estimulação. Se ambos os anticorpos estiverem ausentes, então as causas autoimunes tornam-se mais improváveis.³¹

Exames de Imagem

Na maioria dos casos, os achados imunobioquímicos são suficientes para fazer o diagnóstico de doença de Graves. Exames de imagem devem ser considerados nos casos em que os anticorpos tiroideus são negativos ou na presença de um ou mais nódulos aparentes na palpação desta glândula. A ultrassonografia com avaliação do fluxo sanguíneo por Doppler pode encontrar achados típicos como uma glândula tiróide difusamente aumentada, hiperecogénica e hipervascular. A cintigrafia mostra uma captação difusa e uniforme de isótopos e o aumento de ambos os lobos tiroideus.³¹ Padrões típicos na ultrassonografia em combinação com autoanticorpos TRAB positivos

podem evitar a necessidade de recorrer a uma cintigrafia da tiróide², evitando assim exposição do doente a alguma radiação. Os exames de imagem também ajudam a identificar causas de hipertiroidismo não associadas a doenças autoimunes.³¹

Complicações

Se não tratada, a doença de Graves-Basedow pode levar a complicações graves como doenças cardíacas, osteoporose, oftalmopatia, mielopatia e dermatopatia. Em casos extremos, pode causar uma crise tirotóxica que se manifesta por um metabolismo marcado e uma resposta adrenérgica excessiva com piréxia, sudorese, rubor, taquicardia marcada, fibrilação atrial, aumento da pressão de pulso, agitação, delírio, náuseas, vômitos, etc, podendo mesmo culminar em insuficiência cardíaca, coma e/ou choque.¹

Tratamento

O tratamento tem como propósito a normalização dos níveis de hormonas tiroideias e a preservação da função tiroideia a longo prazo sem a necessidade de terapêutica medicamentosa.³¹ As opções terapêuticas incluem o uso de fármacos antitiroideos/tionamidas, o uso de iodo radioativo e a tiroidectomia.¹ Geralmente, inicia-se o tratamento com fármacos antitiroideos. Recorre-se a uma segunda linha de tratamento se a terapêutica com tionamidas for inadequada, não tolerada ou em caso de recidiva, recorrendo-se a terapêuticas definitivas (iodo radioativo ou terapêutica cirúrgica).

Os fármacos antitiroideos/tionamidas mais usados são o MTZ (metimazol), o carbimazol (precursor do MTZ) e o PTU (propiltiouracilo). Estes fármacos vão bloquear a ação da TPO, diminuindo a iodização de tiroglobulina e, assim, inibindo a formação de T3 e de T4, tendo também uma ação imunossupressora.¹

Outro método de tratamento é o uso de iodo radioativo (iodo¹³¹), administrado por via oral em cápsula ou solução. É rapidamente incorporado nas células tiroideias, onde as emissões radioativas atuam e destroem as mesmas durante algumas semanas.³¹ Está contraindicado em pacientes com oftalmopatia de Graves, mulheres grávidas ou a amamentar e em pacientes com suspeita de neoplasia da tiróide.² Esta opção terapêutica poderá associar-se ao desenvolvimento de hipotiroidismo subsequente com necessidade de terapia de substituição.¹ Os pacientes devem ser reavaliados num período de 4 a 6 semanas durante 6 meses, incluindo reavaliação dos níveis hormonais de fT4, fT3 e TSH.²

Por último, a opção de tiroidectomia é utilizada sobretudo em pacientes com uma glândula tiróide de grandes dimensões, com bócio multinodular, com um nódulo

suspeito concomitante, em mulheres com planos de engravidar nos seis meses subsequentes, não aderentes ao tratamento farmacológico e em indivíduos com contraindicação para terapêutica com iodo radioativo.^{1,2} A terapêutica cirúrgica tem um risco diminuto de complicações, de referir a hipocalcemia e a possível lesão do nervo laríngeo recorrente. As tiroidectomias devem ser realizadas por cirurgiões experientes, pois têm melhores resultados.³¹

A doença de Graves-Basedow requer habitualmente acompanhamento médico a médio-longo prazo dada a possibilidade de ocorrerem remissões e exacerbações.

Prognóstico

Esta patologia tem impacto físico, social e psicológico nos doentes, a curto e longo prazo. Uma melhoria na qualidade de vida de indivíduos com doença de Graves pode ser conseguida através de tratamento adequado, monitorização regular e hábitos de vida saudáveis.³¹ Esta doença é uma patologia complexa que requer uma abordagem multidisciplinar, sendo o diagnóstico e o tratamento precoces fundamentais para evitar complicações e melhorar a qualidade de vida.

Impacto da infecção por Sars-Cov-2 na doença de Graves

Como mencionado anteriormente, várias hipóteses surgiram para explicar a associação da infecção por Sars-Cov-2 a patologias tiroideias, sendo a expressão de ACE2 em células foliculares e parafoliculares da tiróide importante para a entrada do vírus nas células desta glândula. Por outro lado, considera-se a possibilidade de infecções víricas desempenharem um papel na origem de doenças da tiróide mediadas pelo sistema imunológico, o que integra uma possível explicação para uma associação entre a infecção por Sars-Cov-2 e a doença de Graves.³⁴ A função desta glândula pode ser perturbada tanto durante a fase aguda como durante a convalescença após Covid-19.⁶

A doença de Graves presente em indivíduos pós-Covid-19 exhibe algumas diferenças clínico-epidemiológicas. Esta doença tiroideia, quando diagnosticada em pacientes infetados por Sars-Cov-2, tem tendência a apresentar uma forma mais severa de hipertiroidismo/tirotoxicose, um aumento mais acentuado dos níveis de fT4 e uma disparidade de sexo ainda mais pronunciada (com uma incidência cerca de 10 vezes superior no sexo feminino).³⁴

Pacientes com Covid-19 e tirotoxicose têm uma maior taxa de mortalidade e um maior tempo de permanência hospitalar do que pacientes com função tiroideia normal durante a infecção. Isso sugere que a tirotoxicose possa ser clinicamente relevante nesta infecção, com possíveis efeitos prejudiciais, incluindo um maior risco de complicações relacionadas, como é o caso de uma tempestade tiroideia, em que as citocinas são componentes essenciais.⁶ A tempestade tiroideia pode ser precipitada por infecções, sobretudo respiratórias e afirma-se como uma condição potencialmente fatal com exacerbação de sintomas de hipertiroidismo não tratado ou descompensado, podendo levar a falência multiorgânica. Assim, a infecção por Covid-19 é um fator de risco para um mau controlo do hipertiroidismo. Principalmente em idosos, o hipertiroidismo não controlado está associado a doenças cardiovasculares sendo essa a principal causa de mortalidade na doença de Graves, mas também uma causa de mortalidade relacionada à infecção por Sars-Cov-2.³⁵ Não há nenhuma evidência científica de que pacientes com distúrbios da tiróide mal controlados sejam mais propensos a contrair esta infecção. No entanto, aqueles com disfunção tiroideia não controlada, particularmente aqueles com tirotoxicose, correm maior risco de comorbilidades relacionadas com a infecção, piores resultados clínicos, longos internamentos hospitalares, doenças graves e mortalidade.⁶ Assim, um paciente com doença de Graves não é mais propenso a desenvolver Covid-19, mas é mais propenso a desenvolver formas sintomáticas da doença.³⁵

A revisão sistemática conduzida por Brancatella A. et al. no precedente ano, demonstrou que os pacientes que tomavam medicação para o hipotireoidismo e para o hipertireoidismo não apresentavam um risco aumentado de contrair infecção por Sars-CoV-2.³³

O fenómeno inflamatório durante a infeção por Sars-Cov-2 foi descrito como mediado por uma síndrome de libertação de citocinas que leva a um aumento significativo dos níveis circulantes de IL-6, IL1RA (antagonista do recetor de interleucina 1), CCL2 (*C-C motif chemokine ligand 2*) e CCL8 (*C-C motif chemokine ligand 8*) - que recrutam monócitos e macrófagos - e CXCL9 (*Chemokine (C-X-C motif) ligand 9*) e CXCL16 (*Chemokine (C-X-C motif) ligand 16*) (quimiocinas que atraem células T ou *natural killer*).²⁷ Elevados níveis de IL-6 estão intimamente relacionados com a tirotoxicose, sugerindo que a Covid-19 possa estar associada a um elevado risco de tirotoxicose, devido à ativação do sistema imunológico em resposta à infeção por Sars-CoV-2.^{6,27} A melhoria da função tiroideia em paralelo com a recuperação dos sintomas relacionados com a Covid-19, fortalece a hipótese de que o vírus causa disfunção da tiróide por meio do aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias. Em indivíduos com hipertireoidismo manifesto ou subclínico, as concentrações circulantes de marcadores de disfunção endotelial (como IL-6, IL-12, IL-18, fibrinogénio, PAI-1 (plasminogénio ativador-inibidor 1), fator de von Willebrand e VCAM-1 (molécula de adesão celular vascular-1), são altas, o que pode induzir a hipercoagulabilidade. O aumento da T4 também tem um papel na ativação das plaquetas humanas,⁶ possivelmente interferindo também nesta hipercoagulabilidade característica da Covid-19.

Levanta-se, assim, a possibilidade de que a infeção por Sars-Cov-2 possa desencadear um aumento de casos de doença de Graves em indivíduos predispostos.

³⁴

Outro ponto a ter em conta em pacientes com doença de Graves infetados com Sars-Cov-2 é o uso cauteloso de fármacos antitiroideos/tionamidas no seu tratamento,⁶ visto que os sintomas de agranulocitose (febre, dor de garganta e outros sintomas semelhantes aos da gripe) podem sobrepor-se àqueles da infeção por Sars-Cov-2, dificultando a sua diferenciação. A agranulocitose, embora rara, é um efeito adverso potencialmente fatal induzido pelo uso de tionamidas, especialmente nas fases iniciais do tratamento, quando são utilizadas doses mais elevadas destes fármacos e em doentes idosos.³⁵ Portanto, um paciente a realizar terapêutica com tionamidas que apresente sintomas sugestivos de neutropenia deve interromper imediatamente o tratamento e realizar um hemograma e leucograma completo com urgência para avaliar os seus níveis leucocitários.⁶ Se a hipótese de agranulocitose for descartada, mas o

doente apresentar linfopenia, o tratamento com tionamidas pode continuar, mas a possibilidade de infecção por Covid-19 deve ser considerada. Pacientes com hipertiroidismo e infecção por Covid-19 devem continuar o tratamento com estes fármacos antitiroideos, independentemente de estarem hospitalizados ou serem seguidos no domicílio, pois o hipertiroidismo não controlado confere pior prognóstico à infecção por Sars-Cov-2.³⁵

Impacto da vacinação contra o Sars-Cov-2 na doença de Graves

Embora tenha havido apenas um ligeiro aumento nos casos de doença de Graves em 2020, a incidência da mesma mais que duplicou durante 2021, o que sugere que a vacinação possa ter um impacto próprio. Porém, é necessário considerar a possibilidade de um diagnóstico duplicado desta entidade em 2021, podendo refletir um atraso no diagnóstico de casos em 2020 devido à sobrecarga e interrupções dos cuidados de saúde.³⁴ Durante os últimos anos, foi realizada uma campanha global de vacinação massiva contra o vírus Sars-Cov-2, utilizando vários tipos de vacinas. A mesma teve benefícios para a morbimortalidade, no entanto, casos de possíveis efeitos colaterais autoimunes e inflamatórios são descritos cada vez com mais frequência. Vários distúrbios da tiróide (como doença de Graves, tiroidite subaguda e tiroidite silenciosa) foram relatados após a primeira, a segunda e doses de reforço das vacinas contra o Sars-CoV-2.³⁰ A doença de Graves é a segunda patologia tiroideia mais relacionada à vacinação contra o Sars-Cov-2²⁰ e a sua presença pós-vacinação contra o Sars-Cov-2 tem sido reportada em número crescente.^{29,36} A predisposição genética e o sexo feminino são considerados fatores importantes para o desenvolvimento de doença de Graves após imunização ativa.^{37,38} O aumento desta entidade pós-vacinação contra o Sars-Cov-2 foi constatado, principalmente, em mulheres fumadoras.³⁴

A vacinação contra o Sars-CoV-2 pode induzir (em doentes predispostos) ou agravar doenças autoimunes e disfunções inflamatórias da tiróide, incluindo a precipitação de distintas formas de tirotoxicose (tiroidite subaguda, tiroidite atípica ou hipertiroidismo autoimune – doença de Graves).^{30,27} O hipertiroidismo de Graves após vacinação contra o Sars-Cov-2 é relatado como a ocorrer em várias situações:

- Início recente de hipertiroidismo de Graves em indivíduos sem história prévia de doença da tiróide após recuperação de uma infeção por Sars-Cov-2;
- Exacerbação de um hipertiroidismo bem controlado com doses baixas de tionamidas;
- Hipertiroidismo recorrente após um longo período de remissão pós-tratamento médico;
- Hipertiroidismo de Graves após hipotiroidismo estável de longa data com terapêutica de substituição com levotiroxina;
- Hipertiroidismo de Graves após um episódio de tiroidite subaguda ou tempestade tiroideia.³⁰

Estes pacientes apresentam sintomas de hipertiroidismo, sendo a tirotoxicose confirmada pelo aumento das concentrações de hormonas tiroideias livres e pelas baixas concentrações de TSH. Acredita-se que o desenvolvimento da doença de Graves de novo após Covid-19 demore cerca de 6 a 8 semanas³⁹, assim, o desenvolvimento desta doença alguns dias após a vacinação sugere que o paciente já tinha doenças autoimunes ou inflamatórias leves ou subclínicas que foram agravadas pela imunização referida. O rápido início de sintomas coincide com o momento em que a concentração de proteína viral atinge o seu pico em um ou dois dias, desencadeando uma resposta autoimune. Uma melhoria rápida dos sinais e sintomas da tirotoxicose é observada na maioria dos pacientes, bem como uma boa resposta a tratamento de baixa dose, uma rápida restauração das concentrações hormonais em menos de 8 semanas e uma diminuição ou normalização de anticorpos anti-recetor de TSH em 2 ou 3 meses.³⁰

Salienta-se ainda a possibilidade de uma hipotética predisposição ou suscetibilidade genética. Postula-se que em indivíduos geneticamente suscetíveis,³⁰ juntamente com fatores ambientais²³, os linfócitos T sejam excessivamente sensibilizados tanto ao antígeno do recetor de TSH como às vacinas, ativando linfócitos B a secretar autoanticorpos contra o recetor de TSH, desencadeando o hipertiroidismo de Graves. Além disso, o mimetismo molecular entre antígenos do HLA e os antígenos Sars-CoV-2 pode predispor os indivíduos a doença de Graves como produto da infeção por Sars-CoV-2, com repercussões da estrutura e função do HLA.³⁰

A ativação diferencial dos linfócitos T e B desempenha um papel crucial na patogénese da doença de Graves. Evidências recentes sugerem que respostas mediadas por células envolvendo linfócitos Th1, caracterizadas por IF- γ , ocorrem na fase inicial da doença de Graves. O reportório de células T muda progressivamente para Th2 (linfócitos T *helper* 2) no curso desta condição clínica. As citocinas, incluindo IF- γ e TNF- α , têm efeitos sinérgicos promovendo a síntese de quimiocinas associadas a Th1, que podem, por sua vez, perpetuar a inflamação da tiróide. A resposta celular robusta Th1, caracterizada por altos níveis de IF- γ , induzidos, por exemplo, pela vacina de mRNA Sars-CoV-2 podem ser um dos possíveis mecanismos que sustentam e desmascaram a doença de Graves em indivíduos predispostos ou desencadeiam recidivas em indivíduos com doença de Graves previamente bem controlada.⁴⁰ Além disso, em alguns indivíduos com doença de Graves ativa, é necessário um aumento da dose de fármacos antitiroideos após a vacinação contra o Sars-Cov-2 indicando que esta imunização possa agravar a doença autoimune pré-existente.²⁸

A doença de Graves pós-vacinação foi associada, principalmente, a vacinas de vetor de mRNA, mas também a vacinas de adenovírus e, em muito menor percentagem, a vacinas de vírus inativo.^{30,20} Diversas explicações, incluindo o uso de doses variáveis,

imunidade mediada por anticorpos e resposta mediada por células, foram propostas. Uma delas pode ser que o mRNA e as vacinas de vetor tenham maior imunogenicidade do que as vacinas inativadas, induzindo a formação de anticorpos estimuladores dos receptores de TSH.³⁰

Vacinas de mRNA

Os possíveis mecanismos que relacionam esta infecção com patologias tiroideias já foram explorados.³⁰ Tanto a reatividade cruzada resultante do mimetismo molecular das proteínas do Sars-Cov-2 com antígenos do receptor de TSH e/ou outros antígenos das proteínas da tiróide, como a evidência de que os LNPs (nanopartículas lipídicas) atuam como adjuvantes, estimulando uma resposta imunológica robusta, sugerem que uma multiplicidade de mecanismos possa contribuir para a ocorrência de casos de doença de Graves após a vacinação com vacina de mRNA. Importante recordar que esta vacina é a mais relacionada a casos de hipertiroidismo de Graves,²⁸ contudo, também é a mais amplamente administrada a nível global.

Um estudo com seguimento de 12 meses realizado por Morita S. et al. concluiu que a vacina de mRNA BNT162b2 contra o Sars-Cov-2 aumenta os níveis de TRAB. A maioria dos pacientes incluídos no estudo tinha valores basais iniciais de TRAB abaixo dos limites de referência, o que sugere que a vacina BNT162b2 pode causar tanto uma interrupção de uma doença de Graves previamente estabelecida e estável como induzir uma nova alteração na imunidade tiroideia. O estudo em questão refere também que, em quatro semanas, a terceira dose da vacina de mRNA aumenta os níveis de anti-Tg, todavia, não demonstrou um aumento significativo dos níveis de anti-TPO. Nesse contexto, e observando essa discrepância, é reforçada a hipótese da síndrome ASIA em detrimento à hipótese de mimetismo molecular (visto que o Sars-Cov-2 tem uma reação cruzada com a TPO).³⁶

Outros estudos já demonstraram uma associação desta vacina com casos de doença de Graves-Basedow de novo ou recidivas da mesma.^{40,36,41} Os indivíduos com antecedentes de positividade de TRAB, anticorpos anti-Tg ou anti-TPO antes da terceira dose de vacinação são candidatos ao aumento dos níveis de anti-Tg após essa mesma dose.³⁶

Vacinas de vírus inativo

Xu S et al. efetuaram um ensaio clínico envolvendo 405 participantes que receberam imunização contra o Sars-Cov-2 por meio de uma vacina com vírus inativo. Este estudo concluiu que o uso deste tipo de vacinas não é um fator de risco para a

positividade de TRAB após a vacinação nem para a recorrência de hipertiroidismo. Sugere também que a vacinação por meio de vírus inativo não afeta significativamente o curso de tratamento de doença de Graves recém diagnosticada.³²

Jafarzadeh et al. alega que foram observados menos casos de alterações tiroideias associadas ao uso de vacinas de vírus inativo em comparação com o uso de vacinas de mRNA e vacinas de vetor viral.²⁰

Alguns casos atuais demonstram uma possível conversão de anticorpos em indivíduos com hipotireoidismo de longa duração recebendo terapêutica de substituição com levotiroxina, decorrente da vacinação contra o Sars-Cov-2.²⁶ Acredita-se que a mudança do hipotireoidismo para um estado de hipertiroidismo seja estimulada por um gatilho externo, como uma infecção, em indivíduos geneticamente suscetíveis.³⁹

Um ponto digno de nota é o aparecimento de doença de Graves após vacinação contra o Sars-Cov-2 em pacientes com outras doenças autoimunes. Sakai M. et al. relatam um caso de um paciente do sexo feminino, com diabetes tipo 1 que desenvolveu doença de Graves no dia precedente a receber a inoculação com a vacina de mRNA Pfizer BioNTech SARS-CoV-2. Aparenta ser um caso do início de um hipertiroidismo de Graves de novo, num paciente com predisposição genética para doenças autoimunes, que recebeu imunização contra o Sars-Cov-2.⁴¹ Outro caso semelhante foi relatado por Patrizio A. et al. em que um paciente do sexo feminino foi diagnosticado com doença de Graves quatro semanas após a segunda dose da vacina Pfizer BioNTech SARS-CoV-2. O paciente em questão tinha como antecedentes pessoais vitiligo e diabetes mellitus tipo 2. Com o decorrer da investigação na sequência da descoberta da doença de Graves foi feito o diagnóstico de diabetes mellitus autoimune nesta paciente.⁴² Em pacientes com história prévia de doenças autoimunes tiroideias (especialmente casos de doença de Graves em remissão), onde uma resposta autoimune pode ser desencadeada mais facilmente, deve-se prestar atenção à recidiva da doença no período pós-vacinação. Contudo, com poucos casos relatados, não seria correto fazer afirmações absolutas acerca da relação entre a vacina contra o Sars-Cov-2 e a doença de Graves-Basedow.²⁸

Um ponto crucial aquando de um caso de hipertiroidismo após vacinação contra o Sars-Cov-2 é o facto da tiroidite subaguda ser um diagnóstico diferencial a considerar em indivíduos tirotóxicos, em paralelo com a doença de Graves. É importante distinguir ambas as entidades pois a gestão e o curso das doenças são díspares. Com base em relatos recentes de casos de tiroidite subaguda neste contexto pós imunização ativa, a maioria destes pacientes torna-se sintomática em poucos dias a semanas, sendo a dor cervical a queixa principal. As concentrações de TRAB mostram-se normais na apresentação dos pacientes com tiroidite subaguda, enquanto a velocidade de

sedimentação se encontra elevada em todos os casos. O diagnóstico diferencial de tiroidite subaguda é apoiado por uma cintigrafia da glândula tiróide com captação reduzida.⁴⁰

A grande maioria dos pacientes com doença de Graves ou tiroidite subaguda não apresenta recidivas, sinais de tirotoxicose ou exacerbação de sintomas após repetidas doses da vacina ou uma dose de reforço da vacinação contra o Sars-CoV-2.³⁰ Portanto, as vacinações ou reforços vacinais contra Sars-CoV-2 não devem ser adiados dada a clara proteção contra doenças graves conferida por este tipo de imunização.⁴⁰

<i>Autor, Ano, País</i>	Número de caso por estudo	Sexo	Idade (anos)	Comorbilidades	Doença tiroideia prévia/Medicação	Infeção por Sars-Cov-2 prévia	Tipo de vacina contra o Sars-Cov-2 e nº da dose	Doença de Graves de novo vs. recidiva	Elevação de TRAB	Dia do início dos sintomas (desde a dose mencionada)	Tratamento	Follow up
<i>Yan, 2023, Taiwan</i> ⁴³	2	F	50	NM	Doença de Graves em remissão	NM	Vetor de adenovírus, 1ª dose	Recidiva	Sim	10	Carbimazol, propranolol	Melhoria após 3 meses
		F	31	NM	Doença de Graves em remissão	NM	Vetor de adenovírus, 1ª dose	Recidiva	Sim	14	Carbimazol, propranolol	Melhoria após 3 meses
<i>Takedani, 2023, Japão</i> ³⁷	1	F	41	NM	Nega	Nega	mRNA, 2ª dose	Doença de novo	Sim	14	Metimazol, bisoprolol	Melhoria
<i>Nakamura, 2023, Japão</i> ⁴⁴	1	M	45	NM	Nega	NM	mRNA, 2ª dose	Doença de novo	Sim	14	Metimazol, bisoprolol	Melhoria após 1 ano
<i>Yasuda, 2023, Japão</i> ⁴⁵	1	F	36	NM	Nega	NM	mRNA, 2ª dose	Doença de novo	Sim	3	Metimazol	Melhoria
<i>Lioulios, 2022, Grécia</i> ⁴⁶	1	M	29	Pielonefrite crónica com necessidade de diálise	NM	NM	mRNA, 2ª dose	Doença de novo	Sim	120	Metimazol	Melhoria após 6 meses, exacerbação, melhoria após 2 meses
<i>Cuenca, 2022, México</i> ⁴⁷	1	M	57	NM	NM	NM	Vetor de adenovírus, 1ª dose	Doença de novo	Sim	30	Metimazol, propranolol	Melhoria após 6 meses
<i>Singh, 2022, EUA</i> ⁴⁸	1	M	42	NM	Nega	NM	mRNA, 2ª dose	Doença de novo	Sim	2	Metimazol, propranolol	NM
<i>Truong, 2022, França</i> ⁴⁹	1	F	44	NM	Tiroidite de Hashimoto sob levotiroxina	NM	mRNA, 1ª dose	Doença de novo	NM	5	Redução da levotiroxina	Melhoria
<i>Manta, 2022, Bélgica</i> ⁵⁰	1	M	22	Colite ulcerosa, síndrome nefrótica	Episódio de hipotireoidismo transitório 2 anos antes	NM	mRNA, 1ª dose	Doença de novo	Sim	14	Metimazol	Hipotireoidismo com necessidade de levotiroxina

												após 6 semanas
<i>Ruggeri, 2022, Itália</i> ⁵¹	1	M	50	NM	Nega	NM	mRNA, 1ª dose	Doença de novo	Sim	14	Metimazol	Melhoria
<i>Sakai, 2022, Japão</i> ⁴¹	1	F	31	Diabetes Mellitus tipo 1	Tiroidite	NM	mRNA, 1ª dose	Doença de novo	Sim	7	Metimazol	Melhoria após 3 meses
<i>Taieb, 2022, Tunísia</i> ⁵²	1	F	43	Nega	Nega	Nega	mRNA, 1ª dose	Doença de novo	Sim	3	Metimazol, propanolol	Melhoria após 3 meses
<i>Chaudhary, 2022, Índia</i> ³⁸	4	M	20	NM	Nega	NM	Vetor de adenovírus, 1ª dose	Doença de novo	Sim	7	Carbimazol, propanolol	Melhoria após 4 meses
		F	46	NM	Nega	NM	Vetor de adenovírus, 1ª dose	Doença de novo	Sim	10	Carbimazol, propanolol	Melhoria após 2 meses
		F	19	NM	Nega	NM	Vetor de adenovírus, 1ª dose	Doença de novo	Sim	28	Carbimazol, propanolol	Melhoria após 2 meses
		F	37	NM	Hipotiroidismo autoimune	NM	Vetor de adenovírus, 1ª dose	Doença de novo	Sim	14	Carbimazol, propanolol	Melhoria após 3 meses
<i>Bostan, 2022, Turquia</i> ²⁸	7	F	44	Nega	Doença de Graves em remissão	Nega	Vírus inativo, 1ª dose	Recidiva	Sim	7	Metimazol, propanolol	NM
		M	49	Nega	Doença de Graves em remissão	Nega	mRNA, 2ª dose	Recidiva	Sim	30	Metimazol, propanolol	Melhoria após 4 semanas
		F	31	Neoplasia da mama	Doença de Graves em remissão	Nega	mRNA, 1ª dose	Recidiva	Sim	21	Metimazol, propanolol	Melhoria após 5 semanas
		F	53	Nega	Tiroidite de Hashimoto sob levotiroxina	Sim	mRNA, 1ª dose	Doença de novo	Sim	7	Propanolol	Melhoria após 8 semanas
		F	51	Diabetes Mellitus, HTA	Nega	NM	mRNA, 2ª dose	Doença de novo	Sim	4	Metimazol, propanolol	Tiroidectomia após 4 meses
		F	47	Obesidade	Nega	Nega	mRNA, 1ª dose	Doença de novo	Sim	5	Metimazol, propanolol	Melhoria após 4 semanas
		M	46	Nega	Nega	Nega	mRNA, 2ª dose	Doença de novo	Sim	21	Metimazol, propanolol	Melhoria após 4 semanas

<i>Chee, 2022, Singapura</i> ⁴⁰	12	F	33	NM	Nega	Nega	mRNA, 1ª dose	Doença de novo	Sim	7	Carbimazol, propanolol	Melhoria após 4 semanas
		F	37	NM	Nega	Nega	mRNA, 1ª dose	Doença de novo	Sim	7	Carbimazol, propanolol	Melhoria após 32 dias
		F	37	NM	Nega	Nega	mRNA, 2ª dose	Doença de novo	Sim	21	Carbimazol, propanolol	Melhoria após 53 dias
		F	34	NM	Nega	Nega	mRNA, 1ª dose	Doença de novo	Sim	26	Carbimazol, propanolol	Melhoria após 58 dias
		F	33	NM	Nega	Nega	mRNA, 2ª dose	Doença de novo	Sim	9	Carbimazol, propanolol	Melhoria após 64 dias
		F	43	NM	Nega	Nega	mRNA, 2ª dose	Doença de novo	Sim	13	Carbimazol	Melhoria após 29 dias
		M	59	NM	Doença de Graves	Nega	mRNA, 1ª dose	Recidiva	Sim	21	Carbimazol	Não atingiu remissão até à data da recolha de dados
		F	74	NM	Doença de Graves	Nega	mRNA, 2ª dose	Recidiva	Sim	11	Carbimazol	NM
		F	25	NM	Doença de Graves	Nega	mRNA, 2ª dose	Recidiva	Sim	31	Carbimazol	Melhoria após 123 dias
		F	41	NM	Doença de Graves	Nega	mRNA, 2ª dose	Recidiva	Sim	28	Carbimazol	Melhoria após 31 dias
		F	24	NM	Doença de Graves	Nega	mRNA, 2ª dose	Recidiva	Sim	63	Carbimazol	Melhoria após 42 dias
		F	22	NM	Doença de Graves	Nega	mRNA, 1ª dose	Recidiva	Sim	5	Carbimazol, propanolol	Melhoria após 178 dias
<i>Chua, 2022, Singapura</i> ⁵³	2	M	41	NM	Doença de Graves (tratada com carbimazol) em remissão	NM	mRNA, 1ª dose	Doença de novo	Sim	5	Carbimazol	NM
		F	45	NM	Nega	NM	mRNA, 1ª dose	Doença de novo	Sim	4	Carbimazol	NM
<i>Shih, 2022, Taiwan</i> ⁵⁴	3	F	39	NM	Nega	NM	mRNA, dose não mencionada	Doença de novo	Sim	14	Carbimazol	NM
		F	59	NM	Nega	NM	Vetor de adenovírus, dose não	Doença de novo	Sim	14	Carbimazol	NM

		F	44	NM	Nega	NM	Vetor de adenovírus, dose não mencionada	Doença de novo	Sim	4	Carbimazol	NM
<i>Hamouche, 2021, EUA</i> ⁵⁵	1	M	32	NM	Nega	NM	mRNA, 1ª dose	Doença de novo	Sim	NM	Metimazol, propranolol, prednisolona	Melhoria após 6 semanas
<i>Di Filippo, 2021, Itália</i> ⁵⁶	2	M	32	Nega	Nega	NM	Vetor de adenovírus, 2ª dose	Doença de novo	Sim	10	Propranolol, metimazol, PCU	Melhoria após 3 meses
		M	35	Nega	Nega	NM	Vetor de adenovírus, 1ª dose	Doença de novo	Sim	5	Propranolol, metimazol	Melhoria após 3 meses
<i>Goblirsch, 2021, EUA</i> ⁵⁷	1	F	71	Neoplasia da mama e do ovário	Bócio multinodular	Nega	mRNA, 2ª dose	Doença de novo	Sim	14	Metimazol, atenolol	Melhoria dos sintomas, mas oftalmopatia de Graves moderada a severa
<i>Lee, 2021, Coreia do Sul</i> ⁵⁸	4	F	46	NM	NM	NM	Vetor de adenovírus, 1ª dose	Doença de novo	Sim	1	NM	NM
		F	73	NM	NM	NM	Vetor de adenovírus, 2ª dose	Doença de novo	Sim	14	NM	NM
		M	39	NM	NM	NM	Vetor de adenovírus, 1ª dose	Doença de novo	Sim	14	NM	NM
		M	34	NM	NM	NM	Vetor de adenovírus, 1ª dose	NM	Sim	14	NM	NM
<i>Lui, 2021, Hong Kong, China</i> ³⁹	1	F	40	Nega	Hipotiroidismo sob tiroxina	Nega	mRNA, 2ª dose	Doença de novo	Sim	38	Carbamizol, propranolol	Melhoria
<i>Oguz, 2021, Turquia</i> ⁵⁹	5	F	40	Nega	Nega	NM	mRNA, 3ª dose	Doença de novo	Sim	2	Metimazol	Não atingiu remissão até à data da

		M	29	Nega	Nega	NM	mRNA, 1ª dose	Doença de novo	Nega	15	NM	recolha de dados Melhoria após 10 semanas
		F	43	Espondilite anquilosante	Bócio multinodular	NM	mRNA, 3ª dose	Doença de novo	Nega	9	Metimazol	Não atingiu remissão até à data da recolha de dados
		F	43	Diabetes insípida	Tiroidite autoimune	NM	mRNA, 1ª dose	Doença de novo	Sim	14	Cessou levotiroxina	Hipotiroidismo
		F	34	Nega	Nega	NM	mRNA, 1ª dose	Doença de novo	NM	150	Metimazol, prednisolona	Não atingiu remissão até à data da recolha de dados
<i>Patrizio, 2021, Itália</i> ⁴²	1	M	52	Diabetes Mellitus, Vitiligo Vulgar	Nega	Nega	mRNA, 2ª dose	Doença de novo	Sim	28	Metimazol, atenolol, análogos de insulina	Melhoria
<i>Pierman, 2021, Bélgica</i> ⁶⁰	1	F	34	NM	Doença de Graves (tratada com metimazol), em remissão	NM	mRNA, 1ª dose	Recidiva	Sim	10	Tiamazol	NM
<i>Pla Peris, 2022, Espanha</i> ²⁷	5	F	71	NM	NM	NM	mRNA, 2ª dose	NM	Sim	60	Metimazol	NM
		F	42	NM	NM	NM	mRNA, 1ª dose	NM	Sim	10	Metimazol	NM
		F	54	NM	NM	NM	mRNA, 2ª dose	NM	Sim	10	Metimazol	NM
		F	46	NM	NM	NM	mRNA, 1ª dose	NM	Sim	50	Metimazol	NM
		F	69	NM	NM	NM	mRNA, 1ª dose	NM	Sim	10	Metimazol, anti-inflamatórios não esteróides	NM
<i>Pujol, 2021, Espanha</i> ²³	1	F	38	Esquizofrenia	Nega	NM	mRNA, 1ª dose	Doença de novo	Sim	12	Metimazol	NM

<i>Raven, 2021, Austrália</i> ⁶¹	1	F	35	NM	Nega	NM	Vetor de adenovírus, 1ª dose	Doença de novo	Sim	5	Carbimazol	NM
<i>Sriphrapradang, 2021 (I), Tailândia</i> ⁶²	1	M	70	NM	NM	Nega	Vetor de adenovírus, 2ª dose	Doença de novo	Sim	2	Metimazol	NM
<i>Sriphrapradang, 2021 (II), Tailândia</i> ⁶³	1	F	30	NM	Doença de Graves sob metimazol	NM	Vetor de adenovírus, 3ª dose	Exacerbação	Sim	4	Metimazol	Melhoria após 30 dias
<i>Vera Lastra, 2021, México</i> ⁶⁴	2	F	40	HTA	Nega	NM	mRNA, 1ª dose	Doença de novo	Sim	2	Metimazol, propranolol, diltiazem, ivabradina	Melhoria
		F	28	Nega	Nega	NM	mRNA, 1ª dose	Doença de novo	Sim	3	Metimazol, propranolol	Melhoria
<i>Weintraub, 2021, EUA</i> ⁶⁵	3	F	38	NM	NM	NM	mRNA, 1ª dose	Doença de novo	Sim	5	Metimazol, propranolol	Melhoria após 3 meses
		F	63	NM	NM	NM	mRNA, 2ª dose	Doença de novo	Sim	7	NM	Melhoria
		M	30	NM	NM	NM	mRNA, 2ª dose	Doença de novo	Sim	28	Metimazol, atenolol	Melhoria após 6 semanas
<i>Yamamoto, 2021, Japão</i> ⁶⁶	1	F	64	Neoplasia colorretal, Diabetes mellitus, Obesidade	Nega	Nega	mRNA, 1ª dose	Doença de novo	Sim	6	Metimazol, iodeto de potássio, corticóides, furosemida, carvedilol	Melhoria após 11 dias
<i>Zettinig, 2021, Austrália</i> ⁶⁷	2	F	71	Hemitiroidectomia por Doença de Graves	NM	NM	mRNA, 2ª dose	Recidiva	Sim	30	Tratamento tireostático	Melhoria
		M	46	NM	NM	NM	mRNA, 1ª dose	Doença de novo	Sim	15	Tratamento tireostático	Melhoria

Tabela 1 Casos descritos na literatura que relacionam a doença de Graves com a vacinação contra o Sars-Cov-2. NM – não mencionado.

A tabela supracitada (Tabela 1) pretende identificar os casos em que a doença de Graves, de novo ou recidivante, aparece associada à vacinação contra o Sars-Cov-2, desde 2021 (ano em que foram descritos os primeiros casos na literatura) até à data atual.

Foram relatados 74 casos até ao presente momento. Podemos observar que 53 dos mesmos são referentes a doentes do sexo feminino (71,62%) enquanto 21 dos casos são referentes a doentes do sexo masculino (28,38%). A idade dos pacientes varia desde os 19 anos até aos 74 anos. A média de idade é de 42,79 anos.

Da totalidade dos pacientes: 54 (72,97%) doentes apresentaram doença de Graves de novo, 13 (17,57%) sofreram uma recidiva da doença de Graves após a vacinação, 1 (1,35%) paciente apresentou uma exacerbação da doença de Graves e em 6 (8,11%) dos doentes não estava descrito se a doença de Graves era recidivante, de novo ou uma exacerbação.

Em relação à vacina de mRNA, 29 doentes manifestaram a doença de Graves após inoculação com a 1ª dose, 23 com a 2ª dose, 2 com a 3ª dose e 1 com uma dose não mencionada do mesmo tipo de vacina. Total de 55 casos (74,325%) relacionados com vacinas de mRNA.

Por outro lado, 12 doentes manifestaram a doença de Graves após inoculação com a 1ª dose de uma vacina com vetor de adenovírus, 3 com a 2ª dose, 1 com a 3ª dose e 2 com uma dose não mencionada do mesmo tipo de vacina. Assim, 18 dos casos (24,325%) reportados encontram-se em relação com vacinas com vetor de adenovírus.

Apenas 1 doente (1,35%) apresentou manifestações concordantes com doença de Graves após vacinação com uma vacina de vírus inativo, sendo que as mesmas ocorreram após a 1ª dose.

A maioria dos casos relatados (70 casos – 94,59%) apresentam elevação dos TRAB. Exceção foram 2 casos em que a elevação dos TRAB não estava mencionada na literatura e 2 casos em que a literatura negava essa mesma elevação.

A data de início de sintomas desde a dose da vacina mencionada varia desde o dia que procede a administração da vacina a 150 dias depois. A média de dias desde a administração da dose da vacina mencionada até ao aparecimento dos sintomas é de 17,589 dias.

A maioria dos pacientes obteve tratamento com tionamidas, sendo que alguns recorreram também a outros fármacos como bloqueadores-beta, corticosteróides, redução das doses de levotiroxina, anti-inflamatórios não esteróides, análogos de insulina, iodeto de potássio, furosemida e tratamento tireostático. Em 6 dos doentes o tratamento não foi mencionado. Uma porção considerável utilizou uma associação entre tionamidas e bloqueadores-beta.

A maioria dos doentes atingiu uma melhoria clínica após períodos a variar desde o 1º mês a 1 ano após início do tratamento. Em 20 doentes o *follow up* não foi mencionado. Em

12 dos casos descritos apenas é referido que houve melhoria clínica, não sendo possível apurar mais detalhes. 1 caso culminou em hipotireoidismo com necessidade de terapêutica posterior com levotiroxina, 1 caso levou à realização de uma tireoidectomia após 4 meses e 4 casos não atingiram remissão até à data de recolha dos dados.

Conclusão

Relativamente à associação da infeção por Sars-Cov-2 com a glândula tiróide são propostos vários mecanismos (recetor ACE2, mimetismo molecular, síndrome ASIA) pelos quais o vírus poderá afetar este órgão do sistema endócrino. É sugerida também a possibilidade da infeção por Sars-Cov-2 desempenhar um papel na origem de doenças autoimunes da tiróide, o que integra uma possível explicação para a relação desta infeção vírica com o hipertiroidismo de Graves, em indivíduos geneticamente predispostos. Neste contexto destaco a possibilidade de um mimetismo molecular entre antígenos do HLA e os antígenos Sars-CoV-2, sendo necessários estudos adicionais para esclarecer esta associação.

Conclui-se que o hipertiroidismo de Graves não controlado aumenta o risco de comorbilidades relacionadas com a infeção por Sars-Cov-2, internamentos hospitalares mais prolongados, doença grave e mortalidade.

A doença de Graves pós-vacinação foi associada, principalmente, a vacinas de vetor de mRNA. Todavia, é importante ter em conta que esse é o tipo de vacina mais amplamente administrado a nível global. Serão precisos outros estudos para compreender com certeza o impacto e relevância da vacinação com vacinas de vetor de mRNA na doença de Graves. Por outro lado, as vacinas de vírus inativo apresentam-se como o tipo de vacina menos associado a doença de Graves, concluindo-se que estas não são um fator de risco para a positividade de TRAB após a vacinação nem para a recidiva da doença de Graves.

Tendo em consideração os claros benefícios da vacinação contra o Sars-Cov-2 na saúde numa escala individual e global, não é recomendada a evicção desta forma de imunização ativa com receio de efeitos secundários relacionados com a patologia tiroideia, visto que os casos reportados correspondem a uma ínfima porção quando em comparação com a quantidade de vacinas administradas a nível mundial.

A associação da doença de Graves com a infeção e vacinação contra o Sars-Cov-2 ainda é um assunto recente e, como tal, existe pouco material disponível na literatura, sendo, uma parte substancial do mesmo, relatos de casos clínicos. Um ponto crucial a ter em conta é o facto de ser expectável que nem todos os casos que manifestem esta associação tenham sido documentados. Esse problema deve-se, principalmente, a dois motivos: ao aparecimento destes casos na sequência da pandemia por Covid-19, que afetou muitos serviços de saúde a nível mundial, e ao facto de muitos casos de doença de Graves não terem sido reportados como em associação a esta forma de imunização e, por isso, não terem sido englobados na literatura existente.

Em suma, verificou-se uma associação entre o aparecimento de doença de Graves e a infeção por Sars-Cov-2 tal como também se observou uma associação entre a vacinação contra esta entidade vírica e a referida patologia tiroideia autoimune.

Por outro lado, conclui-se também que indivíduos com doença de Graves apresentam pior prognóstico e mais complicações aquando de uma infeção pelo Sars-Cov-2.

É necessário um seguimento mais prolongado para ter um melhor entendimento acerca dos mecanismos subjacentes e do impacto futuro desta associação.

Agradecimentos

Dedico esta secção a todas as pessoas que fizeram parte desta longa e bonita jornada. A elas, um sincero agradecimento por toda a paciência e carinho.

Agradeço ao Professor Doutor José Miguel Miranda de Melo pelo apoio e orientação neste trabalho final.

Agradeço à Doutora Mara Ventura de Jesus pelo tempo e apoio fornecidos ao longo da realização deste projeto.

À minha família, em especial à minha mãe Isabel Cristina e ao meu pai António João, por acreditarem em mim e pelo exemplo, paciência, carinho e amor que demonstraram ao longo de toda a minha vida, em particular, durante os meses de escrita deste trabalho final. Às minhas avós Leonilda e Conceição e aos meus avôs Octávio e João por toda a preocupação, ensinamentos e importância que me deram. Às minhas tias Alexandra e Anabela por todo o amor e por me ensinarem e mostrarem tanto. Aos meus padrinhos, Orlando e Rosalie pelos bons conselhos. Ao meu tio José e à minha tia Mercês por toda a ajuda que me deram.

Aos meus amigos de Pinhel, do coração, pela amizade longa e gratificante, por todos os momentos bem passados à volta de uma mesa de café e, principalmente, por todas as vezes que me lembraram, direta ou indiretamente, da importância de aproveitar a vida. Aos meus amigos de Coimbra, pelas boas memórias que levo deste curso e desta cidade. Estes 6 anos foram, sem dúvida, melhores ao vosso lado. Às minhas colegas de casa, por todas as gargalhadas e desabafos partilhados e por toda a energia caótica que o 130 trouxe para a minha vida. Aos meus amigos de ambos os Erasmus que me proporcionaram memórias improváveis, aleatórias e inesquecíveis pela Europa e pelo mundo fora.

A todos os que me apoiaram e contribuíram para que possa estar onde estou hoje, o meu mais sincero "OBRIGADA".

Referências bibliográficas

- 1 Gardner D, Shoback D. The Thyroid Gland. In: Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology. 10th Edition. McGraw-Hill Education; 2017. p. 207-214
- 2 Melmed S, Koenig R, Rosen C, Auchus R, Goldfine A. Hyperthyroid Disorders. In: Williams Textbook Of Endocrinology. 14th ed. S.L.: Elsevier; 2019. p. 369-380.
- 3 Zgorzalewicz-Stachowiak M, Czarnywojtek A, Ochmańska A, Sawicka-Gutaj N, Matyjasek-Matuszek B, Wozniak M, et al. Influence of SARS-CoV-2 infection on thyroid gland function: The current knowledge. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*. 2021;30(7):747–55.
- 4 PAHO/WHO | Pan American Health Organization. COVID-19 vaccines: frequently asked questions [document on the Internet]. WHO; 2023 [updated 2023 July 31; cited 2024 Feb 20]. Available from: <https://www.paho.org/en/covid-19-vaccines/frequently-asked-questions-covid-19-vaccines>
- 5 Ilera V, Delfino LC, Zunino A, Glikman P, Drnovsek M, Reyes A, et al. Correlation between inflammatory parameters and pituitary-thyroid axis in patients with COVID-19. *Endocrine*. 2021;74(3):455–60.
- 6 Naguib R. Potential relationships between COVID-19 and the thyroid gland: an update. *Journal of International Medical Research*. 2022;50(2):030006052210828.
- 7 Anello Marcello Poma, Bonuccelli D, Giannini R, Elisabetta Macerola, Vignali P, Ugolini C, et al. COVID-19 autopsy cases: detection of virus in endocrine tissues. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2021;45(1):209–14.
- 8 Pappa E, Gourna P, Galatas G, Romiou A, Kiki I, Panagiotou L, et al. Thyroid hormone treatment and SARS-CoV-2 infection. *Endocrine*. 2022;75(2):328–9.
- 9 Speer G, Somogyi P. Thyroid Complications of SARS and Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Endocrine Journal*. 2021;68(2):129-136.

10 Sadoughi F, Maleki Dana P, Hallajzadeh J, Asemi Z, Mansournia MA, Yousefi B. Severe acute respiratory syndrome and thyroid: A molecular point of view. *Clinical nutrition ESPEN*. 2022;48:1–4.

11 Lui DTW, Lee CH, Chow WS, Lee ACH, Tam AR, Cheung CYY, et al. Development of a prediction score (ThyroCOVID) for identifying abnormal thyroid function in COVID-19 patients. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2022;45(11):2149–56.

12 Coperchini F, Ricci G, Croce L, Denegri M, Ruggiero R, Villani L, et al. Modulation of ACE-2 mRNA by inflammatory cytokines in human thyroid cells: a pilot study. *Endocrine*. 2021;74(3):638–45.

13 Asghar MS, Yasmin F, Dapke K, Phadke R, Shah SMI, Bin Zafar MD. Derangements of biochemical markers and thyroid function analysis among COVID-19-positive patients: A developing country single-center experience. *Journal of Medical Virology*. 2021;93(10):5712–7.

14 Clarke SA, Phylactou M, Patel B, Mills EG, Muzi B, Izzi-Engbeaya C, et al. Normal Adrenal and Thyroid Function in Patients Who Survive COVID-19 Infection. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2021;106(8):2208–20.

15 Croce L, Gangemi D, Ancona G, Liboà F, Bendotti G, Minelli L, et al. The cytokine storm and thyroid hormone changes in COVID-19. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2021;44(5):891–904.

16 Nakamura S, Kido N, Watanabe M, Ohmachi Y, Inayama Y, Kashitani Y, et al. Analysis of thyroid function in Japanese patients with coronavirus disease 2019. *Endocrine Journal*. 2022;69(6):643–8.

17 Güven M, Gültekin H. The prognostic impact of thyroid disorders on the clinical severity of COVID-19: Results of single-centre pandemic hospital. *International Journal of Clinical Practice*. 2021 Mar 13;75(6).

18 Lui DTW, Lee CH, Chow WS, Lee ACH, Tam AR, Pang P, et al. Long COVID in Patients with Mild to Moderate Disease: Do Thyroid Function and Autoimmunity Play a Role? *Endocrine Practice*. 2021;27(9):894–902.

- 19 Lui DTW, Lee CH, Chow WS, Lee ACH, Tam AR, Fong CHY, et al. Insights from a Prospective Follow-up of Thyroid Function and Autoimmunity among COVID-19 Survivors. *Endocrinology and Metabolism (Seoul, Korea)*. 2021;36(3):582–9.
- 20 Jafarzadeh A, Nemati M, Jafarzadeh S, Nozari P, Mortazavi SMJ. Thyroid dysfunction following vaccination with COVID-19 vaccines: a basic review of the preliminary evidence. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2022;45(10),1835-1863.
- 21 Mahdi PDBM, Almkhtar DM. Role of Vaccines Against COVID-19 Pandemic. *SLAS discovery: Advancing Life Sciences R & D*. 2023;28(8):355–7.
- 22 Silvestri Y, Clemente F, Moschetti G, Maioli S, Carelli E, Espadas de Arias A, et al. SARS-CoV-2 t-cells in patients with thyroid disorders related to COVID-19 are Enriched in the thyroid and acquire a tissue-resident memory phenotype. *Clinical Immunology (Orlando, Fla)*. 2023;254:109684.
- 23 Pujol A, Gómez LA, Gallegos C, Nicolau J, Sanchís P, González-Freire M, et al. Thyroid as a target of adjuvant autoimmunity/inflammatory syndrome due to mRNA-based SARS-CoV2 vaccination: from Graves' disease to silent thyroiditis. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2022;45(4):875–82.
- 24 Caironi V, Pitoia F, Trimboli P. Thyroid Inconveniences With Vaccination Against SARS-CoV-2: The Size of the Matter. A Systematic Review. *Frontiers in Endocrinology*. 2022;13:900964.
- 25 Paschou SA, Karalis V, Psaltopoulou T, Vasileiou V, Charitaki I, Bagratuni T, et al. Patients With Autoimmune Thyroiditis Present Similar Immunological Response to COVID-19 BNT162b2 mRNA Vaccine With Healthy Subjects, While Vaccination May Affect Thyroid Function: A Clinical Study. *Frontiers in Endocrinology*. 2022;13:840668.
- 26 Triantafyllidis KK, Giannos P, Stathi D, Kechagias KS. Graves' disease following vaccination against SARS-CoV-2: A systematic review of the reported cases. *Frontiers in Endocrinology*. 2022;13:938001.
- 27 Pla Peris B, Merchante Alfaro AÁ, Maravall Royo FJ, Abellán Galiana P, Pérez Naranjo S, González Boillos M. Thyrotoxicosis following SARS-COV-2 vaccination: a case series and discussion. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2022;45(5):1071–7.

28 Hayri Bostan, Bekir Ucan, Muhammed Kizilgul, Murat Calapkulu, Sema Hepsen, Gul U, et al. Relapsed and newly diagnosed Graves' disease due to immunization against COVID-19: A case series and review of the literature. *Journal of Autoimmunity*. 2022;128:102809–9.

29 Das L, Bhadada SK, Sood A. Post-COVID-vaccine autoimmune/inflammatory Syndrome in Response to Adjuvants (ASIA syndrome) Manifesting as Subacute Thyroiditis. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2022;45:465-467.

30 Caron P. Autoimmune and inflammatory thyroid diseases following vaccination with SARS-CoV-2 vaccines: from etiopathogenesis to clinical management. *Endocrine*. 2022;78:406-417.

31 Lane LC, Wood CL, Cheetham T. Graves' disease: moving forwards. *Archives of Disease in Childhood*. 2023;108:276-282.

32 Xu S, Yu H, Cheng X, Wu J, Bao J, Zhang L. Inactivated SARS-CoV-2 vaccination does not disturb the clinical course of Graves' disease: An observational cohort study. *Vaccine*. 2023;41(38):5648–54.

33 Brancatella A, Viola N, Satini F, Latrofa F. COVID-induced thyroid autoimmunity. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2023;101742.

34 Barajas Galindo DE, Ramos Bachiller B, González Roza L, García Ruiz de Morales JM, Sánchez Lasheras F, González Arnáiz E, et al. Increased incidence of Graves' disease during the SARS-CoV2 pandemic. *Clinical Endocrinology*. 2022;1-8.

35 Bartalena L, Chiovato L, Marcocci C, Vitti P, Piantanida E, Tanda ML. Management of Graves' hyperthyroidism and orbitopathy in time of COVID-19 pandemic. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2020;43(8):1149–51.

36 Morita S, Takagi T, Inaba H, Furukawa Y, Kishimoto S, Uraki S, et al. Effect of SARS-CoV-2 BNT162b2 mRNA vaccine on thyroid autoimmunity: A twelve-month follow-up study. *Frontiers in Endocrinology*. 2023;14:1058007.

37 Takedani K, Notsu M, Ishiai N, Asami Y, Uchida K, Kanasaki K. Graves' disease after exposure to the SARS-CoV-2 vaccine: a case report and review of the literature. *BMC Endocrine Disorders*. 2023;23:132.

38 Chaudhary S, Dogra V, Walia R. Four Cases of Graves' Disease following Viral Vector Severe Acute Respiratory Syndrome Corona virus-2 (SARS-CoV-2) Vaccine. *Endocrine Journal*. 2022;69(12),1431-1435.

39 Lui DTW, Lee KK, Lee CH, Lee ACH, Hung IFN, Tan KCB. Development of Graves' Disease After SARS-CoV-2 mRNA Vaccination: A Case Report and Literature Review. *Frontiers in Public Health*. 2021;9:778964.

40 Chee YJ, Liew H, Hoi WH, Lee Y, Lim B, Chin HX, et al. SARS-CoV-2 mRNA Vaccination and Graves' Disease: a report of 12 cases and review of the literature. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2022;107(6):e2324–30.

41 Sakai M, Takao K, Kato T, Ito K, Kubota S, Hirose T, et al. Graves' Disease after Administration of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Vaccine in a Type 1 Diabetes Patient. *Internal Medicine (Tokyo, Japan)*. 2022;61(10):1561–5.

42 Patrizio A, Ferrari SM, Antonelli A, Fallahi P. A case of Graves' disease and type 1 diabetes mellitus following SARS-CoV-2 vaccination. *Journal of Autoimmunity*. 2021;125:102738.

43 Yan BC, Luo RR. Thyrotoxicosis in patients with a history of Graves' disease after SARS-CoV-2 vaccination (adenovirus vector vaccine): Two case reports. *World Journal of Clinical Cases*. 2023;11(5):1122–8.

44 Nakamura F, Awaya T, Ohira M, Enomoto Y, Moroi M, Nakamura M. Graves' Disease after mRNA COVID-19 Vaccination, with the Presence of Autoimmune Antibodies Even One Year Later. *Vaccines*. 2023 May 3;11(5):934.

45 Yasuda S, Suzuki S, Yanagisawa S, Morita H, Haisa A, Satomura A, et al. HLA typing of patients who developed subacute thyroiditis and Graves' disease after SARS-CoV-2 vaccination: a case report. *BMC Endocrine Disorders*. 2023;23:54.

46 Lioulios G, Tsouchnikas I, Dimitriadis C, Giamalis P, Pella E, Christodoulou M, et al. Two Cases of Autoimmune Thyroid Disorders after COVID Vaccination in Dialysis Patients. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(19):11492.

- 47 Cuenca D, Aguilar-Soto M, Mercado M. A Case of Graves' Disease Following Vaccination with the Oxford-AstraZeneca SARS-CoV-2 Vaccine: Case Report and Review of the Literature. *European Journal of Case Reports in Internal Medicine*. 2022;9(4):003275.
- 48 Singh G, Howland T. Graves' Disease Following COVID-19 Vaccination. *Cureus*, 2022; 14(4):e24418.
- 49 Truong LU, Marlier B, Decoudier B, Litré C, Barraud S. Three cases of thyroiditis after COVID-19 RNA-vaccine. *Annales d'Endocrinologie*, 2022,258-268.
- 50 Manta R, Martin C, Muls V, Poppe KG. New-onset Graves' disease following SARS-CoV-2 vaccination: a case report. *European Thyroid Journal*. 2022;11(4):e220049.
- 51 Ruggeri RM, Giovanella L, Campenni A. SARS-CoV-2 vaccine may trigger thyroid autoimmunity: real-life experience and review of the literature. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2022; 45:2283–2289.
- 52 Ach T, N Sawsen, Asma BA, S Ghada, Hamza E, H Yosra, et al. A rare case of grave's disease after SARS-CoV-2 vaccine: is it an adjuvant effect?. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2022;26(7):2627-2630.
- 53 Chua MWJ. Graves' disease after COVID-19 vaccination. *Annals of the Academy of Medicine, Singapore*. 2022;51(2):127–128.
- 54 Shih SR, Wang CY. SARS-CoV-2 vaccination related hyperthyroidism of Graves' disease. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2022;121(9):1881-1882.
- 55 Hamouche W, El Soufi Y, Alzaraq S, Okafor BV, Zhang F, Paras C. A case report of new onset graves' disease induced by SARS-CoV-2 infection or vaccine? *Journal of Clinical and Translational Endocrinology: Case Reports*. 2022;23:100104.
- 56 di Filippo L, Castellino L, Giustina A. Occurrence and response to treatment of Graves' disease after COVID vaccination in two male patients. *Endocrine*. 2021;75(1):19–21.
- 57 Goblirsch TJ 1, Paulson AE 1, Tashko G 2, Asefa JM 3 1 M. Graves' disease following administration of second dose of SARS-CoV-2 vaccine. *BMJ Case Rep*. 2021;14(12):e246432.

58 Lee KA, Kim YJ, Jin HY. Thyrotoxicosis after COVID-19 vaccination: seven case reports and a literature review. *Endocrine*. 2021;74(3):470–2.

59 Oğuz SH, Şendur SN, İremli BG, Gürlek A, Erbas T, Ünlütürk U. SARS-CoV-2 Vaccine-induced Thyroiditis: Safety of Revaccinations and Clinical Follow-up. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2022; 107(5):e1823-e1834.

60 Pierman G, Delgrange E, Jonas C. Recurrence of Graves' Disease (a Th1-type Cytokine Disease) Following SARS-CoV-2 mRNA Vaccine Administration: A Simple Coincidence? *European Journal of Case Reports in Internal Medicine*. 2021;8(9):002807.

61 Raven LM, McCormack AI, Greenfield JR. Letter to the Editor From Raven et al: "Three Cases of Subacute Thyroiditis Following SARS-CoV-2 Vaccine." *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2022;107(4):e1767-e1768.

62 Sriphrapadang C, Shantavasinkul P. Graves' disease following SARS-CoV-2 vaccination. *Endocrine*. 2021;74:473-474.

63 Sriphrapadang C. Aggravation of hyperthyroidism after heterologous prime-boost immunization with inactivated and adenovirus-vectored SARS-CoV-2 vaccine in a patient with Graves' disease. *Endocrine*. 2021;74(2):226–7.

64 Vera-Lastra O, Ordinola Navarro A, Cruz Domiguez MP, Medina G, Sánchez Valadez TI, Jara LJ. Two Cases of Graves' Disease Following SARS-CoV-2 Vaccination: An Autoimmune/Inflammatory Syndrome Induced by Adjuvants. *Thyroid*. 2021;31(9):1436–9.

65 Weintraub MA, Ameer B, Sinha Gregory N. Graves Disease Following the SARS-CoV-2 Vaccine: Case Series. *Journal of Investigative Medicine High Impact Case Reports*. 2021;9:232470962110633.

66 Yamamoto K, Mashiba T, Takano K, Suzuki T, Kami M, Takita M, et al. A Case of Exacerbation of Subclinical Hyperthyroidism after First Administration of BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine. *Vaccines*. 2021;9(10):1108.

67 Zettinig G, Krebs M. Two further cases of Graves' disease following SARS-Cov-2 vaccination. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2021; 45(1):227-228.