

RESUMO

A Doença de Graves constitui a forma mais comum de hipertireoidismo e três abordagens terapêuticas são atualmente utilizadas: drogas antitireoidianas (DAT), cirurgia e iodo radioativo (^{131}I). As DAT continuam como tratamento de primeira escolha em pacientes com doença leve, bólios pequenos, crianças e adolescentes, e em situações especiais como na gravidez. Por outro lado, o ^{131}I tem sido cada vez mais utilizado, porque é considerado um tratamento seguro, definitivo e de fácil aplicação. O risco de exacerbação do hipertireoidismo após administração do ^{131}I , os fatores prognósticos de falência e o cálculo da dose administrada têm sido alguns dos aspectos discutidos na literatura recentemente, e são particularmente comentados nesta revisão. O tratamento cirúrgico constitui quase um tratamento de exceção, com indicação para os casos em que as terapias anteriores não possam ser utilizadas. (Arq Bras Endocrinol Metab 2001;45/6:609-618)

Unitermos: Doença de Graves; Hipertireoidismo; Drogas antitireoidianas; Iodo radioativo.

ABSTRACT

Graves' disease is the most frequent cause of hyperthyroidism and current treatments consist of antithyroid drugs (ATD), radioiodine (^{131}I) and surgery. ATD are the first choice of treatment in patients with mild disease, small goiters, children, adolescents and in special situations as pregnancy. On the other hand, ^{131}I is increasingly being used as definitive therapy, because it long has proven to be a safe, cheap and effective treatment. The risk of exacerbation of hyperthyroidism after ^{131}I administration, factors that may predict the response to radioiodine and the dose to be administered have been discussed in the literature and we comment the controversies in this review. Surgery is rarely employed, and it is indicated only in cases where ATD have not been effective, radioiodine is contraindicated or not acceptable to the patients. (Arq Bras Endocrinol Metab 2001;45/6:609-618)

Keywords: Graves' disease; Hyperthyroidism; Antithyroid drugs; Radioactive iodine.

A DOENÇA DE GRAVES CONSTITUI A FORMA mais comum de hipertireoidismo (60%-80%), afetando principalmente as mulheres (5-10:1) entre 40-60 anos (1). Na Inglaterra apresenta uma prevalência de 2% em mulheres e 0,2% em homens, enquanto nos EUA estima-se que acometa 0,4% da população (2). A maioria dos estudos relata taxas de incidência de 0,5/1000 indivíduos/ano e o risco calculado de mulheres e homens desenvolverem hipertireoidismo em alguma fase de suas vidas é de 5% e 1% respectivamente (3).

O hipertireoidismo da Doença de Graves é caracterizado imunologicamente por infiltração linfocitária da glândula tireóide e por ativação

Vânia A. Andrade
Jorge L. Gross
Ana Luiza Maia

Serviço de Endocrinologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS.

Recebido em 03/07/01
Revisado em 05/09/01
Aceito em 19/10/01

do sistema imune com elevação dos linfócitos T circulantes, aparecimento de autoanticorpos que se ligam ao receptor do TSH (TRAb) e que estimulam o crescimento e a função glandular (4,5). As razões do desencadeamento deste processo auto-imune ainda não estão completamente entendidas, mas estão possivelmente envolvidos fatores como susceptibilidade genética (6, 7), fatores constitucionais (hormônios sexuais e alterações da função imunológica) (8,9) e fatores ambientais (estresse, ingestão de iodo e a ação dos agentes infecciosos) (10). Do ponto de vista clínico, o hipertireoidismo da Doença de Graves caracteriza-se por aumento difuso e hiperatividade da glândula tireóide, associada ou não a oftalmopatia infiltrativa e, mais raramente, ao mixedema localizado (11).

A tireotoxicose é responsável por efeitos deletérios em múltiplos sistemas, principalmente o cardiovascular e o ósseo. Os hormônios tireoidianos têm ação cardioestimuladora, provocando aumento da frequência cardíaca, pressão arterial sistólica ($1/3$ dos casos) e da massa e contração ventricular esquerda (12,13). O excesso de hormônios tireoidianos pode levar ao desenvolvimento de complicações graves como insuficiência cardíaca congestiva, cardiomiopatia e arritmias, principalmente fibrilação atrial (10-30%) (14,15). Também está associado ao aumento da reabsorção óssea, elevação da excreção de cálcio e fósforo na urina e fezes, com conseqüente diminuição na densidade mineral óssea e risco de fraturas em mulheres idosas (16,17). Franklyn e cols. (18), em recente estudo populacional, observaram que pacientes com hipertireoidismo apresentaram aumento do risco de mortalidade por doença cerebrovascular, cardiovascular e fraturas do fêmur. Esses achados são similares aos encontrados em estudos prévios que evidenciaram aumento da mortalidade em pacientes hipertireoidianos (19,20).

Três abordagens terapêuticas são atualmente utilizadas no tratamento do hipertireoidismo da Doença de Graves: drogas antitireoidianas (DAT), cirurgia e iodo radioativo (^{131}I). Nenhuma delas é considerada ideal, visto que não atuam diretamente na etiologia / patogênese da doença (21). O tratamento de primeira escolha tem variado nos diferentes países (Tabela 1). Nos EUA

Tabela 1. Tratamento de primeira escolha do hipertireoidismo (%) da Doença de Graves.

	EUA	Europa	Japão	América Latina
Iodo radioativo	69	22	11	26
Drogas	30	77	88	73
Cirurgia	1	1	1	1,3

69% dos tireoidologistas, membros da American Thyroid Association (ATA), utilizam ^{131}I como tratamento de primeira escolha, justificado pela alta recorrência da doença após utilização de drogas antitireoidianas (22). No Japão e na Europa, as drogas antitireoidianas constituem o tratamento de primeira escolha, utilizado por 77% e 88% dos especialistas membros da European Thyroid Association (ETA) e da Japan Thyroid Association (JTA) respectivamente (23). Os especialistas japoneses restringem a utilização do iodo radioativo devido à preocupação relacionada com efeitos nocivos da radiação, pelas restrições de segurança aplicadas à farmacêutica radioativa (pacientes com Doença de Graves são hospitalizados para administração do ^{131}I) e pela resistência à indução de alterações irreversíveis na glândula tireóide. Dados da América do Sul indicam que 73% dos membros da Sociedade Latino Americana de Tireóide (SLAT) utilizam as drogas antitireoidianas como tratamento de primeira escolha, sendo o tratamento com ^{131}I escolhido por apenas 26% desses profissionais (24).

Vários fatores podem influenciar na seleção do tratamento do hipertireoidismo da Doença de Graves, como idade do paciente, tamanho da tireóide, gravidade do hipertireoidismo, preferência do paciente e do médico, recursos disponíveis e prática médica local (25). Ljunggren e cols. (26) em estudo randomizado avaliando aspectos de qualidade de vida relacionados às três modalidades de tratamento constataram que os resultados foram similares, independente da idade dos pacientes tratados.

DROGAS ANTITIREOIDIANAS

As drogas antitireoidianas disponíveis (propiltiouracil, metimazol) pertencem à classe das tionamidas e têm sido utilizadas no tratamento da doença de Graves há mais de 50 anos (27). O mecanismo de ação primário das DAT consiste na redução da síntese de T_3 e T_4 nas células foliculares (28). Embora seja uma questão ainda controversa, postula-se que as DAT também apresentem uma ação na autoimunidade, mediada através de efeito imunossupressor direto ou através de efeito primário na célula tireoidiana, com efeitos secundários no sistema imune (29,30). O propiltiouracil (PTU) apresenta um mecanismo de ação adicional que consiste na redução da conversão de T_4 para T_3 , através da inibição da deiodinase tipo 1, presente nos tecidos periféricos e na tireóide (27).

Na prática clínica, a escolha das DAT depende da preferência e experiência do médico assistente. O uso do metimazol (MMI) apresenta a grande van-

tagem da dose única diária (31), os efeitos colaterais são dose-dependentes (raros com dose <20mg/dia) (32) e hepatotoxicidade menos grave (32). Alguns autores sugerem que o PTU deve ser a droga de escolha na gravidez e na lactação, porque atravessa menos a barreira placentária e é encontrada em menor quantidade no leite materno que o MMI (33). Outros autores, no entanto, questionam as restrições ao uso do MMI, porque estudos não têm demonstrado efeitos indesejáveis para o feto, exceto, talvez, a aplasia cutis (34,35). O PTU deve ser a droga de escolha no tratamento do hipertireoidismo grave ou tempestade tireoidiana, visto que em altas doses inibe a conversão de T₄ para T₃ (27). Pacientes que utilizam doses mais elevadas apresentam resposta mais rápida ao tratamento (27). Na experiência dos autores, praticamente todos os pacientes evoluem para eutireoidismo dentro de 6 a 12 semanas após início do tratamento com metimazol (30mg/dia) (36).

Na decisão terapêutica do uso de DAT como tratamento de primeira escolha, devem ser considerados fatores relacionados com maior probabilidade de remissão da doença. Estudos prévios demonstraram que 40% a 50% dos pacientes tratados com DAT apresentaram remissão da doença (eutireoidismo bioquímico após 1 ano de suspensão da medicação) (27). Dados sobre chance de remissão em pacientes do sexo masculino, jovens, tabagistas ou com bóciolos volumosos são controversos (27), entretanto a maioria dos estudos mostra que níveis mais elevados de T₃ se associam com maior chance de recidiva da doença (37). O uso de doses mais elevadas das DAT, embora esteja relacionado ao controle mais rápido da tireotoxicose, parece não elevar a chance de remissão, aumentando a incidência de efeitos colaterais (38,39). Outros pontos controversos referem-se à taxa de remissão relacionada aos níveis basais baixos de TRAb ou diminuição desses anticorpos após suspensão das DAT (40). Recente metanálise de 18 estudos publicados, encontrou associação entre níveis séricos elevados de TRAb após tratamento e maior índice de recidiva da doença (41). O papel de outros fatores possivelmente relacionados à taxa de cura com DAT, como duração do tratamento (42) e quantidade de iodo ingerido (43), também ainda são questionáveis.

Apesar das controvérsias na literatura, é razoável supor que pacientes com bóciolos volumosos, aumento da razão T₃/T₄ e níveis de T₃ acima de 700 ng/dL, apresentem menor chance de remissão da doença após uso de DAT, e, nesses casos, o tratamento definitivo deve ser considerado como primeira escolha. Por outro lado, os candidatos ideais para tratamento com DAT

seriam pacientes com doença leve e bóciolos pequenos, crianças e adolescentes, porque os dados disponíveis sobre efeitos tardios do radioiodo ainda são escassos na literatura (27).

A grande desvantagem do uso das DAT se relaciona com a possibilidade de efeitos colaterais em até 7% dos pacientes, alguns potencialmente fatais, como a hepatite tóxica ou agranulocitose (Tabela 2) (44,45). Além disso, a aderência dos pacientes ao uso das drogas antitireoidianas é baixa e a taxa de abandono (40-68%) reduz a efetividade do tratamento (46).

IODO RADIOATIVO

O iodo radioativo foi empregado pela primeira vez em 1941 no Massachussets General Hospital, quando Hertz e Roberts trataram pacientes com hipertireoidismo (47). Esta forma de tratamento já vem sendo utilizada há aproximadamente 60 anos sendo considerada de fácil administração, efeito rápido e de baixo custo.

O tratamento com ¹³¹I produz uma tireoidite intensa secundária à radiação, seguida por progressiva fibrose intersticial e atrofia glandular, resultando em destruição da capacidade de síntese da glândula tireóide (48). Além disso, o tratamento com iodo radioativo pode induzir a alterações de resposta imune aos antígenos tireoidianos, descritas como inicial e tardia. Inicialmente, ocorre morte das células tireoidianas e liberação de antígenos na circulação, associada com elevação das imunoglobulinas e na imunoreatividade celular contra o receptor do TSH. Posteriormente, pode ocorrer ablação de todo o tecido tireoidiano e a conseqüente ausência de antígenos tireoidianos levaria à redução da autoimunidade (49).

O tratamento com ¹³¹I é seguro e, exceto pela indução de hipotireoidismo iatrogênico transitório ou permanente, nenhum efeito colateral significativo tem sido relatado. Ward e cols. (46), em estudo compara-

Tabela 2. Efeitos colaterais das drogas antitireoidianas.

Leves	Graves
Comuns (1- 5%)	Raros (0.25 - 0.5%)
Eritema cutâneo	Agranulocitose
Urticária	Muito Raros
Artralgia	Anemia aplásica
Febre	Hepatite (PTU)
Leucopenia transitória	Hepatite colestática (MMI)
Raros	Vasculite, síndrome lúpus-símile
Artrite	Hipoglicemia (anticorpos anti-insulina)
	Trombocitopenia

Adaptado das referências 25, 44 e 45.

tivo entre custo de tratamento com drogas antitireoidianas, radioterapia com ^{131}I ou cirurgia, demonstraram que o tratamento com ^{131}I apresenta menor custo, melhores índices custo/eficácia e custo/efetividade, tanto em pacientes privados como no sistema público. Apresenta como vantagem adicional a redução do volume glandular, dose dependente, observada no primeiro ano de tratamento (50).

Estima-se que mais de 2 milhões de pacientes com a Doença de Graves já foram tratados com ^{131}I , sem evidências de elevação da frequência de defeitos congênitos em crianças cujos pais realizaram esta forma de tratamento (51). A Comissão Internacional de Proteção Radiológica estima que o risco de dano genético associado com exposição ao tratamento com ^{131}I é de aproximadamente 0,005%, considerado menor que o risco espontâneo de tais anormalidades (52). O tratamento com iodo radioativo parece não afetar a fertilidade e doses de irradiação gonadal relacionadas com o tratamento (máximo de 3 rads) são similares ou menores que as doses utilizadas durante a realização de tomografia computadorizada de abdome, pielografia endovenosa ou enema baritado (52, 53). Quanto à preocupação com a possibilidade do tratamento induzir carcinogênese, não existem evidências de haver aumento de risco de leucemia (54), câncer da tireóide ou outras malignidades (55). Os estudos prévios que observaram um possível aumento de risco de câncer de estômago e câncer de mama, após 10 e 30 anos de tratamento, respectivamente, são criticados pela ausência de grupos controles e por serem retrospectivos ou não randomizados (56,57). Recentemente Franklyn e cols. (58), em estudo populacional envolvendo 7417 pacientes com hipertireoidismo tratados com ^{131}I , demonstraram uma redução na incidência e mortalidade por câncer em geral, com pequeno aumento de risco de câncer de tireóide e intestino delgado. Entretanto como não houve relação entre essas malignidades e dose de ^{131}I utilizada, tempo ou idade de tratamento, os autores sugerem que esse achado pode refletir associação com tireotoxicose e não com exposição ao ^{131}I .

Um dos aspectos mais controversos do uso do iodo radioativo seria a possibilidade de desencadear o surgimento ou interferir na evolução da oftalmopatia pré-existente (59). Alguns estudos descreveram agravamento da doença ocular possivelmente secundário à liberação dos antígenos tireoidianos na circulação, favorecendo reação cruzada entre esses antígenos e fibroblastos da órbita, com infiltração da mesma pelas células T ativadas (60). No entanto outros autores observaram que o ^{131}I não influencia (61)

ou que pode melhorar a oftalmopatia (62). Embora o efeito do ^{131}I na oftalmopatia ainda seja controverso, estudos recentes, bem conduzidos, sugerem que a piora da oftalmopatia relacionada ao tratamento é transitória e pode ser prevenida pelo uso concomitante de glicocorticóides (63).

O tratamento com ^{131}I apresenta como principal efeito colateral uma alta incidência de hipotireoidismo permanente, cuja frequência no primeiro ano de tratamento varia de acordo com a dose de ^{131}I administrada (64), enquanto que a incidência posterior (3% ao ano) depende de fatores imunológicos (65), da associação ou não com drogas antitireoidianas (66), tamanho do bócio (67), radiosensibilidade individual, homogeneidade da distribuição de iodo na glândula tireóide e duração do seguimento dos pacientes tratados (68). Hipotireoidismo transitório pode ocorrer no período de 2 a 5 meses após o uso do radioisótopo (9-58% dos casos) (69).

Vários fatores prognósticos têm sido associados com falência ao tratamento com ^{131}I , como bócio volumoso pré-tratamento, não redução do bócio após a administração do radioisótopo, níveis basais de anticorpos elevados, associação com DAT (70-74). Em estudo recente Allahabadia e cols. (75) identificaram sexo masculino, níveis séricos basais de T_4 livre elevados e administração de baixas doses de ^{131}I como fatores prognósticos de falência ao tratamento com o ^{131}I . Recentemente demonstramos em estudo prospectivo randomizado, que pacientes com bócios volumosos (>50g), captação do ^{131}I em 24hs. >90% e/ou níveis séricos basais de T_3 >500ng/ml, apresentam taxas de falência ao tratamento com ^{131}I bem maiores que pacientes sem essas características (76).

Não existe consenso sobre a melhor forma de administração do ^{131}I . Os esquemas terapêuticos são múltiplos, com variação da dose (50-300 $\mu\text{Ci/g}$ de tecido tireoidiano) ou associação com drogas antitireoidianas utilizadas antes, durante ou após o ^{131}I (70-74). Estudos comparando doses variadas de ^{131}I demonstraram que doses reduzidas estão associadas a menor incidência de hipotireoidismo, porém às custas de menor taxa de cura do hipertireoidismo e que doses altas do radioisótopo aumentam a incidência do hipotireoidismo. Um interessante estudo prospectivo realizado por Jarlov e cols. (77) analisou o desfecho do tratamento com ^{131}I em pacientes que utilizaram doses fixas de acordo com o tamanho da tireóide (estimada apenas pela palpação) ou com cálculo mais preciso das doses administradas (volume glandular estimado pela ecografia e cálculo da captação ^{131}I em 24h). Os autores demonstraram que a taxa de cura do hiper-

tireoidismo, assim como a redução do volume glandular foi similar nos pacientes que utilizaram doses padronizadas de ^{131}I comparado com o uso de doses calculadas de forma mais elaborada.

A associação de drogas antitireoidianas e ^{131}I tem sido utilizada por cerca de 20-40% dos tireoidologistas americanos (22) e por 44,5% dos membros da SLAT (24). A principal razão para o tratamento prévio com drogas antitireoidianas seria a redução da quantidade de hormônios armazenados na tireóide e a liberação dos mesmos na circulação com o uso do ^{131}I , evitando o quadro de exacerbação do hipertireoidismo conseqüente à tireoidite provocada pela radiação, ou mesmo a denominada "tempestade tireoidiana" (78). No entanto, uma criteriosa revisão da literatura nos mostra que os dados disponíveis sobre o tema são discordantes (79,80), alguns estudos evidenciando elevação (81), outros redução (82) ou mesmo não modificação nos níveis séricos dos hormônios tireoidianos após o tratamento (83). Além disso, na maioria desses estudos não foram comparadas as alterações hormonais após administração do ^{131}I com as decorrentes da suspensão das drogas antitireoidianas. Burch e cols. (84) em estudo avaliando alterações séricas dos hormônios tireoidianos após ^{131}I em pacientes pré-tratados com DAT ou tratados apenas com ^{131}I , demonstraram que o aumento dos níveis séricos dos hormônios tireoidianos era secundário à suspensão das DAT e não conseqüência do tratamento com ^{131}I . De fato, observou-se estabilização ou redução nos níveis de hormônios tireoidianos no intervalo de 2 semanas após ^{131}I . No entanto, críticas à ausência de randomização no estudo e ao pequeno número de pacientes avaliados diminuíram o impacto dos resultados obtidos.

O efeito do pré-tratamento com drogas antitireoidianas nos níveis séricos dos hormônios tireoidianos após administração do ^{131}I foi avaliado recentemente em estudo prospectivo, randomizado, realizado no nosso Serviço (36). Em concordância com os resultados obtidos por Burch e cols. (84), nós também concluímos que a interrupção do metimazol é responsável por aumento significativo das concentrações plasmáticas dos hormônios tireoidianos e que após administração de ^{131}I ocorre estabilização ou redução dos níveis séricos desses hormônios. De modo interessante, os pacientes tratados apenas com ^{131}I apresentaram melhora clínica significativa já a partir do segundo dia após uso do radioisótopo, avaliada através da aplicação do índice terapêutico de Wayne (85), que pode talvez ser explicada em parte pela diminuição dos níveis de T_3 , fração hormonal que apresentou uma correlação quase perfeita com a sintomatologia clínica (36). Outra observação importante do estudo foi que, apesar da elevação dos

níveis hormonais após a suspensão do metimazol nos pacientes que receberam pré-tratamento, houve estabilização ou declínio desses hormônios após a administração do ^{131}I , indicando não haver necessidade da reintrodução do medicamento, conforme conduta recomendada por alguns autores (86).

Na discussão sobre a necessidade ou não da utilização prévia das drogas antitireoidianas no tratamento com ^{131}I , um aspecto importante a ser considerado é que, embora os pacientes tratados somente com ^{131}I tenham apresentado reduções dos níveis séricos dos hormônios tireoidianos, esses valores permaneceram significativamente mais elevados durante todo o período de acompanhamento, quando comparados com o grupo de pacientes previamente tratados com drogas antitireoidianas (36). Essa situação pode significar uma potencial desvantagem do tratamento com ^{131}I isolado, principalmente para pacientes com maior risco de complicações, como idosos e cardiopatas. Contudo, deve ser também considerado que os pacientes necessitaram de uso prolongado das drogas antitireoidianas para alcançar o eutireoidismo e da elevada taxa de abandono ao tratamento com drogas antitireoidianas. A elevação abrupta dos hormônios tireoidianos livres, que ocorre como conseqüência da suspensão das DAT também pode exacerbar o hipertireoidismo e aumentar o risco de complicações como tempestade tireoidiana (87). De modo geral, o emprego do ^{131}I em pacientes com hipertireoidismo de Graves sem uso prévio de drogas antitireoidianas pode representar uma alternativa de tratamento eficaz, pois tem desfecho previsível, reduz a freqüência das consultas médicas e custo do tratamento, evita a elevada taxa de abandono ao tratamento clínico, além de evitar a exposição dos pacientes ao risco adicional dos efeitos colaterais das drogas antitireoidianas.

Outro ponto controverso da literatura refere-se à possibilidade do uso prévio das drogas antitireoidianas modificar a eficácia do tratamento com ^{131}I . Esses agentes inibem a organificação do iodo radioativo, reduzem a formação de radicais livres de O_2 pelas células mononucleares ativadas e podem limitar a eficácia do tratamento com ^{131}I (88). Vários trabalhos referidos na literatura exibem resultados controversos, alguns concluindo que a eficácia do tratamento não é modificada (70), enquanto outros estudos evidenciam maior falência ao tratamento atribuída à radioresistência ao ^{131}I induzida pelas drogas antitireoidianas (71,72). Em recente estudo clínico, randomizado, avaliando 2 grupos de pacientes com hipertireoidismo de Graves, tratados apenas com ^{131}I ou previamente tratados com MMI, verificamos que não houve dife-

renças entre os grupos com relação às taxas de persistência de hipertireoidismo (15.6% *vs.* 13.8%), eutireoidismo (28.1% *vs.* 31.0%) ou hipotireoidismo (56.3% *vs.* 55.2%) após 1 ano de seguimento, indicando que o uso prévio de MMI não interfere na eficácia do tratamento com ^{131}I (76). A taxa de cura 3 meses após ^{131}I , independente do paciente ter recebido ou não pré-tratamento, foi de aproximadamente 80%, sendo que 90% dos pacientes curados com dose única de ^{131}I , responderam nesse período. Esses resultados, no entanto, talvez não possam ser aplicados quando o propiltiouracil for a droga escolhida; Imseis e cols. (65) comparando o uso do propiltiouracil e do metimazol na eficácia do tratamento com ^{131}I demonstraram que a redução da eficácia do radioisótopo ocorre apenas nos pacientes tratados com propiltiouracil, devido, talvez, à permanência mais prolongada dessa droga na tireóide quando comparada com o metimazol. Esses autores demonstraram interferência do propiltiouracil mesmo com longo intervalo (>55 dias) entre suspensão da droga e administração do ^{131}I .

O uso simultâneo de ^{131}I e de DAT parece reduzir de modo significativo a taxa de cura do hipertireoidismo. Sabri e cols. (73) realizaram um estudo prospectivo envolvendo 207 pacientes tratados apenas com ^{131}I ou simultaneamente tratados com carbimazole, demonstrando que pacientes que utilizaram carbimazole apresentaram maior falência ao radioisótopo. O menor sucesso do tratamento simultâneo foi verificado apesar da utilização de dose mais elevada do radioisótopo, para correção da menor captação e meia vida do ^{131}I relacionados com uso da medicação. Outros estudos têm demonstrado que a utilização de DAT após ^{131}I também pode reduzir a eficácia do tratamento (70).

As contra-indicações ao tratamento com ^{131}I incluem pacientes grávidas ou lactantes, níveis baixos da captação de ^{131}I , presença de nódulo tireoidiano maligno ou suspeito de malignidade.

TRATAMENTO CIRÚRGICO

O tratamento cirúrgico atualmente tem indicações limitadas nos pacientes com doença de Graves, sendo considerado quase que um tratamento de exceção. Embora associado a maior probabilidade de eutireoidismo em longo prazo (89), apresenta como principal desvantagem o risco de complicações cirúrgicas, diretamente relacionadas com a experiência do cirurgião que realiza o procedimento. Várias complicações têm sido descritas, incluindo lesão dos nervos laríngeos ou das glândulas paratiréoides. Pode ocorrer também hipotireoidismo, persistência ou recorrência do hipertireoidismo, além dos

riscos inerentes aos procedimentos cirúrgicos como infecções, sangramento e lesões de vasos cervicais e de traquéia e até mesmo risco de morte. Essa modalidade de tratamento é preferida por apenas 1,3% dos profissionais membros da SLAT (24).

O tratamento cirúrgico deve ser indicado em crianças e gestantes alérgicas às medicações antitireoidianas ou que não apresentam aderência ao tratamento, pacientes com bólios volumosos ou que desejam tratamento definitivo e recusam o tratamento com radioiodo (27).

SITUAÇÕES ESPECIAIS

Doença de Graves na Gravidez

De modo ideal, a gestação deve ser evitada em mulheres com hipertireoidismo não controlado devido ao risco elevado de abortos espontâneos, geração de crianças de baixo peso ao nascimento e morte neonatal (90). A prevalência estimada da doença de Graves na gestação é de aproximadamente 0,2%. As DAT constituem o tratamento de primeira escolha na gravidez. No entanto, essas medicações podem atravessar a placenta e causar bócio ou hipotireoidismo fetal e devem ser utilizadas na menor dose possível, suficiente para controlar o hipertireoidismo e manter as concentrações dos hormônios tireoidianos livres no limite superior do normal ou discretamente elevados (90). No último trimestre da gestação pode ocorrer remissão espontânea do hipertireoidismo, permitindo a suspensão das DAT (91). Alguns autores indicam preferência à utilização do PTU, porque embora o potencial em causar hipotireoidismo fetal seja similar ao MMI (35), o risco de aplasia cutis foi relacionado apenas ao uso do MMI (34).

O tratamento com ^{131}I é formalmente contra-indicado na gravidez. Embora a maioria das crianças expostas à irradiação intra-útero seja clinicamente normal (92), hipotireoidismo fetal pode ocorrer com exposição após 10-12 semanas de gestação, podendo levar a complicações como retardo mental, déficit de atenção e memória nas crianças expostas (93).

O tratamento com ^{131}I é contra-indicado na lactação. Após administração de doses diagnósticas de 5 μCi do radioisótopo deve ser recomendada a suspensão da lactação por no mínimo 56 dias (93). A lactação também deve ser suspensa após administração de doses diagnósticas de ^{123}I ou ^{99}Tc (mínimo de 3 dias ou mínimo de 24 horas, respectivamente) (93). Embora não haja efeito teratogênico estabelecido, recomenda-se evitar gestação por ao menos 4 meses após administração do ^{131}I .

Doença de Graves na Infância

A Doença de Graves é responsável por 10% -15% das tireopatias na infância. O tratamento com DAT em crianças com doença de Graves está associado com efeitos colaterais e alta taxa de recidiva da doença, mesmo com tratamento prolongado. Embora 87% a 100% das crianças tratadas consigam atingir eutireoidismo inicial, a chance de remissão da doença relacionada com uso dessas medicações é baixa (30% a 40%), sendo menor em pré-púberes que na puberdade (94). Fatores prognósticos de falência ao tratamento incluem bóciolos volumosos, recidiva prévia, níveis de $T_4 > 20\mu\text{g/dl}$ e presença de oftalmopatia (94). PTU deve ser utilizado em doses de 5-10mg/kg/d, enquanto que as doses recomendadas de MMI são de 0,5-1,0mg/kg/d. As reações adversas são mais comuns em crianças (20%-30%) que em adultos e incluem agranulocitose, hepatite, eritema multiforme e síndrome nefrótica (94).

O tratamento com ^{131}I em crianças com doença de Graves é controverso. Embora esteja associado com alta taxa de cura da doença, a segurança a longo prazo ainda não foi estabelecida. Estudos avaliando o uso de altas doses de ^{131}I para tratamento do hipertireoidismo em aproximadamente 1000 crianças e adolescentes, durante seguimento de 5-15 anos, não demonstraram aumento de incidência de leucemia, câncer da tireóide, ou outras malignidades (95). Entretanto, deve ser lembrado que os tumores associados à irradiação aparecem 10-20 anos após a exposição, devendo ser feito seguimento prolongado das crianças expostas ao radioisótopo.

As doses de ^{131}I tem variado entre 50-200 $\mu\text{Ci/g}$ de tecido tireoidiano, corrigido pela captação $^{131}\text{I}/24\text{hs}$. Atualmente recomenda-se o uso de doses elevadas de ^{131}I (150-200 $\mu\text{Ci/g}$), porque doses baixas de ^{131}I aumentam o risco de neoplasias de tireóide, enquanto doses maiores minimizam o tecido tireoidiano residual, reduzem o risco de desenvolvimento de tumor e aumentam a eficácia do tratamento (95).

O tratamento cirúrgico está associado com alta taxa de cura da doença (90%), porém é considerado um procedimento complexo nessa faixa etária, podendo levar a complicações como hemorragias, hipotireoidismo, hipoparatiroidismo, disfonia, dano ao nervo laríngeo ou até mesmo risco de morte. A indicação cirúrgica deve então ser reservada para crianças com bóciolos volumosos e quadro de tireotoxicose grave.

Doença de Graves em Idosos e Cardiopatas

Pacientes idosos com hipertireoidismo podem apresentar manifestações clínicas pouco evidentes (hipertireoidismo apático) com predomínio das manifestações cardiovasculares (96,97). O tratamento dos

pacientes com cardiopatia tireotóxica deve consistir na utilização de antagonistas do receptor β -adrenérgico, ^{131}I ou DAT. Os β bloqueadores reduzem a taquicardia sinusal, o débito cardíaco, precórdio hiperdinâmico e palpitações relacionadas com o hipertireoidismo. O ^{131}I deve ser o tratamento definitivo de primeira escolha, porque normaliza a função tireoidiana e melhora as manifestações cardiovasculares da doença. O receio de piora das alterações cardíacas após ^{131}I tem levado à recomendação do uso de DAT previamente à administração do ^{131}I . Entretanto, Delit e cols. (98) trataram 187 pacientes hipertireoidianos e com cardiopatia (fibrilação atrial, angina e insuficiência cardíaca) somente com ^{131}I e observaram melhora da doença cardíaca em quase todos os casos estudados.

A indicação do uso de agentes anticoagulantes em pacientes com fibrilação atrial e hipertireoidismo ainda é controversa (12,15). Alguns autores sugerem que anticoagulação deve ser indicada em idosos com doença cardíaca associada ou fibrilação atrial crônica, não sendo recomendada em pacientes jovens, sem outros fatores de risco associados (12). A reversão para o ritmo sinusal ocorre espontaneamente em 60% dos pacientes, usualmente cerca de 3 semanas após ter sido atingido o eutireoidismo (15). Pacientes com fibrilação atrial recente (<2 meses) apresentam maior chance de retorno ao ritmo sinusal após tratamento definitivo do hipertireoidismo (12). Na ausência de reversão espontânea, cardioversão elétrica ou farmacológica deve ser tentada somente após o paciente atingir o eutireoidismo (12). O hipertireoidismo subclínico em idosos (>60 anos) está associado a risco 3 vezes maior de desenvolvimento de fibrilação atrial (99) e os pacientes devem ser tratados com ^{131}I , DAT ou antagonistas do receptor β adrenérgico.

AGRADECIMENTOS

Suporte Financeiro: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), Brasil.

REFERÊNCIAS

1. Jacobson DL, Gange SJ, Rose NR, Graham NM. Epidemiology and estimated population burden of selected autoimmune diseases in the United States. *Clin Immunol Immunopathol* 1997;84:223-43.
2. Tunbridge WMG, Evered DC, Hall R. The spectrum of thyroid disease in a community: the Wickham Survey. *Clin Endocrinol* 1977;7:481-93.

3. Mogensen EF, Green A. The epidemiology of thyrotoxicosis in Denmark. Incidence and geographical variation in the Funem Region 1972-1974. *Acta Med Scand* 1980;208:183-86.
4. Paschke R, Ludgate M. The thyrotropin receptor in thyroid diseases. *N Engl J Med* 1997;337:1675-81.
5. LiVolsi VA. Pathology. In: Braverman LE, Utiger RD, eds. *Werner and Ingbar's The Thyroid*. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2000:488-511.
6. Brix TH, Kyvik KO, Hegedüs L. What is the evidence of genetic factors in the etiology of Graves' disease? A brief review. *Thyroid* 1998;8:627-34.
7. Tomer Y, Barbesino G, Greenberg DA, Concepcion E, Davies TF. Mapping the major susceptibility loci for familial Graves' and Hashimoto's diseases: evidence for genetic heterogeneity and gene interactions. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:4656-64.
8. Martin A, Nakashima M, Zhou A, Aronson D, Werner AI, Davies TE. Detection of major T cell epitopes on human thyroid stimulating hormone receptor by overriding immune heterogeneity in patients with Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3361-6.
9. Di Paola R, Menzaghi C, De Filippis V, Corda D, Di Cerbo A. Cyclooxygenase-dependent thyroid cell proliferation induced by immunoglobulins from patients with Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:670-3.
10. Tomer Y, Davies TE. Infection, thyroid disease and autoimmunity. *Endocr Rev* 1993;14:107-20.
11. Dabon-Almirante CL, Surks MI. Clinical and laboratory diagnosis of thyrotoxicosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998;27:25-35.
12. Klein I, Ojama K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med* 2001;344:501-9.
13. Polikar R, Burger AG, Scherrer U, Nicod P. The thyroid and the heart. *Circulation* 1993;87:1435-41.
14. Koshiyama H. Cardiomyopathy associated with Graves' disease. *Clin Endocrinol* 1996;45:111-16.
15. Gross JL, Caramori ML, Ribeiro JP. Hipertireoidismo com fibrilação atrial: é necessário anticoagular todos os pacientes? *Arq Bras Endocrinol Metab* 1996;40:54-7.
16. Franklin J, Betteridge J, Holder R, Daykin J, Lilley J, Sheppard M. Bone mineral density in thyroxine treated females with or without a previous history of thyrotoxicosis. *Clin Endocrinol* 1994;41:425-32.
17. Cummings SR. Risk factors for hip fracture in white women. *N Engl J Med* 1995;332:767-73.
18. Franklyn JA, Maisonneuve P, Sheppard MC, Betteridge J, Boyle P. Mortality after the treatment of hyperthyroidism with radioactive iodine. *N Engl J Med* 1998;338: 712-8.
19. Hoffman DA, McConahey WM, Diamond EL, Kurland LT. Mortality in women treated for hyperthyroidism. *Am J Epidemiol* 1982;115:243- 54.
20. Hall P, Lundell G, Holm LE. Mortality in patients treated for hyperthyroidism with iodine-131. *Acta Endocrinol* 1993;128:230-4.
21. Singer PA, et al. Treatment guidelines for patients with hyperthyroidism and hypothyroidism. *JAMA* 1995;273: 808-12.
22. Solomon B, Glinoe D, Lagasse R, Wartofsky L. Current trends in the management of Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:1518-24.
23. Wartofsky L, et al. Differences and similarities in the diagnosis and treatment of Graves' disease in Europe, Japan, and the United States. *Thyroid* 1991;1:129-35.
24. Romaldini JH. Case selection and restrictions recommended to patients with hyperthyroidism in South America. *Thyroid* 1997;7:225-28.
25. Franklyn JA. The management of hyperthyroidism. *N Engl J Med* 1994;330:1731-38.
26. Ljunggren J, et al. Quality of life aspects and costs in treatment of Graves' hyperthyroidism with antithyroid drugs, surgery, or radioiodine: results from a prospective, randomized study. *Thyroid* 1998;8:653-59.
27. Cooper DS. Antithyroid drugs for the treatment of hyperthyroidism caused by Graves' disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998;27:225-47.
28. Taurog A, Dorris M. A reexamination of the proposed inactivation of thyroid peroxidase in the rat thyroid by propylthiouracil. *Endocrinology* 1989;124:3030-38.
29. Volpé R. Evidence that the immunosuppressive effects of antithyroid drugs are mediated through actions on the thyroid cell, modulating thyrocyte-immunocyte signaling: a review. *Thyroid* 1994;4:217-23.
30. Davies TF. A new role for methimazole in autoimmune thyroid disease: inducing T cell apoptosis. *Thyroid* 2000; 10:525-26.
31. Nicholas WC, Fischer RG, Steveson RA, Bass JD. Single daily dose of methimazole compared to every 8 hours propylthiouracil in the treatment of hyperthyroidism. *South Med J* 1995;88:973-76.
32. Cooper DS. Which anti-thyroid drug? *Am J Med* 1986;80:1165-68.
33. Cooper DS. Antithyroid drugs: to breastfeed or not to breastfeed. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157:234-5.
34. Wing DA, Miller LK, Koonings PP, Montoro NM, Mestman JH. A comparison of propylthiouracil versus methimazole in the treatment of hyperthyroidism in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:90-5.
35. Momotani N, Noh Jy, Isikawa N, Ito K. Effects of propylthiouracil and methimazole on fetal thyroid status in mothers with Graves' hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3633-6.
36. Andrade VA, Gross JL, Maia AL. Effect of methimazole pretreatment on serum thyroid hormone levels after radioactive treatment in Graves' hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:4012-16.
37. Young ET, et al. Prediction of remission after antithyroid drug treatment in Graves' disease. *Q J Med* 1988;250: 175-89.
38. Reinwein D, Benker G, Lazarus JH, Alexander WD, and the European Multicenter Study Group on antithyroid drug treatment. A prospective randomized trial of antithyroid drug dose in Graves' disease therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:1516-21.
39. Benker G, et al and the European Multicenter Study Group. Response to methimazole in Graves' disease. *Clin Endocrinol* 1995;43:257-63.

40. Vitti P, et al. Clinical features of patients with Graves' disease undergoing remission after antithyroid drug treatment. *Thyroid* 1997;7:369-75.
41. Feldt-Rasmussen U, Schleusener H, Carayon P. Meta-analyses evaluation of the impact of thyrotropin receptor antibodies on long term remission after medical therapy of Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:98.
42. Allan H, et al. Antithyroid drugs and Graves' disease; a prospective randomized evaluation of the efficacy of treatment duration. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:675.
43. Solomon BL, Evaul JE, Burman KD, Wartofsky L. Remission rates with antithyroid drug therapy: continuing influence of iodine intake? *Ann Intern Med* 1987;107:510-12.
44. International agranulocytosis and aplastic anaemia study. Risk of agranulocytosis and aplastic anaemia in relation to use of antithyroid drugs. *Br Med J* 1988;297:262-5.
45. Williams KV, Nayak S, Becker D, Reyes I, Burnmeister LA. Fifty years of experience with propylthiouracil associated hepatotoxicity: what have we learned? *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1727-33.
46. Ward LS, Filho AC, Menabó E, Ribeiro SRR, Lima MC, Maciel RMB. Estudo da relação custo/efetividade no tratamento da doença de Basedow-Graves. *Rev Ass Med Brasil* 1986;32:147-54.
47. Sawin CT, Becker DV. Radioiodine and the treatment of hyperthyroidism: The early history. *Thyroid* 1997;7:163-76.
48. Dobyns BM, Vickery AL, Maloof F, Chapman EM. Functional and histologic effects of therapeutic doses of radioactive iodine on the thyroid of man. *J Clin Endocrinol Metab* 1953;13:548.
49. DeGroot LJ. Radioiodine and the immune system. *Thyroid* 1997;7:259-63.
50. Peters H, Fischer C, Bogner U, Reiners C, Schleusener H. Reduction in thyroid volume after radioiodine therapy of Graves' hyperthyroidism: results of a prospective, randomized, multicentre study. *Eur J Clin Invest* 1996;26:59-63.
51. Graham GD, Burman KD. Radioiodine treatment for Graves' disease. An assessment of its potential risks. *Ann Intern Med* 1986;105:900-5.
52. Robertson JS, Gorman CA. Gonadal radiation dose and its genetic significance in radioiodine therapy of hyperthyroidism. *J Nucl Med* 1976;17:826-35.
53. Sarkar S, et al. Subsequent fertility and birth histories of children and adolescents treated with ¹³¹I for thyroid cancer. *J Nucl Med* 1976;17:460-64.
54. Hall P, et al. Leukaemia incidence after iodine-131 exposure. *Lancet* 1992;340:1-4.
55. Ron E, et al. Cancer mortality following treatment for adult hyperthyroidism. *JAMA* 1998;280:347-55.
56. Hall P, Holm L-E. Late consequences of radioiodine for diagnosis and therapy in Sweden. *Thyroid* 1997;7:205-8.
57. Goldman MB, Maloof F, Monson RR, Aschengrau A, Cooper DS, Ridgway EC. Radioactive iodine therapy and breast cancer: a follow-up study of hyperthyroid women. *Am J Epidemiol* 1988;127:969-80.
58. Franklin JA, Maisonneuve P, Sheppard M, Betteridge J, Boyle P. Cancer incidence and mortality after radioiodine treatment for hyperthyroidism: a population-based cohort study. *Lancet* 1999;353:2111-15.
59. DeGroot LJ, et al. Therapeutic controversies: radiation and Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:339-49.
60. Bartalena L, et al. Relation between therapy for hyperthyroidism and the course of Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 1998;338:73-78.
61. Manso PG, Furlanetto RP, Wolosker AM, Paiva ER, Abreu MT, Maciel RMB. Prospective and controlled study of ophthalmopathy after radioiodine therapy for Graves' hyperthyroidism. *Thyroid* 1998;8:49-52.
62. DeGroot LJ, et al. Radiation and Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:339-340.
63. Bartalena L, Maracocci C, Bogazzi F, Panicucci M, Lepri A, Pinchera A. Use of corticosteroids to prevent progression of Graves' ophthalmopathy after radioiodine therapy for hyperthyroidism. *N Engl J Med* 1989;321:1349-52.
64. Cunnien AJ, Hay ID, Gorman CA, Offord KP, Scalon PW. Radioiodine-induced hypothyroidism in Graves' disease: factors associated with the increasing incidence. *J Nucl Med* 1982;23:978-83.
65. Chiovato L, et al. Outcome of thyroid function in Graves' patients treated with radioiodine: role of thyroid-stimulating and thyrotropin-blocking antibodies and of radioiodine-induced thyroid damage. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:40-46.
66. Imseis RE, Vanmiddlesworth L, Massie JD, Bush AJ, Vanmiddlesworth NR. Pretreatment with propylthiouracil but not methimazole reduces the therapeutic efficacy of iodine-131 in hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:685-87.
67. Peters H, Fischer C, Bogner U, Reiners C, Schleusener H. Treatment of Graves' hyperthyroidism with radioiodine: results of a prospective randomized study. *Thyroid* 1997;7:247-51.
68. Sridama V, McCormick M, Kaplan EL, Fauchet R, DeGroot LJ. Long-term follow-up study of compensated low-dose ¹³¹I therapy for Graves' disease. *N Engl J Med* 1984;311:426-32.
69. Aizawa Y, et al. The development of transient hypothyroidism after iodine-131 treatment in hyperthyroid patients with Graves' disease: prevalence, mechanism and prognosis. *Clin Endocrinol* 1997;46:1-5.
70. Maracocci C, et al. A reappraisal of the role of methimazole and other factors on the efficacy and outcome of radioiodine therapy of Graves' hyperthyroidism. *J Endocrinol Invest* 1990;13:513-20.
71. Tuttle RM, Patience T, Budd S. Treatment with propylthiouracil before radioactive iodine therapy is associated with a higher treatment failure rate than therapy with radioactive iodine alone in Graves' disease. *Thyroid* 1995;5:243-47.
72. Hancock L, Tuttle M, LeMar H, Bauman J, Patience T. The effect of propylthiouracil on subsequent radioactive iodine therapy in Graves' disease. *Clin Endocrinol* 1997;47:425-30.
73. Sabri O, et al. Success rate of radioiodine therapy in Graves' disease: the influence of thyrostatic medication. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1229-33.
74. Velkeniers B, Vanhaelst L, Cytryn R, Jonckheer MH. Treatment of hyperthyroidism with radioiodine: adjunctive therapy with antithyroid drugs reconsidered. *Lancet* 1988;1127-29.

75. Allahabadia A, Daykin J, Holder RL, Sheppard MC, Gough SCL, Franklin JA. Age and gender predict the outcome of treatment for Graves' hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1038-42.
76. Andrade VA, Gross JL, Maia AL. Effect of methimazole on the efficacy of radioiodine therapy in Graves' hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3488-93.
77. Jarlov AE, Hegedüs L, Kristensen L, Nygaard B, Hansen JM. Is calculation of the dose in radioiodine therapy of hyperthyroidism worthwhile? *Clin Endocrinol* 1995;43: 325-29.
78. Weetman A P. Graves' Disease. *N Engl J Med* 2000;343:1236-48.
79. Perros P. Anti-thyroid drug treatment before radioiodine in patients with Graves' disease: soother or menace? *Clin Endocrinol* 2000;53:1-2.
80. McDermott MT, Kidd GS, Dodson LE, Hofeldt FD. Radioiodine-induced thyroid storm. Case report and literature review. *Am J Med* 1983;75:353-59.
81. Shafer RB, Nuttall FQ. Acute changes in thyroid function in patients treated with radioactive iodine. *Lancet* 1975;2:635-7.
82. Wise PH, Burnet RB, Ahmad A, Harding PE. Intentional radioiodine ablation in Graves' disease. *Lancet* 1975;2: 231-33.
83. Tamagna EI, Levine GA, Hershman JM. Thyroid hormone concentrations after radioiodine therapy for hyperthyroidism. *J Nucl Med* 1979;20:387-91.
84. Burch HB, Solomon BL, Wartofsky L, Burman KD. Discontinuing antithyroid drug therapy before ablation with radioiodine in Graves' disease. *Ann Intern Med* 1994;121: 553-59.
85. Wayne EJ. Clinical and metabolic studies in thyroid disease. *Br Med J* 1960;2:5165-72.
86. Kaplan MM, Meier DA, Dworkin HJ. Treatment of hyperthyroidism with radioactive iodine. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998;27:205-23.
87. Kadmon PM, Noto RB, Boney CM, Goodwin G, Gruppuso PA. Thyroid storm in a child following radioactive iodine (RAI) therapy: A consequence of RAI versus withdrawal of antithyroid medication. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1865-67.
88. Weetman AP, Holt ME, Campbell AK, Hall R, McGregor AM. Methimazole and generation of oxygen radicals by monocytes: potential role in immunosuppression. *Br Med J* 1984;288:518-20.
89. Franklin JA, Daykin J, Drolc Z, Farmer M, Sheppard MC. Long-term follow-up of treatment of thyrotoxicosis by three different methods. *Clin Endocrinol* 1991;34:71-6.
90. Mandel SJ, Brent GA, Larsen PR. Review of antithyroid drug use during pregnancy and report of a case of aplasia cutis. *Thyroid* 1994;4:129-33.
91. Kung AWC, Jones BM. A change from stimulatory to blocking antibody in Graves' disease during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;83:514-18.
92. Stoffer SS, Hamburger JL. Inadvertent ¹³¹I therapy for hyperthyroidism in the first trimester of pregnancy. *J Nucl Med* 1976;17:146-49.
93. Gorman CA. Radioiodine and pregnancy. *Thyroid* 1999;9:721-26.
94. Zimmerman D, Lteif AN. Thyrotoxicosis in children. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998;27:109-26.
95. Rivkees SA, Sklar C, Freemark M. The management of Graves' disease in children, with special emphasis on radioiodine treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3767-76.
96. Nurdyke RA, Gilbert FI Jr, Harada ASM. Graves' disease: influence of age on clinical finding. *Arch Intern Med* 1988;148:626-31.
97. Kahaly GJ, Nieswandt J, Mohr-Kahaly S. Cardiac risks of hyperthyroidism in the elderly. *Thyroid* 1998;8:1165-69.
98. Delit C, Silver S, Yohalem S, Segal R. Thyrocardiac disease and its management with radioactive iodine. *JAMA* 1961;176:262-67.
99. Sawin CT, et al. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. *N Engl J Med* 1994;331:1249-52.

Endereço para correspondência:

Ana Luiza Maia
Serviço de Endocrinologia
Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Rua Ramiro Barcelos 2350
90035 -003 Porto Alegre, RS, Brasil
Fax: (051) 332-5188
e-mail: almaia@vortex.ufrgs.br