



HIPERTIREOIDISMO

Hyperthyroidism

Unitermos: hipertireoidismo, doença de Graves.
Uniterms: hyperthyroidism, Grave's disease.

A doença de Graves é a causa mais comum de hipertireoidismo. É uma doença auto-imune caracterizada pela presença de anticorpos contra o receptor de TSH, também chamados de imunoglobulinas estimuladoras da tireóide. Como o tratamento do hipertireoidismo difere, de acordo com a etiologia, o diagnóstico correto é imprescindível antes da terapia ser instituída.

Orsine Valente

Professor adjunto da Disciplina de Medicina de Urgência da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp). Professor adjunto de Endocrinologia da Faculdade de Medicina do ABC.

Angélica Marques Martins

Pós-graduanda da Disciplina de Endocrinologia da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp).

Fernando Valente

Residente de Clínica Médica da Faculdade de Medicina do ABC.

Álvaro N. Atallah

Professor livre-docente da Disciplina de Medicina de Urgência da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp).

DOENÇA DE GRAVES

A doença de Graves é a causa mais comum de hipertireoidismo. É uma doença auto-imune, caracterizada por anticorpos contra o receptor de TSH, cuja apresentação clínica é bócio difuso, exoftalmia e tireotoxicose.

A apresentação clínica e laboratorial do hipertireoidismo pode ser muito variável. Às vezes o diagnóstico é inequívoco, com manifestações clínicas e exames laboratoriais evidentes. Alguns pacientes têm poucos sinais clínicos, porém alterações laboratoriais claras de hipertireoidismo. Outros têm pouca ou nenhuma evidência clínica de hipertireoidismo, porém com TSH baixo, caracterizando o hipertireoidismo subclínico.

Diagnóstico

A maioria dos casos de hipertireoidismo clínico tem uma grande variedade de sintomas, como ansiedade, labilidade emocional, fraqueza, tremor, palpitação, intolerância ao calor, perspiração aumentada e perda de peso, apesar de seu apetite ser normal ou aumentado. Na maioria dos pacientes a perda de peso e o aumento do apetite são muito característicos, embora alguns ganhem peso devido à estimulação excessiva do apetite.

Os pacientes com hipertireoidismo leve ou idosos freqüentemente são monossintomáticos. Em pacientes idosos, por exemplo, sintomas como fibrilação atrial, dispnéia ao exercício e edema podem predominar. Estes pacientes tendem a ter mais perda de peso e menos aumento de apetite. O hipertireoidismo subclínico aumenta três vezes o risco de fibrilação atrial em pessoas idosas.

No exame físico chama a atenção o aumento da freqüência cardíaca, a hipertensão sistólica, a hiperatividade e retração palpebral devido ao aumento da atividade simpática. Outros achados freqüentes são: tremor, fraqueza muscular e hiper-reflexia. Exoftalmia, edema periorbital e conjuntival, limitação do movi-

mento ocular e dermatopatia infiltrativa (mixedema pré-tibial) ocorrem somente em pacientes com a doença de Graves.

Exame complementar

O teste mais valioso para o diagnóstico de hipertireoidismo é a medida do TSH de terceira geração. Se o valor for normal, muito provavelmente não é hipertireoidismo.

Apenas a concentração de TSH no soro não pode determinar o grau de hipertireoidismo, por isso a dosagem do T_4 livre é necessária para fornecer essa informação. Nos pacientes com suspeita de hipertireoidismo clínico, a melhor conduta é dosar TSH e T_4 livre séricos; o TSH mostrará valores $< 0,03$ mU/L (valor de referência 0,3 a 4,0) e o T_4 livre mostrará níveis séricos $> 1,6$ ng/dl (valor de referência 0,7 a 1,6).

Hipertireoidismo subclínico

Diferentemente do hipertireoidismo clínico, o diagnóstico do hipertireoidismo subclínico pode ser difícil, pois estes pacientes não apresentam sintomas de hipertireoidismo.

Outras causas, além de hipertireoidismo subclínico, que podem levar a TSH diminuído e T_4 normal são:

- a) *Hipotireoidismo central* - a maioria dos pacientes apresenta TSH e T_4 livre diminuídos. No entanto, alguns pacientes com hipotireoidismo central podem apresentar TSH diminuído e T_4 livre normal;
- b) *Doença não tireoidiana* - pacientes eutireoidianos com doença não tireoidiana, especialmente aqueles recebendo glicocorticóides, podem ter TSH diminuído e T_4 livre normal;
- c) *Recuperação de um hipertireoidismo* - as concentrações de TSH podem permanecer baixas por meses após normalização da concentração de T_4 livre em pacientes tratados de hipertireoidismo ou em recuperação de um hipertireoidismo causado por tireoidite. Quando o diagnóstico de hipertireoidismo subclínico não está claro,

o mapeamento e a medida da captação de 24 horas podem ser úteis. Uma captação de 24 horas elevada em relação aos baixos níveis de TSH nos leva a pensar no diagnóstico de hipertireoidismo subclínico.

A maneira mais prática de distinguir TSH diminuído devido ao hipertireoidismo ou devido à doença não tireoidiana, especialmente em pacientes hospitalizados, é reavaliar o paciente em quatro a oito semanas. Após este tempo poder-se-á verificar se o TSH diminuído foi devido à doença não tireoidiana ou ao hipertireoidismo subclínico.

Hipertireoidismo em pacientes graves

O diagnóstico de hipertireoidismo em doentes graves internados em terapia intensiva pode ser difícil desde que, além do T_3 baixo, T_4 normal ou baixo, o nível de TSH pode freqüentemente estar diminuído, tanto em pacientes eutireoidianos como em hipertireoidianos⁽⁴⁾. A doença não tireoidiana pode se sobrepor ou imitar hipertireoidismo por causar taquicardia e tremor.

Os valores muito baixos de TSH, por exemplo $< 0,01$ mU/L, dirijem-nos, para o diagnóstico de hipertireoidismo, já que na doença sistêmica grave os valores de TSH costumam ser subnormais (em torno de 0,1 mU/ml).

Variantes incomuns do hipertireoidismo clínico

Hipertireoidismo por T_3

Pacientes com este tipo de afecção apresentam TSH baixo e T_3 total e T_3 livre aumentado, mas T_4 livre normal. Este distúrbio é chamado tireotoxicose por T_3 . A maioria dos pacientes com hipertireoidismo clínico causado pela doença de Graves ou bócio nodular tem maior aumento de T_3 do que de T_4 devido não somente ao aumento na secreção tireoidiana, mas também ao aumento na conversão extratireoidiana de T_4 a T_3 . Pacientes com hipertireoidismo por T_3 por definição têm sinais e sintomas de tireoto-

xicose com T_3 aumentado e TSH diminuído. Estes resultados tendem a ocorrer precocemente no hipertireoidismo, num momento em que a maioria dos pacientes tem geralmente poucos sintomas. Isso pode ser visto em qualquer causa de hipertireoidismo, mas a maioria dos pacientes tem doença de Graves ou adenoma tireoidiano funcionante autônomo, mais comum em regiões pobres em iodo. Hipertireoidismo por T_3 também pode ser causado por terapia com T_3 exógeno.

Hipertireoidismo por T_4

Pacientes com este diagnóstico apresentam T_4 livre aumentado, T_3 normal e TSH diminuído que também são encontrados naqueles com doença não tireoidiana concomitante e uso de amiodarona. Na doença não tireoidiana ocorre diminuição da conversão periférica T_4 a T_3 ⁽⁵⁾. Estes pacientes permanecem hipertireoidianos com TSH diminuído. Nos pacientes com hipertireoidismo, induzido por amiodarona, pode haver hipertireoidismo por T_4 já que esta droga inibe a conversão T_4 a T_3 em todos os pacientes.

Tratamento

A doença de Graves é a causa mais comum de hipertireoidismo. É uma doença auto-imune caracterizada pela presença de anticorpos contra o receptor de TSH, também chamados de imunoglobulinas estimuladoras da tireóide⁽⁶⁾. Como o tratamento do hipertireoidismo difere, de acordo com a etiologia, o diagnóstico correto é imprescindível antes da terapia ser instituída.

A terapêutica da doença de Graves consiste do uso de β -bloqueadores para uma melhora rápida e medidas para diminuir a síntese de hormônio de tireóide através da administração de tionamidas, ablação por radioiodo ou cirurgia (Quadro 1)⁽⁷⁾.

Qualquer que seja o tratamento usado, a monitoração inicial consiste na avaliação clínica e na mensuração dos níveis de hormônios tireoidianos. É im-

QUADRO 1 Vantagens e desvantagens dos três tipos de terapêutica usados no hipertireoidismo da doença de Graves		
Terapias	Vantagens	Desvantagens
Tionamida (1 a 2 anos)	<ul style="list-style-type: none"> • Chance de remissão permanente • Evita hipotireoidismo permanente • Baixo risco de agranulocitose • Baixo custo 	<ul style="list-style-type: none"> • Efeitos colaterais: rash, artralgias • Febre e sintomas gastrointestinais • Risco de bócio fetal • Frequentes visitas ao médico
Radioiodo	<ul style="list-style-type: none"> • Resolução permanente do hipertireoidismo 	<ul style="list-style-type: none"> • Hipotireoidismo permanente • Precauções com a radiação por vários dias após o tratamento • Evitar contato com crianças pequenas e mulheres grávidas • Raramente tireoidite por radiação
Cirurgia	<ul style="list-style-type: none"> • Rápida e permanente cura do hipertireoidismo 	<ul style="list-style-type: none"> • Hipotireoidismo permanente • Risco de hipoparatiroidismo e lesão do nervo laríngeo recorrente • Alto custo

portante lembrar que a concentração de TSH no soro pode permanecer baixa por algum tempo após o paciente tornar-se eutireoidiano.

Beta-bloqueadores

Os β -bloqueadores melhoram os sintomas de hipertireoidismo, como palpitações, taquicardia, tremores, ansiedade e intolerância ao calor, que são induzidos pelo aumento do tônus adrenérgico.

Tionamidas

O metimazol e o propiltiouracil (PTU) são os agentes farmacológicos usados para tratar o hipertireoidismo da doença de Graves⁽⁸⁾. Preferimos usar o metimazol, principalmente devido à sua longa duração de ação, permitindo uma única tomada diária. O propiltiouracil é o preferido durante a gravidez, porque ele atravessa a barreira placentária em muito menor quantidade do que o metimazol.

O objetivo da terapia com tionamida é alcançar o eutireoidismo dentro de três a oito semanas. Isso pode ser seguido para terapia definitiva com radioiodo ou cirurgia ou por um período prolongado de tionamida, usualmente um a dois anos, com a esperança de se atingir a remissão permanente.

A dose inicial de metimazol varia com a situação clínica. Pacientes com glândulas pequenas e hipertireoidismo leve podem iniciar com 10 a 20 mg uma vez ao dia; esta dosagem é tão efetiva quanto doses maiores em muitos casos.

Pacientes com glândulas grandes e hipertireoidismo mais severo devem começar com 30 a 40 mg por dia. Se a terapia medicamentosa for escolhida, a dose de metimazol será então diminuída a uma dose de manutenção, com o objetivo de manter o estado de eutireoidismo.

A função tireoidiana dos pacientes deve ser avaliada a cada quatro a seis semanas até atingir a dose de manutenção de tionamida. Os pacientes que apresentam concentrações de TSH persistentemente baixas após mais de seis meses de monoterapia com a tionamida não estão em remissão e a medicação não deve ser retirada, a menos que tenha sido tomada a decisão de fazer terapia definitiva com radioiodo.

A taxa de remissão persistente após a interrupção da terapia por tionamida é usualmente de 20% a 30% após um a dois anos. Um grande número de fatores tem sido associado ao aumento da probabilidade de remissão⁽⁹⁾. Os princi-

pais são: anticorpos anti-receptores de TSH negativo, sexo feminino, hipertireoidismo leve, pacientes com glândulas pequenas e altos títulos de anticorpos anti-TPO.

Existem muitos testes que podem ser feitos durante o tratamento com tionamidas para prever a recidiva da doença. No entanto, nenhum deles é suficientemente específico para ser usado. A maioria dos clínicos simplesmente pára as tionamidas e, então, acompanha o paciente cuidadosamente para evidenciar a recorrência do hipertireoidismo através das mensurações do T_4 livre e TSH a cada três a quatro semanas até seis meses. Usando esta conduta vamos detectar recorrência do hipertireoidismo antes de o paciente desenvolver sintomas severos de hipertireoidismo.

Quando o hipertireoidismo recidiva, ocorre inicialmente uma diminuição da concentração de TSH com T_4 livre normal e, posteriormente, T_4 livre elevado e TSH diminuído. Isso pode ocorrer de dez dias a vários meses após a parada da medicação. Quando o paciente permanece em eutireoidismo por seis meses ou mais, a remissão é mais provável. A recidiva tardia ocorre em aproximadamente 10% destes pacientes.

A administração de tiroxina com tiamida é de benefício não comprovado⁽⁶⁾ e deve ser considerada em pacientes que vão fazer o tratamento com tiamidas por mais de dois anos ou pacientes com oftalmopatia de Graves. A combinação do metimazol com T_4 tem um efeito terapêutico na oftalmopatia. A administração de T_4 na dose aproximada de 1,8 mg/kg/dia junto com metimazol pode prevenir o hipotireoidismo e manter o TSH suprimido, evitando a estimulação da glândula. Isso diminui as chances de exposição dos auto-antígenos ao sistema imune, resultando em diminuída atividade do TRAB.

Terapia por radioiodo

O radioiodo é muito usado para o tratamento do hipertireoidismo da doença

de Graves. Nos EUA é a terapia de escolha, aceita por 69% dos especialistas que responderam a um questionário⁽¹⁰⁾. É menos popular na Europa (22%) e no Japão (11%).

O radioiodo é administrado numa solução oral de ^{131}I , o qual é rapidamente concentrado no tecido tireoidiano. Isto leva a extenso dano tecidual, podendo resultar em ablação da tireóide de 6 a 18 semanas^(11,12).

O principal objetivo da terapia por radioiodo na doença de Graves é curar o hipertireoidismo. É controverso, entretanto, se o radioiodo deve ser dado numa dose suficiente para induzir hipotireoidismo ou em doses menores numa tentativa de alcançar o estado eutireoidiano⁽¹¹⁾. Mais recentemente tem-se dado preferência à completa ablação da glândula com uma dose mais alta de radioiodo (120 a 160 mCi/g). Esta dose cura 90% dos pacientes com hipertireoidismo após uma única dose. Doses substitutivas de hormônio tireoidiano serão dadas logo que as dosagens hormonais mostrem hipotireoidismo.

Existe uma preocupação em relação aos efeitos do radioiodo em pacientes com oftalmopatia associada à doença de Graves⁽¹³⁾. No entanto, melhores estudos prospectivos são necessários para elucidar a relação entre a doença ocular tireoidiana e os tipos de tratamento. Deve-se calcular a dose baseada no tamanho da glândula e na captação de iodo radioativo de 24 horas⁽¹⁴⁾. O radioiodo pode ser administrado como terapia inicial para hipertireoidismo em pacientes jovens e naqueles com hipertireoidismo leve, especialmente se eles estiverem recebendo doses adequadas de β -bloqueadores. Entretanto, a maioria dos pacientes é tratada inicialmente com a tiamida (metimazol ou propiltiouracil) até o eutireoidismo ser alcançado. O pré-tratamento tem três vantagens potenciais:

1. O radioiodo leva aproximadamente três a quatro meses para induzir ao estado eutireoidiano na maioria dos pacientes. As tiamidas agem mais

rapidamente, corrigindo o hipertireoidismo no período de um a dois meses. Desta forma, pacientes que não toleram o hipertireoidismo são bons candidatos ao pré-tratamento;

2. A terapia por radioiodo pode induzir uma exacerbação transitória do hipertireoidismo por causar inflamação no tecido glandular e liberação de hormônio tireoidiano na circulação. Conseqüentemente é prudente depletar os estoques de hormônio tireoidiano com a tiamida, principalmente em pacientes idosos ou naqueles com conhecida doença cardíaca. A tiamida geralmente é retirada três a quatro dias antes da administração de radioiodo para impedir a piora da captação de radioiodo pela tireóide e, então, recomeçada três a quatro dias após⁽¹¹⁾;
3. Alguns estudos sugerem que a continuação da terapia por tiamida após radioiodo esteja associada com uma menor taxa de hipotireoidismo tardio. Entretanto, outros estudos admitem que o tratamento com tiamidas pode aumentar a taxa de falha no tratamento, a menos que altas doses de radioiodo sejam dadas⁽⁷⁾.

Toxicidade

A terapêutica por radioiodo induz ao hipotireoidismo, mas parece ser bastante segura⁽¹⁴⁾. A única complicação é 1% de incidência de tireoidite por radiação. A tireoidite pode causar dor na tireóide relativamente severa, durar de duas a três semanas e estar associada com exacerbação do hipertireoidismo, a menos que os estoques de hormônios sejam depletados com tiamida. Os antiinflamatórios não hormonais usualmente são suficientes para analgesia, mas nos casos mais graves usamos corticosteróides.

Um estudo prospectivo de 36 mil pacientes tratados com radioiodo não mostrou aumento no risco de câncer ou leucemia⁽¹⁵⁾.

A gravidez não é compatível com a terapia por radioiodo. A tireóide do feto

se forma aproximadamente na 12ª semana e poderia ser destruída pela dose de radioiodo, resultando em cretinismo. Recomenda-se que só ocorra gravidez depois de seis meses do uso do iodo radioativo. Alterações no nascimento não parecem ser mais comuns após radioiodo⁽¹⁶⁾. O risco estimado de dano genético é de 0,005%, o qual é muito menor do que o risco espontâneo de anormalidade genética que é de 0,8%⁽¹⁴⁾.

O principal teste usado no seguimento do hipertireoidismo tratado com radioiodo é o T₄ livre. A medida do TSH pode ser enganosa no seguimento inicial desses pacientes porque o TSH pode permanecer diminuído por semanas ou meses, mesmo quando o paciente está eutireoidiano e tem T₄ livre dentro de oscilação normal. A porcentagem daqueles que se tornam hipotireoidianos dentro do primeiro ano após tratamento varia diretamente com a dose de 131 I. A incidência anual de hipotireoidismo é 4% a 6% por ano em média. A dosagem do TSH com intervalos de seis meses é necessária após terapia com iodo radioativo para detecção de hipotireoidismo.

Cirurgia

A cirurgia é uma terapêutica pouco utilizada em pacientes com hipertireoidismo por doença de Graves, escolhida por somente 1% dos tireoidologistas nos EUA. Está indicada em pacientes que têm bócio obstrutivo, glândula bastante aumentada ou presença concomitante de nódulos tireoidianos.

No bócio multinodular tóxico se faz o tratamento clínico inicialmente e, em seguida, o paciente é preparado para o tratamento definitivo com cirurgia ou radioiodo.

Recomendações

A escolha do tratamento envolve discussão entre o médico e o paciente e é determinada também pelos seguintes parâmetros clínicos:

1. Em pacientes com sintomas importantes de hipertireoidismo se deve

iniciar com a tionamida, preferencialmente o metimazol, e alcançar o eutireoidismo antes de tomar a decisão de terapia prolongada com tionamidas versus radioiodo ou cirurgia;

2. A terapia com tionamida é preferida para crianças e adolescentes. Se a medicação não for bem tolerada ou não houver adesão ao tratamento, a terapia definitiva com radioiodo ou cirurgia pode ser necessária;
3. A cirurgia é indicada em casos de bócios obstrutivos;
4. As mulheres que desejam engravidar devem escolher a terapia definitiva por radioiodo seis meses antes da gravidez.

Muitas preocupações do paciente podem também influenciar sua decisão, pois se recomenda que ele evite contato com crianças pequenas por muitos dias após a administração do radioiodo. Há também o medo de exposição à radiação, que pode tornar o tratamento menos atraente temporariamente.

A tendência atual é recomendar o radioiodo como terapia definitiva. Embora as tionamidas forneçam o controle da síntese dos hormônios tireoidianos enquanto a droga é usada, a taxa de remissão persistente quando a medicação é interrompida após um a dois anos é de somente 20% a 30%. Há, entretanto, pacientes com grande chance de ficar em remissão, como mulheres com hipertireoidismo leve, e pacientes com glândulas pequenas ou com glândulas que diminuem durante o período de terapia com tionamida, nos quais pode ser razoável retardar o tratamento com radioiodo. A terapia prolongada com tionamida durante décadas é uma alternativa aceitável quando a dose utilizada é baixa, bem tolerada e o hipertireoidismo é facilmente controlado.

ADENOMA TÓXICO E BÓCIO MULTINODULAR TÓXICO

O adenoma tóxico e o bócio multinodular tóxico são as causas mais co-

muns de hipertireoidismo depois da doença de Graves. De 20% a 83% dos adenomas tóxicos e dos bócios multinodulares hiperfuncionantes têm uma mutação no gene do receptor do TSH que causa hiperatividade contínua, independente do TSH⁽¹⁷⁾.

Diagnóstico

A apresentação clássica para o adenoma tóxico é um paciente com um nódulo tireoidiano palpável que corresponde a uma área de aumentada concentração de radioiodo na cintilografia da tireoide e supressão da captação do iodo radioativo no restante do parênquima.

O bócio multinodular se apresenta tipicamente com um ou mais focos de hiper captação que pode ou não corresponder aos nódulos palpáveis. Nódulos com baixa captação podem estar presentes em alguns pacientes.

Existem duas situações clínicas em que o diagnóstico de adenoma tóxico e bócio multinodular tóxico é mais difícil:

1. Quando o tecido funcionante autônomo no bócio multinodular tóxico for suficientemente difuso na cintilografia, o diagnóstico diferencial com bócio difuso tóxico (doença de Graves) pode tornar-se difícil. Nestes casos devemos solicitar o anticorpo anti-receptor do TSH (TRAB), o qual em níveis elevados indica a presença de doença de Graves e em baixos títulos não exclui o diagnóstico;
2. No hipertireoidismo induzido por iodo pode haver diminuição da captação do iodo radioativo e ocorrer uma cintilografia com uma imagem prejudicada e captação baixa. Nestes casos pode ser necessário repetir a cintilografia após algumas semanas.

Tratamento

Cirurgia

É usada mais comumente para o tratamento do adenoma tóxico e o bócio multinodular tóxico do que o hipertireoidismo por doença de Graves. Está indi-

cada para pacientes com bóciós obstrutivos, bóciós muito grandes ou para pacientes que necessitam de correção rápida e definitiva do hipertireoidismo. A cirurgia é também a opção terapêutica preferencial em crianças e adolescentes e, como discutido anteriormente, em pacientes com hipertireoidismo cuja tireóide apresenta nódulos não funcionantes.

Terapia por radioiodo

É muito utilizada como terapêutica definitiva para adenoma tóxico ou bócio multinodular tóxico⁽¹⁸⁾. Em geral ocorre destruição do adenoma ou dos focos autônomos dentro de 6 a 18 semanas. Diferentemente do bócio difuso tóxico (doença de Graves), no qual o objetivo da terapia com iodo radioativo é a destruição da glândula com provável hipotireoidismo, a maioria dos pacientes com adenoma tóxico ou bóciós multinodulares ficam eutireoidianos, porque o iodo radioativo se acumula preferencialmente nos nódulos hiperfuncionantes.

Os pacientes com hipertireoidismo leve podem ser tratados com iodo radioativo como terapêutica inicial. Nos pacientes com hipertireoidismo que apresentam sintomas mais intensos, idosos ou portadores de doença cardíaca de base, deve-se iniciar a terapêutica com tionamidas antes da administração de iodo radioativo. Nestes casos a dose terapêutica deve ser administrada antes da normalização do TSH, com o objeti-

vo de impedir o acúmulo de iodo radioativo no tecido paranodular diminuindo, conseqüentemente, a probabilidade do paciente desenvolver hipotireoidismo⁽¹⁹⁾.

A terapia por radioiodo melhora o hipertireoidismo e também reduz o tamanho dos nódulos nos pacientes portadores de adenomas tóxicos⁽²⁰⁾.

Para os pacientes que apresentam bóciós nodulares grandes em que a cintilografia mostra a presença de nódulos hiperfuncionantes e não funcionantes a terapia por iodo radioativo não é a ideal. Como o TSH é o fator de crescimento para o tecido tireoidiano, após a destruição dos nódulos tóxicos pelo radioiodo, o tecido não funcionante pode recomeçar a funcionar. Conseqüentemente, alguns pacientes que escolheram a terapia por radioiodo podem necessitar de cirurgia posteriormente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Nordyke RA, Gilbert FI Jr., Harada ASM. Grave's disease: influence of age on clinical findings. *Arch Intern Med* 1988; 148:626-31.
2. Trivalle C, Doucet J, Chassagne P, et al. Difference in the signs and symptoms of hyperthyroidism in older and younger patients. *J Am Geriatr Soc* 1996; 44:50-3.
3. Woeber KA. Thyrotoxicosis and the heart. *N Engl J Med* 1992; 327:94-8.
4. Spencer C, Eigen A, Shen D, et al. Specificity of sensitive assays for thyrotropin (TSH) used to screen for thyroid disease in hospitalized patients. *Clin Chem* 1987; 33:1391-6.
5. Caplan RH, Pagliara AS, Wickus G. Thyroxine toxicose: a common variant of hyperthyroidism. *Jama* 1980; 244:1934-8.
6. Wiersinga WM. Immunosuppression of Grave's hyperthyroidism CE Still an elusive goal. *N Engl J Med* 1996; 334:265-6.
7. Clerc J, Izbart M, Dagouset F, et al. Influence of dose selection on absorbed dose profiles of radioiodine treatment of diffuse toxic goiters in patients receiving or not receiving carbimazole CE *J Nucl Med* 1993; 34:387-93.
8. Benker G, Vitti P, Kahaly G, et al. Reponse to methimazole in Grave's disease *Clin Endocrinol* 1995; 43:257-63.
9. Vitti P, Rayo T, Chiovato L, et al. Clinical features of patients with Grave's disease undergoing remission after antithyroid drug treatment. *Thyroid* 1997; 7:369-75.
10. Wartfsky L, Gliouner D, Solomon B, et al. Differences and similarities in the diagnosis and treatment of Grave's disease in Europe, Japan, and The United States. *Thyroid* 1991; 1:129-35.
11. Franklyn JA. Drug Therapy: The management of hyperthyroidism. *N Engl J Med* 1994; 330:1731-8.
12. Singer PA, Cooper DS, Levy EG, et al. Treatment guidelines for patients with hyperthyroidism and hypothyroidism. *J Am Med Assoc* 1995; 273:808-12.
13. Talls Ted L, Lundell G, Torring O, et al. Occurrence of ophthalmopathy after treatment for Grave's hyperthyroidism. *N Engl J Med* 1992; 326:1733-8.
14. Graham GD, Burman KD. Radioiodine treatment of Grave's disease. An assessment of its potential risks. *Ann Intern Med* 1986; 105:900-5.
15. Saenger EL, Thoma GE, Tompkins EA. Incidence of leukemia following treatment of hyperthyroidism: preliminary report of the cooperative thyrotoxicosis therapy follow-up study. *Jama* 1968; 205:147-52.
16. Safa AM, Schumacher OP, Rodrigues-Antunes A. Long-term follow-up results in children and adolescents treated with radioactive iodine (131 I) for hyperthyroidism. *N Engl J Med* 1975; 292:167-71.
17. Russo D, Arturi F, Suarez HG, et al. Thyrotropin receptor gene alterations in thyroid hyperfunctioning adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:1548.
18. Franklyn JA. Drug therapy: The management of hyperthyroidism. *N Engl J Med* 1994; 330: 1731.
19. Nygaard B. Changes in the thyroid technetium-99m scintigram after antithyroid and subsequent radioiodine treatment for solitary autonomous nodules. *Thyroid* 1998; 8:223.
20. Nygaard B, Hegedus L, Gerhard K, et al. Long-term effect of radioactive iodine on thyroid function and size in patients with solitary autonomously functioning thyroid nodules. *Clin Endocrinol* 1999; 50:197.

PREVENÇÃO DE RESPONSABILIDADE MÉDICA CIVIL E CRIMINAL

Dra. Renata Colaço Fransani

Fone: (11) 3083-5999 (Pabx) - Fax: (11) 3082-2765
São Paulo - SP - Brasil - E-mail: fransani@adv.oabsp.org.br