



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA



**UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„NICOLAE TESTEMIȚANU” DIN REPUBLICA MOLDOVA**

TIREOTOXICOZA

**Protocol clinic național
(ediția II)**

PCN-15

Chișinău, 2025

**Aprobat în cadrul ședinței Consiliului de Experți al Ministerului Sănătății
din 26.05.2025, proces verbal nr. 1
Aprobat prin ordinul Ministerului Sănătății al Republicii Moldova nr. 565 din 27.06.2025
Cu privire la aprobarea protocolului clinic național „Tireotxicoza”, ediția II**

CUPRINS

ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT	4
SUMARUL RECOMANDĂRIILOR	5
PREFAȚĂ	7
A.1. Diagnosticul. Exemple de formulare a diagnosticului clinic:	7
A.2. Codul bolii (CIM 10):	7
A.3. Utilizatorii:	8
.....	8
A.4. Obiectivele protocolului:.....	8
A.5. Elaborat: 2008	8
A.6. Revizuit: 2025	8
A.7. Următoarea revizuire: 2030.....	8
A.8. Lista și informațiile de contact ale autorilor:	8
A.9. Definițiile folosite în document	9
A.10. Informația epidemiologică	10
B. PARTEA GENERALĂ. NIVELURI DE ASISTENȚĂ MEDICALĂ.....	11
B.1. Nivel de asistență medicală primară (medic de familie).....	11
B.2. Nivel de asistență medicală urgentă prespitalicească (echipele de AMU, medici urgențiști, medici de gardă UPU, CG).....	12
B.3. Nivel de asistență medicală specializată de ambulatoriu (medic endocrinolog).....	12
B.4. Nivel de asistență medicală spitalicească	14
C.1. ALGORITMII DE CONDUITĂ.....	17
C.1.1 Algoritmul de diagnostic etiologic al tireotxicozei	17
C.1.2. Algoritmul de tratament al tireotxicozelor	18
C.1.3. Algoritmul de tratament al BGB [5, modificat]	19
C.1.4. Algoritmul de management al tireotxicozei subclinice [3]	20
C. 2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI PROCEDURILOR	21
C.2.1. Clasificarea clinică	21
C.2.1.1. Clasificarea tireotxicozelor	21
C.2.2. Profilaxia (primară, secundară, terțiară).....	22
C.2.2.1. Factori de risc.....	22
C.2.2.2. Screeningul selectiv.....	22
C.2.3. Conduita pacientului cu tireotxicoză.....	23
C.2.3.1. Anamneza	23
C.2.3.2. Examenul fizic (datele obiective)	23
C.2.3.3. Investigații paraclinice	25
C.2.3.4. Diagnosticul diferențial în tireotxicoze.....	27
C.2.3.5. Prognosticul	30
C.2.3.6. Criterii de spitalizare.....	30
C.2.3.7. Criterii de transfer de la un nivel de asistență medical la alt nivel	31
C.2.3.8. Tratamentul	31
C.2.3.8.1. Tratamentul nemedicamentos al tireotxicozelor	31

C.2.3.8.2. Tratamentul medicamentos simptomatic.....	32
C.2.3.8.3. Tratamentul medicamentos tireostatic cu ATS.	33
C.2.3.8.4. Tratamentul chirurgical.	35
C.2.3.8.5. Radioiodterapia.	35
C.2.3.9. Evoluția.....	36
C.2.3.10. Supravegherea.....	36
C.2.4. Stările de urgență - criza tireotoxică.....	36
C.2.5. Complicațiile tireotoxicozei	38
C.2.6. Particularitățile formelor speciale de tireotoxicoză.....	39
C.2.6.1. Boala Graves-Basedow (gușa difuză toxică).....	39
C.2.6.2. Adenomul tireotoxic și gușa multinodulară toxică	49
C.2.6.3. Tireotoxicoza subclinică.....	51
C.2.6.4. Tireotoxicoza și sarcina	55
C.2.6.5. Tireotoxicoza prin distrucție tiroidiană.....	60
C.2.6.6. Tireotoxicoze prin exces de TSH.....	61
RESURSELE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU ÎNDEPLINIREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI	63
INDICATORII DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PCN.....	65
ANEXE	66
Anexa 1. Gradele de evidență științifică	66
Anexa 2. Fișa standardizată de audit bazat pe criterii pentru Tireotoxicoză – Nivelul AMP și consultativ de acordare a asistenței medicale.....	67
Anexa 3. Fișa standardizată de audit bazat pe criterii pentru Tireotoxicoză – Nivelul staționar de acordare a asistenței medicale.	68
Anexa 4 INFORMAȚIE PENTRU PACIENT	70
BIBLIOGRAFIE	76

ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT

AGS	Analiza generală de sânge
AMP	Asistență medicală primară
AMS	Asistență medicală spitalicească
AMSA	Asistență medicală specializată de ambulator
AMU	Asistență medicală urgentă
Anti-rTSH (TRAb)	Anticorpi antireceptor pentru TSH
Anti TG	Anticorpi antitireoglobulină
Anti TPO	Anticorpi antiperoxidază tiroidiană
AT	Adenom tireotoxic
ATS	Antitiroidiene de sinteză
BGB	Boala Graves-Basedow (gușa difuză toxică)
CG	Cameră de Gardă
freeT3	Fracția liberă (<i>free</i>) de T3
freeT4	Fracția liberă (<i>free</i>) de T4
GCS	Glucocorticoizi
GMNT	Gușă multinodulară toxică
HDL	Lipoproteine cu densitate mare
LDL	Lipoproteine cu densitate mică
OE	Orbitopatie (oftalmopatie) endocrină
PCR	Proteina C reactivă
PTU	Propylthiouracilum*
RA	Reacții adverse
RAI	Iod radioactiv
RIT	Radioiodterapie
T3	Triiodtironină
T4	Tiroxina sau tetraiodtironina
TA	Tiroidita autoimună (Hashimoto)
TS	Tireotxicoză subclinică
TSH	Hormonul tireotrop (hormon tireostimulator) (<i>Thyroid-stimulated hormone</i>)
VSH	Viteza de sedimentare a hematiilor
UPU	Unitate de primire Urgențe

SUMARUL RECOMANDĂRIILOR

- Dozarea TSH-ului este testul de screening inițial deoarece are cea mai mare sensibilitate și specificitate în evaluarea tireotoxicozei [5; 7]. Totuși, atunci când se suspectă tireotoxicoza, evaluarea inițială va include atât TSH-ul seric, cât și freeT4 [5].
- În toate cazurile de tireotoxicoză este importantă stabilirea etiologiei acesteia (caseta 1). (*clasă de recomandare I, nivel de evidență B*) [7]
- Tratamentul cu beta-blocante este indicat la toți pacienții diagnosticați cu tireotoxicoză ce prezintă semne clinice, în special la vârstnici și la pacienții cu FCC peste 90/min sau cu boli cardiovasculare concomitente. (*clasă de recomandare I, nivel de evidență B*) [5; 7; 14]
- ATS vor fi utilizate în tireotoxicozele prin hiperfuncție tiroidiană, cu un nivel înalt de captare la scintigrafie. Nu se vor utiliza în tireotoxicozele prin distrucție tiroidiană și de natură exogenă.
- ATS se indică pentru a atinge eutiroidia până la tratamentul chirurgical sau prin iod radioactiv. La unii pacienți, ATS pot fi utilizate pe termen îndelungat, drept tratament de bază, provocând uneori remisia stabilă a bolii. [14].
- Înainte de a iniția tratamentul cu ATS se va determina analiza generală a sângelui (inclusiv formula leucocitară și numărul absolut de neutrofile), transaminazele, bilirubina pentru a exclude leucopenia și a asigura corecția în siguranță a tireotoxicozei (*clasă de recomandare I, nivel de evidență C*) [7; 14].
- Doza de inițiere a ATS depinde de severitatea tireotoxicozei [7].
- Nivelul seric al freeT4 împreună cu, sau fără freeT3 se vor repeta peste 2 – 6 săptămâni de la inițierea terapiei cu ATS (în dependență de severitatea tireotoxicozei și dozele de ATS). Doza de ATS se va ajusta corespunzător [5; 7].
- Dacă se alege tratamentul chirurgical drept metodă de tratament, preoperator se va atinge eutiroidia cu ATS, împreună cu sau fără beta-blocante. (*clasă de recomandare I, nivel de evidență A*) [5].
- Determinarea Anti-r TSH (TRAb) este un instrument sensibil și specific atât pentru diagnosticul rapid și precis al BGB, cât și pentru diagnosticul diferențial al BGB (*clasă de recomandare I, nivel de evidență A*) [5].
- Pacienții cu BGB primar diagnosticată trebuie tratați cu ATS. Terapia RAI sau tiroidectomia poate fi luată în considerare la pacienții care preferă această abordare. (*clasă de recomandare I, nivel de evidență A*) [5].
- Thiamazolum trebuie administrat la orice pacient cu BGB care alege terapia cu ATS, cu excepția primelor 16 săptămâni de sarcină. (*clasă de recomandare I, nivel de evidență A*) [5].
- Dacă s-a selectat terapia cu ATS, durata tratamentului cu Thiamazolum este de 12 – 18 luni. ATS se anulează dacă nivelul TSH și anti-rTSH (TRAb) sunt normale (*clasă de recomandare I, nivel de evidență A*) [5; 7].
- Înainte de anularea ATS pentru BGB se recomandă determinarea anti-rTSH (TRAb) pentru a aprecia probabilitatea remisiei (nivelul normal indică șanse mai mari de remisie) sau a riscului de recidivă. (*clasă de recomandare I, nivel de evidență A*) [5; 7].
- Pacienții cu anti-rTSH (TRAb) persistent ridicat după 12-18 luni de tratament cu ATS, pot continua terapia cu Thiamazolum încă 12 luni, repetând anti-rTSH (TRAb) peste 12 luni, sau pot opta pentru altă metodă de tratament (RIT sau tratament chirurgical). (*clasă de recomandare I, nivel de evidență B*) [5; 7].
- Dacă după finalizarea tratamentului cu ATS reapare tireotoxicoza, se indică tratament chirurgical sau cu iod radioactiv. Tratamentul de lungă durată cu ATS în doze mici (mai mult de 12 – 18 luni), se va menține la pacienții care preferă această metodă de tratament. (*clasă de recomandare I, nivel de evidență B*) [5].
- Dacă se alege tratamentul chirurgical drept metodă de tratament al BGB, intervenția de elecție este tiroidectomia totală (*clasă de recomandare I, nivel de evidență A*) [5; 14].
- Doza de Levothyroxinum administrată după tiroidectomie pentru BGB, se va calcula în funcție de greutatea pacientului (1,6 mkg/ kg corp) cu control ulterior al TSH peste 6 – 8 săptămâni postoperator. (*clasă de recomandare I, nivel de evidență C*) [7].
- Dacă se alege RIT drept metodă de tratament al BGB, până la RIT se va atinge eutiroidia cu ATS.

- Sarcina și perioada de lactație sunt contraindicații absolute pentru tratamentul cu RAI. (*clasă de recomandare I, nivel de evidență B*) [5].
- Un test de sarcină trebuie efectuat cu 48 de ore înainte de tratamentul cu RAI la toate femeile de vârstă reproductivă (cu potențial fertil). Medicul curant ar trebui să obțină acest test și să verifice rezultatul negativ înainte de administrarea I^{131} . (*clasă de recomandare I, nivel de evidență C*) [5].
- Concepția trebuie amânată cel puțin cu 6 luni după RIT, atât la bărbați, cât și la femei (*clasă de recomandare I, nivel de evidență B*) [5].
- La pacienții cu OE, tireotoxicoza trebuie controlată prompt cu ATS, iar eutiroidia trebuie menținută stabil (*clasă de recomandare I, nivel de evidență A*) [5].
- Dacă la pacientul cu BGB se depistează noduli în glanda tiroidă, evaluarea și managementul se va realiza în conformitate cu recomandările existente privind diagnosticul și tratamentul nodulilor la persoanele eutiroidice (*clasă de recomandare I, nivel de evidență B*) [7].
- Thiamazolum este preparatul ATS de elecție la copii și trebuie indicat copiilor care necesită tratament cu ATS (*clasă de recomandare I, nivel de evidență B*) [7].
- Tratamentul cu PTU trebuie evitat la copii și adolescenți (*clasă de recomandare I, nivel de evidență A*) [5].
- Tratamentul pe termen lung cu Thiamazolum trebuie să fie metoda de tratament principală la copiii cu BGB (*clasă de recomandare I, nivel de evidență B*) [5].
- Printre metodele radicale de tratament, tiroidectomia este prioritară în copilărie, dar la copiii postpubertali (peste 16 ani) RIT poate fi luată în considerare (*clasă de recomandare I, nivel de evidență B*) [5].
- Pacienții cu AT manifest și GMNT manifestă trebuie tratați chirurgical sau cu iod radioactiv. Ocazional, tratamentul de durată cu ATS în doze mici poate fi luat în considerare (*clasă de recomandare II, nivel de evidență B*) [7].
- Dacă se alege tratamentul chirurgical al AT și GMNT, la pacienții cu tireotoxicoză manifestă preoperator se va obține eutiroidia cu ATS împreună cu sau fără beta-adrenoblocante (caseta 20). În aceste cazuri, nu se vor administra preparate de iod preoperator. (*clasă de recomandare I, nivel de evidență C*) [7].
- Dozarea TSH trebuie utilizată pentru a evalua severitatea tireotoxicozei subclinice și pentru a distinge tireotoxicoza subclinică de gradul 1 (TSH seric: 0,1-0,39 mIU/l) de tireotoxicoza subclinică de gradul 2 (TSH seric <0,1 mIU/l) (*clasă de recomandare I, nivel de evidență A*) [3].
- Tratamentul este recomandat la pacienții cu TS de gradul 2 pentru a evita riscurile asociate (*clasă de recomandare I, nivel de evidență B*) [3; 7].
- Atunci când nivelul de TSH în primul trimestru de sarcină este sub limita inferioară a intervalului de referință, este necesar de evaluat anamnestical, examenul fizic și de determinat nivelul seric de freeT4. Măsurarea TRAb poate fi utilă în stabilirea etiologiei tireotoxicozei. (*clasă de recomandare I, nivel de evidență B*) [1].
- Scintigrafia tiroidei nu trebuie efectuată în timpul sarcinii (*clasă de recomandare I, nivel de evidență A*) [1].
- În primele 16 săptămâni de sarcină se recomandă tratamentul cu PTU. (*clasă de recomandare I, nivel de evidență B*) [1; 5].
- În timpul sarcinii trebuie administrate cele mai mici doze eficiente de Thiamazolum și PTU, iar scopul tratamentului este menținerea nivelului freeT4 matern la limita de sus sau chiar ușor peste limita superioară de referință. (*clasă de recomandare I, nivel de evidență A*) [1].
- Un regim combinat de Levothyroxinum și ATS nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția situației rare de hipertiroidism fetal izolat. (*clasă de recomandare I, nivel de evidență A*) [1].

PREFAȚĂ

Acest protocol a fost elaborat de grupul de lucru, constituit din angajații Catedrei de endocrinologie a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”.

Protocolul clinic național este elaborat în conformitate cu ghidurile internaționale actuale privind tireotxicoza (hipertiroidia) și va servi drept bază pentru elaborarea protocoalelor instituționale. La recomandarea MS RM pentru monitorizarea protocoalelor instituționale pot fi folosite formulare suplimentare, care nu sunt incluse în protocolul clinic național.

A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ

A.1. Diagnosticul. Exemple de formulare a diagnosticului clinic:

Cerințe pentru formularea diagnosticului

- Afecțiunea (boala) de bază (Boala Graves-Basedow sau Gușă difuză toxică/ Adenom tireotoxic/ Tiroidită autoimună (caseta 1))
- Severitatea tireotxicozei:
 - Ușoară/ medie/ gravă (caseta 2)
 - Subclinică/ manifestă/ complicată (caseta 4)
- Pacientul administrează sau nu tratament cu ATS (doar pentru bolile ce necesită tratament cu ATS).
- Complicațiile tireotxicozei (Cardiomiopatie sau cardiopatie tireotoxică / Fibrilație atrială tahisistolică permanentă (paroxistică)/ Diabet zaharat secundar/Osteoporoză) (tabelul 8)
- Afecțiuni asociate (Oftalmopatie endocrină activă / neactivă – indicarea CAS, severitatea ușoară/ medie/ severă pentru fiecare ochi. Mixedem pretibial.)

Exemple de diagnostice clinice:

- Boala Graves-Basedow (sau Gușă difuză toxică). Tireotxicoză gravă, complicată, fără tratament cu ATS. Cardiomiopatie tireotoxică. Fibrilație atrială tahisistolică permanentă. Hipertensiune arterială secundară, endocrină. ICC II NYHA. Orbitopatie endocrină: activă CAS OD 5/7 OS 4/7, severitate medie.
- Boala Graves-Basedow (gușă difuză toxică). Tireotxicoză medie, manifestă, tratată cu ATS.
- Adenom tireotoxic. Tireotxicoză ușoară, subclinică, fără tratament cu ATS.
- Tiroidită subacută. Tireotxicoză medie, manifestă.
- Boala Graves-Basedow (sau Gușă difuză toxică). Tireotxicoză compensată, tratată cu ATS (sau Eutiroidie pe tratament cu ATS).

Notă: Diagnosticul este sindromal, în formulare fiind parte componentă a nosologiei tiroidiene respective. Severitatea tireotxicozei se va stabili/modifica la fiecare vizită la medicul endocrinolog (conform casetei 2 și 4). Din momentul atingerii eutiroidiei, diagnosticul nu va include severitatea tireotxicozei, severitatea va fi înlocuită cu termenul „compensată” sau termenul de „tireotxicoză” va fi înlocuit cu termenul de „eutiroidie”. La fiecare vizită se va concretiza dacă pacientul administrează sau nu tratament specific cu ATS.

A.2. Codul bolii (CIM 10):

E05 Tireotxicoză

- E05.0 Tireotxicoză cu gușă difuză
- E05.1 Tireotxicoză cu gușă toxică uninodulară
- E05.2 Tireotxicoză cu gușă toxică multinodulară
- E05.3 Tireotxicoză cu țesut tiroidian ectopic
- E05.4 Tireotxicoză artificială
- E05.5 Criza tireotoxică sau coma
- E05.8 Alte forme de tireotxicoză
- E05.9 Tireotxicoză neprecizată

***H06.2 Exoftalmia tireotoxică**

***I43.8 Cardiopatia tireotoxică**

E06.2 Tiroidita cronică cu tireotxicoză tranzitorie

E06.3 Tiroidita autoimună. Hashitoxicoza (tranzitorie).

P72.1 Tireotxicoza neonatală

O90.5 Tiroidita postpartum

A.3. Utilizatorii:

- Prestatorii serviciilor medicale de AMP (medici de familie, asistent/ă medical/ă de familie);
- Prestatorii serviciilor medicale de AMUP (echipele AMU; UPU, CG medici de urgență, asistent/ă medical/ă în urgență)
- Prestatorii serviciilor medicale de AMSA (Instituțiile/secțiile consultative raionale, Asociațiile medicale teritoriale, Secțiile consultativ-diagnostice republicane și municipale (medici endocrinologi);
- Prestatorii serviciilor medicale de AMS (Secțiile de boli interne ale spitalelor raionale, municipale și republicane, Secțiile de endocrinologie ale spitalelor municipale și republicane (medici internști, medici endocrinologi)

Notă: Protocolul, la necesitate, poate fi utilizat și de alți specialiști.

A.4. Obiectivele protocolului:

1. A spori stabilirea precoce a diagnosticului de tireotxicoză.
2. A spori calitatea examinării clinice și paraclinice a pacienților cu tireotxicoză.
3. A facilita identificarea cauzei tireotxicozei.
4. A optimiza managementul terapeutic a pacienților cu tireotxicoză.
5. A reduce numărul pacienților care dezvoltă complicații asociate tireotxicozei.
6. A reduce numărul de pacienți care necesită spitalizare și în special spitalizări repetate.
7. A furniza informații profesioniștilor din domeniul sănătății, medicilor, pacienților și aparținătorilor referitor la diagnosticul, tratamentul și profilaxia tireotxicozei.

A.5. Elaborat: 2008

A.6. Revizuit: 2025

A.7. Următoarea revizuire: 2030

A.8. Lista și informațiile de contact ale autorilor:

Nume, Prenume	Funcția, instituția
Harea Dumitru	dr. șt. med., conf. univ., Catedra de endocrinologie, USMF „Nicolae Testemițanu”
Rizov Cristina	dr. șt. med., conf. univ., Catedra de endocrinologie, USMF „Nicolae Testemițanu”
Șeremet Aristia	asist. univ., Catedra de endocrinologie, USMF „Nicolae Testemițanu”
Vudu Stela	asist. univ., Catedra de endocrinologie, USMF „Nicolae Testemițanu”
Virtosu Ana	medic endocrinolog, Spitalul Internațional Medpark

Recenzenți:

Zota Larisa, dr. șt. med., conf. univ., medic endocrinolog, Catedra de endocrinologie, USMF „Nicolae Testemițanu”

Baltag Natalia, medic endocrinolog, Spitalul Internațional Medpark.

Protocolul a fost examinat, avizat și aprobat de:

Structura/instituția	Prenume, nume, funcția
Catedra de endocrinologie a USMF „Nicolae Testemițanu”	Lorina Vudu dr. șt. med., conf. univ., șef catedră
Comisia științifico-metodică de profil „Medicină Internă”, USMF „Nicolae Testemițanu”	Sergiu Matcovschi , dr. hab. șt. med., prof.univ., președinte
Catedra de medicină de laborator, USMF „Nicolae Testemițanu”	Anatolie Vișnevschi , dr. hab. șt. med, prof. univ., șef catedră
Comisia de specialitate farmacologie și farmacologie clinică, Catedra de farmacologie și farmacologie clinică, USMF „Nicolae Testemițanu”	Nicolae Bacinschi , dr. hab. șt. med, prof. univ., șef catedră
Catedra de medicină de familie, USMF „Nicolae Testemițanu”	Ghenadie Curocichin , dr. hab. șt. med, prof. univ., șef catedră
Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale	Dragoș Guțu , director general
Compania Națională de Asigurări în Medicină	Ion Dodon , director general
Consiliul Național de Evaluare și Acreditare în Sănătate	Valentin Mustea , director
Consiliul de Experți al Ministerului Sănătății	Aurel Grosu , dr. hab. șt. med., prof.univ., președinte

A.9. Definițiile folosite în document

Boala Graves-Basedow (Gușă difuză toxică): afecțiune autoimună organospecifică a glandei tiroide, ce apare la persoane cu predispoziție genetică, cauzată de prezența anticorpilor tireostimulanți, anti-rTSH (TRAb), clinic manifestată prin sindrom tireotoxic și gușă, cu posibilă asociere de OE, mixedem pretibial, acropatie.

Criză tireotoxică: formă extremă de tireotoxicoză, ce pune în pericol viața pacientului.

Eutiroidie: funcție normală a glandei tiroide (nivel plasmatic al hormonilor tiroidieni și al TSH în limitele normei).

Gușă toxică uninodulară (adenom tireotoxic) este determinată de hiperproducția autonomă de hormoni tiroidieni de către un singur nodul.

Gușă toxică multinodulară este determinată de hiperproducția autonomă de hormoni tiroidieni de către doi sau mai mulți noduli.

Gușă: mărirea în dimensiuni a glandei tiroide.

Hipertiroidie: sporirea funcției glandei tiroide (creșterea sintezei și secreției hormonilor tiroidieni).

Hipotiroidie: sindrom clinic determinat de deficitul de hormoni tiroidieni.

Oftalmopatie endocrină sau orbitopatia tiroidiană: afecțiune autoimună de sine stătătoare, reprezintă o alterare complexă a țesuturilor orbitei, însoțită de inflamație, edem și de proliferarea țesutului celuloadipos a orbitei și a mușchilor oculomotori.

Recomandabil: nu are un caracter obligatoriu. Decizia va fi luată de medic pentru fiecare caz în mod individual.

Sindromul Refetoff: hipersecreție de TSH datorată lipsei de receptivitate pentru T3 și T4 la nivel hipofizar, feedback-ul negativ fiind imposibil. Tiroida este stimulată în exces, determinând gușă și tireotoxicoză.

T3 – tireotoxicoză: sindrom tireotoxic caracterizat prin prezența TSH scăzut sau nedetectabil, nivelul freeT4 normal și freeT3 majorat.

Tireotoxicoza iatrogenă și factitia: intoxicație exogenă a organismului cu hormoni tiroidieni datorită administrării (sau autoadministrării) de doze mari de hormoni tiroidieni sau de metaboliți ai acestora.

Tireotoxicoză manifestă: sindrom tireotoxic caracterizat prin prezența semnelor clinice de tireotoxicoză și de TSH scăzut sau suprimat, nivel majorat de hormoni tiroidieni (totali și/sau liberi).

Tireotoxicoză subclinică: sindrom tireotoxic caracterizat prin prezența TSH scăzut, nivelul freeT4 și freeT3 fiind în limite normale.

Tireotoxicoză: sindrom clinic datorat unui exces de hormoni tiroidieni de orice geneză (determinat fie de creșterea funcției tiroidiene, fie de distrucția parenchimului tiroidian ori de aportul exogen de hormoni tiroidieni) și acțiunii excesului de hormoni tiroidieni asupra organelor și țesuturilor. Termenul tireotoxicoză se pare preferabil celui de hipertiroidie, pentru că nu orice exces de hormoni tiroidieni înseamnă obligatoriu o hiperfuncție a glandei tiroide.

Tireotropinom: tumoare adenohipofizară secretantă de TSH.

A.10. Informația epidemiologică

Prevalența tireotoxicozei în SUA este de aproximativ 1,2% din populație (0,5% manifestă și 0,7% subclinică) [7].

Cauzele cele mai frecvente ale tireotoxicozei endogene sunt BGB, AT și GMNT [5; 7].

BGB este cauza principală a tireotoxicozei manifeste în regiunile cu un aport suficient de iod, incidență anuală fiind de 20-30 cazuri la 100000 populație. Prevalența BGB constituie 1-1,5% din populație. BGB apare mai frecvent la femei, aproximativ 3% dintre femei și 0,5% dintre bărbați suferă de BGB pe parcursul vieții. Picul morbidității prin BGB se înregistrează la vârsta de 30-60 ani. Aproximativ 30% dintre pacienții cu BGB au anamneza familială agravată pentru BGB sau TA. [5].

Prevalența GMNT și AT crește odată cu vârsta. La vârstnici, GMNT și AT se întâlnesc mai des comparativ cu BGB, în special în regiunile geografice cu deficit de iod. [7].

B. PARTEA GENERALĂ. NIVELURI DE ASISTENȚĂ MEDICALĂ

B.1. Nivel de asistență medicală primară (medic de familie)		
Descriere	Motive	Pași
1. Screeningul selectiv C.2.2.2	Depistarea timpurie a tireotoxicozei permite intervenții curative precoce, asigură o calitate bună a vieții și evitarea complicațiilor.	Standard/Obligatori: - Dozarea TSH este testul de screening inițial (caseta 6) - În caz de suspiciune clinică (prezența manifestărilor clinice sugestive (<i>tabelul 1</i>) – testare orientată clinic prin dozarea TSH și freeT4 (<i>algoritmul C.1.1</i>).
2. Diagnosticul C.2.3		
2.1 Examenul clinic al pacientului C.2.3.1 C.2.3.2	Depistarea timpurie a tireotoxicozei permite intervenții curative precoce, pentru asigurarea unei calități bune a vieții și evitarea complicațiilor.	Standard/Obligatori: Evidențierea semnelor clinice la persoanele suspecte de tireotoxicoză: acuzele, anamneza, examenul clinic (<i>casetele 7, 8, 9; tabelul 1, 2</i>)
2.2 Examenul paraclinic al pacientului C.2.3.3		Standard/Obligatori: - dozarea TSH și freeT4 - investigații paraclinice (<i>tabelul 3</i>)
2.3. Diagnosticul diferențial C.1.1	Alegerea metodei de tratament a tireotoxicozei este dependentă de etiologia acesteia	Standard/Obligatori: Este realizat de către medicul endocrinolog.
3. Tratamentul C.2.3.8		
3.1 Nemedicamentos C.2.3.8.1.	Asigurarea stării de eutiroidie, permite ameliorarea calității vieții pacientului și previne apariția complicațiilor.	Standard/Obligatori: Este indicat în toate formele clinice de tireotoxicoză, indiferent de cauză. (<i>caseta 17</i>)
3.2 Medicamentos simptomatic C.2.3.8.2.		Standard/Obligatori: Este indicat în toate formele clinice de tireotoxicoză, indiferent de cauză. (<i>casetele 15, 16, 18, 19, tabelul 5</i>)
3.3 Tratamentul medicamentos cu ATS		Standard/Obligatori: Este indicat de către medicul endocrinolog
4. Monitorizarea și supravegherea C.2.3.10.	Menținerea stării de eutiroidie previne apariția complicațiilor și asigură o calitate bună a vieții.	Standard/Obligatori: - în colaborare cu medicul endocrinologul - dozări periodice ale TSH și freeT4

B.2. Nivel de asistență medicală urgentă prespitalicească (echipele de AMU, medici urgențiști, medici de gardă UPU, CG)		
Descriere	Motive	Pași
1.Diagnosticul		
1.1. Diagnosticul de către Echipel AMU din cadrul CNAMUP C.2.4	Acuzele, anamneza și examenul obiectiv al pacientului permit suspectarea crizei tireotoxice și altor complicații severe	Standard/Obligatori: ● Evaluarea primară ABCDE ● Evaluarea secundară SAMPLE: ● Acuzele și anamneza (caseta 8) ● Identificarea cauzelor (caseta 20.1) ● Factorii patogenetici esențiali (caseta 20.2) ● Manifestările clinice (tabelele 1, 6)
1.2. Triaajul în UPU și CG <i>(în conformitate cu Protocolul Clinic Standardizat „Triaajul în Unitățile Primiri Urgențe”)</i>	● Prioritizarea și identificarea pacienților pentru a fi consultați și tratați în dependență de severitatea urgențelor medico-chirurgicale ● Încadrarea pacienților în nivelele de urgență	Standard/Obligatori: ● Investigațiile paraclinice (tabelul 3) ● După evaluarea, clasificarea și stabilirea nivelului de prioritate pacientul va fi preluat în zona de tratament în conformitate cu gradul de urgență ● Evaluarea criteriilor de spitalizare (caseta 12) ● În caz de criză tireotoxică, pacientul va fi spitalizat în secția de terapie intensivă
2.Tratamentul		
2.1. Tratamentul la nivelul Echipelor AMU	● Tratamentul permite stabilizarea / menținerea funcțiilor vitale ● Prevenirea complicațiilor severe ● Ameliorarea simptomelor severe	Standard/Obligatori: ● Oxigenoterapia ● Stabilizarea a parametrilor clinici ● Menținerea parametrilor vitali pe perioada transportării până la transmiterea pacientului către cea mai apropiată instituție medicală ● Medicația specifică în criza tireotoxică (tabelul 7)
2.2. Tratamentul în cadrul UPU și CG		Standard/Obligatori: ● Aprecierea stării pacientului și acordarea asistenței medicale urgente, inclusiv spitalizarea în mod urgent la indicații (caseta 12) ● Emiterea recomandărilor de adresare la medicul de familie sau medicul endocrinolog, dacă pacientul nu necesită internare ● Medicația specifică în criza tireotoxică (tabelul 7) ● Transferul pacientului către instituție corespunzătoare la necesitate.

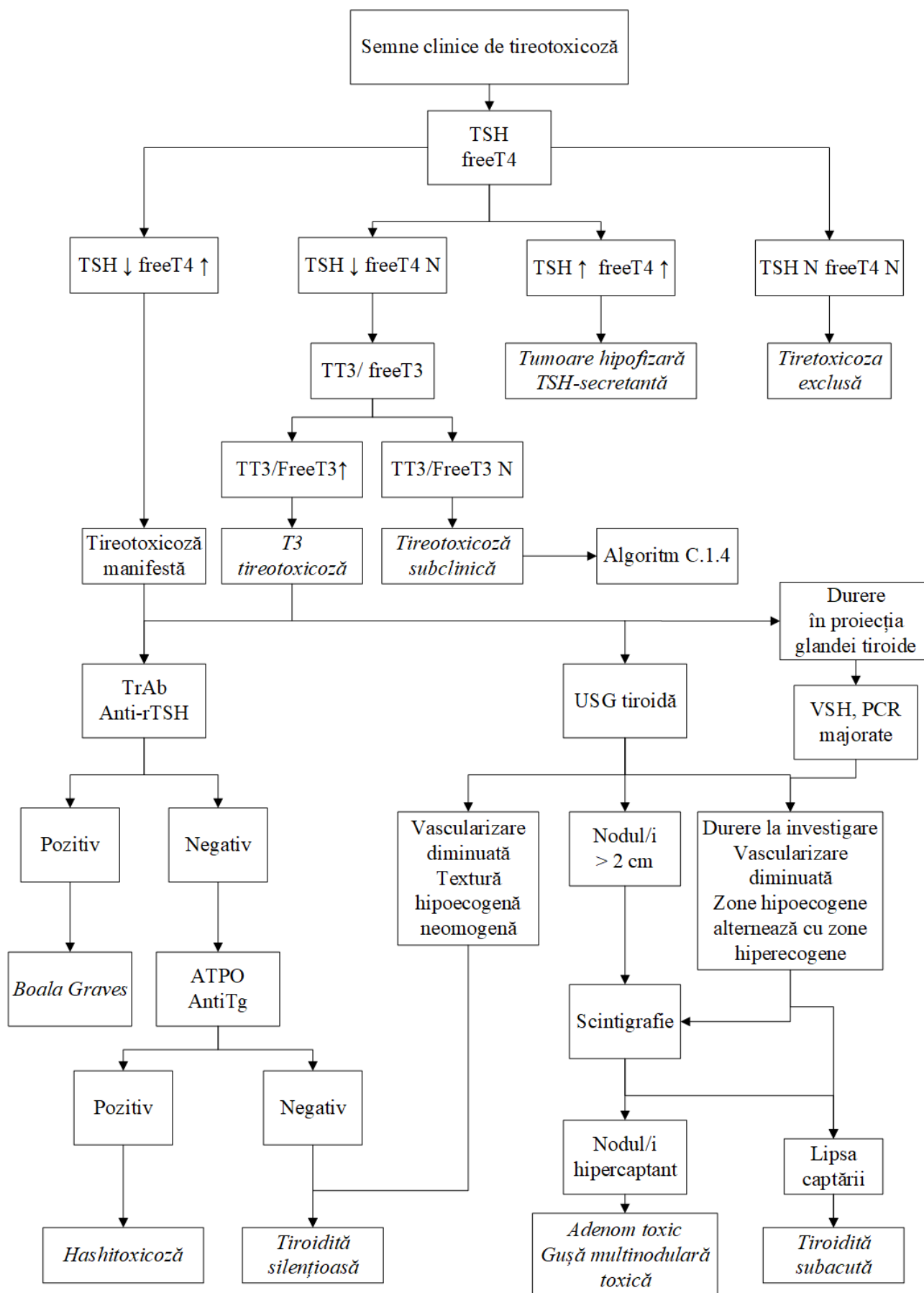
B.3. Nivel de asistență medicală specializată de ambulatoriu (medic endocrinolog)		
Descriere	Motive	Pași
1. Screeningul selectiv	Depistarea timpurie a tireotxicozei permite intervenții curative precoce, asigură o calitate bună a vieții și evitarea complicațiilor.	Standard/Obligatori: - Dozarea TSH este testul de screening inițial (caseta 6) - În caz de suspiciune clinică (prezența manifestărilor clinice sugestive (<i>tabelul 1</i>) – testare orientată clinic prin dozarea TSH și freeT4 (<i>algoritmul C.1.1</i>).
2. Diagnosticul C.2.3		
2.1 Examenul clinic al pacientului C.2.3.1 C.2.3.2	Acuzele și examenul fizic permit de suspectarea diagnosticului de tireotxicoză și a etiologiei.	Standard/Obligatori: Evidențierea semnelor clinice la persoanele suspecte de tireotxicoză: acuzele, anamneza, examenul clinic (<i>caseta 7, 8, 9; tabelul 1, 2</i>)
2.2 Examenul paraclinic al pacientului C.2.3.3	Examenul paraclinic permite confirmarea diagnosticului de tireotxicoză și a etiologiei	Standard/Obligatori: - Dozarea TSH și freeT4 (<i>tabelul 3</i>) Recomandabil: - Investigații paraclinice (<i>tabelul 3</i>)
2.3. Diagnosticul diferențial C.1.1	Alegerea metodei de tratament a tireotxicozei este dependentă de etiologia acesteia	Standard/Obligatori: - Dozarea anti-rTSH (TRAb), antiTPO - USG glanda tiroidă Recomandabil: - VSH, PCR, AntiTG - Scintigrafia glandei tiroide - Consultația specialiștilor (oftalmolog, cardiolog etc.)
4. Tratamentul C.2.3.8		
3.1 Decizia tacticii de tratament: staționar versus ambulator	Alegerea tacticii corecte de tratament a tireotxicozei este esențială pentru asigurarea succesului tratamentului.	Standard/Obligatori: - Determinarea necesității spitalizării. - Evaluarea criteriilor de spitalizare (<i>caseta 12</i>).
3.2 Nemedicamentos C.2.3.8.1.	Asigurarea stării de eutiroidie, permite ameliorarea calității vieții pacientului și previne apariția complicațiilor (<i>tabelul 8</i>).	Standard/Obligatori: Este indicat în toate formele clinice de tireotxicoză, indiferent de cauză.(C.2.3.8.2)
3.3 Medicamentos simptomatic C.2.3.8.2.		Standard/Obligatori:

		Este indicat în toate formele clinice de tireotxicoză, indiferent de cauză. (caseta 15, 16, tabelul 5)
3.4 Decizia tacticii de tratament: staționar versus ambulator C.2.3.6.		Standard/Obligatori: • Determinarea necesității de spitalizare. • Evaluarea criteriilor de spitalizare (caseta 12)
3.5 Alegerea tipului de tratament		Standard/Obligatori: • metoda de tratament a tireotxicozei este dependentă de etiologia acesteia • tireotxicozele prin hiperfuncție tiroidiană trebuie tratate cu ATS până la eutiroidie • după atingerea eutiroidiei alegerea tipului de tratament se va realiza în mod individualizat, de comun acord cu pacientul • preoperator și până la RIT se va atinge eutiroidia cu ATS <i>algoritm C.1.2., tabelul 9, 10, 11, 12, 13, 14, caseta 21, 22, 23, 24, 25</i>
3.6 Tratamentul medicamentos cu ATS. C.2.3.8.3.		Standard/Obligatori: • Vor fi utilizate doar în tireotxicozele prin hiperfuncție tiroidiană • Vor fi luate în considerație particularitățile de tratament al diferitelor forme clinice de tireotxicoză (caseta 16)
3.7 Tratamentul chirurgical C.2.3.8.4.		Standard/Obligatori: • Decizia necesității tratamentului chirurgical. • Informarea pacientului privind beneficiile și riscurile • Pregătirea preoperatorie (caseta 29).
4. Monitorizarea și Supravegherea C.2.3.10.	Menținerea stării de eutiroidie previne apariția complicațiilor și asigură o calitate bună a vieții.	Standard/Obligatori: • în colaborare cu medicul de familie • dozări periodice ale TSH și freeT4

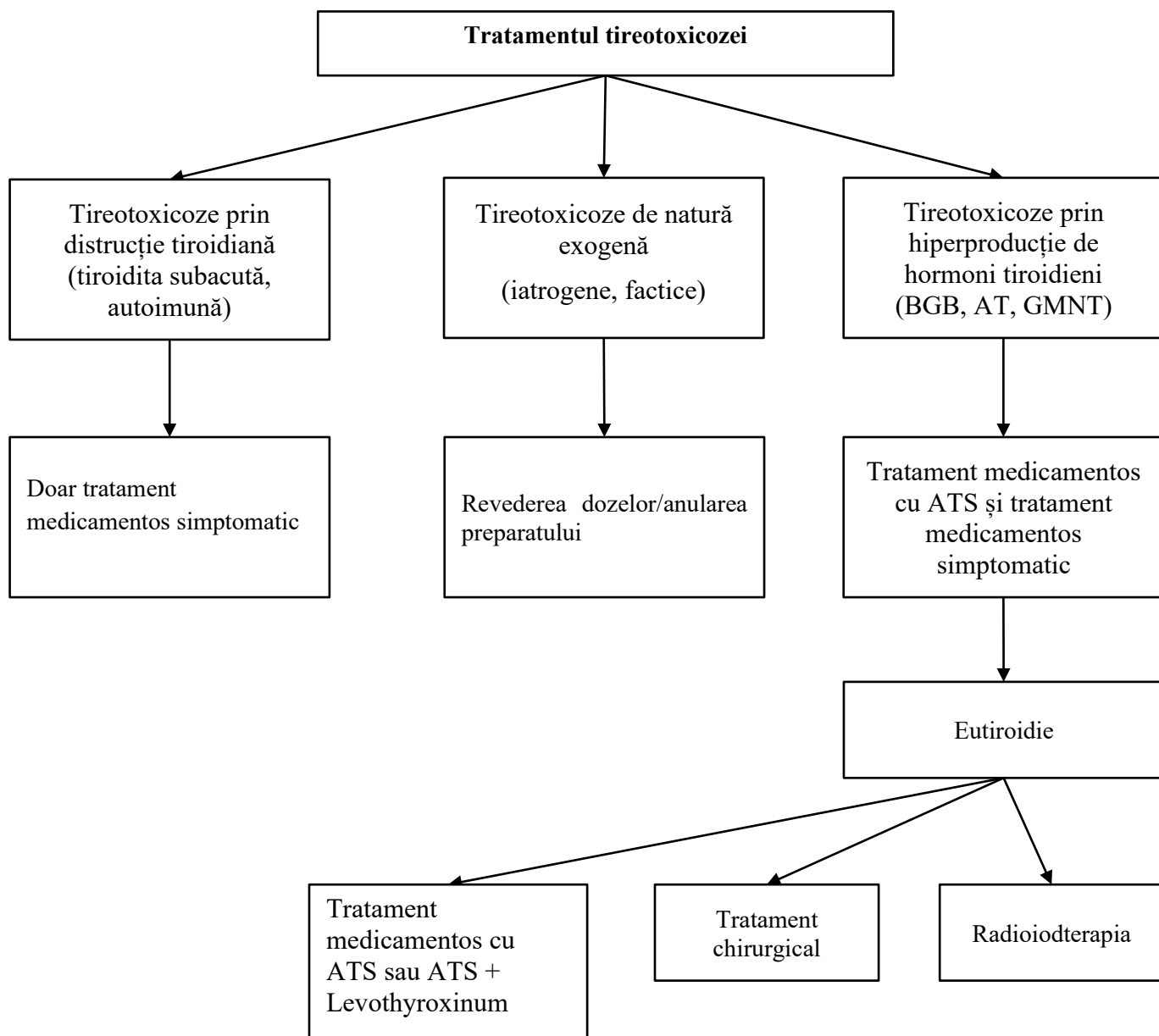
B.4. Nivel de asistență medicală spitalicească		
Descriere	Motive	Pași
1. Spitalizarea C.2.3.6. C.2.3.7	Stabilirea diagnosticului în cazurile neclare.	Standard/Obligatori: • Reevaluarea criteriilor de spitalizare

	Ameliorarea manifestărilor clinice, stabilizarea pacienților cu forme severe de evoluție a bolii sau comorbidități. Elaborarea tacticii de tratament.	• Determinarea necesității de transfer în terapia intensivă • Determinarea necesității de transfer de la un nivel de asistență medicală la alt nivel <i>(caseta 11, 12, 14)</i>
2. Diagnosticul C.2.3		
2.1 Examenul clinic al pacientului C.2.3.1 C.2.3.2	Acuzele și examenul fizic permit suspectarea diagnosticului de tireotoxicoză și a etiologiei.	Standard/Obligativ: Evidențierea semnelor clinice la persoanele suspecte de tireotoxicoză: acuzele, anamneza, examenul clinic <i>(caseta 7, 8, 9; tabelul 1, 2)</i>
2.2 Examenul paraclinic al pacientului C.2.3.3	Examenul paraclinic permite confirmarea diagnosticului de tireotoxicoză și a etiologiei.	Standard/Obligativ: • dozarea TSH și freeT4 <i>(tabelul 3)</i> Recomandabil: • consultația specialiștilor (oftalmolog, cardiolog etc.)
2.3. Diagnosticul diferențial	Alegerea metodei de tratament a tireotoxicozei este dependentă de etiologia acesteia	Standard/Obligativ: (dacă nu a fost efectuat la etapa precedentă): • Dozarea anti-rTSH (TRAb), antiTPO • USG glanda tiroidă • VSH, PCR Recomandabil: • AntiTG • Scintigrafia glandei tiroide • Consultația specialiștilor (oftalmolog, cardiolog etc.)
3. Tratamentul C.2.3.8		
3.1 Nemedicamentos C.2.3.8.1.	Asigurarea stării de eutiroidie, permite ameliorarea calității vieții pacientului și previne apariția complicațiilor <i>(tabelul 8)</i> .	Standard/Obligativ: Este indicat în toate formele clinice de tireotoxicoză, indiferent de cauză. <i>(C.2.3.8.2)</i>
3.2 Medicamentos simptomatic C.2.3.8.2.		Standard/Obligativ: Este indicat în toate formele clinice de tireotoxicoză, indiferent de cauză. <i>(caseta 15, 16, tabelul 5)</i>
3.3 Alegerea tipului de tratament		Standard/Obligativ:

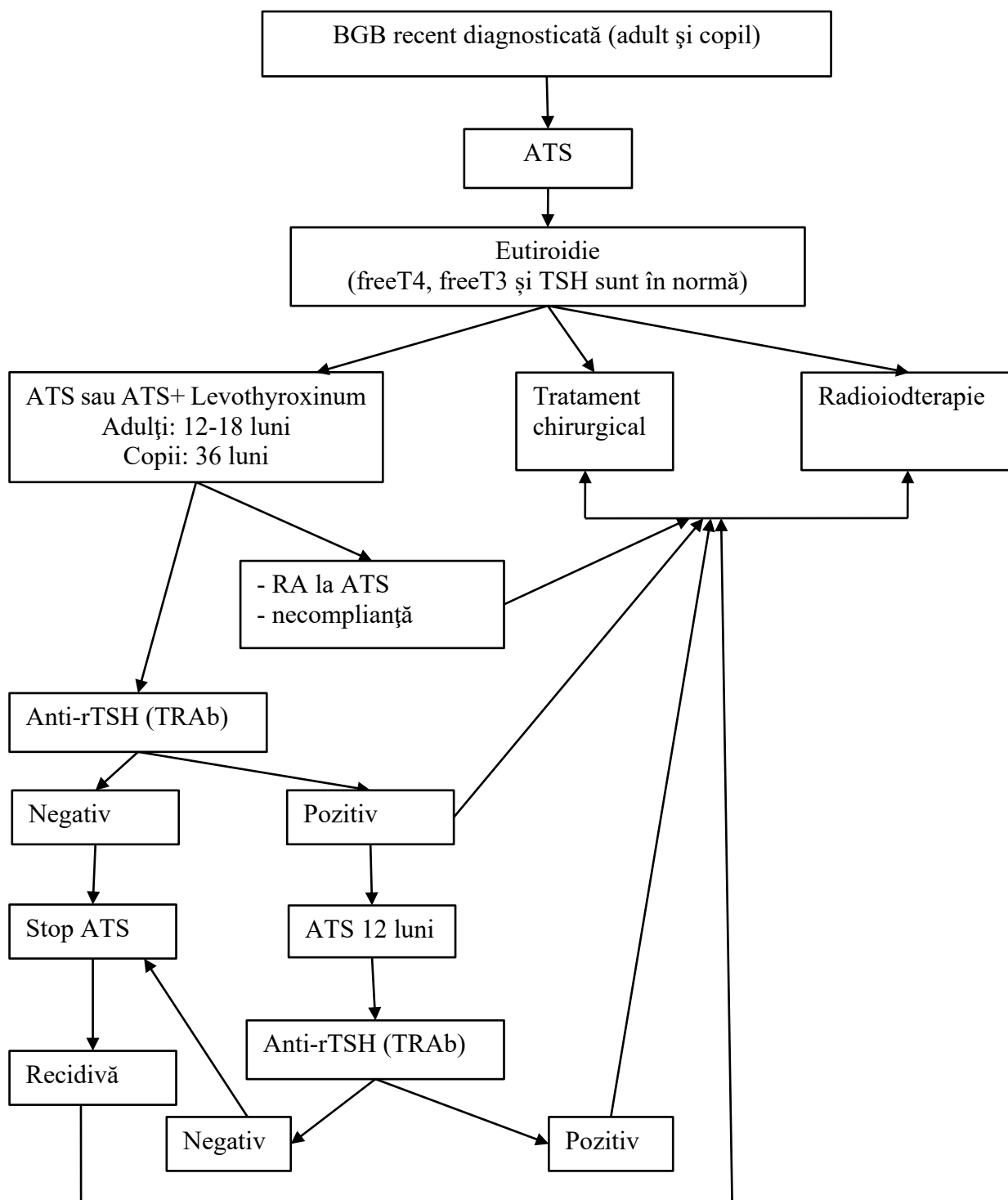
		● metoda de tratament a tireotoxicozei este dependentă de etiologia acesteia ● tireotoxicozele prin hiperfuncție tiroidiană trebuie tratate cu ATS până la eutiroidie ● după atingerea eutiroidiei alegerea tipului de tratament se va realiza în mod individualizat, de comun acord cu pacientul ● preoperator și până la RIT se va atinge eutiroidia cu ATS <i>algoritm C.1.2., tabelul 9, 10, 11, 12, 13, 14, caseta 21, 22, 23, 24, 25</i>
3.4 Tratamentul medicamentos cu ATS. C.2.3.8.3.		Standard/Obligatori: ● Vor fi utilizate doar în tireotoxicozele prin hiperfuncție tiroidiană ● Vor fi luate în considerare particularitățile de tratament al diferitelor forme clinice de tireotoxicoză (<i>caseta 16</i>)
3.5 Tratamentul chirurgical C.2.3.8.4.		Standard/Obligatori: ● Decizia necesității tratamentului chirurgical. ● Informarea pacientului privind beneficiile și riscurile ● Pregătirea preoperatorie (<i>caseta 29</i>).
4. Externarea	Tratamentul de durată se realizează la domiciliu sub supravegherea medicului endocrinolog și medicului de familie	Standard/Obligatori: ● Evaluarea criteriilor de externare (<i>caseta</i>). ● Extrasul va conține: ✓ Diagnosticul final. ✓ Rezultatele investigațiilor efectuate. ✓ Tratamentul efectuat. ✓ Evoluția bolii pe parcursul spitalizării ✓ Recomandările explicite pentru pacient, pentru medicul de familie și medicul endocrinolog.

C.1. ALGORITMI DE CONDUITĂ**C.1.1 Algoritmul de diagnostic etiologic al tireotxicozei**

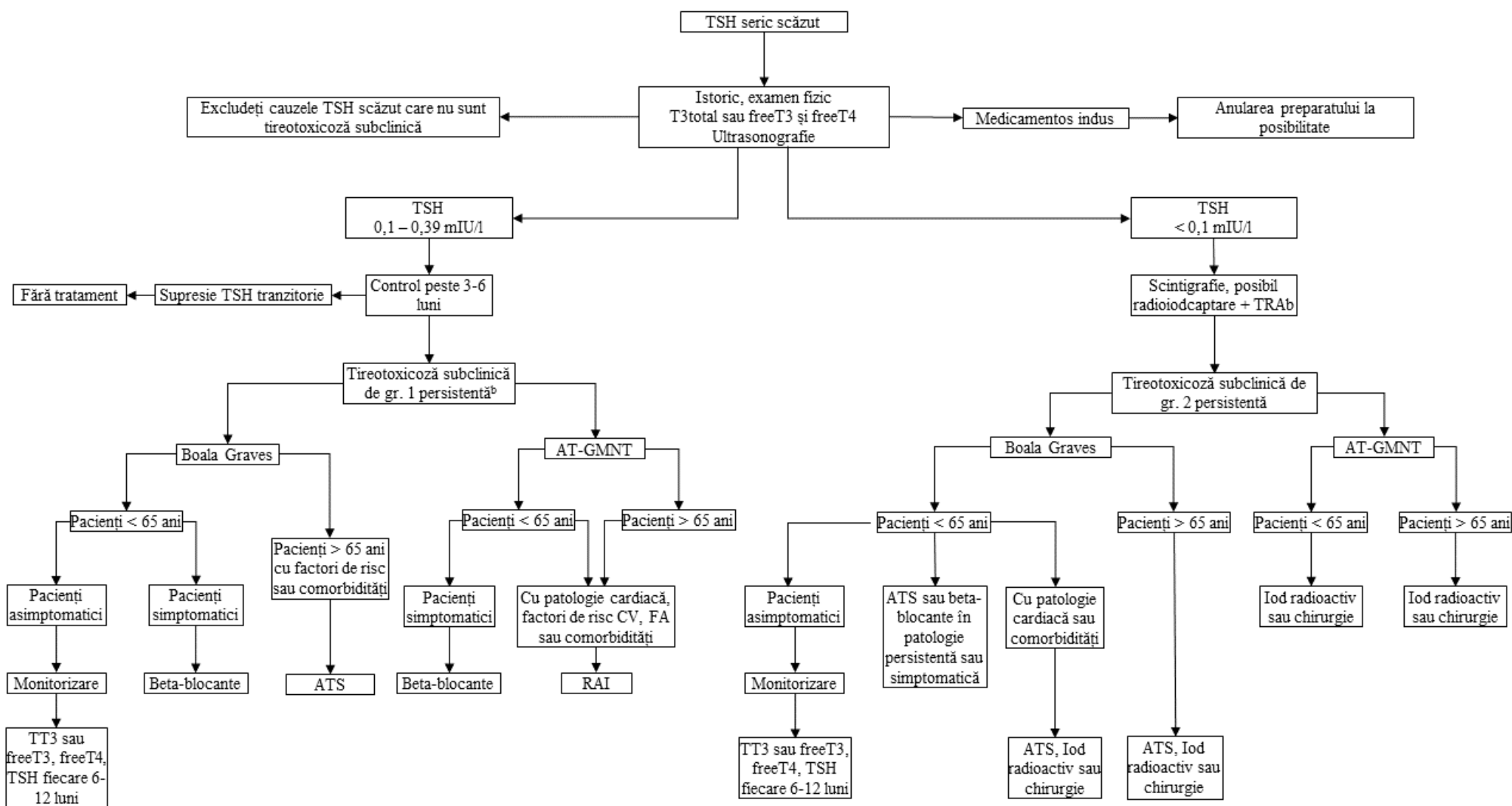
C.1.2. Algoritmul de tratament al tireotoxicozelor



C.1.3. Algoritmul de tratament al BGB [5, modificat]



C.1.4. Algoritmul de management al tireotxicozei subclinice [3]



C. 2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI PROCEDURILOR**C.2.1. Clasificarea clinică****C.2.1.1. Clasificarea tireotoxicozelor**

Caseta 1. Clasificarea clinică (etiologică) a tireotoxicozei [9; 10].

1. Tireotoxicoze prin hiperproducție de hormoni tiroidieni:**1.1. Tireotoxicoze prin exces de TSH sau prin factori cu o acțiune tireotropă**

- Prin exces de TSH: Adenom hipofizar.
- Prin anticorpi tireostimulatori (anti-rTSH, TRAb, TSAb, TSI): Boala Graves-Basedow și variantele sale (boala Basedow *post partum*, boala Basedow neonatală, fenomenul Iod-Basedow, gușă multinodulară basedowiată, sindromul Marine-Lenhart).

1.2. Tireotoxicoze prin secreție autonomă tiroidiană

- Adenom toxic unic (boala Plummer).
- Gușă multinodulară toxică (neautoimună).
- Cancer folicular tiroidian.

2. Tireotoxicoze prin distrucție tiroidiană și prin eliberare de hormoni

2.1 Tiroidită acută microbiană.

2.2 Tiroidită subacută de Quervain.

2.3 Tiroidită autoimună (formele cu hipertiroidie):

- Hashimoto.
- Tiroidită limfocitară a copilului și a adolescentului.
- Tiroidită *postpartum*.
- Tiroidită silențioasă.

2.4 Tiroidită de iradiere.

2.5 Tireotoxicoze după FNAB pentru chist tiroidian.

2.6 Tireotoxicoză tranzitorie după paratiroidectomie.

2.7 Cancere secundare (metastatice) tiroidiene.

3. Tireotoxicoze de natură exogenă

3.1 Tireotoxicozele factice (supradozare cu Levothyroxinum).

Notă: Formele comune de tireotoxicoză sunt: gușă difuză toxică, adenomul tireotoxic și gușă multinodulară toxică. Celelalte forme sunt atestate rareori sau chiar excepțional. FNAB – puncția cu ac fin.

Caseta 2. Clasificarea tireotoxicozei în funcție de gradul de manifestare (după V.G. Baranov) [11].

Forma ușoară (gradul I):

- Semne nepronunțate de tireotoxicoză, irascibilitate.
- Scădere în greutate până la 15% din masa inițială.
- FCC până la 100/min.
- Nu sunt semne de afectare a altor organe și sisteme.

Forma medie (gradul II):

- Semne manifeste, evidente de tireotoxicoză.
- Scădere în greutate de 15-30% din masa inițială.
- FCC 100-120/min.

Forma gravă (gradul III) (forma visceropatică, fără tratament progresează spre cașexie):

- Semne pronunțate de tireotoxicoză.
- Deficit ponderal >30% din masa inițială.
- FCC peste 120/min
- Sunt prezente complicațiile tireotoxicozei (C.2.5)

Caseta 3. Clasificarea gușii (după OMS 2001) [12; 14].

0 – gușa nu este, volumul fiecărui lob nu depășește volumul falangei distale ale policelui pacientului
 I – gușa se palpează, dar nu este vizibilă în poziție obișnuită a gâtului (dimensiuni mai mari ca falanga distală a policelui pacientului; tot aici sunt incluse formațiunile nodulare care nu duc la mărirea glandei).

II – gușa se palpează și este vizibilă în poziție obișnuită a gâtului

Notă: dimensiunile apreciate palpator nu întotdeauna corespund realității (de ex.: particularități de structură a regiunii gâtului, localizare joasă a tiroidei, gușă retrosternală).

Caseta 4. Clasificarea tireotoxicozei în funcție de severitatea manifestărilor clinice și a modificărilor hormonale [12; 14].

- Tireotoxicoza subclinică – tablou clinic șters cu TSH scăzut/ suprimat și freeT3, freeT4 în limite normale.
- Tireotoxicoza manifestă – tablou clinic manifest și modificări hormonale caracteristice – TSH scăzut, asociat cu creșterea freeT4 și/sau freeT3.
- Tireotoxicoza complicată – sunt prezente complicații severe: fibrilație atrială, insuficiență cardiacă, complicații tromboembolice, insuficiență corticosuprarenală, hepatită toxică, psihoză, cașexie ș.a.
- Tireotoxicoza compensată sau eutiroidie – lipsesc manifestările clinice, TSH, freeT4 și freeT3 sunt în limitele normelor de referință.

C.2.2. Profilaxia (primară, secundară, terțiară)**C.2.2.1. Factori de risc****Caseta 5. Factorii de risc.****Pentru disfuncția tiroidiană [6]:**

- Gen feminin
- Vârstnici (> 60 ani)
- Anamneza personală sau familială pentru boli tiroidiene
- Femeile în perioada postpartum

Pentru hipertiroidie [6]:

- Administrare de medicamente care pot afecta funcția tiroidei

Pentru BGB:

- Fumatul
- Gen feminin
- Vârsta 20-50 ani

Factori declanșatori pentru BGB [7; 14]:

- stres psihic
- infecțiile
- excesul de iod
- fumatul
- sarcina

C.2.2.2. Screeningul selectiv**Caseta 6. Screeningul selectiv**

Screeningul inițial se adresează categoriei populaționale care întrunește următoarele condiții:

- anamneza personală pentru boli tiroidiene (care nu urmează tratament specific); screeningul se va realiza anual sau mai rar (se va decide individual).
- administrare de medicamente care pot afecta funcția tiroidei: antiaritmice (Amiodaronum), antitumorale (CTLA-4 inhibitori, PD-1 inhibitori, Citokine imunostimulatorii nespecifice: interleukina

2 și alfa interferon), anticorpi monoclonali (Alemtuzumab); screeningul se va realiza individual, în dependență de medicamentul utilizat.

- fibrilația atrială.

Dozarea TSH-ului este testul de screening inițial deoarece are cea mai mare sensibilitate și specificitate în evaluarea tireotxicozei [5; 7]. Totuși, atunci când se suspectă tireotxicoza, evaluarea inițială va include atât TSH-ul seric, cât și freeT4 [5].

C.2.3. Conduita pacientului cu tireotxicoză

Caseta 7. Pașii obligatorii în conduita pacientului cu tireotxicoză [7; 11].

- Anamneza detaliată (C.2.3.1)
- Examenul clinic (greutatea corpului, TA, puls, tegumentele, prezența/absența edemelor, semnele oculare, mixedemul pretibial, evaluare neuro-musculară și cardiovasculară) (tabelul 1) cu aprecierea gradului de manifestare a tireotxicozei (caseta 2)
- Inspecția și palparea glandei tiroide: determinarea gradului de mărire (casetele 3, 4), prezența nodulilor (tabelul 2)
- Examen oftalmologic
- Identificarea complicațiilor tireotxicozei (C.2.5)
- Identificarea bolilor asociate
- Formularea diagnosticului prezumtiv (A1)
- Elaborarea planului de investigații paraclinice (tabelul 2)
- Formularea diagnosticului nosologic (identificarea cauzei tireotxicozei) (A1)
- Stabilirea tacticii de tratament în funcție de etiologia tireotxicozei (caseta 9).
- Educație, monitorizare și evaluare pe termen lung.

C.2.3.1. Anamneza

Caseta 8. Datele care trebuie obținute în cursul anamnezei cuprind [14].

- acuzele: irascibilitate, nervozitate, neliniște, anxietate, tremor, insomnie, fatigabilitate, oboseală, astenie musculară, transpirații abundente, scădere ponderală cu apetit crescut, hipermotilitate intestinală, diaree, disfuncții ovariene (oligomenoree până la amenoree), diminuarea potenței, intoleranță la căldură.
- simptomele sugestive pentru complicațiile tireotxicozei/orbitopatie endocrină.
- evoluția bolii (tipul de debut, evoluția ulterioară a semnelor și simptomelor).
- rezultatul investigațiilor anterioare.
- tratamentul urmat și efectul acestuia, precum și aderența la tratament.
- factorii de risc pentru apariția hipertiroidismului.
- antecedentele heredocolaterale.
- istoricul complet de viață și muncă, tabagism.

C.2.3.2. Examenul fizic (datele obiective)

Tabelul 1. Manifestările clinice obiective ale sindromului tireotoxic [9; 10]

Manifestări generale	Subfebrilitate, pierdere ponderală, mimică expresivă
Examenul regiunii anterioare a gâtului	Rezultatul va fi diferit și va corespunde formei clinice de tireotxicoză (tabelul 2).
Manifestări cutanate și ale fanerelor	Tegumente calde, umede, fine, catifelate, unghii friabile, onicoliză, păr moale și fin, uneori căderea părului, uneori edeme la membrele inferioare, uneori vitiligo.
Manifestări neuropsihice	Irascibilitate, neliniște, tremor generalizat sau al extremităților (tremor al mâinilor întinse), reflexe osteotendinoase accentuate, tahilalie, idee rapidă, scris neglijent.

Manifestări cardiovasculare	Tahicardie, extrasistolie, sufluri cardiace, hipertensiune arterială sistolică, majorarea presiunii pulsatile, fibrilație atrială, insuficiență cardiacă.
Manifestări digestive	Hipermotilitate intestinală, diaree, hepatomegalie moderată, uneori icter.
Manifestări musculare	Semnul taburetelui pozitiv (forța musculară e scăzută, pacientul neputând să se ridice de pe scaun fără a se ajuta cu mâinile), miopatia grupurilor proximale de mușchi din extremități (miopatia tireotoxică); rareori, în formele grave – paralizii tireotoxice tranzitorii
Manifestări oculare	Fanta palpebrală lărgită. Suprafața ochiului umedă, lucioasă. <u>Semne oculare:</u> • Moebius: asinergism de convergență a globilor oculari. • Stellwag: clipire rară. • Graefe: asinergism oculopalpebral la privire în jos. • Koher: asinergism oculopalpebral la privire în sus. • Joffroy: asinergism oculofrontal. • Stellwag-Dalrymple: lărgirea fantelor palpebrale cu apariția unei porțiuni de scleră între iris și pleoape. • Rosenbach: tremor mărunț al pleoapelor, mai evident când ochii sunt închiși. • Semnul Jendrassik: limitarea mișcărilor de rotație a globilor oculari. • Jellinek: hiperpigmentarea zonei periorbitale.
Tulburări endocrine	• În caz de insuficiență corticosuprarenaliană relativă: melanodermie, hipotensiune arterială • Ginecomastie

Notă: „Sindromul tireotoxic” este tabloul clinic comun tuturor formelor clinice de tireotxicoză (casetele 1, 6). Un pacient cu tireotxicoză poate prezenta toate sau doar unele din aceste simptome în funcție de severitatea și durata bolii. Simptomele tireotxicozei ușoare și subclinice sunt similare celei manifeste, dar de magnitudine diferită. Exista doar corelații moderate între gradul de majorare al hormonilor tiroidieni și semnele și simptomele clinice. S-a constatat însă, că severitatea simptomelor corelează invers cu vârsta: vârsta este un determinant al prevalenței și severității simptomelor [7].

Caseta 9. Palparea glandei tiroide poate aprecia:

- Gradul de mărire (casetă 3)
- Consistența.
- Simetria.
- Prezența formațiunilor.
- Prezența durerii.
- Mobilitatea.
- Concreșterea cu țesuturile adiacente.
- Prezența ganglionilor limfatici regionali.
- Poziția.

Tabelul 2. Rezultatul palpării glandei tiroide în diferite forme clinice de tireotxicoză: [14]

BGB	Glanda tiroidă difuz mărită, omogenă, dur-elastică, indoloră, mobilă, suprafața netedă, vasculară (tril la palpare, suflu sistolic la auscultație).
Tiroidita subacută	Glandă tiroidă mărită în volum, dură, dureroasă, mobilă.
Tiroidita autoimună	Glandă tiroidă normală în dimensiuni sau hipertrofiată, heterogenă, suprafața neregulată, dură, indoloră, mobilă.

Adenom tireotoxic	Nodul unic, mobil, indolor, neted, bine delimitat, cu hipo/atrofia restului parenchimului tiroidian.
GMNT	Multipli noduli de dimensiuni variabile, în ambii lobi tiroidieni, mobili, netezi, indolori.
Tireotxicoza factice	Lipsa modificărilor

C.2.3.3. Investigații paraclinice**Tabelul 3. Investigații paraclinice**

Investigațiile		Semnele sugestive pentru tireotxicoză	Nivel de acordare a asistenței medicale		
			AMP	Nivel consultativ	Nivel staționar
Analiza generală a sîngelui + VSH		Microcitoză, policitemie, scăderea conținutului de hemoglobină, neutropenie, creșterea eozinofilelor și a limfocitelor, reducerea trombocitelor	O	O	O
Analiza biochimică a sîngelui	Glicemia	Hiperglicemie	O	O	O
	Colesterolul	Scăzut	R	R	O
	Trigliceridele	Scăzut	R	R	O
	HDL	Scăzut	R	R	O
	LDL	Scăzut	R	R	O
	Proteina serică totală	Normal sau scăzut	R	R	O
	ALT, AST	Normal sau crescut	R	O	O
	Bilirubina	Normal sau crescut	R	O	O
	Creatinina	Normal sau scăzut	R	O	O
	Ionograma (K, Na, Ca ionic)	Hipercalcemie	R	R	O
Examenul hormonilor serici	freeT3	Crescut	R	R	O
	freeT4	Crescut	O	O	O
	TSH	Scăzut (sau crescut doar în caz de tireotropinom)	O	O	O
Markerii proceselor autoimune tiroidiene	AntiTPO	Crescut sau normal	R	O	O
	AntiTG	Crescut sau normal	R	R	R
	Anti-rTSH (TRAb)	Crescut sau normal	R	O	O
Ecografia glandei tiroide cu volumetrie și dopplerografie		*	O	O	O
ECG		**	O	O	O
Ecocardiografia		**	-	R	O
Examenul ecografic al organelor interne		**	R	R	R
Scintigrafia glandei tiroide		*	-	R	R
RMN zona hipotalamohipofizară		*	-	R	R
Consultație cardiolog, neurolog, oftalmolog, chirurg, ginecolog.		* **	R	R	R

Notă:

* Rezultatele pot fi diferite în funcție de forma clinică a tireotxicozei (caseta 1).

**** Rezultatele pot fi diferite în funcție de severitatea tireotxicozei, durata bolii, prezența complicațiilor.**

***** Doar în caz de suspecție a tiroiditei subacute/acute.**

O – obligatoriu. Dacă o investigație a fost efectuată la un nivel de acordare a asistenței medicale, atunci la următorul nivel se va decide individual obligativitatea sau necesitatea repetării acesteia (de ex. dacă la un pacient spitalizat ecografia glandei tiroide a fost efectuată recent la nivelul consultativ sau AMP, atunci la etapa nivel staționar se va decide individual necesitatea repetării acestei investigații). Este valabil în special pentru: AntiTPO, AntiTG, Anti-rTSH (TRAb), ecografia glandei tiroide, ecocardiografia.

R – recomandabil. Dacă la nivelul AMP de acordare a asistenței medicale a fost confirmată tireotxicoza prin nivel scăzut de TSH, majorat de freeT4 și sau freeT3 și pacientul necesită consultația medicului endocrinolog, atunci se permite determinarea AntiTPO, AntiTG, Anti-rTSH (TRAb) la nivelul AMP de acordare a asistenței medicale până la realizarea consultației medicului endocrinolog.

Dozarea hormonilor serici [7]:

- Când este suspectată tireotxicoza se vor doza TSH, freeT4 pentru o evaluare inițială.
- Atât determinarea TT3, cât și TT4 sunt afectate de proteina de legare.
- TSH normal exclude diagnosticul de tireotxicoză. Excepție: adenom hipofizar secretant de TSH, rezistența la hormoni tiroidieni, modificări eronate ale TSH prin interferență cu anticorpii.
- Aprecierea nivelului hormonilor serici pe parcursul tratamentului cu ATS și cu Levothyroxinum nu necesită întreruperea tratamentului (doar în ziua colectării sângelui pentru aprecierea nivelului de hormoni tiroidieni liberi se vor administra preparatele tiroidiene după colectarea sângelui pentru analiză).
- Dozele mari de Biotină (numită vitamina B7 sau H) pot cauza scăderea falsă a TSH și creșterea falsă a T4. La pacienții care administrează suplimente cu Biotină în doze mari, la care se constată creșterea T4 și suprimarea TSH, se va suspenda preparatul și se va repeta analiza peste 2 zile.

Markerii autoimunității tiroidiene

Anticorpii antireceptor TSH (Anti-rTSH sau TRAb) sunt cost-eficienți, deoarece prezența lor stabilește diagnosticul de BGB (dar TRAb ar putea fi negativ în BGB foarte ușoară) [7]. Anti-rTSH este un biomarker extrem de sensibil și predictiv pentru manifestările extratiroidiene ale BGB, precum și pentru hipertiroidismul fătului sau a nou-născutului [5].

Anticorpii antiperoxidază (AntiTPO) și/sau antitireoglobulină (AntiTG) sunt prezenți în Tiroidita autoimună, dar pot fi prezenți și în Boala Graves. Dozarea AntiTPO, AntiTG nu se utilizează de rutină pentru diagnosticul BGB. Se vor doza pentru diferențierea tireotxicozei autoimune de cea de altă genă. Dacă au fost depistate valori majorate ale AntiTPO, AntiTG, dozarea acestora nu se repetă pe toată durata tratamentului/supravegherii pacientului. Determinarea antiTG nu este necesară dacă nivelul antiTPO în sânge este evident majorat (depășește de peste 3 ori limita superioară a normei de referință).

Ecografia glandei tiroide.

Permite măsurarea volumului tiroidian, studiul raportului tiroidei cu structurile anatomice cervicale, identificarea prezenței nodulilor tiroidieni, apreciază ecogenitatea (în tireotxicoză autoimună ecogenitatea este scăzută), etc. Volumul normal variază în funcție de sex și de vârstă (normal la femei nu depășește 18 ml, iar la bărbați 25 ml). Examinarea Doppler color distinge hiperactivitatea tiroidiană (creșterea fluxului vascular) de tiroidita distructivă. Poate fi utilizată pentru diferențierea subtipurilor tireotxicozei induse de Amiodaronum și pentru diferențierea BGB și tiroiditele distructive [7]. Examenul ecografic al glandei tiroide cu 2 D în scară gri + Doppler se recomandă drept procedură imagistică de suport în diagnosticul BGB (*clasă de recomandare I, nivel de evidență A*) [5].

Scintigrafia tiroidiană

Poate fi realizată cu ^{131}I , ^{123}I sau cu ^{99}Tc , dar este preferabilă scintigrafia cu ^{99}Tc . Nu se indică în sarcină și lactație. Poate fi utilă în determinarea etiologiei tireotxicozei în prezența nodulilor tiroidieni.

Astfel, este indicată în cazul suspjecției clinice de AT sau GMNT sau pentru localizarea țesutului tiroidian ectopic sau gușii retrosternale. În BGB captarea este difuză, iar în AT este locală cu supresia captării în țesutul tiroidian adiacent și contralateral („nod fierbinte”) [7]. Scintigrafia tiroidei este sugerată atunci când coincid semnele de tireotxicoză cu nodulii tiroidieni și înainte de RIT (*clasă de recomandare II, nivel de evidență B*) [5].

Analiza generală a sângelui.

În tiroidita subacută VSH este de regulă > 50 mm/h [7].

ECG:

Tahicardie, fibrilație atrială, extrasistolie, supresia segmentului ST. La 1/3 din pacienți - semne de hipertrofie a VS, care dispar după rezolvarea tireotxicozei [12].

Gonadotropina corionică

Se va determina în suspjecție la struma ovarii, tireotxicoza trofoblastică [12].

USG bazinului mic

În caz de suspjecție la struma ovarii, tireotxicoza trofoblastică [12].

Rezonanța magnetică nucleară (RMN) și tomografia computerizată (TC) a gâtului, toracelui

Utile în precizarea raporturilor tiroidei (gușii) cu structurile vecine și se recomandă pacienților cu volumul glandei tiroide peste 80 ml pentru a exclude compresia traheii, esofagului, poziția retrosternală a gușii. (*clasă de recomandare III, nivel de evidență D*). [12; 14]

RMN hipotalamo-hipofizar cu substanță de contrast

Indicată în caz de suspjecție de tumori hipofizare TSH-secretante. Se va efectua, în special, pentru concretizarea formelor clinice de tireotxicoză prin exces de TSH (*caseta 1*).

RMN sau TC la orbite

Pot fi utilizate în caz de OE.

Consultații suplimentare: [12]

- Oftalmolog – va fi obligatorie tuturor pacienților cu OE și cu adenom hipofizar.
- Cardiolog – în tulburări de ritm (ex. fibrilație atrială), cardiomiopatie tireotoxică.
- Psihiatru – în tireotxicoza artificială (exogenă).

Examenul scheletului.

La copii se poate nota o accelerare a maturării osoase; la adulți se poate observa osteoporoza.

C.2.3.4. Diagnosticul diferențial în tireotxicoze

Caseta 10. Recomandarea 1. În toate cazurile de tireotxicoză este importantă stabilirea etiologiei acesteia (caseta 1) (*clasă de recomandare I, nivel de evidență B*) [7; 14].

Dacă diagnosticul de tireotxicoză este stabilit la evaluarea clinică și biochimică inițială, pentru diagnosticul etiologic în dependență de situație pot fi utilizate următoarele investigații:

- 1) determinarea anticorpilor: anti rTSH (TRAb), antiTPO, antiTG
- 2) determinarea VSH, PCR
- 3) ecografia glandei tiroide
- 4) scintigrafia tiroidiană

Tabelul 4. Particularitățile în diferite forme clinice de tireotxicoză [9; 10].

Boala Graves-Basedow	Gușa este difuză (tabelul 2). Prezența OE, mixedemului pretibial, acropatiei. Prezența imunoglobulinelor tireostimulante (anti-rTSH, TRAb). Aspectul scintigrafic tiroidian cu captare difuză (aspect de fluture). Ecografic tiroida mărită difuz, hipoecogenitate difuză, indicii hemodinamici intratiroidieni măriți.
Adenomul toxic	Gușa uni nodulară (tabelul 2). Scintigrama arată captare limitată doar la nivelul nodulului tiroidian (nod „fierbinte”), restul țesutului tiroidian captează slab sau deloc. Lipsesc markerii autoimunității tiroidiene (antiTPO, antiTG, anti-rTSH), OE, mixedemul pretibial, acropatia. Ecografic – nodul solitar și atrofia lobului tiroidian contralateral.
GMNT	Gușa este multinodulară (tabelul 2). Caracteristic este aspectul scintigrafic în „tablă de șah”, cu zone hipercaptante (noduli „fierbinți”) alături de zone hipo- sau necaptante. Lipsesc markerii autoimunității tiroidiene (antiTPO, antiTG, anti-rTSH), OE, mixedemul, acropatia. Ecografic – multipli noduli.
Tiroidita autoimună, faza tireotoxică (hashitoxicoza)	Glanda tiroidă la palpare este difuz mărită (tabelul 2). Sunt prezenți markerii autoimunității tiroidiene Anti-TPO, Anti-TG. De regulă anti-rTSH sunt negativi. Scintigrafic glanda tiroidă se prezintă heterogenă, captarea difuz scăzută.
Tiroidita subacută	Glanda tiroidă la palpare este dureroasă (tabelul 2). Sunt caracteristice semne de inflamație (leucocite ușor crescute sau normale, VSH și PCR majorate, febră). La scintigrafie – captarea este absentă. Ecografic – structură hipodensă.
Tiroidita post partum	Apare în primele 6 luni postpartum, durează de regulă până la 2 luni. Lipsesc markerii autoimunității tiroidiene (antiTPO, antiTG, anti-rTSH). La scintigrafie – captarea este scăzută. Ecografia Doppler a glandei tiroide va permite diferențierea cu BGB.
Adenomul tireotrop	Asociază un tablou tireotoxic, gușa și sindrom tumoral hipofizar. Se caracterizează prin TSH și freeT4 mari și prezența tumorii la imagistica hipofizară (RMN).

„Hipertiroxinemia eutiroidiană” apare în stările ce decurg cu afectarea proteinelor de legare a hormonilor tiroidieni și se manifestă prin creșterea T4 total și T3 total în absența tireotxicozei. Aici se includ:

- majorarea globulinei de legare a T4 (transtiretina): modificare transmisă ereditar sau dobândită în timpul sarcinii, concomitent administrării de estrogeni, în hepatite, porfirie acută intermitentă, în timpul tratamentului cu 5-fluorouracil, perfenzină sau unele substanțe narcotice.
- Prezența albuminei anormale care leagă T4 (hipertiroxinemia disalbuminemică familială)
- Imunoglobuline ce leagă direct T4 sau T3 (rareori).
- Medicamente care inhibă conversia T4 în T3 (Amiodaronum, dozele mari de Propranololum)
- Psihozele acute
- Altitudinea extrem de înaltă
- Abuzul de amphetamine.

În aceste situații și estimarea fracțiilor libere frecvent are rezultate eronate. Majorarea falsă a freeT4 poate avea loc din cauza anticorpilor heterofili sau în tratamentul cu heparină.

C.2.3.5. Prognosticul**Caseta 11. Prognosticul. Capacitatea de muncă.**

- Prognosticul este determinat de oportunitatea stabilirii diagnosticului și de calitatea tratamentului indicat.
- În stadiile inițiale ale bolii pacienții reacționează bine la tratament și este posibilă însănătoșirea.
- Diagnosticul tardiv și tratamentul neadecvat favorizează progresia bolii, cu pierderea capacității de muncă. Asocierea complicațiilor: insuficiența corticosuprarenală, afectarea hepatică, insuficiența cardiacă agravează evoluția și finalul bolii și influențează nefavorabil prognosticul.
- Prognosticul OE este rezervat și deseori nu corespunde dinamicii tireotxicozei. Uneori, chiar și după atingerea eutiroidiei, OE poate progresa.
- În conformitate cu hotărârea Comisiei Medicale Consultative, bolnavii pot fi eliberați de la lucru fizic greu, servicii de noapte, lucru suplimentar sau chiar să fie eliberați de la oricare lucru fizic pentru o perioadă de la 15 zile până la 1 lună sau mai mult, la necesitate. La o ameliorare a stării de sănătate, se pot reîntoarce la activitate intelectuală sau fizică obișnuită. Problema incapacității de muncă se va soluționa în fiecare caz individual.
- Recuperarea capacității de muncă, în formele medii de boală, prin tratament medicamentos se obține după 8–12 săptămâni, chirurgical – după 6–8 săptămâni, iar prin radioiodoterapie – în medie după 4–6 luni.

C.2.3.6. Criterii de spitalizare**Caseta 12. Criteriile de spitalizare a pacienților cu tireotxicoză:**

- Reacții adverse severe la terapia medicamentoasă
- Evoluție atipică a bolii.
- Tireotxicoza gravă.
- Dezvoltarea complicațiilor (fibrilație atrială, IC, complicații tromboembolice, insuficiența corticosuprarenală, hepatită toxică, psihoză, cașexia).
- Criza tireotoxică.
- BGB la gravide.
- BGB la copii.
- OE endocrină moderată și severă.
- Bolile concomitente severe/avansate.
- Dificultățile în diagnosticare și în elaborare a tacticii de tratament.

Notă: În caz de criză tireotoxică, pacientul va fi spitalizat în secția de terapie intensivă. În cazul complicațiilor și bolilor concomitente severe/avansate pacientul va fi spitalizat de preferință în secția de profil conform patologiei predominante (de ex. în secția de cardiologie în caz de fibrilație atrială, IC, în secția de neurologie/psihiatrie în caz de psihoză, secția de gastroenterologie/hepatologie în caz de hepatită toxică etc.).

Caseta 13. Criterii de transfer în terapie intensivă

Pacienții la care se constată deteriorarea stării generale și/sau care dezvoltă dezechilibre acido-bazice, hidroelectrolitice, cardio-respiratorii, alterarea statusului neurologic, sepsis sau alte manifestări care pun viața în pericol, după consultul efectuat de medicul terapie intensivă.

Caseta 14. Criterii de externare din secția de endocrinologie

- Diagnosticul confirmat.
- Ameliorarea (stabilizarea) tireotxicozei.
- Stoparea pierderii ponderale.
- Decizia referitor la tratamentul ulterior.
- Ameliorarea (stabilizarea) oftalmopatiei.
- Compensarea insuficienței corticosuprarenale.
- Lipsiște necesitatea continuării tratamentului în condiții de staționar.

din secția de chirurgie:

- Lipsa febrei.
- Lipsa de complicații postoperatorii.
- Cicatrizarea plăgii postoperatorii *per prima*.

C.2.3.7. Criterii de transfer de la un nivel de asistență medicală la alt nivel**Caseta 15. Criterii de transfer**

- Transferul în altă unitate spitalicească se efectuează în cazul în care instituția medicală nu dispune de resurse materiale necesare investigării complete a pacientului, de personal medical care să dețină competențele necesare sau în situația în care nu se poate asigura tratamentul optim.
- Se impune transferul pacienților diagnosticați cu patologie asociată severă în secții de profil, în cazul în care apar manifestări de organ ce depășesc competența medicului curant.

C.2.3.8. Tratamentul

Există următoarele metode de tratament a tireotoxicozei:

1. Tratament nemedicamentos
2. Tratament medicamentos simptomatic
3. Tratament medicamentos tireostatic cu ATS
4. Tratament chirurgical
5. Radioiodterapie (RIT)

Caseta 16. Alegerea metodei de tratament a tireotoxicozei

Alegerea metodei de tratament a tireotoxicozei este dependentă de etiologia acesteia (algoritm C.1.2):

- Tratamentul nemedicamentos este indicat în toate cazurile de tireotoxicoză, indiferent de cauză.
- Pentru tratamentul tireotoxicozelor prin hiperproducție de hormoni tiroidieni se va utiliza: tratament medicamentos simptomatic, medicamentos tireostatic cu ATS, tratament chirurgical și RIT.
- Pentru tratamentul tireotoxicozelor prin distrucție tiroidiană se va utiliza doar tratamentul medicamentos simptomatic

Alegerea tipului de tratament al tireotoxicozei prin hiperproducție de hormoni tiroidieni:

- Tratamentul tireotoxicozei primar depistate se începe cu ATS.
- Tratamentul cu ATS va continua până la atingerea eutiroidiei.
- După atingerea eutiroidiei, alegerea metodei terapeutice eficiente și sigure (ATS, RIT sau tratament chirurgical) se va realiza de comun acord cu pacientul, după informarea pacientului privitor la avantajele și posibilele dezavantaje, reacțiile adverse, beneficiile, costurile, durata de timp până la însănătoșire, disponibilitatea și accesibilitatea fiecărei din cele trei metode. Decizia finală se va baza pe judecata clinică, dar va include și preferința pacientului. Se va ține cont de complianța pacientului (în cazul alegerii terapiei îndelungate cu ATS) [7].
- În cazul alegerii terapiei cu ATS pacientul trebuie informat despre durata tratamentului [7].

C.2.3.8.1. Tratamentul nemedicamentos al tireotoxicozelor

Tratamentul nemedicamentos este indicat în toate formele clinice de tireotoxicoză, indiferent de cauză.

Caseta 17. Tratamentul nemedicamentos include:

- Repaus fizic și psihic cu stoparea oricărei activități, pentru o durată de la 15 zile până la 1 lună și mai mult, la necesitate, în funcție de severitatea tireotoxicozei. Până la obținerea eutiroidiei se va limita efortul fizic, consumul produselor/preparatelor ce conțin iod [23]. Regimul la pat se va respecta în tireotoxicozele grave și în prezența complicațiilor.

- Regimul alimentar va fi divers, variat, bogat în vitamine și minerale, ușor asimilabil, cu valoare energetică sporită pentru a preveni pierderea ponderală și pentru asigurarea unui metabolism energetic suficient. Consumul de lichide va fi orientat spre prevenirea și/sau corectarea deshidratării. Excluderea excitanților din alimentație (ceai, cafea, cacao).
- Abandonarea fumatului. Băuturile alcoolice și fumatul sunt categoric interzise (fumatul favorizează apariția/progresia oftalmopatiei).
- Evitarea căldurii excesive, expunerii la soare, a curelor heliomarine, a curelor de altitudine (peste 100 m).

C.2.3.8.2. Tratamentul medicamentos simptomatic.

Este indicat în toate formele clinice de tireotxicoză, indiferent de etiologie, în scop de limitare a efectelor periferice ale hormonilor tiroidieni.

Caseta 18. *Tratamentul simptomatic medicamentos.*

- Beta-adrenoblocante (*caseta 19*).
- Sedative: efect calmant, normalizează somnul, înlătură starea de neliniște.
- Tranchilizante: înlătură anxietatea, stările de frică, neliniște, posedă efect general calmant.
- În caz de persistență a hipertensiunii arteriale nereceptive la beta-adrenoblocante, pot fi folosite alte antihipertensive (conform protocolului respectiv).
- Tratamentul cu anticoagulate trebuie luat în considerare la toți pacienții cu fibrilație atrială (conform protocolului respectiv).
- În caz de apariție a diabetului zaharat vor fi indicate preparate antihyperglicemice (conform protocolului respectiv).
- În caz de apariție a insuficienței corticosuprenale va fi indicat tratament cu glucocorticoizi (conform protocolului respectiv).

Caseta 19. *Tratamentul cu beta-adrenoblocante.*

Tratamentul cu beta-blocante este indicat la toți pacienții diagnosticați cu tireotxicoză ce prezintă semne clinice, în special la vârstnici și la pacienții cu FCC peste 90/min sau cu boli cardiovasculare concomitente. (*clasă de recomandare I, nivel de evidență B*) [5; 7; 14]

La pacienții cu patologii pulmonare sau boli vasospastice periferice, fenomenul Raynaud, la care este esențial controlul FCC se va alege un medicament beta 1 selectiv, care va fi administrat cu precauție sub control strict al patologiei pulmonare.

Dozarea este individuală. De obicei pentru controlul simptomelor sunt suficiente doze mici – medii. Rar sunt necesare doze foarte mari pentru controlul FCC. Propranololum se poate iniția cu 20-40 mg fiecare 6 ore, dar, la necesitate, doza inițială poate fi și de 100–120 și chiar 360 mg pe zi, în 3–4 prize. Dozele mari de propranololum (40 mg de 4 ori pe zi) blochează conversia periferică T4 în T3. Peste 10–14 zile de la ameliorarea tahicardiei (FCC sub 85 pe minut) doza se scade treptat până la anulare.

Precauții: întreruperea bruscă a tratamentului cu beta-adrenoblocante poate determina fenomenul de *rebound*, cu agravarea simptomelor adrenergice. Este necesară scăderea treptată a dozelor, în 3–5 zile. Este necesară monitorizarea pulsului și a TA.

Tratamentul cu Blocante de Calciu

Verapamilum și Diltiazemum* se vor indica pentru controlul FCC la pacienții ce nu tolerează sau nu sunt candidați pentru beta-blocante [7].

Tabelul 5. beta adrenoblocantele în tratamentul tireotxicozei [7]

Preparatul ^a	Doza	Frecvența administrării	Considerații
Propranololum	10-40 mg	3-4 ori pe zi	Beta-adrenoblocant neselectiv Experiență îndelungată În doze mari poate bloca conversia T4 în T3 Este preparatul de elecție
Atenololum*	25-100 mg	1-2 ori pe zi	Beta 1-adrenoblocant Complianță înaltă De evitat în sarcină
Metoprololum ^b	25-50 mg	2-3 ori pe zi	Beta 1-adrenoblocant
Nadololum*	40-160 mg	1 data pe zi	Beta-adrenoblocant neselectiv În doze mari poate bloca conversia T4 în T3 1 priză pe zi Cea mai mică experiență
Esmololum*	50-100 mkg/kg/min	i/v perfuzie	Pentru secțiunile de terapie intensivă, în tireotxicozele grave sau criză tireotoxică

Notă: b-Metoprololum este disponibil și în formă retard (pentru administrare o dată pe zi).

a-fiecare dintre aceste medicamente sunt aprobate pentru tratamentul bolilor cardio-vasculare, nu și pentru tratamentul tireotxicozei.

C.2.3.8.3. Tratamentul medicamentos tireostatic cu ATS.

Tratamentul medicamentos tireostatic cu ATS include 2 grupe de medicamente:

1. Derivați de imidazol (Thiamazolum)
2. Derivați de tiouree (Propylthiouracilum).

Caseta 20. Antitiroidiene de sinteză

ATS vor fi utilizate în tireotxicozele prin hiperfuncție tiroidiană, cu un nivel înalt de captare la scintigrafie. Nu se vor utiliza în tireotxicozele prin distrucție tiroidiană și de natură exogenă. (caseta 1)

Scopul tratamentului cu ATS este de a face pacientul eutiroid cât mai repede, dar în siguranță [7].

ATS se indică pentru a atinge eutiroidia până la tratamentul chirurgical sau prin iod radioactiv. La unii pacienți, ATS pot fi utilizate pe termen îndelungat, drept tratament de bază, provocând uneori remisia stabilă a bolii. [14]

Tratamentul cu ATS poate avea beneficii imunosupresive [7].

Thiamazolum se va indica la toți pacienții care preferă tratamentul cu ATS, cu excepția primului trimestru de sarcină (când prioritate are PTU). (**clasă de recomandare I, nivel de evidență B**) [7]

Pacientul va fi informat (de preferat în scris) despre posibilele reacții adverse ale ATS și despre necesitatea anunțării imediate a medicului în cazul apariției eritemului pruriginos, icterului, scaunelor acolice, urinii întunecate, artralgiilor, durerilor abdominale, grețurilor, oboselii, febrei, faringitei, cistitei. (**clasă de recomandare I, nivel de evidență B**) [5; 7; 14]

Înainte de inițierea terapiei cu ATS și la fiecare vizită ulterioară pacientul va fi alertat despre necesitatea întreruperii imediate a medicației și despre informarea imediată a medicului dacă apar simptome suspecte pentru agranulocitoză sau afectare hepatică (**clasă de recomandare I, nivel de evidență B**) [7].

- Înainte de a iniția tratamentul cu ATS se va determina analiza generală de sânge (inclusiv formula leucocitară și numărul absolut de neutrofile), transaminazele, bilirubina pentru a exclude leucopenia/neutropenia și a asigura corecția în siguranță a tireotoxicozei (**clasă de recomandare I, nivel de evidență C**) [7; 14]
- Thiamazolum este eficient într-o singură priză administrată pe zi [7].
- Doza inițială de Thiamazolum este 10 – 30 mg pe zi se va administra până la atingerea eutiroidiei, apoi, în cazul tratamentului de durată, se va micșora treptat până la doza de menținere (5 – 10 mg pe zi) [5; 7].
- Doza de ATS de inițiere depinde de severitatea tireotoxicozei (doza mică în forme severe nu va restabili eutiroidia, iar doza prea mare în forme ușoare va provoca hipotiroidie). RA sunt mai frecvente când se utilizează doze mari. Este importantă indicarea acelei doze care va permite normalizarea funcției tiroidiene rezonabil de rapid, dar cu RA minime [7].
- Doza inițială de Thiamazolum va fi în funcție de nivelul freeT4 [7]:

Valoarea freeT4	Doza zilnică de Thiamazolum
Mai mare de 1,0 – 1,5 ori decât limita superioară de referință	5 – 10 mg
Mai mare de 1,5 – 2,0 ori decât limita superioară de referință	10 – 20 mg
Mai mare de 2,0 – 3,0 ori decât limita superioară de referință	30 – 40 mg

Totuși doza inițială se va ajusta individual, luând în considerație și altă informație (simptome, dimensiunile glandei, valoarea freeT3).

- Thiamazolum poate fi administrat în priză unică, dar divizarea dozei în două prize este mai eficientă (ex. când doza zilnică de Thiamazolum este 30-40 mg aceasta se va diviza în 15-20 mg de 2 ori pe zi) [7].
- Comparativ cu PTU, Thiamazolum are avantajul: administrare o dată pe zi și risc redus de efecte adverse majore [7].
- PTU are durată scurtă de acțiune și se administrează de 2 – 3 ori pe zi. Inițial – 50 – 150 mg de 3 ori pe zi, în dependență de severitatea tireotoxicozei. După normalizarea hormonilor serici se micșorează doza la 50 mg de 2 – 3 ori pe zi [7].

Monitorizarea pacienților tratați cu ATS

- Nivelul seric al freeT4 împreună cu, sau fără freeT3 se vor repeta peste 2 – 6 săptămâni de la inițierea terapiei cu ATS (în dependență de severitatea tireotoxicozei și dozele de ATS). Doza de ATS se va ajusta corespunzător. [5; 7].
- Dozarea doar a TSH nu este un parametru bun pentru monitorizarea terapiei la inițiere, deoarece rămâne supresat câteva luni. [5; 7].
- Determinarea leucocitelor se va realiza în caz de stări febrile sau faringite la toți pacienții tratați cu ATS. (**clasă de recomandare I, nivel de evidență C**) [5; 7; 14].
- Nu sunt date certe suficiente atât pro, cât și contra determinării de rutină a leucocitelor la pacienții tratați cu ATS (**clasă de recomandare III, nivel de evidență D**) [7]. Pentru identificarea precoce a leucopeniei sugerăm determinarea formulei leucocitare 1 dată în lună, în primele 3 luni de tratament cu ATS.
- Nu sunt date suficiente pro sau contra monitorizării de rutină a funcției hepatice la toți pacienții ce primesc ATS. (**clasă de recomandare III, nivel de evidență D**) [7].
- Funcția hepatică (bilirubina, ALT, AST) se va aprecia la pacienții ce administrează Thiamazolum sau PTU și dezvoltă icter, prurit cutanat, scaun acolic, urină întunecată, artralгии, dureri abdominale, anorexie, greață, slăbiciune generală pronunțată. (**clasă de recomandare I, nivel de evidență C**) [5; 7; 14].

Reacțiile adverse ale ATS [7].

- Minore: alergie, prurit.
- Severe (rare): agranulocitoza, vasculita, disfuncția hepatică. RA, inclusiv hepatotoxicitatea sunt mai frecvente și mai severe la PTU, ceea ce limitează utilizarea acestuia.

- Reacțiile cutanate apar de regulă în primele 18-22 zile de tratament; creșterea transaminazelor în primele 28 zile; agranulocitoza în primele 3 luni de tratament;

Managementul reacțiilor alergice la pacienții tratați cu ATS

- Reacțiile cutanate minore se vor trata cu antihistaminice fără a întrerupe ATS. (*clasă de recomandare I, nivel de evidență C*) [7; 14]
- Dacă persistă RA minore se va selecta altă metodă de tratament (chirurgical sau RIT) sau se transferă la alt ATS dacă nu este posibil de efectuat tratamentul chirurgical sau RIT. (*clasă de recomandare I, nivel de evidență C*) [7; 14]
- În cazul reacțiilor adverse severe (hepatită, sindrom lupus-like, neutropenie: neutrofile 500-1500/ml sau agranulocitoză: neutrofile <500/ml) tratamentul cu ATS se oprește și nu se recomandă transferul la alt ATS. Se recomandă spitalizarea pacienților. Când se dezvoltă agranulocitoza se vor folosi stimulatori ai leucopoiezei (colonii formatoare de granulocite G-CSF) sau steroizi. (*clasă de recomandare I, nivel de evidență C*) [7; 14]

Interacțiuni medicamentoase:

- au activitate antivitamină K.
- potențează acțiunea anticoagulantelor orale.

Când se dezvoltă leucopenia se vor folosi stimulatori ai leucopoiezei (Methyluracilum*, Sodium nucleinate*) sau, mai des, Prednisolonum.

Particularitățile tratamentului medicamentos cu ATS al diferitelor forme clinice de tireotxicoză vor fi expuse în compartimentele respective.

C.2.3.8.4. Tratamentul chirurgical.

Dacă se alege tratamentul chirurgical drept metodă de tratament, preoperator se va atinge eutiroidia cu ATS, împreună cu sau fără beta-blocante. (*clasă de recomandare I, nivel de evidență A*) [5].

Pacientul se va îndrepta către un chirurg experimentat în intervenții tiroidiene de mare volum (minim 50 intervenții anual), pentru a minimiza riscul de reacții adverse. În lipsa unui chirurg experimentat se va lua în considerare altă opțiune terapeutică.

Particularitățile tratamentului chirurgical al diferitelor forme clinice de tireotxicoză vor fi expuse în compartimentele respective.

C.2.3.8.5. Radioiodterapia.

Radioiodterapia nu este disponibilă în Republica Moldova la momentul scrierii acestui protocol. Pacienții la care se decide RIT sunt direcționați în centre de peste hotarele țării care posedă această metodă de tratament.

Documentația medicală însoțitoare - raport consultativ din policlinică și/sau epicriza de externare – va conține obligatoriu informația relevantă: diagnostic, rezultatele investigațiilor, evoluția bolii, tratament, recomandări.

Pregătirea pacientului pentru RIT și monitorizarea după tratament se va realiza conform recomandărilor personalului medical din instituția unde va avea loc RIT.

După RIT, pacientului i se va recomanda să se prezinte la consultația endocrinologului cu documentația eliberată în centrul unde s-a realizat RIT, pentru supraveghere și tratament de substituție.

Particularitățile RIT în diferite forme clinice de tireotxicoză vor fi expuse în compartimentele respective.

C.2.3.9. Evoluția

Evoluția tireotxicozei este dependentă de etiologia acesteia și va fi expusă în compartimentele respective.

C.2.3.10. Supravegherea

Supravegherea pacienților cu tireotxicoză este dependentă de etiologia acesteia și va fi expusă în compartimentele respective.

C.2.4. Stările de urgență - criza tireotxică.**Caseta 20.1 Cauzele [7]:**

Întrerupere bruscă a tratamentului cu ATS la un pacient cu tireotxicoză compensată anterior.
 Tiroidectomia la pacienții la care tireotxicoza nu a fost tratată corespunzător
 Intervenții netiroidiene la pacienții la care tireotxicoza nu a fost tratată corespunzător
 Asocieri a unor boli acute
 Ocazional după RIT.

Caseta 20.2 Factorii patogenetici esențiali:

Creșterea bruscă, pronunțată a concentrație plasmatică a hormonilor tiroidieni.
 Agravarea insuficienței corticosuprarenale relative.
 Hiperactivitatea sistemului simpatoadrenal.
 Creșterea activității sistemului chinin-calicreinic.

Clinic se manifestă prin agravarea tuturor semnelor clinice a tireotxicozei (*tabelul 1*)

Caseta 20.3 Diagnosticul

Diagnosticul de criză tireotxică se stabilește în baza manifestărilor clinice, fiind posibil la un pacient cu tireotxicoză severă cu semne de decompensare sistemică. Este binevenită utilizarea scorurilor sensibile de diagnostic (Scala Burch - Wartofsky sau scala Asociației Japoneze de Tiroidologie). (*clasă de recomandare I, nivel de evidență B*) [7]. Scala Burch-Wartofsky este mai sensibilă comparativ cu scala Asociației Japoneze de Tiroidologie[7].

Tabelul 6. Criteriile de diagnostic ale crizei tireot toxice (Burch and Wartofsky) [8; 14].

Criteriu		Punctaj
Dereglarea termoreglării.		
Temperatura corpului °C	37,2-37,7	5
	37,8-38,2	10
	38,3-38,8	15
	38,9-39,3	20
	39,4-39,9	25
	>40	30
Sistemul cardiovascular		
Tahicardia (bătăi/minut)	90-109	5
	110-119	10
	120-129	15
	130-139	20
	>140	25
Fibrilație atrială	Nu	0

	Da	10
Insuficiență cardiacă congestivă	Absentă	0
	Ușoară (edeme la picioare)	5
	Moderată (raluri bazale în pulmoni)	10
	Severă (edem pulmonar)	15
Disfuncție gastro-intestinală, hepatică.		
Manifestări.	Absente	0
	Moderate (diaree, dureri abdominale, greață/vomă)	10
	Severă (icter)	20
Afectarea Sistemului nervos central.		
Manifestări.	Absente	0
	Ușoare (agitație)	10
	Moderate (delir, psihoză, letargie extremă)	20
	Severe (comă, convulsii)	30
Factori provocatori		
	Nu	0
	Da	10
Scor total: < 25 puncte - Criza tireotoxică este puțin probabilă 25 – 44 puncte - Iminență de criză tireotoxică ≥ 45 puncte - Criza tireotoxică		

Tratamentul

Pacienții cu criză tireotoxică care au acumulat peste 45 puncte la Scala Burch - Wartofsky sau cu criză gradul I și II după Asociația Japoneză de Tiroidologie și cu semne de decompensare sistemică necesită măsuri terapeutice intensive. Decizia de măsuri terapeutice intensive la pacienți cu punctaj de 25-44 se bazează pe judecata clinică. (**clasă de recomandare I, nivel de evidență B**) [7].

În criza tireotoxică se indică tratament intensiv multifactorial care include: ATS, Beta-blocante, iodul neorganic, glucocorticoizi, combaterea febrei cu Paracetamol, punși de gheață și cearșafuri reci, restabilirea volumului sângelui circulant, suport nutrițional. Tratamentul se realizează în unitatea de terapie intensivă. (**clasă de recomandare I, nivel de evidență C**) [7].

Strategia de tratament a crizei tireotoxice include [7]:

- Micșorarea concentrației hormonilor tiroidieni în sânge (blocarea sintezei și secreției hormonilor tiroidieni);
- Blocarea acțiunii periferice a hormonilor tiroidieni la nivelul țesuturilor;
- Înlăturarea decompensării sistemice;
- Tratamentul factorului declanșator (ex: bolii acute intercurrente);
- Tratamentul radical;

Tabelul 7: Medicamente și doze în criza tireotoxică [7].

Medicament	Doza	Comentarii
Propylthiouracilum	500 – 1000 mg inițial, apoi 250 mg la fiecare 4 ore	Blochează sinteza noilor hormoni Blochează conversia T4 în T3
Metamizoli natrium sau Thiamazolum	60 – 80 mg pe zi	Blochează sinteza noilor hormoni

Propranololum	60 – 80 mg la fiecare 4 ore	Se va monitoriza în IC congestivă Blochează conversia T4 în T3 Alternativă: Esmololum* i.v.
Soluție saturată de iodură de potasiu (Soluție Lugol)^a	5 picături (0,25 ml sau 250 mg) per os, la fiecare 6 ore	Se va iniția peste 1 oră de la inițierea ATS Blochează sinteza noilor hormoni Blochează eliberarea hormonilor
Hydrocortisonum	300 mg iv inițial, apoi 100 mg la fiecare 8 ore	Poate bloca conversia T4 în T3 Profilaxia insuficienței corticosuprenale relative

Notă: ^a Soluție orală, formă magistrală (Iodum 2g+ Kalii iodidum+ 20 ml apă distilată*). A nu se confunda cu sol. Lugol pentru uz extern

Combinarea ATS cu preparatele de iod neorganic (iodură de potasiu sau soluție Lugol^a – *caseta 32*) ameliorează rapid manifestările clinice deoarece scade rapid nivelul de T4 și T3 [7]. **Prevenția crizei tireotoxice:**

- Recunoașterea și evitarea factorilor declanșatori (precipitanți)
- Educația pacienților privind evitarea întreruperii bruște a tratamentului ATS
- Asigurarea că pacienții sunt în eutiroidie înainte de intervenția chirurgicală, sarcină, naștere sau alte situații de stres [7].

C.2.5. Complicațiile tireotoxicozei

Tabelul 8. Complicațiile tireotoxicozei [10].

Complicațiile cardiovasculare (cardiomiopatia tireotoxică)	● Tulburări de ritm: fibrilația atrială, <i>flutter</i> atrial. ● Insuficiență cardiacă cu sindrom hiperkinetic, răspuns slab la regimul desodat și tratament digitalo-diuretic, tratamentul etiologic fiind singurul eficient. ● Insuficiență coronariană (rareori). ● Complicațiile tromboembolice sunt posibile: embolie în marea circulație, flebite, embolii pulmonare.
Complicațiile psihiatrice	● Sindroame de agitație severă. ● Sindroame confuze. ● Delir. ● „Nebunie tireotoxică”.
Complicațiile musculare	● Miopatie tireotoxică. ● Sindrom astenic intens. ● Sindrom miasteniform. ● Paralizie periodică tireotoxică (la asiatici).
Complicații gastrointestinale	● Hepatita tireotoxică
Complicații endocrine	● Insuficiență corticosuprenaliană
Complicațiile osoase	● Creșterea resorbției osoase. ● Osteopenie, osteoporoză. ● Hiper calciemie.
Criza tireotoxică	● Complicația cea mai severă și de temut (C.2.4).

C.2.6. Particularitățile formelor speciale de tireotoxicoză**C.2.6.1. Boala Graves-Basedow (gușa difuză toxică)**

Determinarea Anti-rTSH (TRAb) este un instrument sensibil și specific atât pentru diagnosticul rapid și precis al BGB, cât și pentru diagnosticul diferențial al BGB (*clasă de recomandare I, nivel de evidență A*) [5].

Pacienții cu BGB manifestă trebuie tratați cu oricare dintre următoarele metode: ATS, radioiodoterapie sau tiroidectomie. (*clasă de recomandare I, nivel de evidență B*) [7].

Pacienții cu BGB primar diagnosticată trebuie tratați cu ATS. Terapia RAI sau tiroidectomia poate fi luat în considerare la pacienții care preferă această abordare. (*clasă de recomandare I, nivel de evidență A*) [5].

Alegerea tipului de tratament:

Tabelul 9. Situațiile clinice care favorizează metoda individuală de tratament al BGB. [7].

<i>Situație clinică</i>	<i>RIT</i>	<i>ATS</i>	<i>Chirurgical</i>
Sarcină	X	++ / !	+ / !
Comorbidități cu risc înalt chirurgical și/sau speranță de viață limitată	++	+	X
OE neactivă	+	+	+
OE activă	Tabelul 14	++	++
Afecțiuni hepatice	++	!	+
RA majore la ATS	++	X	+
Pacienți ce au suportat intervenții sau iradiere externă cervicală	++	+	!
Lipsa accesului la chirurg experimentat în intervenții tiroidiene de mare volum	++	+	!
Pacienți cu probabilitate mare de remisie (în special femei cu severitate medie a bolii, gușă mică, titru mic sau negativ de TRAb)	+	++	+
Pacienți cu paralizii periodice	++	+	++
Pacienți cu HTP dreaptă sau IC congestivă	++	+	!
Vârstnici cu comorbidități	+	+	!
Malignitate tiroidiană confirmată sau suspectată	X	-	++
Unul sau mai mulți noduli tiroidieni mari	-	+	++
Coexistența hiperparatiroidiei primare ce necesită tratament chirurgical	-	-	++

Notă: ++ de preferat, + acceptabil, ! precauție, - nu de primă intenție, dar poate fi acceptată în funcție de circumstanțe, X contraindicat.

Tabelul 10. Selectarea metodei de tratament a BGB în situații particulare [7].

RIT	ATS	Chirurgical
- Femei ce planifică sarcina în viitor (la mai mult de 6 luni după RIT, cu condiția că hormonii tiroidieni sunt în limitele valorilor de referință) - Pacienți cu comorbidități care cresc riscul chirurgical	- Pacienți cu probabilitate înaltă de remisie (în special femei cu severitate medie, gușă mică, titru mic sau negativ de TRAb) - Sarcina - Vârstnici sau alți pacienți cu comorbidități care cresc riscul	- Femei ce planifică sarcina în mai puțin de 6 luni, cu condiția că hormonii tiroidieni sunt normali) - Semne de compresie sau gușă mare (≥ 80 gr sau 40-50 ml) - Captare relativ joasă la RIT

• Pacienți ce au suportat intervenții sau iradiere externă cervicală • Lipsa accesului la chirurg experimentat în intervenții tiroidiene de mare volum • Pacienți cu contraindicații la ATS • Imposibilitatea de obținere a eutiroidiei prin ATS • Pacienți cu paralizie hipokaliemică tireotoxică periodică, insuficiență cardiacă dreaptă cu HTP sau IC congestivă.	- chirurgical sau limitează speranța de viață • Pacienți care se află la îngrijire la domiciliu sau alte facilități de îngrijire cu longevitate redusă sau la care nu este posibil de realizat RIT în siguranță • Pacienți ce au suportat anterior intervenții chirurgicale sau iradiere externă cervicală • Lipsa accesului la chirurg experimentat în intervenții tiroidiene de mare volum • Pacienți cu OE activă, moderată – severă • Pacienți ce necesită control rapid biochimic al bolii.	• Malignitate tiroidiană documentată sau suspectată (citologie suspectă sau nedeterminată) • Noduli tiroidieni mari în special $\geq 4,0$ cm sau care sunt non-funcționali sau hipofuncționali la scintigrafie • Coexistența hiperparatiroidiei ce necesită tratament chirurgical • Nivelul TRAb foarte înalt • Pacienți cu OE activă, moderată-severă
---	---	---

Tabelul 11. Contraindicații ale metodelor de tratament în BGB [7].

RIT	ATS	Chirurgical
• Sarcina, lactația • Cancer tiroidian sau suspjecție de cancer tiroidian • Persoane incapabile de a se conforma recomandărilor de siguranță a iradierii • Aplicare cu precauție, informarea femeilor ce planifică sarcina în 4 – 6 săptămâni.	• Antecedente de RA majore la ATS	• Comorbidități severe: boli cardio-pulmonare, cancer stadii finale, alte boli invalidante • Lipsa accesului la chirurg experimentat în intervenții tiroidiene de mare volum • Sarcina este o CI relativă. • Chirurgia se va aplica când este necesar controlul rapid al hipertiroidiei și ATS nu pot fi administrate. • Tiroidectomia este optimală în trimestrul II (existând totuși riscul de naștere prematură). • În trimestrul I și III se va evita tratamentul chirurgical: în trimestrul I chirurgia se asociază cu risc teratogen al anesteziei și avort; în trimestrul III – risc de naștere prematură. • Tiroidectomia în sarcină se asociază cu rată înaltă de complicații: hipoparatiroidie și lezarea nervului laringian recurent.

Tabelul 12. Impactul preferințelor pacientului asupra alegerii terapiei în BGB [7].

RIT	ATS	Chirurgical
• Pacientul preferă un control definitiv al hipertiroidiei, nu dorește tratament chirurgical și este îngrijorat de RA ale ATS.	• Pacientul preferă remisia bolii cu evitarea tratamentului hormonal de substituție pe toată durata vieții, nu dorește tratament chirurgical, nu dorește să fie expus la iradiere. • Pacientul acceptă riscul de RA ale ATS și riscul de posibilă recidivă a bolii.	• Pacientul preferă un control prompt și definitiv al hipertiroidiei, evită expunerea la iradiere și RA la ATS. • Pacientul acceptă riscul chirurgical și tratament

● Pacientul acceptă tratament hormonal de substituție pe toată durata vieții, acceptă rezolvarea rapidă a hipertiroidiei cu riscul de agravare sau apariție a OE.	hormonal de substituție pe toată durata vieții.
---	---

Tabelul 13. Avantajele și dezavantajele tiroidectomiei totale în BGB [5]

Avantaje	Dezavantaje
● Lipsa recidivei ● Lipsește riscul de iradiere ● Control rapid al hipertiroidiei ● Nu sunt date privind acțiunea dăunătoare asupra evoluției OE	● Risc de hipoparatiroidie postoperatorie ● Risc de paralizie a nervului laringian recurent ● Hipotiroidie permanentă ● Necesită spitalizare ● Risc legat de anestezie sau intervenție ● Este costisitoare ● Cicatrice permanentă

Tabelul 14. Tratamentul BGB în prezența OE:

Gradul de activitate și severitate a OE	ATS	RIT	Chirurgical
Ușoară și inactivă	Da	Da ¹	Da
Ușoară și activă	Da ²	Da ³	Da
Moderată și inactivă	Da	Da ¹	Da
Moderată și activă	Da	Nu	Nu
Gravă	Da	Nu	Nu

Notă. 1 – profilaxie cu corticosteroizi în unele cazuri, 2 – Seleniu pentru 6 luni, 3 – profilaxie cu corticosteroizi

Caseta 21. Tratamentul BGB cu ATS (vezi și caseta 20)

- ATS sunt indicate drept terapie de primă intenție a BGB, în special la subiecții tineri, și pentru tratament de scurtă durată a BGB înainte de intervenția chirurgicală sau radioiodterapie [5].
- Thiamazolum trebuie administrat la orice pacient cu BGB care alege terapia cu ATS, cu excepția primelor 16 săptămâni de sarcină. (*clasă de recomandare I, nivel de evidență A*) [5].
- Doza inițială ATS este în dependență de severitatea tireotxicozei și se va administra până la atingerea eutiroidiei, apoi se va micșora treptat până la doza de menținere [5; 7].
- freeT4 și freeT3 se vor repeta peste 3 – 4 săptămâni de la inițierea terapiei cu Thiamazolum. Doza se va ajusta corespunzător. [5].
- Mulți pacienți ating eutiroidia în primele 3 – 4 săptămâni de tratament. [5].
- Odată ce pacientul este eutiroid, doza de Thiamazolum se scade cu 30-50%, cu repetarea freeT4, freeT3 și TSH peste 4 – 6 săptămâni. [7]
- După normalizarea nivelului hormonilor tiroidieni, se va alege una din două scheme posibile: schema „blochează” - include tratament doar cu ATS, doza zilnică uzuală de menținere constituie 2,5-10 mg pentru Thiamazolum și 50-100 mg pentru PTU sau schema „blochează și substituie” - ATS se administrează în combinație cu Levothyroxinum în doze ce mențin eutiroidia (de regulă Thiamazolum 10-15 mg pe zi și Levothyroxinum 25-50 mcg pe zi) [5; 7; 14].
- Dacă se menține eutiroidia pe doze mici de Thiamazolum, controlul freeT4, freeT3 și TSH se realizează la 2 – 3 luni. [7]

- Dacă tratamentul cu Thiamazolum durează peste 18 luni (și se menține eutiroidia), controlul freeT4, freeT3 și TSH se poate realiza la 6 luni. [7]

Durata tratamentului cu ATS

- Dacă s-a selectat terapia cu ATS, durata tratamentului cu Thiamazolum este de 12 – 18 luni. ATS se anulează dacă nivelul TSH și anti-rTSH (TRAb) sunt normale (*clasă de recomandare I, nivel de evidență A*) [5; 7]
- Înainte de anularea ATS pentru BGB se recomandă determinarea anti-rTSH (TRAb) pentru a aprecia probabilitatea remisiei (nivelul normal indică șanse mai mari de remisie) sau a riscului de recidivă. (*clasă de recomandare I, nivel de evidență A*) [5; 7]
- Rata maximă de remisie în BGB constituie 50-55% și se obține în termen de 12-18 luni [7]

Anti-rTSH (TRAb) pozitiv persistent:

- Pacienții cu anti-rTSH (TRAb) persistent ridicat după 12-18 luni de tratament cu ATS, pot continua terapia cu Thiamazolum încă 12 luni, repetând anti-rTSH (TRAb) peste 12 luni, sau pot opta pentru altă metodă de tratament (RIT sau tratament chirurgical). [7] (*clasă de recomandare I, nivel de evidență B*) [5]
- Dacă se alege continuarea ATS, se repetă anti-rTSH (TRAb) la fiecare 1 – 2 ani, cu stoparea ATS dacă anti-rTSH (TRAb) devine negativ. [7]
- Dacă se alege continuarea ATS, freeT4, freeT3 și TSH se vor doza la fiecare 4 – 6 luni, iar pacienții se pot prezenta la consultație la fiecare 6-12 luni [7]

Anti-rTSH (TRAb) negativ:

- Dacă peste 12 – 18 luni de tratament cu Thiamazolum, anti-rTSH (TRAb) este negativ și hormonii tiroidieni sunt în normă, se stopează tratamentul cu ATS. [7]
- După ce s-a suspendat tratamentul cu ATS, freeT4 și TSH se vor doza la fiecare 2 – 3 luni, primele 6 luni, apoi la interval de 4 – 6 luni, următoarele 6 luni, apoi la fiecare 6 – 12 luni cu scop de a depista recidiva cât mai curând posibil. [7]
- Dacă pacientul rămâne eutiroid mai mult de 1 an, freeT4 și TSH se vor repeta cel puțin 1 dată pe an, deoarece recidiva poate apărea peste mai mulți ani, iar la unii pacienți poate apărea hipotiroidia. [7]
- Pacientul va fi consiliat să se adreseze la medic dacă reapar semnele de tireotxicoză [7].
- Recidiva apare cel mai des în primele 6-12 luni după stoparea tratamentului cu ATS, dar poate apărea și ani mai târziu [5].
- Dacă după finalizarea tratamentului cu ATS reapar tireotxicoza, se indică tratament chirurgical sau cu iod radioactiv. Tratamentul de lungă durată cu ATS în doze mici (mai mult de 12 – 18 luni), se va menține la pacienții care preferă această metodă de tratament. (*clasă de recomandare I, nivel de evidență B*) [5]

Caseta 22. Tratamentul chirurgical al BGB

- Dacă se alege tratamentul chirurgical drept metodă de tratament al BGB, preoperator se va atinge eutiroidia cu ATS, împreună cu sau fără beta-blocante. *(clasă de recomandare I, nivel de evidență A)* [5]
- Preoperator se pot indica preparate de kalium iodid (sol Lugol^a, caseta 32) pentru 10 zile. *(clasă de recomandare I, nivel de evidență B)* [5]
- Preoperator se vor doza calciul seric și 25-OH-Vitamina D, și la necesitate, se va indica tratament de substituție sau profilactic. Calcitriolum* preoperator se recomandă pacienților cu risc crescut de hipoparatiroidie tranzitorie sau permanentă. *(clasă de recomandare I, nivel de evidență C)* [7] Se indică oral 1 g Calci carbonat de 3 ori pe zi timp de 2 săptămâni până la intervenție. [7] Deficitul de vitamina D trebuie corectat, pentru a reduce riscul de hipocalciemie postoperatorie. *(clasă de recomandare I, nivel de evidență A)* [5; 14]
- În circumstanțe excepționale, când, la pacienții cu BGB, nu este posibilă atingerea eutiroidiei preoperator și este necesară tiroidectomia de urgență sau când pacientul este alergic la ATS, se vor indica beta-adrenoblocante, kalium iodid (sol. Lugol^a), glucocorticoizi, uneori – Colestyraminum* imediat preoperator. Chirurgul și anesteziologul trebuie să fie experimentați în conduita acestor situații. *(clasă de recomandare I, nivel de evidență C)* [7]
- Dacă se alege tratamentul chirurgical drept metodă de tratament al BGB, intervenția de elecție este tiroidectomia totală *(clasă de recomandare I, nivel de evidență A)* [5; 14].
- Dacă se alege tratamentul chirurgical drept metodă de tratament al BGB, pacientul va fi direcționat către un chirurg experimentat, specializat în chirurgie tiroidiană totală. *(clasă de recomandare I, nivel de evidență A)* [5; 14].

Conduita postoperatorie:

- După tiroidectomie pot fi utilizate 2 strategii de corecție a metabolismului calciului: 1. Dozarea calciului ionic împreună cu sau fără PTH, iar preparatele de calciu și Calcitriolum* ulterior se vor administra în funcție de rezultat. 2. Tratament profilactic și empiric cu preparate de calciu împreună cu sau fără Calcitriolum*. *(clasă de recomandare II, nivel de evidență C)* [7]
- ATS se suspendă imediat după operație, beta-blocantele se anulează treptat. *(clasă de recomandare I, nivel de evidență C)* [7]
- Doza de Levothyroxinum administrată după tiroidectomie pentru BGB, se va calcula în funcție de greutatea pacientului (1,6 mg/kg corp) cu control ulterior al TSH peste 6 – 8 săptămâni postoperator. *(clasă de recomandare I, nivel de evidență C)* [7]

Complicațiile tratamentului chirurgical:

- Hipoparatiroidia.
- Pareza nervului recurent cu afonie.
- Infecția plăgii
- Hemoragia cu risc de asfixie.
- Criza tireotoxică.
- Recidiva BGB.

Caseta 23. Radioiodterapia BGB**Pregătirea pacientului cu BGB pentru RIT:**

- Nu există indicații absolute pentru RIT, dar este adesea recomandată pacienților cu reacții adverse la ATS sau celor cu recidivă după ATS. *(clasă de recomandare I, nivel de evidență C)* [5]
- Sarcina și perioada de lactație sunt contraindicații absolute pentru tratamentul cu radioiod. *(clasă de recomandare I, nivel de evidență B)* [5]
- Informații verbale, precum și în scris despre toate aspectele eficacității și efectele secundare potențiale ale RIT ar trebui furnizate pacienților. *(clasă de recomandare I, nivel de evidență C)* [5]
- Dacă se alege RIT drept metodă de tratament al BGB, până la RIT se va atinge eutiroidia cu ATS.

- Înainte RIT trebuie optimizat tratamentul tuturor bolilor concomitente. (*clasă de recomandare I, nivel de evidență C*) [7]
- RIT în BGB poate induce creșterea hormonilor tiroidieni pe termen scurt cu exacerbare tranzitorie a tireotoxicozei. [7]. Astfel, tratamentul cu beta-blocante se recomandă chiar și la pacienții asimptomatici, cu risc crescut de complicații ale tireotoxicozei (de ex., pacienții în vârstă și pacienții cu comorbidități - boli cardiovasculare). (*clasă de recomandare II, nivel de evidență C*) [7]
- Nu este necesară o dietă specială înainte de RIT, dar suplimentele care pot conține exces de iod și produsele de mare trebuie evitate cel puțin 7 zile. [7]
- Dacă ATS sunt utilizate înainte de RIT, acestea ar trebui întrerupte cu aproximativ 1 săptămână înainte și nu se vor administra 1 săptămână după RIT. (*clasă de recomandare I, nivel de evidență A*) [5]
- Pacientul trebuie informat că ar putea fi necesar de repetat RIT. [5]
- Se recomandă de efectuarea unui test de sarcină la toate femeile de vârstă reproductivă cu 48 ore până la RIT. (*clasă de recomandare I, nivel de evidență C*) [7]

Administrarea iodului radioactiv la pacienții cu BGB

- Nici un calcul al dozei nu poate asigura eutiroidismul pe termen lung și este pe deplin acceptabil să se ofere o doză fixă de I^{131} . (*clasă de recomandare I, nivel de evidență B*) [5]
- I^{131} trebuie administrat într-o singură priză, în doză medie de 10-15 mCi (370–555 MBq), scopul fiind obținerea hipotiroidiei de durată. (*clasă de recomandare I, nivel de evidență B*) [7]
- Un test de sarcină trebuie efectuat cu 48 de ore înainte de tratamentul cu RAI la toate femeile de vârstă reproductivă (cu potențial fertil). Medicul curant ar trebui să obțină acest test și să verifice rezultatul negativ înainte de administrarea I^{131} . (*clasă de recomandare I, nivel de evidență C*) [7]

Conduita după RIT

- La pacienții cu risc crescut de agravare a tireotoxicozei, de apariție a complicațiilor tireotoxicozei, se va relua Thiamazolum peste 7 zile după RIT. (*clasă de recomandare II, nivel de evidență C*) [7]
- Concepția trebuie amânată cel puțin cu 6 luni după RIT, atât la bărbați, cât și la femei (*clasă de recomandare I, nivel de evidență B*) [5].
- FreeT4, freeT3 și TSH se vor doza peste 1-2 luni după RIT, apoi la interval de 4 – 6 săptămâni, timp de 6 luni sau până când se instalează hipotiroidia stabilă și se va concretiza doza de substituție a Levothyroxinum. (*clasă de recomandare I, nivel de evidență C*) [7]
- Dacă tireotoxicoza persistă peste 6 luni după RIT, se recomandă de repetat RIT. La unii pacienți, cu răspuns minim la RIT, aceasta poate fi repetată peste 3 luni. (*clasă de recomandare II, nivel de evidență C*) [7]

Reacții adverse, complicații după RIT [5]:

- Dureri tiroidiene, edem și sialoadenită.
- Nu există dovezi privind creșterea incidenței cancerului tiroidian sau total după RIT.
- Criza tireotoxică (extrem de rar, doar la cei care nu au administrat ATS anterior).
- Tireotoxicoză tranzitorie
- Poate crește nivelul de anticorpi anti-rTSH (TRAb)
- Poate apărea sau se poate agrava orbitopatia endocrină.

Caseta 24. Particularitățile de tratament al BGB la pacienții fără OE:

- La pacienții nefumători, tratamentul cu ATS, RIT sau tratamentul chirurgical pot fi indicate în egală măsură, fără a lua în considerare riscul posibil de apariție, progresie a OE (*clasă de recomandare I, nivel de evidență B*) [7].
- La pacienții fumători, tratamentul cu ATS, RIT sau tratamentul chirurgical pot fi indicate în egală măsură, fără a lua în considerare riscul posibil de apariție, progresie a OE (*clasă de recomandare II, nivel de evidență B*) [7].

- Nu există date suficiente nici pentru, nici contra administrării profilactice a GCS la pacienți fumători cu BGB, care sunt tratați cu RIT și nu au semne de OE (*clasă de recomandare III, nivel de evidență C*) [7].
- Pacienții tratați cu RIT trebuie să beneficieze de profilaxie cu GCS dacă există factori de risc pentru apariția sau progresia OE. (*clasă de recomandare I, nivel de evidență A*) [5].

Caseta 25. Particularitățile de tratament al BGB la pacienții cu OE:

- Disfuncția tiroidiană, atât hipertiroidia, cât și hipotiroidia pot influența evoluția OE [5].
- Aproximativ 1/3 dintre pacienții cu BGB dezvoltă semne și simptome de OE, însă în doar 5% cazuri se înregistrează formele moderate ale OE [7].
- La pacienții cu OE, tireotxicoza trebuie controlată prompt cu ATS, iar eutiroidismul trebuie menținut stabil (*clasă de recomandare I, nivel de evidență A*) [5].
- Eutiroidia trebuie atinsă rapid și menținută la pacienții cu tireotxicoză și cu OE sau factori de risc pentru dezvoltarea OE (*clasă de recomandare I, nivel de evidență B*) [7].
- Hipotiroidia persistentă, netratată, dezvoltată în urma tratamentului tireotxicozei are un rol determinant pentru progresia OE [7].
- Trebuie recomandată insistent abandonarea fumatului pacienților cu OE, la necesitate fiind aplicate programe de consiliere psihologică. Atât fumatul activ, cât și pasiv cresc riscul de apariție a OE, astfel și fumatul pasiv trebuie exclus, fumătorii pasivi trebuie identificați și atenționați privitor la impactul negativ al fumatului (*clasă de recomandare I, nivel de evidență B*) [7].

Caseta 26. Particularitățile de tratament al BGB la pacienții cu OE ușoară și activă

- La pacienții care nu au factori de risc pentru agravarea OE, RIT, tratamentul cu ATS sau tratamentul chirurgical sunt opțiuni terapeutice acceptate în egală măsură (*clasă de recomandare I, nivel de evidență B*) [7].
- Pacienții tratați cu RIT trebuie să beneficieze de profilaxie cu corticosteroizi, dacă OE este ușoară și activă. (*clasă de recomandare I, nivel de evidență A*) [5].
- Pentru pacienții care doresc RIT ca metodă de tratament a BGB, decizia se va lua în funcție de raportul risc-beneficiu existent: riscul de agravare de OE versus riscul de reacții adverse la GCS. Factorii de risc pentru RA la GCS sunt: DZ necontrolat, HTA, osteoporoza, bolile psihiatrice, predispoziția la infecții [7].
- La fumători la care riscul de administrare a GCS este mai mare decât beneficiul ar fi mai bine tratamentul cu ATS sau chirurgical. Factori de risc pentru agravarea OE, pe lângă fumat și care conduc la alegerea ATS sau chirurgiei poate fi considerată prezența OE active și progresive în ultimele 3 luni și nivelul înalt al TRAb ($>8,8$ U/l) până la tratament [7].
- La pacienții tratați cu RIT, cu risc ridicat de progresie sau apariție a OE de novo, se recomandă profilaxie orală cu Prednisolonum, începând cu o doză zilnică de 0,3–0,5 mg Prednisolonum/kg greutate corporală. La pacienții cu risc scăzut pot fi indicate doze mai mici de Prednisolonum (*clasă de recomandare I, nivel de evidență A*) [2].
- Schema de tratament cu GCS: Prednisolonum 0,4-0,5 mg/kg greutate corporală pe zi, din 1-3-a zi după RIT, timp de 1 lună, cu scăderea ulterioară treptată a dozei până la 2 luni. Regimul dozelor mai mici: Prednisolonum 0,2 mg/kg greutate corporală pe zi timp de 6 săptămâni. [2, 7].

Caseta 27. Particularitățile de tratament al BGB la pacienții cu OE severitate medie și activă sau gravă

- La acești pacienți se preferă ATS și tratamentul chirurgical, nu RIT (*clasă de recomandare I, nivel de evidență C*) [7].
- La pacienții cu OE moderată și activă, tratamentul OE trebuie să fie prioritar. Eutiroidismul trebuie restabilit prompt cu ATS și menținut stabil (*clasă de recomandare I, nivel de evidență A*) [5].
- Pacienții cu OE gravă trebuie tratați cu ATS (*clasă de recomandare I, nivel de evidență C*) [5].

Caseta 28. Particularitățile de tratament al BGB la pacienții cu OE inactivă

- Tratamentul BGB poate fi selectat independent de OE (similar cu pacienții fără OE) (*clasă de recomandare I, nivel de evidență C*) [5].
- RIT poate fi efectuată fără GCS. Totuși, în caz de risc înalt de reactivare a OE (TRAb înalt, CAS 1-3) tratamentul cu GCS poate fi luat în considerare (*clasă de recomandare III, nivel de evidență C*) [7].
- RIT, fără acoperire cu steroizi, poate fi indicat atâta timp cât hipotiroidia este evitată, dacă nu există alți factori de risc pentru progresia OE, în special fumatul (*clasă de recomandare I, nivel de evidență A*) [2].

Caseta 29. Managementul nodulilor tiroidieni la pacienții cu BGB

- Dacă la pacientul cu BGB se depistează noduli în glanda tiroidă, evaluarea și managementul se va realiza în conformitate cu recomandările existente privind diagnosticul și tratamentul nodulilor la persoanele eutiroidice (*clasă de recomandare I, nivel de evidență B*) [7].
- Nodulii mai mari de 1,0-1,5 cm trebuie evaluați până la RIT. Dacă la scintigrafie sunt depistați noduli hipo- sau nefuncționali, se va lua în considerație punctia tiroidiană cu ac subțire (acestea au o probabilitate mai mare de a fi maligni). Tratamentul chirurgical este recomandat în caz de suspiciune de malignitate sau diagnostic confirmat de malignitate, după normalizarea funcției tiroidiene cu ATS. Tratamentul chirurgical trebuie luat în considerație și în cazul rezultatului incert la citologie [7].

Caseta 30. Particularitățile tratamentului BGB la copii [26]

- Thiamazolum este preparatul ATS de elecție la copii și trebuie indicat copiilor care necesită tratament cu ATS (*clasă de recomandare I, nivel de evidență B*) [7].
- Tratamentul cu PTU trebuie evitat la copii și adolescenți (*clasă de recomandare I, nivel de evidență A*) [5].
- Tratamentul pe termen lung cu Thiamazolum trebuie să fie metoda de tratament principală la copiii cu BGB (*clasă de recomandare I, nivel de evidență B*) [5].
- Printre metodele radicale de tratament, tiroidectomia este prioritară în copilărie, dar la copiii postpubertali (peste 16 ani) RIT poate fi luată în considerare (*clasă de recomandare I, nivel de evidență B*) [5].
- Copiii și părinții sau îngrijitorul trebuie informați (de preferat în scris) despre posibilele reacții adverse ale ATS și despre necesitatea întreruperii imediate a medicației și necesitatea anunțării imediate a medicului dacă apar eritem pruriginos, icter, scaune acolice, urina întunecată, artralгии, dureri abdominale, grețuri și vome, fatigabilitate pronunțată, febra sau faringită (*clasă de recomandare I, nivel de evidență C*) [7].
- Înainte de a iniția tratamentul cu ATS la copii, se recomandă de a determina analiza generală de sânge cu formula leucocitară, transaminazele, bilirubina și fosfataza alcalină (*clasă de recomandare II, nivel de evidență C*) [7].
- Tratamentul începe cu 5 sau 10 mg Thiamazolum pe zi, de preferat într-o singură priză, chiar și la pacienții cu tireotxicoză (hipertiroidie) severă. Doza uzuală indicată de Thiamazolum este 0,2-0,5 mg/kg corp pe zi (dar poate varia de la 0,1 până la 1,0 mg/kg corp). Se indică fie tableta întreagă, fie divizată în ½ sau ¼: 2,5-5 mg/zi la copiii de vârstă 1-5 ani, 5-10 mg/ zi la copiii de vârstă 5-10 ani și 10-20 mg/ zi la copiii de vârstă 10-18 ani. În cazurile severe clinic sau biochimic, dozele pot fi cu 50-100% mai mari decât cele indicate mai sus. Reacțiile adverse ale Thiamazolumului sunt dependente de doză și apar în special în primele 3 luni de tratament. După normalizarea nivelului hormonilor tiroidieni, dozele de DI vor fi reduse cu 50% sau mai mult pentru a menține eutiroidia. Pentru a menține eutiroidia se poate asocia Levothyroxinum la tratamentul cu Thiamazolum (*blochează și substituie*). După inițierea tratamentului cu Thiamazolum, funcția tiroidiană (freeT4, T3 și TSH) va fi apreciată peste 2-6 săptămâni (la necesitate dozele de Thiamazolum vor fi ajustate), apoi peste alte 4-6 săptămâni și apoi la fiecare 2-3 luni (din momentul stabilizării dozelor) [7].

- Beta adrenoblocantele se recomandă copiilor cu semne pronunțate de tireotoxicoză, în special dacă FCC este > 100 b/min (**clasă de recomandare I, nivel de evidență C**) [7].
- Tratamentul cu ATS trebuie oprit imediat și trebuie determinat nivelul leucocitelor la copii în caz de febră, artralgie, afte bucale, faringită sau stare de rău (**clasă de recomandare I, nivel de evidență C**) [7]. Cu toate că Thiamazolum are un profil de siguranță mai bun comparativ cu PTU, reacțiile adverse pot apărea la până la 20% copii (de obicei în primele 3 luni de la inițierea tratamentului, dar pot surveni și mai târziu). 95% dintre cazurile de agranulocitoză apar în primele 100 de zile de tratament. Cu toate ca monitorizarea periodică a leucocitelor poate identifica timpuriu, ocazional agranulocitoza, aceasta nu este recomandată deoarece agranulocitoza este o situație rară, de regulă simptomatică. Determinarea leucocitelor se va realiza în caz de stări febrile și la debutul faringitei. [7].
- În general, PTU nu trebuie utilizat la copii. Dar dacă totuși PTU este utilizat, medicamentul trebuie oprit imediat și trebuie evaluată funcția hepatică și nivelul transaminazelor dacă apar anorexie, prurit, erupții cutanate, icter, scaun acolic sau urină întunecată, dureri articulare, dureri în abdomen, greață, diaree. (**clasă de recomandare I, nivel de evidență C**) [7]. Tratamentul cu PTU trebuie stopat dacă nivelul transaminazelor (determinate la pacienții simptomatici sau ocazional) este majorat de 2-3 ori comparativ cu limita superioară de referință. După stoparea PTU nivelul transaminazelor se va monitoriza săptămânal până la normalizarea acestora. Dacă nu apar semne de rezoluție, pacientul va fi îndreptat la consultația gastroenterologului sau hepatologului. [7].
- Reacțiile minore cutanate persistente în cursul tratamentului cu Thiamazolum la copii, trebuie tratate cu antihistaminice sau, în aceste cazuri, tratamentul cu Thiamazolum se va stopa și se va indica fie tratament chirurgical, fie RIT. În cazul reacțiilor adverse severe la un ATS, nu se recomandă înlocuirea cu alt ATS. (**clasă de recomandare I, nivel de evidență C**) [7]. Doar în cazuri speciale, când tratamentul cu ATS trebuie continuat din cauza riscului de criza tireotoxică, la un copil cu reacții adverse severe la Thiamazolum, se va indica PTU pentru o perioadă scurtă pentru a controla tireotoxicoza. În acest caz, familia va fi informată despre posibilele reacții adverse ale PTU. [7].
- Tratamentul cu Thiamazolum poate fi continuat în doze mici de menținere timp de 1-2 ani, până la instalarea remisiei spontane sau până când copilul și părinții sau îngrijitorul vor fi gata să ia decizia privind tratamentul radical (**clasă de recomandare I, nivel de evidență C**) [7]. După 1-2 ani de tratament cu ATS remisiunea se atestă la 20-30% dintre copii (prin remisiune se subînțelege menținerea eutiroidiei timp de 1 an după stoparea tratamentului cu ATS) [7]. Posibilitatea remisiunii după 2 ani de tratament cu ATS este mică dacă glanda tiroidă are dimensiuni mari (peste 2,5 ori comparativ cu normele specifice vârstei), vârsta copilului este până la 12 ani, nivelul de freeT4 în momentul diagnosticului este > 4 ng/dl sau 50 pmol/l, nivelul de anti-rTSH (TRAb) se menține peste limita normei în cursul tratamentului. [7].
- La copiii cu BGB, la care nu a fost obținută remisiunea după 1-2 ani de tratament cu Thiamazolum, este indicată tiroidectomie sau tratament cu I radioactiv. Ca și alternativă, tratamentul cu Thiamazolum poate fi continuat mai îndelungat, dacă acesta este bine tolerat (lipsesc reacțiile adverse) și permite controlul tireotoxicozei, în special în cazurile, când, din anumite motive, nu poate fi efectuat tratamentul chirurgical sau RIT. În aceste cazuri reevaluarea copiilor, inclusiv posibilitatea tratamentului radical, se va efectua la fiecare 6-12 luni și când va deveni adult (**clasă de recomandare I, nivel de evidență C**) [7].
- La copiii cu BGB care planifică tratamentul chirurgical, preoperator se va atinge eutiroidia cu Thiamazolum. Imediat preoperator se pot indica preparate de kalii iodid (**clasă de recomandare I, nivel de evidență C**) [7]. KI (50 mg iodid/picătură) poate fi administrat câte 1-2 picături de 3 ori pe zi timp de 10 zile până la intervenție.
- Dacă se alege tratamentul chirurgical drept metodă de tratament al BGB la copii, intervenția de elecție este tiroidectomia totală sau aproape totală. (**clasă de recomandare I, nivel de evidență B**) [7].
- Tiroidectomia la copii trebuie să fie realizată de către un chirurg experimentat, specializat în chirurgie tiroidiană totală (*high-volume thyroid surgeon*) (**clasă de recomandare I, nivel de evidență B**) [7].

Caseta 31. BGB la vârstnici [5]

Particularitățile de evoluție

- incidența scade odată cu înaintarea în vârstă
- manifestările clinice pot fi tipice (cu scădere în greutate, tremor, agitație și intoleranță la căldură)
- dar uneori prezintă simptome subtile, cum ar fi oboseală, tulburări de dispoziție sau dificultăți de respirație
- mai frecvent sunt prezente fibrilația atrială, insuficiența cardiacă, sindromul coronarian acut ischemic
- mai frecvent apare OE

Particularitățile tratamentului [5]

- Tratamentul tireotxicozei severe trebuie să fie similar ca și la persoanele tinere, inițial ATS până la eutiroidie, împreună cu beta-blocante, dacă este cazul.
- Pacienții în vârstă cu fibrilație atrială, insuficiență cardiacă sau simptome de ischemie cardiacă precipitate de hipertiroidism, trebuie supuși tratamentului radical, de obicei cu RIT. (*clasă de recomandare I, nivel de evidență B*) [5].
- Tratamentul pe termen lung cu Thiamazolum ar trebui considerat tratament satisfăcător pentru persoanele în vârstă cu BGB ușoară (*clasă de recomandare II, nivel de evidență D*) [5].
- La pacienții în vârstă cu tireotxicoză ușoară, fără boli cardiace, tratamentul pe termen lung cu Thiamazolum 2,5–5 mg pe zi este eficient și bine tolerat, mai ales când nu există acces la RIT și tratament chirurgical sau sunt contraindicații pentru tiroidectomie.
- Vârstnicii sunt mai susceptibili de a suferi consecințe severe din cauza agranulocitozei induse de ATS.

Caseta 32. Iodul stabil sub formă de soluție soluție Lugol^a

Este eficace și se utilizează, de regulă, în tratamentul BGB [11]

În calitate de preparate de iod, de regulă, se utilizează soluție **Lugol^a**

Mecanismul de acțiune:

- ✓ Doza mai mare de 0,1 mg/kg corp blochează transportul intratiroidian de iod și sinteza tironinelor.
- ✓ Micșorează eliberarea hormonilor tiroidieni în sânge.
- ✓ Micșorează vascularizarea glandei tiroide.
- ✓ Micșorează sensibilitatea glandei tiroide la acțiunea anticorpilor tireostimulatori.
- ✓ Blochează eliberarea hormonului tireotrop adenohipofizar.
- **Durata efectului** terapeutic este de doar 10–14 zile, de aceea nu poate fi folosit în calitate de monoterapie pe termen lung.
- **Indicațiile administrării:**
Pregătire preoperatorie (cu scop de micșorare a vascularizării glandei tiroide, și respectiv, a sângerării intraoperatorii) - **Lugol^a** 5-7 picături (0,25-0,35 ml, 8mg iodid/picătură) de 3 ori pe zi 10 zile până la intervenție. [7]
 - ✓ Criza tireotoxică (*caseta 16*). Se poate folosi și intravenos, cu înlocuirea prealabilă a Iodurii de kalium cu Iodură de natriu.
 - ✓ Tireotxicozele grave care evoluează cu complicații cardiovasculare și psihice pronunțate; Se va utiliza în comun cu ATS ca preparat ce jugulează rapid tireotxicoza – 20 de picături pe zi timp de 5 zile cu scăderea ulterioară a dozei cu 1 picătură pe zi până la anulare.

Contraindicații:

- Alergia la iod.
- Sarcina.
- Tuberculoza
- Furunculoza, acneea vulgară
- Urticaria
- Vasculitele hemoragice.

Notă: ^a Soluție orală, formă magistrală (Iodum 2g+ Kalii iodidum+ 20 ml apă distilată*) A nu se confunda cu sol. Lugol pentru uz extern.

C.2.6.2. Adenomul tireotoxic și gușa multinodulară toxică

Pacienții cu AT manifest și GMNT manifestă trebuie tratați chirurgical sau cu iod radioactiv. Ocazional, tratamentul de durată cu ATS în doze mici poate fi luat în considerare (*clasă de recomandare II, nivel de evidență B*) [7].

Radioiodoterapia lipsește la moment în Republica Moldova. Pacienții la care se decide radioiodoterapia sunt direcționați în centre de peste hotarele țării care posedă această metodă de tratament.

Dacă se alege tratamentul chirurgical al AT și GMNT, la pacienții cu tireotxicoză manifestă preoperator se va obține eutiroidia cu ATS împreună cu sau fără beta-adrenoblocante (tabelul 5). În aceste cazuri, nu se vor administra preparate de iod preoperator. (*clasă de recomandare I, nivel de evidență C*) [7].

Dacă se alege tratamentul chirurgical al GMNT, trebuie de efectuat tiroidectomie totală sau aproape totală (*clasă de recomandare I, nivel de evidență B*) [7].

Tratamentul chirurgical pentru GMNT va fie efectuată de către un chirurg specializat și experimentat în chirurgia tiroidiană de volum mare (high-volume thyroid surgeon) (*clasă de recomandare I, nivel de evidență B*) [7].

Dacă se alege tratamentul chirurgical al AT, preoperator se va efectua ecografia glandei tiroidei. În caz de AT izolat se va efectua respectiv lobectomie ipsilaterală sau istmectomie (daca AT se localizează în istm) (*clasă de recomandare I, nivel de evidență B*) [7]. Dacă la ecografie sunt prezenți noduli în ambii lobi tiroidectomia totală poate fi mai adecvată [7].

Tratamentul chirurgical pentru AT va fie efectuată de către un chirurg specializat și experimentat în chirurgia tiroidiană de volum mare (high-volume thyroid surgeon) (*clasă de recomandare II, nivel de evidență B*) [7].

Tratamentul cu ATS nu asigură remisia la pacienții cu formațiuni nodulare în glanda tiroidă, deoarece întreruperea tratamentului cu ATS provoacă recidiva tireotxicozei [7]. Totuși, tratamentul de durată lungă cu ATS în caz de AT și GMNT poate fi indicat la vârstnici cu activitate fizică limitată și cu speranță de viață joasă, când tratamentul chirurgical sau radioiodoterapia este complicată sau imposibilă sau când pacientul preferă tratamentul cu ATS (*clasă de recomandare II, nivel de evidență C*) [7]. Doza uzuală de Thiamazolum este 5-10 mg pe zi. Inițial evaluarea pacienților se va efectua la fiecare 3 luni, dar după atingerea unei stări stabile, frecvența evaluării poate fi mai rară [7].

Alternative de tratament, cum sunt scleroterapia cu etanol sau ablația prin radiofrecvență, pot fi utilizate la unii pacienți, în cazurile când nu sunt aplicabile radioiodoterapia, tratamentul chirurgical sau administrarea îndelungată de ATS și medicii sunt experimentați la realizarea acestor terapii (*clasă de recomandare III, nivel de evidență D*) [7].

Caseta 33. Conduita postoperatorie:

- După tiroidectomie pentru GMNT, trebuie dozat calciul ionic seric împreună cu sau fără PTH, iar preparatele de calciu și Calcitriolum* se vor administra în funcție de rezultat (**clasă de recomandare II, nivel de evidență C**) [7]. Tireotoxicoza severă sau prelungită preoperator, glanda tiroidă de dimensiuni mari și vascularizarea mai mare a glandei tiroide cresc riscul hipocalcemiei postoperatorii [7].
- ATS se suspendă imediat după operație pentru AT și GMNT, beta-blocantele se anulează treptat. (**clasă de recomandare I, nivel de evidență C**) [7]
- După tiroidectomie pentru GMNT, trebuie de început tratamentul de substituție cu Levothyroxinum. Doza se va calcula în funcție de greutatea (1,6 µg/ kg corp) și vârsta pacientului (vârstniciei necesită o doză mai mică). Nivelul de TSH seric va fi repetat la fiecare 1-2 luni până când se va stabiliza și ulterior anual (**clasă de recomandare I, nivel de evidență C**) [7]
- Peste 4-6 săptămâni după lobectomie pentru AT trebuie dozat nivelul seric de TSH și freeT4. Tratamentul de substituție cu Levothyroxinum se va indica în caz de TSH persistent crescut peste nivelul de referință (**clasă de recomandare I, nivel de evidență C**) [7]. TSH poate persista la limita superioară de referință (*high normal range*) timp de 3-6 luni după lobectomie, cu normalizarea ulterioară a funcției tiroidiene [7]. Prezența preoperatorie a anticorpilor antitiroidieni crește riscul de hipotiroidie postoperatorie [7].
- Tratamentul cu iod radiocativ va fi indicat în caz de recidivă sau persistență a tireotoxicozei după tratamentul chirurgical insuficient după volum (inadecvat) pentru AT și GMNT (**clasă de recomandare I, nivel de evidență C**) [7].

C.2.6.3. Tireotoxicoza subclinică

Definiția TS se bazează exclusiv pe modificările de laborator, nu pe criterii clinice [3]. TS este definită biochimic ca o valoare scăzută sau nedetectabilă **persistentă** (care se menține în timp) a TSH-ului seric în prezența unor nivele normale ale freeT4, TT3 și/sau freeT3 [3, 7].

Istoria naturală a TS este variabilă: anual 0,5% –7% progresează către tireotoxicoza manifestă; 5% –12% revin la nivelurile normale de TSH [7].

Etiologia TS corespunde cu cea a tireotoxicozei manifeste.

TS necesită diagnostic diferențial cu alte patologii asociate cu supresia sau scăderea izolată a TSH (dar care nu semnifică HS) pentru a nu admite inițierea unui tratament antitiroidian inutil [3, 7]. În prezența unui TSH redus, izolat (cu hormoni tiroidieni în limite normale) se impune excluderea afecțiunilor extra-tiroidiene, care ar putea cauza frenarea TSH, dar și interpretarea corectă a TSH scăzut (posibile modificări fiziologice). Cauzele nivelului scăzut de TSH, care nu sunt TS [3, 7]:

- afecțiuni hipotalamo-hipofizare cu deficit de TRH sau TSH.
- boli psihiatrice
- boli grave non-tiroidiene („*sick euthyroid syndrome*” cauzat de infarct miocardic, infecții grave, insuficiență hepatică și renală)
- fenomenul „*iod-Basedow*” sau hipertiroidia declanșată de supraîncărcarea cu iod (substanțe de contrast, Amiodaronum)
- medicamente: dopamina, dobutamina, dopaminomimetice, doze mari de glucocorticoizi, analogi de somatostatina, anticonvulsivante, bromocriptina, furosemid, acid acetilsalicilic, bexaroten, amfetamine
- administrarea exogenă a hormonilor tiroidieni cu scop de tratament (supradozarea Levothyroxinum)
- posibile greșeli/ artefacte de laborator
- sarcina (în special în primul trimestru)
- vârstnici (posibile modificări ale axei hipotalamo-hipofizare-tiroidiene)
- fumatul

Caseta 4. Clasificarea TS

În funcție de severitate [3]:

- Gradul 1 – TSH scăzut, dar detectabil – TSH 0,1 – 0,39 mU/l
- Gradul 2 – TSH supresat – TSH < 0,1 mU/l

Managementul de diagnostic al tireotoxicozei subclinice**Tabelul 15. Diagnosticul TS [3].**

Nivelul 1.	Nivelul 2.	Nivelul 3.
Confirmarea diagnosticului de TS persistentă	Confirmarea etiologiei TS.	Stabilirea riscului asociat și tratamentul adecvat.
● TSH (testul inițial de screening) ● freeT4, TT3 sau freeT3 (dacă TSH este scăzut)	● USG glanda tiroidă ● Scintigrafia ● Anti-rTSH, antiTPO, antiTG	● TC, RMN ● ECG, HolterECG, Doppler Ecocardiografia ● Osteodensitometria

Caseta 35. Diagnosticul TS**Nivelul 1 de diagnostic:**

- Se recomandă ca TSH seric să fie măsurat ca un test de screening inițial pentru a diagnostica tireotoxicoza subclinică. Dacă TSH seric este scăzut, hormonii tiroidieni (freeT4 și TT3 sau freeT3) trebuie măsurați (*clasă de recomandare I, nivel de evidență A*) [3].
- Dozarea TSH trebuie utilizată pentru a evalua severitatea tireotoxicozei subclinice și pentru a distinge tireotoxicoza subclinică de gradul 1 (TSH seric: 0,1-0,39 mIU/l) de tireotoxicoza subclinică de gradul 2 (TSH seric <0,1 mIU/l) (*clasă de recomandare I, nivel de evidență A*) [3].
- Trebuie investigate cauzele nivelului de TSH scăzut tranzitoriu sau cauzele nivelului TSH seric subnormal care nu sunt asociate cu tireotoxicoza subclinică, cum ar fi administrarea de medicamente, insuficiența hipofizară sau hipotalamică, boala psihiatrică și boala non-tiroidiană. (*clasă de recomandare I, nivel de evidență C*) [3].
- La pacienții cu TSH seric subnormal, hormoni tiroidieni în normă sau la limita de sus a normei de referință, se va doza repetat TSH-ul peste 2 - 3 luni, deoarece TS este definită prin valoare scăzută sau nedetectabilă persistentă a TSH (*clasă de recomandare I, nivel de evidență C*) [3].

Nivelul 2 de diagnostic.

- La pacienții cu noduli tiroidieni și TS de gradul 2, se recomandă să fie efectuată scintigrafia pentru a ghida clinicienii în alegerea tratamentului (*clasă de recomandare I, nivel de evidență C*) [3].
- Ultrasonografia glandei tiroide cu evaluare Doppler color poate fi utilă la pacienții cu TS și gușă nodulară (*clasă de recomandare II, nivel de evidență C*) [3].
- Determinarea anticorpilor anti-rTSH poate confirma etiologia autoimună a TS. (*clasă de recomandare II, nivel de evidență C*) [3]. Anticorpii anti-rTSH pot fi prezenți la 17% dintre pacienții din zonele cu deficit de iod cu criterii scintigrafice sugestive pentru GMNT [3].
- TC fără contrast sau RMN trebuie utilizată pentru a evalua compresia căilor respiratorii la pacienții cu GMN mare și semne de compresie (*clasă de recomandare II, nivel de evidență A*) [3].

Nivelul 3 de diagnostic.

- ECG, Holter ECG, Ecocardiografia Doppler – sunt recomandate la unii pacienți cu TS de gradul 2 (la pacienți cu aritmii atriale, boli cronice cardiace sau insuficiență cardiacă) (*clasă de recomandare I, nivel de evidență C*) [3].

- Osteodensitometria și eventual markeri biochimici ai turnoverului osos ar trebui efectuați la unii pacienți cu TS de gradul 2 (femei în postmenopauză, pacienți vârstnici și pacienți cu factori de risc pentru osteoporoză) (*clasă de recomandare I, nivel de evidență C*) [3].

Tratamentul TS.

Caseta 36. Tratamentul TS.

Tratamentul TS la pacienții cu vârsta peste 65 ani:

- Tratamentul este recomandat la pacienții cu TS de gradul 2 pentru a evita riscurile asociate (*clasă de recomandare I, nivel de evidență B*) [3; 7].
- Tratamentul poate fi luat în considerare la pacienții simptomatici și asimptomatici cu TS de gradul 1 pentru a preveni riscul de fibrilație atrială în special în prezența bolilor cardio-vasculare, diabet zaharat, insuficiență renală, accident vascular cerebral în antecedente sau atac ischemic tranzitor, dilatare atriului stâng, factori de risc crescuți pentru AVC, insuficiență cardiacă, boală cardiacă cronică, boală valvulară cardiacă, boală coronariană sau arterială periferică (*clasă de recomandare II, nivel de evidență C*) [3].

Tratamentul TS la pacienții cu vârsta până la 65 ani:

- Tratamentul este sugerat la pacienții cu TS de gradul 2 dacă boala este persistentă și/sau sunt prezente manifestările clinice de tireotxicoză, în special când anticorpii anti-rTSH sunt pozitivi și /sau RIC este crescută (*clasă de recomandare II, nivel de evidență C*) [3]. Pacienții simptomatici pot fi tratați cu beta-blocante cardio-selective și/sau ATS (*clasă de recomandare II, nivel de evidență C*) [3]. Doza preparatului beta-blocant poate fi ghidată de ritmul cardiac (*clasă de recomandare II, nivel de evidență B*) [3].
- Tratamentul se recomandă pacienților cu TS de gradul 2 cu factori de risc pentru boli cardio-vasculare sau comorbidități (*clasă de recomandare I, nivel de evidență C*) [3]; cu boli cardiace, osteoporoză, femeilor în postmenopauză care nu urmează tratament hormonal de substituție sau cu bifosfonați (*clasă de recomandare I, nivel de evidență B*) [7].
- Nu se recomandă tratamentul TS de gradul 1 la pacienții asimptomatici (*clasă de recomandare II, nivel de evidență C*) [3].
- Se recomandă monitorizarea pacienților cu TS de gradul 1 fără modificări la USG glandei tiroide, cu scintigrafia normală, cu ECG normală, ODM normală, fără factori de risc cardio-vasculari și scheletali (*clasă de recomandare I, nivel de evidență C*) [3; 7]
- La pacienții netratați cu TS se vor evalua TSH, freeT4 și TT3 sau freeT3 la fiecare 6 – 12 luni sau mai devreme la apariția manifestărilor clinice (*clasă de recomandare I, nivel de evidență C*) [5].

Tratamentul TS în funcție de etiologie

- Este similar cu tratamentul tireotxicozei manifeste. Atât tratamentul cu ATS, cât și RIT normalizează funcția tiroidiană și pot îmbunătăți parametri cardiovasculari și osoși modificați.
- Dacă TS urmează să fie tratată, tratamentul trebuie să se bazeze pe etiologia TS și pe principiile de tratament ale tireotxicozei manifeste (*clasă de recomandare I, nivel de evidență C*) [3].
- TS trebuie tratată la pacienții cu BGB cu vârsta peste 65 ani și TSH < 0,1 mUI/l (*clasă de recomandare I, nivel de evidență B*) [5].
- Tratamentul cu ATS este tratamentul de prima intenție la pacienții cu vârsta până la 65 ani cu BGB și TS de gradul 2 și la pacienți cu vârsta peste 65 ani cu BGB și TS de gradul 1. (*clasă de recomandare I, nivel de evidență C*) [3]. RIT se indică când ATS nu sunt tolerate, în caz de recidivă și la pacienții cu boli cardiace (*clasă de recomandare I, nivel de evidență C*) [3].

- Tratamentul cu ATS este tratamentul de prima intenție a TS cauzată de BGB (*clasă de recomandare I, nivel de evidență B*) [5].
- Tratamentul cu ATS sau RIT este recomandat la pacienții cu vârsta peste 65 de ani cu BGB și TS de gradul 2 și când este prezentă boală cardiacă (*clasă de recomandare I, nivel de evidență C*) [3].
- RIT sau tratamentul chirurgical este de preferat la pacienți cu vârsta peste 65 de ani cu TS de gradul 1 și de gradul 2 cauzată de GMNT sau AT (*clasă de recomandare I, nivel de evidență B*) [3]. În cazurile în care RIT nu este fezabilă, este posibilă terapie cu ATS în doze mici pe toată durata vieții (*clasă de recomandare II, nivel de evidență C*) [3].
- Tratamentul chirurgical se recomandă la pacienții cu TS cu gușă mare, simptome de compresie, hiperparatiroidie concomitentă sau suspiciuni de malignitate (*clasă de recomandare I, nivel de evidență A*) [3]. Tiroidectomia totală este tratamentul de elecție în absența condițiilor sau factorilor asociați (*clasă de recomandare I, nivel de evidență B*) [3].

Caseta 37. Recomandări pentru a evita efectele adverse ale tratamentului TS

- Trebuie utilizate doze mici de Thiamazolum (5-10 mg/zi) pentru a restabili rapid eutiroidia la pacienții cu TS (*clasă de recomandare I, nivel de evidență C*) [3]. Pacienții trebuie informați cu privire la efectele adverse potențiale ale Thiamazolum (*clasă de recomandare I, nivel de evidență C*) [3]. Înainte de inițierea tratamentului cu Thiamazolum trebuie obținută o hemogramă completă și probele hepatice (*clasă de recomandare I, nivel de evidență C*) [3].
- Scopul RIT trebuie să fie obținerea eutiroidiei (cu sau fără tratament cu Levothyroxinum) (*clasă de recomandare I, nivel de evidență C*) [3].
- Tratamentul cu Thiamazolum înainte de RIT sau intervenția chirurgicală trebuie luat în considerare la pacienții cu vârsta peste 65 de ani cu boli cardiovasculare (fibrilație atrială, boală cardiacă cronică sau IC) și la pacienții cu risc crescut de complicații din cauza agravării hipertiroidiei (*clasă de recomandare II, nivel de evidență C*) [3].
- Pacienții cu risc crescut de progresie a OE (fumători, niveluri semnificativ crescute de freeT3, autoanticorpi anti-rTSH pozitivi) trebuie identificați înainte de RIT (*clasă de recomandare I, nivel de evidență C*) [3]. Profilaxia cu glucocorticosteroizi este recomandată la pacienții cu OE activă și la fumători (*clasă de recomandare I, nivel de evidență C*) [3].
- Tratamentul TS cu ATS trebuie să fie terapia de primă linie la pacienții cu vârsta peste 65 ani cu TS de gradul 2 și fibrilație atrială și / sau insuficiență cardiacă pentru a obține conversia spontană în ritm sinusal (*clasă de recomandare I, nivel de evidență C*) [3].
- După RIT trebuie efectuată supravegherea periodică în primul an și apoi anual pentru a evalua funcția glandei tiroide (atingerea eutiroidiei sau dezvoltarea hipotiroidiei (*clasă de recomandare I, nivel de evidență C*) [3].
- Tratamentul de substituție cu Levothyroxinum trebuie început la pacienții cu hipotiroidie după RIT sau intervenție chirurgicală (*clasă de recomandare I, nivel de evidență A*) [3].
- Tiroidectomia totală trebuie să fie abordarea chirurgicală preferată la pacienții cu BGB pentru a evita riscul recidivelor după tiroidectomia parțială. În cazul AT, lobectomia și rezecția de istm sunt suficiente. Tiroidectomia totală sau subtotală trebuie efectuată la pacienții cu GMNT (*clasă de recomandare I, nivel de evidență B*) [3].

C.2.6.4. Tireotoxicoza și sarcina

Sarcina are un impact important asupra glandei tiroide. Valorile de referință ale hormonilor tiroidieni în timpul sarcinii, diferă de cele din afara sarcinii [1].

Când este posibil, pentru TSH seric se vor utiliza intervalele de referință specifice fiecărui trimestru de sarcină bazate pe datele populaționale (**clasă de recomandare I, nivel de evidență B**) [1]. Atunci când lipsesc intervalele locale populaționale, vom utiliza intervalul de referință pentru TSH în sarcină de 0,1 – 4 mU/L. În primul trimestru, valoarea inferioară a intervalului de referință pentru TSH seric scade cu 0,4 mU/l, iar valoarea superioară a intervalului de referință scade cu 0,5 mU/l [1]. Un TSH seric sub 0,1 mU/L (în unele cazuri chiar nedetectabil) poate fi prezent la aproximativ 5% din femei până în săptămâna 11 de sarcină [1]. Începând cu săptămânile 7-12 de sarcină, și ulterior pe parcursul trimestrelor 2 și 3 de sarcină, intervalul de referință pentru TSH revine treptat către valorile specifice pentru femei în afara sarcinii. [1].

Tireotoxicoza manifestă este confirmată de prezența TSH suprimat/nedetectabil asociat cu freeT4 sau freeT3 necorespunzător majorat [1].

Stabilirea cauzei este esențială în toate cazurile de tireotoxicoză [1].

Cauzele tireotoxicozei în sarcină [1]:

- Cea mai frecventă cauză a tireotoxicozei în sarcină este hipertiroidismul cauzat de BGB, diagnosticată înainte de sarcină în 0,4-1,0% cazuri și în timpul sarcinii în 0,2 % cazuri.
- Alte cauze mai puțin frecvente ale tireotoxicozei în sarcină sunt GMNT, AT și tiroidita subacută.
- Cauze foarte rare ale tireotoxicozei în sarcină sunt adenomul hipofizar secretant de TSH, struma ovarii, metastaze funcționale ale cancerului tiroidian, mutații germinale ale receptorului TSH.
- O cauză specifică este tireotoxicoza iatrogenă (administrarea hormonilor tiroidieni în doze prea mari).
- Tireotoxicoza gestațională tranzitorie (este prezentă doar în prima jumătate a sarcinii).

Diagnosticul tireotoxicozei în sarcină

Atunci când nivelul de TSH în primul trimestru de sarcină este sub limita inferioară a intervalului de referință, este necesar de evaluat anamnestical, examenul fizic și de determinat nivelul seric de freeT4. Măsurarea TRAb poate fi utilă în stabilirea etiologiei tireotoxicozei. (**clasă de recomandare I, nivel de evidență B**) [1].

Scintigrafia tiroidei nu trebuie efectuată în timpul sarcinii (**clasă de recomandare I, nivel de evidență A**) [1].

În perioada timpurie de sarcină, în majoritatea cazurilor, diagnosticul diferențial este realizat între BGB și tireotoxicoza gestațională tranzitorie care nu necesită tratament cu ATS și are o remisie spontană. (tabelul 14) [1].

Tabelul 16. Diagnosticul diferențial între BGB și tireotoxicoza gestațională tranzitorie

Parametrul evaluat	Boala Graves	Tireotoxicoza gestațională tranzitorie
Cauza	Autoimună	Concentrații serice crescute de hCG în sarcina precoce (săptămânile 10-12)
Tabloul clinic	Simptome evidente de tireotoxicoză (tahicardie FCC > 100 bpm, hiperdefecație, slăbiciune musculară, tremor)	De regulă, asimptomatic sau clinica este nespecifică; pot corespunde manifestărilor de sarcină (palpitații, dar FCC <100 bpm, vome)
	OE poate fi prezentă Guşă prezentă	OE absentă Guşă absentă
Diagnostic	Anti-rTSH – majorați în 96-97 %, anti-TPO poate fi majorat, poate fi normal.	Anticorpi tiroidieni negativi
	Nivel crescut de freeT4 și freeT3	Nivelul de freeT4 este ușor crescut. freeT3 este normal în 85 %.

	Inhibarea TSH și creșterea freeT4, freeT3 sunt persistente	Revenirea la valori normale a freeT4 și TSH la săptămânile 14-18.
Tratament	PTU în primul trimestru de sarcină, ulterior Thiamazolum (la necesitate)	De obicei nu necesită tratament. La necesitate doze mici de beta-blocante (perioadă scurtă) și rehidratare prin perfuzii i/v. ATS sunt contraindicate.
Complicații	Prezente	Hyperemesis gravidarum (60 %)

Caseta 38. Managementul pacientelor cu BGB în timpul sarcinii

- Antitiroidienele de sinteză (Thiamazolum, PTU*) sunt pilonul tratamentului hipertiroidismului în sarcină.
- Doza inițială de ATS depinde de severitatea simptomelor și gradul hipertiroidismului. De obicei, doza de Thiamazolum în sarcină este 5-30 mg/zi (mai frecvent, 10-20 mg), iar PTU – 100-600 mg (mai frecvent, 200-400 mg/zi). [1].
- Pentru a minimiza riscul de hipotiroidism la făt, oferim cea mai mică doză de Thiamazolum necesară pentru controlul funcției tiroidiene [5]. Cu toate acestea, la pacientele cu hipertiroidism sever, pot fi necesare doze inițiale mai mari.
- Atât utilizarea Thiamazolumului, cât și a PTU este asociată cu efecte teratogene: 2-4 % pentru Thiamazolum și 2-3 % pentru PTU. Totuși, efectele adverse asociate cu PTU sunt mai puțin severe, de aceea în primul trimestru de sarcină se recomandă administrarea PTU [1; 5].
- Atunci când sarcina este diagnosticată la o femeie care administrează tratament cu ATS pentru BGB și care, în baza constatărilor clinice și biochimice este în remisie, o opțiune este suspendarea medicației cu ATS în primul trimestru de sarcină. Dacă riscul de recidivă este înalt (< 6 luni de tratament cu ATS înainte de sarcină, doze de Thiamazolum necesare pentru a menține eutiroidia > 5-10 mg/zi, OE activă, gușă voluminoasă, nivel înalt al TRAb), atunci ATS nu trebuie întrerupte. **(clasă de recomandare II, nivel de evidență C)** [1; 5].
- După suspendarea ATS, testarea funcției tiroidiene materne (TSH și freeT4) și examinarea clinică trebuie efectuate la fiecare 2 săptămâni în primul trimestru de sarcină [5] pentru a evalua statutul tiroidian matern și fetal. Dacă femeia însărcinată rămâne în eutiroidie (din punct de vedere clinic și biochimic), intervalele de testare pot fi extinse la 4 săptămâni [5] în trimestrele doi și trei. **(clasă de recomandare II, nivel de evidență C)** [5].
- Dacă femeile însărcinate deja administrează Thiamazolum și au nevoie de continuarea tratamentului cu ATS pe parcursul sarcinii, Thiamazolum trebuie schimbat pe PTU cât mai curând posibil. **(clasă de recomandare II, nivel de evidență C)** [1]. Factorul de conversie de la Thiamazolum la PTU este de 1:20, de exemplu 5 mg/zi Thiamazolum = 50 mg de 2 ori/zi PTU [1].
- La fiecare evaluare, decizia de a continua managementul conservativ (anularea medicației antitiroidiene) ar trebui să fie ghidată atât de examinarea clinică, cât și de cea biochimică a statutului tiroidian matern.
- La femeile însărcinate cu risc crescut de tireotxicoză după suspendarea ATS, este necesară reluarea ATS.
- În primele 16 săptămâni de sarcină se recomandă tratamentul cu PTU. **(clasă de recomandare I, nivel de evidență B)** [1; 5].
- După săptămâna 16 de gestație trebuie luată în considerare trecerea de la PTU la Thiamazolum [5]. Factorul de conversie de la PTU la Thiamazolum este 20:1, de exemplu 200 mg PTU = 10 mg Thiamazolum.
- În timpul sarcinii trebuie administrate cele mai mici doze eficiente de Thiamazolum și PTU, iar scopul tratamentului este menținerea nivelului freeT4 matern la limita de sus sau chiar ușor peste limita superioară de referință. **(clasă de recomandare I, nivel de evidență A)** [1].
- freeT4 și TSH matern (în cazurile de hipertiroidism sever, de asemenea și freeT3 seric) trebuie măsurate la fiecare 2-4 săptămâni după inițierea terapiei și la fiecare 4-6 săptămâni după atingerea valorii țintă. **(clasă de recomandare I, nivel de evidență B)** [1].

- Atunci când lipsesc valori ale freeT4 specifice trimestrului, se recomandă utilizarea valorilor din afara sarcinii [1].
- Întreruperea tratamentului este posibilă la 20-30 % din paciente în ultimul trimestru de sarcină. [1].
- Un regim combinat de Levothyroxinum și ATS nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția situației rare de hipertiroidism fetal izolat. (*clasă de recomandare I, nivel de evidență A*) [1].
- Tiroidectomia în timpul sarcinii poate fi indicată în situații rare. Dacă este necesară, timpul optim pentru tiroidectomie este în al doilea trimestru de sarcină. [1].
- Nivelul seric TRAb este apreciat la toate pacientele cu antecedente de boală Graves, în timpul primei dozări a testelor tiroidiene în sarcină. Dacă nivelul TRAb este crescut, atunci va fi dozat repetat la 18– 22 săptămâni de gestație. (*clasă de recomandare I, nivel de evidență B*) [1; 5].
- Dacă TRAb matern este nedetectabil sau scăzut la început de sarcină, nu este nevoie de altă testare TRAb. (*clasă de recomandare II, nivel de evidență B*) [1].
- Dacă în săptămânile 18-22 este detectat un nivel crescut al TRAb, atunci o măsurare repetată trebuie efectuată din nou la sfârșitul sarcinii (săptămânile 30-34), pentru a evalua necesitatea de monitorizare neonatală și postnatală. (*clasă de recomandare I, nivel de evidență A*) [1].
- În cazul în care concentrația maternă de TRAb este de 3 ori mai mare decât limita superioară, se recomandă monitorizarea fătului pentru disfuncție tiroidiană pe tot parcursul sarcinii: frecvența cardiacă, creșterea și dezvoltarea fătului, volumul lichidului amniotic și gușa fetală. Se recomandă consultația unui obstetrician cu experiență. (*clasă de recomandare I, nivel de evidență B*) [1].
- Beta-blocantele, de exemplu Propranololum 10- 40 mg de 3-4 ori/zi, pot fi utilizate pentru controlul simptomelor adrenergice pentru o perioadă de 2-6 săptămâni. Tratamentul pe termen lung cu beta-blocante a fost asociat cu restricție de creștere intrauterină, bradicardie fetală și hipoglicemie neonatală. [1; 5].

Caseta 39. Influența patologiei tiroidiene asupra funcției reproductive. Principii de diagnostic și de tratament

- Pe parcursul sarcinii au loc modificări funcționale ale glandei tiroide.
- Sarcina este un factor important de stimulare a glandei tiroide, uneori inducând modificări patologice.
- Pentru dezvoltarea fătului, în special la etapele precoce ale embriogenezei, nivelul hormonilor tiroidieni trebuie să fie în limite de referință.
- Principiile de diagnostic și tratament în afecțiunile tiroidiene la femeile gravide diferă de cele în afara sarcinii.
- Tireotxicoza poate scădea fertilitatea și reprezintă un factor de risc pentru gestantă și pentru făt.
- Sarcina poate apărea la o femeie cu tireotxicoză.
- Indicațiile pentru întreruperea sarcinii la femeile cu patologie tiroidiană sunt limitate.
- Indicațiile pentru tratamentul chirurgical al bolilor tiroidiene în timpul sarcinii sunt limitate.

Tabelul 17. Complicațiile tireotxicozei necompensate în sarcină

Complicații la mamă	Complicații la făt
• Hipertensiune arterială • Preeclampsie • Decolare de placentă • Naștere prematură • Avort spontan • Anemie • Insuficiență cardiacă • Criză tireotoxică (foarte rar)	• Deficit de dezvoltare intrauterină • Greutate mică a fătului la naștere • Moartea intrauterină a fătului • Anomalii de dezvoltare • Tireotxicoză fetală și neonatală

Caseta 40. Consilierea prenatală a femeilor cu BGB [5].

- La pacientele cu BGB care planifică sarcina, sarcina trebuie amânată dacă hipertiroidismul nu este controlat în mod adecvat, până în momentul când eutiroidia este obținută și confirmată de 2 ori pe parcursul a 2 luni pe un regim terapeutic stabil.
- Alegerea tratamentului pentru pacienta care planifică sarcină depinde de preferințele pacientei, de istoricul bolii, de prezența unor niveluri ridicate de TRAb și de perioada de timp când se planifică concepția.
- Sarcina trebuie amânată cu cel puțin 6 luni după RIT, iar în această perioadă este recomandată contracepția.
- Tiroidectomia este indicată în cazul contraindicațiilor/refuzului ATS/RIT. După intervenție, înainte de concepție, trebuie confirmat eutiroidismul.
- Pacientele trebuie informate cu privire la:
 - (1) riscul crescut de malformații congenitale asociate cu ATS;
 - (2) posibilitatea de a opri ATS în perioada 6 - 10 săptămâni de gestație;
 - (3) preferința pentru PTU, atunci când ATS sunt necesare înainte de sarcină sau în timpul primului trimestru de sarcină;
 - (4) sfatul de a trece de la PTU la Thiamazolum după săptămâna 16 de sarcină;
 - (5) să nu utilizeze terapia *blochează și substituie*.

Caseta 41. Managementul postpartum al pacientelor cu BGB

- Riscul de recurență al BGB este cel mai mare în lunile 7 - 9 postpartum. [5].
- Femeilor cu BGB care alăptează trebuie să li se ofere aceleași tratamente ca și femeilor care nu alăptează. [5].
- Doar cantități mici de ATS pătrund în laptele matern, iar dozele mici de Thiamazolum (<20 mg) și PTU (<250 mg) sunt considerate sigure pentru mamă și copil. [5].
- În alăptare se recomandă Thiamazolum, având în vedere îngrijorările cu privire la hepatotoxicitatea mediată de PTU. [5].
- ATS trebuie administrate după ce copilul a fost alăptat și în doze divizate. [5].
- Copiii alăptați de mamele tratate cu ATS trebuie monitorizați pentru creștere și dezvoltare adecvate, în timpul evaluărilor de rutină ale sănătății pediatrice. Evaluarea de rutină a funcției tiroidiene serice la copil nu este recomandată. **(clasă de recomandare II, nivel de evidență B)** [1].
- Utilizarea I^{131} este contraindicată în timpul alăptării. Utilizarea Tc-99m necesită pomparea și aruncarea laptelui în ziua testării. I^{123} poate fi utilizat dacă laptele matern este pompat și aruncat timp de 3–4 zile înainte de a se relua alăptarea. **(clasă de recomandare I, nivel de evidență B)** [1].

Tabel 18. Diagnosticul diferențial al tireotoxicozei postpartum

Parametrul evaluat	<i>Boala Graves</i>	<i>Tiroidita postpartum (faza de hipertiroidism)</i>
Tablou clinic	● Debut după primele 6 luni postpartum ● OE prezentă ● Gușa – prezentă	● Debutul simptomelor în primele 3 luni postpartum ● OE absentă ● Gușa – minimă
Tablou paraclinic	● TRAb ridicat ● Raportul freeT3/freeT4 crescut	● TRAb negativ ● freeT4 > freeT3
Tratament	● ATS ● RIT ● Chirurgie	● Tratament simptomatic cu beta-blocante (de exemplu, Propranololum).

C.2.6.5. Tireotoxicoza prin distrucție tiroidiană

Tireotoxicoza temporară poate fi prezentă în mai multe tipuri de tiroidite, ca și parte a evoluției trifazice clasice ale acestora (tireotoxicoză, hipotiroidie, eutiroidie) [7]:

- tiroidita subacută (de Quervain)
- tiroidita silențioasă
- tiroidita acută (supurată)
- tiroidita traumatică (de palpare)
- tiroidita postpartum
- tiroidita indusă de medicamente.

Tireotoxicoza din aceste tiroidite, în general, este mai puțin severă. În faza tireotoxică captarea joasă la scintigrafie este din cauza suprimării TSH. [7].

Caseta 42. Tiroidita subacută [7; 13]:

- Evoluția include 4 stadii
 - faza tireotoxică: durează 3 – 6 săptămâni și apare la 50% din pacienți.
 - faza de eutiroidie: durează 1 – 3 săptămâni
 - faza de hipotiroidie: apare la 30% din pacienți, durează de regulă 2-6 luni sau mai mult
 - reconvalescență: Majoritatea pacienților devin eutiroizi în 12 luni de la debutul bolii, iar 5 – 15% dezvoltă hipotiroidie persistentă. Rata recurenței este de 1-4%.
- Diagnosticul se bazează pe datele clinice (acuzele, examenul fizic), de laborator, scintigrafia.
- La începutul pacienții pot prezenta semne prodromale: stare generală de rău, febră, simptome de faringită și oboseală, durere moderată sau severă în glanda tiroidă, care adesea iradiază spre urechi, maxilar sau gât. Semnele de tireotoxicoză se asociază celor de inflamație.
- Glanda tiroidă la palpare este dureroasă.
- Analiza generală a sângelui: leucocite ușor crescute sau normale, VSH și PCR majorate.
- Tireoglobulina este eliberată împreună cu hormonii tiroidieni și poate fi majorată. [7].
- La scintigrafie – captarea este absentă. Ecografic – structură hipodensă.
- Pacienții cu simptomatologie ușoară vor fi tratați inițial cu Beta-adrenoblocante și AINS (de ex. naproxenum, ibuprofenum). Glucocorticoizii vor fi utilizați în lipsa răspunsului la AINS sau în loc de AINS dacă din start manifestările sunt moderate – severe (ale durerii și/sau ale tireotoxicozei) (*clasă de recomandare I, nivel de evidență C*) [7].
- AINS se consideră terapia de primă linie în formele cu simptomatologie ușoară. Durerea cedează cu AINS în 5 săptămâni (1 – 20 săptămâni).
- Pacienții care nu răspund la doze maxime de AINS timp de câteva zile, vor fi tratați cu corticosteroizi în locul AINS: Prednisolonum 40 mg pe zi 1 – 2 săptămâni, cu scădere ulterioară

treptată timp de 2 – 4 săptămâni sau mai mult în dependență de răspunsul clinic. Durerea cu GCS cedează mai rapid, în medie în 8 zile.

- Criteriul pentru reducerea dozei de GCS este reprezentat de scăderea sau dispariția durerilor în glanda tiroidă (în decurs de 24-72 de ore), precum și normalizarea VSH și PCR, controlul urmând să fie efectuat la 2 săptămâni de la începutul tratamentului.
- Levothyroxinum poate fi administrată în faza de hipotiroidie, dar trebuie anulată peste 3 – 6 luni, cu recuperarea eutiroidiei confirmată prin testele de laborator. (*clasă de recomandare I, nivel de evidență C*) [13] :
- ATS și antibiotice nu se indică. (*clasă de recomandare III, nivel de evidență C*) [13]

Caseta 43. Tiroidita silențioasă (nedureroasă) [7]:

- Are 3 faze evolutive, dar fără prodrom, fără durere, VSH, PCR – normale.
- Apare mai des în perioada postpartum, dar poate apărea și la femei în afara sarcinii sau la bărbați.
- Poate apărea în unele tipuri de disfuncții tiroidiene induse medicamentos (litiu, terapie cu citokine).
- Se caracterizează prin gușă mică, nedureroasă.
- Faza tireotoxică apare la 5-20% din pacienți și durează 3 - 4 luni. Faza de hipotiroidie este mai frecventă și durează 6 luni. Funcția tiroidiană se restabilește în 12 luni, 10 – 20% rămân cu hipotiroidie persistentă.
- Rata de recurență este de 5 – 10%. Recurențele au aceeași tactică de management, dar dacă sunt frecvente se recurge la chirurgie sau RIT după recurența fazei de tireotoxicoză.
- Este probabil o afecțiune autoimună – AntiTPO sunt pozitivi la 50% din pacienți.
- În faza de tireotoxicoză: TSH este supresat, freeT4 este elevat
- captare joasă la scintigrafie în faza tireotoxică; la ecografie – textură neomogenă hipoecogenă, flux scăzut.
- Modificările imagistice (scintigrafia și ecografia) și absența TRAb permit diferențierea între BGB și tiroidita nedureroasă.
- Tratamentul pacienților simptomatici cu tiroidită nedureroasă în faza tireotoxică este cu Beta-blocante. (*clasă de recomandare I, nivel de evidență C*) [7].
- ATS nu se indică.
- Doar în cazurile severe se vor indica GCS.

C.2.6.6. Tireotoxicoze prin exces de TSH

Hipertiroidia TSH-mediată se va lua în considerare când freeT3 și freeT4 sunt majorați, iar TSH este normal sau majorat. Se vor realiza investigații suplimentare pentru a pune în evidență adenomul hipofizar secretant de TSH (RMN). Rezistența hipofizară la hormoni tiroidieni necesită istoric familial și testare genetică.

Caseta 44. Adenomul hipofizar secretant de TSH sau Tireotropinomul

- Diagnosticul unui adenom pituitar secretor de TSH trebuie să se bazeze pe un nivel seric de TSH crescut, freeT4 majorat, asociat cu o tumoră pituitară vizibilă la RMN sau CT, scăderea freeT4 și freeT3 după tratamentul cu analogi ai somatostatinei cu durată lungă și absența unui istoric familial sau a unui test genetic care să fie consistent cu rezistența la hormonii tiroidieni. (*clasă de recomandare I, nivel de evidență C*) [7].
- Deși majoritatea adenoamelor pituitare secretante de TSH secretă doar TSH, este posibilă și secreția concomitentă de prolactină sau hormon de creștere.
- Drept indice de laborator specific tireotropinomului servește nivelul ridicat de TSH și subunitatea alfa a acestuia. Calculul raportului dintre concentrația subunității alfa și TSH poate fi realizat prin împărțirea concentrației de subunitate α (ng/mL) la TSH (mU/L) și multiplicarea rezultatului cu 10. Un raport mai mare de 1 favorizează diagnosticul de adenom pituitar secretor de TSH.

- Tratamentul chirurgical, cu înlăturarea adenomului hipofizar este metodă de elecție. Tratamentul chirurgical trebuie să fie realizat de un chirurg cu experiență.
- Preoperator se vor administra ATS până la eutiroidie. Administrarea îndelungată a ATS, tiroidectomia și RIT nu sunt recomandate din cauza persistenței evoluției (creșterii) adenomului hipofizar pe fundalul eutiroidiei obținute.
- Dacă pacientul prezintă contraindicații pentru tratamentul chirurgical sau postoperator persistă tireotxicoza din cauza adenomului hipofizar nerezecabil, tratamentul cu octreotid sau radioterapie poate fi luat în considerare.

RESURSELE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU ÎNDEPLINIREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI

D. 1. Prestatori de servicii de AMP	Personal: ● medic de familie ● asistent/ă medical/ă de familie Dispozitive medicale, aparataj, utilaj: ● Sfigmomanometru ● Fonendoscop ● Electrocardiograf portabil ● Taliometru ● Panglica–centimetru ● Cântar copii/adulți ● Glucometru ● Laborator clinic Medicamente conform Normelor minime de dotare a trusei medicului de familie (Secțiunea 16, Anexă nr.1 „Norme de reglementare a Asistenței Medicale Primare din Republica Moldova” la Ordinul Ministerului Sănătății nr.695 din 13.10.2010). Medicamente pentru prescriere: ● ATS (Thiamazolum) ● beta-blocante (Propranololum, Metoprololum) ● GCS (Hydrocortisonum, Prednisolonum) ● Sedative (de ex. care conțin Phenobarbitalum)
D.2. Echipele de AMU, UPU, CG	Personal: ● medic urgentist ● asistent/ă medical/ă urgență Dispozitive medicale, aparataj, utilaj: ● Sfigmomanometru ● Fonendoscop ● Electrocardiograf portabil ● Glucometru Medicamente: ● Beta-blocante (Propranololum, Metoprololum) ● GCS (Hydrocortisonum, Prednisolonum) ● Sedative (de ex. care conțin Phenobarbitalum) ● Sol. Natrii chloridum 0,9%
D. 3. Prestatori de servicii de AMSA	Personal: ● Medic endocrinolog ● Medic cardiolog ● Medic neurolog ● Medic oftalmolog ● Medic gastroenterolog ● Medic radiolog imagist ● Medic în laborator ● Asistent/ă medical/ă în diagnostic de laborator ● Asistent/ă medical/ă Dispozitive medicale, aparataj, utilaj: ● Sfigmomanometru ● Fonendoscop ● Taliometru ● Panglica–centimetru ● Cântar copii/adulți

	● Glucometru ● Electrocardiograf ● Ultrasonograf ● Ecocardiograf ● Laborator clinic ● Laborator pentru determinarea hormonilor și anticorpilor. Medicamente pentru prescriere: • ATS (Thiamazolum) • Beta-blocante (Propranololum, Metoprololum) • GCS (Hydrocortisonum, Prednisolonum) • Sedative (de ex. care conțin Phenobarbitalum) • AINS (de ex. Naproxenum, Ibuprofenum)
D. 4. Prestatori de servicii de AMS	Personal: ● Medic endocrinolog ● Medic cardiolog ● Medic neurolog ● Medic oftalmolog ● Medic gastroenterolog ● Medic specialist în anestezie și terapie intensivă ● Medic radiolog imagist ● Medic în laborator ● Medic chirurg ● Asistent/ă medical/ă în diagnostic de laborator ● Asistent/ă medical/ă. Dispozitive medicale, aparataj, utilaj: ● Sfigmomanometru ● Stetoscop ● Glucometru ● Taliometru ● Panglica–centimetru ● Cântar ● Electrocardiograf ● Ecocardiograf ● Ultrasonograf ● Laborator clinic ● Laborator pentru determinarea hormonilor și anticorpilor ● RMN/TC. Medicamente: ● ATS (Thiamazolum) ● Beta-blocante (Propranololum, Metoprololum) ● GCS (Hydrocortisonum, Prednisolonum) ● Sedative (de ex. care conțin Phenobarbitalum) ● Sol. Natrii chloridum 0,9%.

INDICATORII DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PCN

No	Scopurile protocolului	Măsura atingerii scopului	Metoda de calculare a indicatorului		
			Formula	Numărător	Numitor
1.	A spori calitatea examinării clinice și paraclinice a pacienților cu tireotxicoză.	Proporția pacienților diagnosticați cu tireotxicoză care au fost examinați clinic și paraclinic conform recomandărilor „PCN Tireotxicoza” pe parcursul unui an	$\text{Numărător} \times 100 / \text{Numitor}$	Numărul pacienților diagnosticați cu tireotxicoză care au fost examinați clinic și paraclinic conform recomandărilor PCN Tireotxicoză pe parcursul ultimului an	Numărul total de pacienți cu diagnosticul confirmat de tireotxicoză aflați la evidență pe parcursul ultimului an
2.	A facilita identificarea cauzei tireotxicozei.	Proporția pacienților depistați cu tireotxicoză cărora li s-a confirmat diagnosticul etiologic (cauza) pe parcursul unui an.	$\text{Numărător} \times 100 / \text{Numitor}$	Numărul pacienților diagnosticați cu tireotxicoză la care a fost identificată cauza tireotxicozei pe parcursul ultimului an	Numărul total de pacienți cu diagnosticul confirmat de tireotxicoză aflați la evidență pe parcursul ultimului an
3.	A optimiza managementul terapeutic a pacienților cu tireotxicoză.	Proporția pacienților cu diagnosticul stabilit de tireotxicoză, la care s-a obținut/menținut eutiroidie pe parcursul unui an	$\text{Numărător} \times 100 / \text{Numitor}$	Numărul pacienților cu diagnosticul stabilit de tireotxicoză, la care s-a obținut/menținut eutiroidie pe parcursul unui an	Numărul total de pacienți cu diagnosticul confirmat de tireotxicoză aflați la evidență pe parcursul ultimului an

ANEXE

Anexa 1. Gradele de evidență științifică

Tabel 1. Clasele de recomandări

Clasele de recomandări	Definiție	Formularea sugerată de folosire
Clasa I	Recomandare puternică (pentru sau contra). Beneficiile clar depășesc riscurile (sau vice versa).	Este recomandat/ Este indicat de aplicat la majoritatea pacienților în majoritatea situațiilor.
Clasa II	Recomandare slabă (pentru sau contra). Beneficiile și riscurile sunt strict balansate sau incerte.	Cea mai bună acțiune poate să difere în dependență de circumstanță sau starea pacientului.
Clasa III	Nu sunt recomandări (insuficiente dovezi pentru sau contra).	

Tabel 2. Nivel de evidență

A	Înalt	Datele obținute în urma mai multor trialuri clinice randomizate de calitate înaltă indică rezultate solide ce pot fi direct aplicabile ca și recomandare.
B	Moderat	Datele obținute în urma unor studii cu metodologie greșită indică evidențe inconsistente sau indirecte
C	Scăzut	Serii de cazuri sau observații clinice nesistematice
D	Dovezi insuficiente	

Anexa 2. Fișa standardizată de audit bazat pe criterii pentru Tireotoxicoză – Nivelul AMP și consultativ de acordare a asistenței medicale

Nr	Domeniu	Definiții și note
1.	Denumirea IMSP evaluată prin audit	
2.	Nivelul și de acordare a asistenței medicale.	AMP = 1; consultative = 2;
3.	Persoana responsabilă de completarea fișei	Nume, prenume, telefon de contact
4.	Perioada de audit	dd/ll/aaaa
5.	Mediul de reședință a pacientului	0 = urban; 1 = rural; 9 = nu se cunoaște
6.	Data nașterii pacientului	dd/ll/aaaa sau 9 = necunoscută
7.	Sexul pacientului	0 = masculin 1 = feminin 9 = nu este specificat
	EVIDENȚA DISPANSERICĂ	
8.	Data stabilirii diagnosticului	data (ZZ: LL: AAAA); necunoscut = 9
9.	Data luării la evidență dispanserică	data (ZZ: LL: AAAA); necunoscut = 9
	DIAGNOSTICUL	
10.	A fost identificată cauza tireotoxicozei	nu = 0; da = 1; BGB = 2; AT = 3; GMNT = 4; tiroidită subacută = 5; alta = 6
11.	Severitatea tireotoxicozei	subclinică = 1; manifestă = 2; complicată = 3; ușoară = 4; medie = 5; gravă = 6; compensată = 7
12.	Complicații tireotoxicozei	nu = 0; da = 1; fibrilație atrială = 2; insuficiență cardiacă = 3; flutter atrial = 4; trombembolii = 5; miopatie = 6; agitație gravă = 7; hepatită tireotoxică = 8; insuficiență corticosuprarenală = 9; altele = 10
13.	Investigații obligatorii efectuate	nu = 0; da = 1; AGS+VSH = 2; Glicemia = 3; ALT = 4; AST = 5; bilirubina = 6; creatinina = 7; freeT4 = 4; TSH = 5; Anti-rTSH (TRAb) = 6; AntiTPO = 7; USG tiroidă = 8; ECG = 9; PCR = 10
14.	Investigații recomandate efectuate	nu = 0; da = 1; colesterol = 2; HDL = 3; LDL = 4; trigliceride = 5; proteina totală = 6; ALT=7; AST = 8; bilirubina = 9; creatinina = 10; ionograma = 11; freeT3 = 12; AntiTPO = 13; Anti-rTSH (TRAb) = 14; AntiTG = 14; scintigrafia glandei tiroide = 15; ecocardiografia = 16; ecografia organelor interne = 17; RMN = 18
15.	Referire la specialiști	nu = 0; da = 1; rezultatul nu se cunoaște = 9; nu a fost necesar = 2; cardiolog = 3; neurolog = 4; alți specialiști = 5
	Tratamentul	
16.	Investigații efectuate înaintea începerii tratamentului cu ATS	nu = 0; da = 1; AGS = 2; bilirubina = 3; ALT = 4; AST = 5;
17.	Tratament cu ATS	nu = 0; da = 1; nu este necesar = 2
18.	Tratament cu beta-adrenoblocante	nu = 0; da = 1; nu este necesar = 2
19.	Durata tratamentului cu ATS	Numărul de ani; nu este necesar = 2
20.	Data scoaterii de la evidență dispanserică sau decesului	Data scoaterii de la evidență dispanserică (ZZ: LL: AAAA); necunoscut = 9 Data decesului (ZZ: LL: AAAA); necunoscut = 9

Anexa 3. Fișa standardizată de audit bazat pe criterii pentru Tireotxicoză – Nivelul staționar de acordare a asistenței medicale.

Nr	Domeniu	Definiții și note
1.	Denumirea IMSP evaluată prin audit	
2.	Persoana responsabilă de completarea fișei	Nume, prenume, telefon de contact
3.	Perioada de audit	dd/ll/aaaa
4.	Mediul de reședință a pacientului	0 = urban; 1 = rural; 9 = nu se cunoaște
5.	Data nașterii pacientului	dd/ll/aaaa sau 9 = necunoscută
6.	Sexul pacientului	0 = masculin; 1 = feminin; 9 = nu este specificat
	INTERNARE	
7.	Instituția medicală unde a fost solicitat ajutorul medical primar	AMP = 1; AMU = 2; secția consultativă = 3; spital = 4; instituție medicală privată = 6; alte instituții = 7; necunoscut = 9
8.	Data adresării primare după ajutor	data (ZZ: LL: AAAA); necunoscut = 9
9.	Data și ora internării în spital	data (ZZ: LL: AAAA);
10.	Data și ora internării în Terapie Intensivă	data (ZZ: LL: AAAA); nu a fost necesar = 3
11.	Durata internării în Terapie Intensivă	număr de ore/zile ; nu a fost necesar = 3
12.	Durata internării în spital (spitalizării)	număr de zile
13.	Transferul în alta secție	nu = 0; da = 1; nu a fost necesar = 3;
14.	Respectarea criteriilor de spitalizare	nu = 0; da = 1;
	Diagnosticul	
15.	A fost identificată cauza tireotxicozei	nu = 0; da = 1; BGB = 2; AT = 3; GMNT = 4; tiroidită subacută = 5; alta = 6
16.	Severitatea tireotxicozei	subclinică = 1; manifestă = 2; complicată = 3; ușoară = 4; medie = 5; gravă = 6; compensată = 7
17.	Complicații tireotxicozei	nu = 0; da = 1; fibrilație atrială = 2; insuficiență cardiacă = 3; flutter atrial = 4; trombembolii = 5; miopatie = 6; agitație gravă = 7; hepatită tireotoxică = 8; insuficiență corticosuprarenală = 9; altele = 10
18.	Investigații obligatorii efectuate	colesterol = 2; HDL = 3; LDL = 4; trigliceride = 5; proteina totală = 6; ALT=7; AST = 8; bilirubina = 9; creatinina = 10; ionograma = 11; freeT3 = 12; freeT4 = 13; TSH = 14; AntiTPO = 15; Anti-rTSH (TRAb) = 16; ECG = 17; ecocardiografia = 19; PCR = 20
19.	Investigații recomandate efectuate	nu = 0; da = 1; AntiTG = 2; scintigrafia glandei tiroide = 3; ecografia organelor interne = 4; RMN = 5
20.	Consultul altor specialiști	nu = 0; da = 1; rezultatul nu se cunoaște = 9; nu a fost necesar = 2; cardiolog = 3; neurolog = 4; alți specialiști = 5
	Tratamentul	
21.	Unde a fost inițiat tratamentul	AMP = 1; AMU = 2; secția consultativă = 3; spital = 4; instituție medicală privată = 6; alte instituții = 7; necunoscut = 9

22.	Investigații efectuate înaintea începerii tratamentului cu ATS	nu = 0; da = 1; AGS = 2; bilirubina = 3; ALT = 4; AST = 5;
23.	Tratament cu ATS	nu = 0; da = 1; nu este necesar = 2
24.	Tratament cu beta-adrenoblocante	nu = 0; da = 1; nu este necesar = 2
25.	Durata tratamentului cu ATS	Numărul de ani; nu este necesar = 2
26.	Alte grupe de medicamente	nu = 0; da = 1; nu a fost necesar = 3; glucocorticoizi = 4; sedativ = 5; altele = 6
27.	Rezultatele tratamentului	ameliorare = 2; fără schimbări = 3; progresare = 4; deces = 6;
	Externarea	
28.	Respectarea criteriilor de externare	nu = 0; da = 1; diagnosticul precizat desfășurat = 2;
29.	Prescrierea recomandărilor la externare	nu = 0; da = 1; rezultatele investigațiilor efectuate = 3; recomandări explicite pentru pacient/ă = 4; recomandări pentru medicul de familie = 5;
30.	Data externării	Data externării (ZZ: LL: AAAA);
31.	Data decesului	Data decesului (ZZ: LL: AAAA);

Anexa 4 INFORMAȚIE PENTRU PACIENT

Acest ghid include informații despre asistența medicală și tratamentul persoanelor cu tireotxicoză în cadrul Serviciului de Sănătate din Republica Moldova și este destinat persoanelor cu tireotxicoză, familiilor acestora; celor care doresc să cunoască mai multe despre această afecțiune.

Ghidul vă va ajuta să înțelegeți mai bine opțiunile de îngrijire și de tratament, disponibile în Serviciul de Sănătate. Nu sunt descrise în detaliu maladia în sine sau analizele și tratamentele necesare pentru aceasta. Aceste aspecte le puteți discuta cu cadrele medicale, adică cu medicul de familie sau cu o asistentă medicală. În ghid veți găsi întrebări-model pe care le puteți adresa pentru a obține mai multe explicații. Sunt prezentate, de asemenea, unele surse suplimentare de informații.

Ce este glanda tiroidă?

Tiroida este o glandă în forma de fluture, situată la baza gâtului, fiind formată din 2 lobi tiroidieni uniți printr-un istm. Lungimea fiecărui lob nu depășește 5 cm, iar greutatea sa nu depășește 30 de grame la adult. Dimensiunea sa redusă este indirect proporțională cu importanța acestei glande pentru sănătate: tiroida influențează modul în care funcționează fiecare celulă, țesut sau organ, de la mușchi, oase și piele la tractul digestiv, creier, inima și multe altele. Rolul său este de a secreta hormoni tiroidieni, respectiv T3, T4, care controlează rapiditatea și eficiența cu care celulele transformă substanțele nutritive în energie (activitate chimică cunoscută sub numele de metabolism) – altfel spus, glanda tiroidă are un rol important în reglarea metabolismului, astfel încât celulele să funcționeze normal.

Ce este hipertiroidismul și tireotxicoza?

Tireotxicoza este sindromul clinic ce rezulta în urma expunerii țesuturilor la un nivel crescut de hormoni tiroidieni. Hipertiroidismul este starea în care tiroida este foarte activă și produce prea mulți hormoni. Astfel, termenul de hipertiroidie descrie secreția excesivă de hormoni tiroidieni, iar complexul de simptome, ce apar la nivelul unor țesuturi țintă, poartă numele de tireotxicoză.

Care este diferența dintre hipertiroidism și hipotiroidism?

Cele două afecțiuni se manifestă preponderent prin cantitatea de hormoni secretați de către glanda tiroidă. În cazul hipertiroidismului, cantitatea de hormoni eliberată este mai mare decât necesarul. Spre deosebire de acesta, în hipotiroidism, cantitatea de hormoni eliberată este inferioară celei necesare. Ca urmare, simptomele sunt aproximativ opuse față de cele din hipertiroidism. Atât hipertiroidismul, cât și hipotiroidismul necesită tratament recomandat de către medicul endocrinolog.

Care sunt cauzele tireotxicozei?

Cea mai frecventă cauză de tireotxicoză este **boala Graves-Basedow (gușa difuză toxică)**, în care sistemul imun atacă glanda tiroidă, ceea ce duce la mărirea ei și producerea crescută a hormonilor. Este cea mai comună cauză a hipertiroidismului, care afectează aproximativ 85% dintre pacienții cu exces de hormoni tiroidieni. De asemenea există o predispoziție genetică (istoric familial de disfuncție tiroidiană fiind întâlnit în peste 50% din cazuri). Multe din genele implicate în apariția bolii Graves, sunt implicate și în apariția altor boli autoimune (diabet zaharat de tip 1, artrita reumatoidă, boala Addison, boala celiaca). Factorii de mediu, cum ar fi stresul, fumatul, anumite infecții, joacă un rol declanșator al procesului imun. Se asociază frecvent cu exoftalmia (protruzia globilor oculari), afectează într-o proporție mai mare femeile cu vârsta de 20-50 de ani.

Alte cauze mai puțin comune de tireotxicoză, dar necesare de a fi cunoscute sunt:

- **Nodulii tiroidieni** – formațiuni în glanda tiroidă care pot secreta mai mulți hormoni. Adesea, aceștia au activitate independentă de glanda tiroidă. Astfel, secreția hormonală nu este reglată de mecanismele de feedback. Ca urmare, nodulii produc și eliberează cantități crescute de hormoni.

- **Tiroidita subacută** – inflamație dureroasă a tiroidei produsă de un virus, care duce la eliberarea crescută a hormonilor tiroidieni.
- **Tiroidita autoimună** – inflamație nedureroasă cauzată de infiltrarea limfocitelor (un tip celular sangvin) în tiroidă.
- **Tiroidita postpartum** – inflamație nedureroasă tiroidiană însoțită de fenomene de distrucție a tiroidei care apare în primul an după naștere. Poate apărea și după avortul spontan sau provocat.
- **Consumarea în exces a alimentelor bogate în iod** - alimentele bogate în iod consumate în mod frecvent stimulează tiroida să absoarbă cantități crescute de iod. Astfel, iodul absorbit este procesat, producându-se o cantitate mai mare de hormoni ce vor fi eliberați.
- **Unele medicamente** - pot favoriza dezvoltarea hipertiroidismului, ca urmare a cantității crescute de iod. Un astfel de medicament este Amiodaronum, un antiaritmie destul de des recomandat de către medicii cardiologi.

Cum veți recunoaște tireotxicoza?

Veți suspecta tireotxicoza, dacă sunt prezente semnele următoare:

- senzație de căldură;
- transpirație exagerată;
- slăbiciune musculară, oboseală;
- tahicardie (creșterea bătăilor inimii),
- aritmie (tulburare a ritmului cardiac) sau palpitații (bătăi de inimă);
- tremor (tremurături) al mâinilor și al degetelor;
- scădere în greutate, chiar dacă pofta de mâncare va fi bună sau chiar crescută;
- scaune frecvente (diaree);
- iritabilitate, nervozitate, anxietate;
- dereglarea ciclului menstrual, infertilitate;
- alte semne pe care le puteți avea sunt problemele de somn;
- unii dintre pacienți observă îngroșarea gâtului (care se prezintă sub forma unei umflături la baza gâtului), din cauza glandei tiroide mărite (gușă), care poate crea și probleme de înghițire sau de respirație;
- afectarea globilor oculari (exoftalmia – ieșirea ochilor în afara orbitelor), roșeața și umflarea ochilor, sensibilitatea mărită la lumină, vedere încețoșată sau dublă (diplopie), inflamație, paralizie a mușchilor oculomotori).

Ce se întâmplă dacă nu vă adresați la medic?

Dacă nu vă veți adresa la endocrinolog, tireotxicoza vă va crea alte probleme de sănătate. Una dintre ele este afectarea inimii cu bătăi neregulate de inimă, dificultate la respirație. La femeile cu tireotxicoză vor apărea probleme de menținere a sarcinii cu avorturi spontane sau chiar infertilitate. Femeile însărcinate riscă să nască prematur sau să nască copii cu greutate mică. O altă problemă este afectarea oaselor (un risc mare de subțiere a oaselor (osteoporoză) și de fracturi).

Cum se stabilește diagnosticul de tireotxicoză?

- Anamneza detaliată care va include: debutul simptomelor; istoricul medical personal; istoricul medical al membrilor familiei (dacă sunt prezente afecțiuni ale glandei tiroide); tratamentul administrat; dieta adoptată.
- Examenul clinic va include examinarea:
 - glandei tiroide - medicul va evalua consistența, dimensiunile tiroidei sau dacă este dureroasă. În unele situații, își poate da seama de afecțiunea tiroidiană mai repede.
 - ochilor - este important a urmări ochii, pentru a determina prezența exoftalmiei. Aceasta este o caracteristică principală a bolii Graves.
 - inimii - medicul poate ausculta bătăile inimii dacă sunt accelerate și uneori pot fi aritmice.

- tegumentelor - tegumentele unei persoane cu hipertiroidism sunt subțiri, moi și calde.
- mâinilor - medicul va urmări dacă la nivelul mâinilor este prezent tremorul accentuat.
- Examenul de laborator obligatoriu pe care trebuie să le faceți sunt dozarea hormonilor. Dacă suferiți de tireotxicoză valoarea freeT4 și / sau freeT3 va fi crescută, iar TSH-ul scăzut. Uneori pentru a preciza cauza tireotxicozei medicul va indica și dozarea anticorpilor.
- Medicul va efectua ecografia tiroidei pentru a preciza dimensiunile, forma, vascularizarea și prezența nodulilor.
- Scintigrafia este o investigație ce presupune administrarea de substanță radioactivă. Ulterior, sunt efectuate diferite imagini ale glandei tiroide, din diferite unghiuri. În acest mod, sunt evidențiate zonele cu activitate accentuată a tiroidei.

Cum se tratează tireotxicoza?

Tratamentul depinde de boala care stă la baza tireotxicozei, de vârsta dvs., de starea generală de sănătate. Există trei modalități de tratament ale tireotxicozei: administrarea de antitiroidiene de sinteză, tratamentul cu iod radioactiv și tratamentul chirurgical.

Metodele de tratament existente:

- Medicamente antitiroidiene de sinteză care blochează producția hormonilor tiroidieni. Se preferă Thiamazolumul. Dar în perioada de sarcină și în cea de lactație de elecție este Propylthiouracilum*. Aceste medicamente ajută să țineți sub control boala, duc la ameliorarea semnelor și a simptomelor la majoritatea pacienților, în trei sau în patru săptămâni. Antitiroidienele de sinteză se administrează inițial în doze mari, care se vor scădea progresiv. Cereți medicului dvs. informații despre modul de administrare și despre reacțiile adverse ale acestor medicamente. Trebuie să știți că perioada de administrare a medicamentelor este lungă, cel puțin un an (în gușa difuză toxică), timp în care la o treime dintre pacienți nu se înregistrează nici o reîntoarcere a semnelor.
- La indicația medicului, periodic veți verifica analiza generală a sângelui, probele hepatice și hormonii tiroidieni. Nu întrerupeți de sine stătător medicația. Dacă apar noi simptome, adresați-vă medicului.
- **Beta-adrenoblocantele** (ca Propranololum) nu influențează hormonii tiroidieni, dar controlează simptomele pe care le aveți și anume: pulsul rapid, tremorul, senzația de frică.
- **Terapia cu iod radioactiv** constă în administrarea pe cale orală a unei doze de iod radioactiv, care va fi absorbit de către tiroidă, cauzând o reducere a dimensiunilor acesteia, dar și a simptomelor, de obicei, în termen de trei până la șase luni. Poate duce la vindecarea bolii, dar va induce și distrucția tiroidei. Veți fi obligat să administrați tablete cu hormoni tiroidieni pentru a asigura un nivel normal hormonal, deoarece glanda tiroidă nu mai secretă hormoni.
- **Tratamentul chirurgical** se indică pentru guși multinodulare voluminoase, în adenomul toxic, în cazul recidivelor; dar se practică numai după normalizarea hormonilor tiroidieni. Această metodă presupune înlăturarea unei părți din tiroidă (tiroidectomie subtotală) sau toată glanda tiroidă (tiroidectomie totală). Este o metodă relativ bună de tratament, dar nelipsită de reacții adverse ca afectarea glandelor paratiroide (patru glande localizate în spatele tiroidei responsabile de controlul calciului în organism), instalarea hipotiroidiei (insuficiența hormonilor tiroidieni), afectarea coardelor vocale. În urma acestei operații, un tratament cu Levothyroxinum este necesar pentru toată durata vieții, pentru a furniza organismului cantitatea necesară de hormoni tiroidieni. Dacă și glandele paratiroide sunt excizate, pacientul va trebui să ia medicamente pentru a menține nivelul de calciu în limitele normei.
- Evitați eforturile fizice.
- Protejați ochii prin evitarea lucrului la calculator și vizionarea televizorului. Purtați ochelari.
- Fumatul, alcoolul, cafeaua vă pot agrava starea, prin urmare trebuie excluse.

În tiroidita subacută care evoluează cu hipertiroidism se indică antiinflamatoare nesteroidiene sau glucocorticoizi, iar în hipertiroidismul indus de Amiodaronum, tratamentul se face în funcție de tipul

acestui cu antitiroidiene de sinteză sau cu glucocorticoizi și în cazurile refractare se indică tiroidectomie.

Toate metodele de tratament au anumite riscuri. Dar medicul va stabili care metodă de tratament este de elecție pentru dvs. Stabiliți un plan de vizite regulate la medic. Dacă remarcați apariția a noi simptome sau agravarea stării, nu ezitați să vă adresați medicului.

Care este prognosticul?

Persoanele diagnosticate cu hipertiroidism (tireotxicoză) necesită tratament timp îndelungat, uneori pe toată viața. Cu toate acestea, persoanele pot avea un stil de viață normal. Este important ca tratamentul să fie luat constant, deoarece netratată, boala poate produce complicații severe. Afecțiunea necesită tratament, în caz contrar, pot apărea complicații.

Unele sfaturi:

- Citiți întotdeauna prospectul medicamentelor și discutați cu medicul sau cu farmacistul dacă aveți dileme.
- Dacă trebuie să efectuați aceeași analiză (investigație de laborator) de mai multe ori, adresați-vă aceluiași laborator (secție diagnostică). Astfel, veți avea aceleași valori de referință pentru analiza de laborator recomandată.
- Încercați să aflați dacă există o asociație a pacienților cu boala dvs. Dacă nu, creați-o dvs. O asociație a pacienților este un bun mijloc de a întâlni oameni cu aceeași suferință, de a învăța „să luptați” mai ușor cu boala.
- Organizați toate documentele medicale pe care le dețineți în ordine cronologică (consultații, analize, bilete de externare etc.) într-un dosar special, păstrat într-un mod accesibil pentru dvs. și pentru medic.
- Dacă sunteți femeie și aveți peste 50 de ani, discutați cu medicul dvs. despre ce ar trebui să faceți pentru depistarea și pentru prevenția osteoporozei. Riscul de osteoporoză este mai mare la: femeile de peste 50 de ani sau cu menopauză precocă, persoanele sedentare sau fumători, sau cele care au făcut un tratament de termen lung cu preparate cortizonice.
- Când cumpărați un aliment, obișnuiți-vă să citiți compoziția acestuia de pe etichetă. Astfel veți evita alimentele ce conțin substanțe care va pot dăuna.
- Renunțați la fumat! Este un gest simplu care salvează vieți! Abandonarea fumatului este obligatorie în special la pacienții cu afectarea ochilor.
- Indiferent ce vârstă aveți, dacă nu ați făcut-o până acum, faceți un set complet de analize. Discutați cu medicul dvs. care sunt analizele recomandate. Păstrați toate aceste analize într-un dosar special.
- Când aveți o problemă medicală, consultați mai întâi un medic. Nu vă bazați pe sfaturile prietenilor, informații din reviste sau de la posturile de televiziune.
- Păstrați în permanență la dvs. unul dintre biletele de ieșire din spital sau o hârtie pe care să fie notate medicamentele pe care le folosiți zilnic. Aceste date pot fi utile în cazul unei internări de urgență!

Important de reținut:

- Gușa difuză toxică în majoritatea cazurilor nu prezintă dificultăți de tratament, dacă este tratată cu răbdare atât din partea pacientului, cât și din partea doctorului.
- Uneori pentru concretizarea diagnosticului, precizarea complicațiilor și a bolilor asociate va fi necesar efectuarea unor investigații speciale, consultația altor specialiști.
- Tratamentul se menține pentru o durată medie de 1,5–2 ani, cu variații legate de doze și de combinația medicamentelor.
- Metoda cea mai bună de a avea rezultate favorabile este recomandarea terapeutică a medicului, eventual a endocrinologului (și nu a rudelor, a vecinilor, a altor cunoștințe cu „aceeași” boală).

- Colaborarea cu medicul curant este cheia succesului, pentru ca atitudinea și administrarea tratamentului să fie adaptată variațiilor condițiilor de viață ale pacientului, astfel încât acesta să nu se simtă fără speranță și să poată atinge eutiroidia (funcție normală a tiroidei).
- Vizitele de control la endocrinolog sunt esențiale în supravegherea evoluției bolii, prevenirea eventualelor complicații, cu efectuarea de teste pentru evaluarea eficacității tratamentului. Unele examinări vor fi necesar de repetat lunar (dozarea hormonilor serici) sau chiar mai frecvent (analiza sângelui la debutul tratamentului, 1 dată la 10 zile).
- Respectați cu strictețe tratamentul prescris de medicul dvs. și informați-l despre efectele acestuia! Administrarea medicamentului poate fi întreruptă doar de către medicul dvs.
- Discutați despre tratamentul dvs. la fiecare consultație: rugați-l pe medicul dvs. să vă prescrie pentru fiecare medicament doza și timpul de administrare; aduceți medicamentele sau lista cu medicamentele pe care le administrați la fiecare control; discutați despre influența medicamentelor asupra simptomelor; după vizita de control arătați familiei dvs. lista de medicamente pe care trebuie să le administrați. Păstrați lista acasă într-un loc unde oricine o poate găsi.
- Tratamentul chirurgical și radioterapia sunt posibile doar după obținerea eutiroidiei (normalizarea funcției tiroidiene) prin mijloace medicamentoase.
- Evitați orice efort fizic și stresul până la ameliorarea stării (cel puțin 15 zile de la debut).
- Gușa difuză toxică nu este neapărat o boală dramatică și invalidantă. Este o boală asupra căreia puteți acționa, dar numai prin respectarea recomandărilor medicale și acceptarea unui mod de viață sănătos.
- După tratament chirurgical se va face obligatoriu examenul histologic. Diagnosticul de cancer se pune doar după examenul microscopic.
- Orbitopatia (oftalmopatia) endocrină (afectarea ochilor) decurge independent de evoluția BGB, poate persista sau chiar se poate agrava după dispariția tireotoxicozei. Uneori poate apărea după radioterapie sau poate progresa după tratament chirurgical.

Analize:

- Analizele medicale reprezintă o varietate de metode biochimice, imunologice etc. care oferă informații despre starea organismului (funcționarea lui normală sau patologică).
- Analizele se recoltează, de obicei, dimineața, între orele 8:00-10:30. Există și excepții, aplicabile mai mult în spitale și mai puțin în ambulatoriu: în cazurile de urgență, pentru a orienta medicul curant.
- Analizele în ambulatoriu, în general, se efectuează la recomandarea medicului clinician (medic de familie, medic de specialitate) care, după o prealabilă consultație, dorește să completeze informațiile despre starea de sănătate a pacientului, pentru a fixa cea mai adecvată conduită terapeutică, știut fiind faptul că mai multe boli pot avea semne clinice asemănătoare.
- Sângele se recoltează, de obicei, în spital, în policlinică sau centrele medicale.
- S-a demonstrat că unele analize sunt influențate de alimentație, altele – nu. Se recomandă ca recoltarea sângelui să se facă pe nemâncate. Seara se va mânca mai devreme și puțin, fără grăsimi, căci o alimentație bogată în grăsimi produce o tulbureală a serului, fenomen care poate falsifica rezultatele analizelor.
- Există, de asemenea, o serie de medicamente care pot modifica analizele, și, pentru aceasta, trebuie întrebat medicul care a recomandat medicația, dacă, în cazul efectuării analizelor, trebuie întreruptă sau nu medicația prescrisă.
- Analizele hormonilor tiroidieni pe parcursul tratamentului pentru evaluarea eficacității acestuia nu necesită întreruperea tratamentului cu preparate antitiroidiene și tiroidiene. Doar atunci când se apreciază fracțiile libere (freeT4 și freeT3) nu se vor administra preparatele tiroidiene în ziua recoltării sângelui.

- Pe parcursul sarcinii se va aprecia doar nivelul hormonilor liberi (freeT4, freeT3) și TSH. Aprecierea hormonilor tiroidieni totali nu este informativă, deoarece nivelul acestora este crescut pe parcursul sarcinii.
- Dacă este necesar de efectuat scintigrafia glandei tiroide și de administrat un tratament cu antitiroidiene, acestea trebuie întrerupte cu cel puțin 15 zile până la investigație. De asemenea, scintigrafia nu se va efectua, dacă doza de ATS pe care o administrați va fi mare (mai mult de 10 mg pentru Thiamazolum).

Tireotxicoza și sarcina

În cadrul pregătirii pentru o viitoare sarcină este obligatorie și testarea funcției tiroidiene, pentru a exclude o afecțiune tiroidiană care ar pune în pericol dezvoltarea fătului. Pentru dezvoltare, copilul dvs. are nevoie de un nivel normal de hormoni tiroidieni materni. În primul trimestru de sarcină la făt nu funcționează glanda tiroidă, necesarul de hormoni fiind asigurat de mamă. Trebuie să știți că în timpul sarcinii glanda tiroidă produce mai mulți hormoni tiroidieni. Nu trebuie să vă alarmeze rezultatele analizelor. Acesta este un alt motiv pentru care trebuie să consultați un endocrinolog, care va stabili dacă modificările sunt patologice sau trecătoare și necesită doar urmărire în timp. Atâta timp cât boala nu este compensată, folosiți anticoncepționale până la stabilizarea stării și apoi evaluați posibilitatea unei sarcini. Discutați cu medicul despre metodele de contracepție, alegând-o pe cea mai eficientă. Trebuie să fiți informată despre durata terapiei (12–18 luni), cu amânarea sarcinii. Dacă suferiți de tireotxicoză și doriți sarcina, sunteți obligată să vă consultați cu medicul dvs., pentru a putea planifica sarcina cu un control adecvat al bolii, pentru a preveni agravarea stării dvs., dar și afectarea fătului. În timpul sarcinii sunteți obligată să consultați endocrinologul lunar, să efectuați analiza hormonilor tiroidieni lunar pentru a monitoriza permanent starea funcțională a tiroidei. Înăutățirea stării sau apariția unor noi semne necunoscute impune o consultație suplimentară fără amânare la medic.

Deci este necesar:

- Să mergeți la medic pentru o consultație preconcepțională (până la sarcină).
- Cereți să vă fie testată glanda tiroidă.
- Dacă sunteți deja însărcinată, mergeți la medic cât mai devreme posibil.
- Raportați medicului toate simptomele noi apărute sau problemele cu care vă confrunțați. Acești „indici” servesc ca un ajutor prețios în stabilirea diagnosticului.
- Aflați dacă cineva dintre membrii familiei suferă sau au suferit de dereglări tiroidiene și informați medicul despre acest fapt.
- Chiar dacă rezultatele testării nu indică schimbări patologice, fiți precauți și administrați necesarul de iod și de vitamine, atât până la sarcină cât și pe parcursul ei.
- Dacă ați fost diagnosticată cu hipertiroidie, începeți tratamentul indicat imediat.
- Mergeți frecvent la medic (monitorizarea riguroasă asigură succesul tratamentului).
- Este util să testați funcția tiroidei pe parcursul primului an după naștere (pentru excluderea așa-numitei tiroidite postpartum).
- Cereți ca copilul dvs. să fie testat la TSH seric pe parcursul lunii a doua de viață (6-8 săptămâni de la naștere).

BIBLIOGRAFIE

1. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum [published correction appears in *Thyroid*. 2017 Sep;27(9):1212. doi: 10.1089/thy.2016.0457.correx]. *Thyroid*. 2017;27(3):315-389. doi:10.1089/thy.2016.0457
2. Bartalena L, Baldeschi L, Boboridis K, et al. The 2016 European Thyroid Association/European Group on Graves' Orbitopathy Guidelines for the Management of Graves' Orbitopathy. *Eur Thyroid J*. 2016;5(1):9-26. doi:10.1159/000443828
3. Biondi B, Bartalena L, Cooper DS, Hegedüs L, Laurberg P, Kahaly GJ. The 2015 European Thyroid Association Guidelines on Diagnosis and Treatment of Endogenous Subclinical Hyperthyroidism. *Eur Thyroid J*. 2015;4(3):149-163. doi:10.1159/000438750
4. Birtwhistle R, Morissette K, Dickinson JA, et al. Recommendation on screening adults for asymptomatic thyroid dysfunction in primary care. *CMAJ*. 2019;191(46):E1274-E1280. doi:10.1503/cmaj.190395
5. Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedüs L, Leenhardt L, Poppe K, Pearce SH. 2018 European Thyroid Association Guideline for the Management of Graves' Hyperthyroidism. *Eur Thyroid J*. 2018;7(4):167-186. doi:10.1159/000490384
6. Reyes Domingo F, Avey MT, Doull M. Screening for thyroid dysfunction and treatment of screen-detected thyroid dysfunction in asymptomatic, community-dwelling adults: a systematic review. *Syst Rev*. 2019;8(1):260. Published 2019 Nov 18. doi:10.1186/s13643-019-1181-7
7. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis [published correction appears in *Thyroid*. 2017 Nov;27(11):1462. doi: 10.1089/thy.2016.0229.correx]. *Thyroid*. 2016;26(10):1343-1421. doi:10.1089/thy.2016.0229
8. Satoh T, Isozaki O, Suzuki A, et al. 2016 Guidelines for the management of thyroid storm from The Japan Thyroid Association and Japan Endocrine Society (First edition). *Endocr J*. 2016;63(12):1025-1064. doi:10.1507/endocrj.EJ16-0336
9. Vlad M, Stoian D, Zosin I, Miloş A, Balaş M, Amzăr D, Golu I, Miloş IN. Curs de endocrinologie clinică. Editura Victor Babeş, 2018, 370 pagini, ISBN 978-606-786-082-5
10. Zbranca E. Ghid de diagnostic şi tratament în bolile endocrine. Polirom 2007
11. Аметов А. С. Избранные лекции по эндокринологии: 3-е изд., перераб. и доп. Москва. Издательство МИА. 2016. 720 с. ISBN 978-5-9986-0257-3
12. Дедов, И. И. Эндокринология : национальное руководство / под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. - 2-е изд. , перераб. и доп. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2021. - 1112 с. - ISBN 978-5-9704-6054-2.
13. Острые и хронические тиреоидиты (исключая аутоиммунный тиреоидит). Клинические рекомендации. Российская ассоциация эндокринологов. 2020
14. Тиреотоксикоз с диффузным зобом (болезнь Грейвса), узловым/многоузловым зобом. Клинические рекомендации. Российская ассоциация эндокринологов. 2023.