

## *Análise Retrospectiva do Resultado do Tratamento com Iodo Radioativo em 120 Pacientes Tirotóxicos por Doença de Basedow-Graves*

*Fernanda B. Di Ninno  
Roberto Z. Esteves  
Marília M.S. Marone  
Magnus R.D. Silva  
Luiza K. Matsumura  
Jairo T. Hidal  
Reinaldo P. Furlanetto  
Rui M.B. Maciel*

*Disciplina de Endocrinologia,  
Departamento de Medicina,  
Universidade Federal de São Paulo /  
Escola Paulista de Medicina,  
São Paulo, SP.*

*Recebido em: 18/12/98  
Revisado em: 22/03/99  
Aceito em: 29/03/99*

### RESUMO

Estudamos retrospectivamente 120 pacientes (96 F/ 24 M) portadores de tirotoxicose por doença de Basedow-Graves submetidos à terapia com iodo radioativo ( $^{131}\text{I}$ ), que receberam inicialmente, para compensação da moléstia, drogas anti-tiroidianas (DAT). A indicação terapêutica posterior de radioiodo deveu-se a uma das seguintes condições clínicas: recidiva após compensação com DAT, falta de compensação devida à baixa aderência às DAT, bócios maiores que 60g, idade avançada ou doença grave associada. As DAT foram suspensas uma semana antes da administração da dose de  $^{131}\text{I}$ , calculada pela fórmula: volume glandular (em g) X radiação efetiva (80  $\mu\text{Ci/g}$  de tecido) ÷ captação tiroideana de 24hs. Reavaliámos os pacientes por até 48 meses após a radioiodoterapia. As medianas iniciais de idade, bócio e captação tiroideana de 24hs dos 120 pacientes foram, respectivamente, 34 anos (17-69), 54,5g (20-210) e 73% (21-99). A evolução para hipotiroidismo foi gradual, com 15% dos pacientes a cada 6m até o 18<sup>o</sup> mês, seguidos de 2 a 5% dos pacientes a cada 6m até o 48<sup>o</sup> mês. O número de pacientes em tirotoxicose decresceu continuamente, representando 52,2% do total inicial após 6m, 25% após 18m e 6,7% após 48m. Ao final, 8 pacientes continuaram em tirotoxicose. O número de pacientes sem tirotoxicose após o tratamento com  $^{131}\text{I}$ , ou seja a soma daqueles em eutiroidismo com aqueles em hipotiroidismo com reposição com T4 (denominada por nós de "cura da tirotoxicose"), alcançou 46,8% dos pacientes em 6m, 63,3% em 12m, 81,7% em 24m, 87,5% em 36m e 93,3% em 48m. O número de pacientes que apresentaram hipotiroidismo transitório, ou seja, elevação do TSH acima de 4,5 mU/L até 12m após a dose de  $^{131}\text{I}$ , com normalização posterior, foi 7,5%. Correlacionaram-se positivamente: a) valores iniciais de T3 e ausência de evolução para a cura da tirotoxicose ( $p=0,02$ ); b) doses totais de  $^{131}\text{I}$  administradas, únicas ou múltiplas, em relação ao tempo de cura da tirotoxicose ( $p=0,01$ ); c) dose de  $^{131}\text{I}$ /volume glandular em relação ao tempo de cura da tirotoxicose ( $p=0,02$ ). Os efeitos adversos incluíram exacerbação da tirotoxicose em 3 pacientes e dor na região cervical anterior em um, com reversão dos quadros em todos. Outras duas pacientes engravidaram após a dose terapêutica de  $^{131}\text{I}$  para a tirotoxicose e tiveram gestações sem intercorrência e recém-nascidos normais. (Arq Bras Endocrinol Metab 1999;43/2: 86-95)

**Unitermos:** Tirotoxicose; Radioiodo;  $^{131}\text{I}$ ; Doença de Graves; Seguimento

### ABSTRACT

We studied retrospectively the outcome of radioactive iodine therapy (RAI) in 120 thyrotoxic patients with Graves' disease (96 F/ 24 M) who were primarily treated with anti-thyroid drugs (ATD). The decision to use RAI was due either to relapse after ATD-induced remission, lack of compliance on ATD, goiter larger than 60g, old age or association with severe diseases. ATD were discontinued one week before RAI administration, calculated by the formula: glandular volume (g) vs. effective radiation

(80 µCi/g of tissue) divided by 24h thyroid uptake (%). We reexamined the patients for 48 months after RAI. Medians of age, goiter size and 24h thyroid uptake were 34y (17-69), 54.5g (20-210) and 73% (21-99), respectively. After RAI, patients became gradually hypothyroid on a rate of 15%/ 6mo until the first 18mo, followed by a rate of 2-5%/ 6mo until the end of 48mo. The number of patients in thyrotoxicosis decreased continuously, being 52.2% 6mo after RAI, 25% after 18mo and 6.7% after 48mo; at the end of the study 8 patients were still thyrotoxic. The total of patients without thyrotoxicosis at the end of observation, that is, the sum of those in euthyroidism and hypothyroidism on T4 therapy ("cure of thyrotoxicosis") reached 46.8% in 6mo, 63.3% in 12mo, 81.7% in 24mo, 87.5% in 36mo and 93.3% in 48mo. Transient hypothyroidism, that is, elevation of TSH higher than 4.5 mU/L until 12mo after RAI, followed by normalization of TSH was found in 7.5% of patients. The following correlations were found in this study: a) initial T3 values and absence of cure of thyrotoxicosis (p=0.2); b) total RAI doses in relation to time for cure of thyrotoxicosis (p=0.01); c) dose of <sup>131</sup>I/thyroid volume in relation to time for cure of thyrotoxicosis (p=0.02). Adverse effects included exarcebation of thyrotoxicosis in 3 patients and pain in the anterior cervical area in one, all reversible and of short duration. Two patients became pregnant after RAI but both gestations and their outcomes were normal. (Arq Bras Endocrinol Metab 1999;43/2: 86-95)

**Keywords:** Thyrotoxicosis; Radioiodine; Graves' disease; <sup>131</sup>I; Follow-up

**D**ESDE SUA INTRODUÇÃO TERAPÊUTICA, há cerca de 50 anos, o iodo radioativo (<sup>131</sup>I) vem se tornando o método mais empregado para o tratamento da tirotoxicose causada pela doença de Basedow-Graves (DBG) em adultos na América do Norte (1). Na Europa, Japão e América Latina, entretanto, o esquema terapêutico preferido tem sido o uso das DATs, metimazol e propiltiouracil (2-4).

Tendo em vista a habitual baixa aderência dos pacientes ao uso de drogas anti-tiroidianas (DAT) empregadas de maneira crônica, assim como ao índice diminuto de remissão do tratamento clínico em nosso serviço (5, 6), associados à superioridade do índice custo-efetividade do radioiodo, quando comparado às demais alternativas terapêuticas (5), resolvemos, há alguns anos, iniciar o uso mais liberal do <sup>131</sup>I para o tratamento da tirotoxicose nos pacientes com DBG.

Neste trabalho avaliamos retrospectivamente a eficácia desse método terapêutico em 120 pacientes, constatando os possíveis efeitos colaterais e buscando fatores preditivos de sucesso com essa terapêutica.

## PACIENTES E MÉTODOS

### Pacientes

Analizamos a evolução de 120 pacientes portadores de tirotoxicose por DBG acompanhados no ambulatório da Unidade de Tiróide da Disciplina de Endocrinologia da Universidade Federal de São Paulo (Hospital São Paulo) que foram submetidos à terapia com <sup>131</sup>I.

O estudo foi retrospectivo, analisando-se os prontuários de pacientes selecionados entre 1985 e 1995. Os critérios para inclusão foram o diagnóstico inequívoco de DBG, a terapia com <sup>131</sup>I e o acompanhamento clínico e laboratorial por no mínimo 6 meses após a dose de radioiodo.

O diagnóstico de hipertiroidismo por DBG incluiu sinais clínicos e laboratoriais de tirotoxicose e a presença de bócio difuso e/ou oftalmopatia.

### Métodos laboratoriais

Como o trabalho foi retrospectivo e compreendeu um espaço de tempo muito grande, empregamos métodos laboratoriais diversos, mas equivalentes, na avaliação dos pacientes. Assim, de 1985 a 1992 utilizamos como medida dos hormônios tiroideanos as dosagens de TSH, T3 e T4 totais por métodos de radioimunoensaio desenvolvidos em nosso laboratório (7, 8). A partir de 1992, seguindo a recomendação da Associação Americana de Tiróide (9), passamos a seguir os pacientes com dosagens de T4 livre por método indireto e TSH de segunda geração (10).

Medimos os anticorpos anti-tiroglobulina e anti-peroxidase de 1985 a 1992 por métodos de aglutinação passiva (11) e imuno-enzimáticos (12), passando posteriormente para radioensaios ou ensaios imuno-enzimáticos altamente específicos (13). Tendo em vista a característica retrospectiva do trabalho, as dosagens de auto-anticorpos tiroideanos anti-tiroglobulina (AcTg) e anti-tiroperoxidase (AcTPO), além do anticorpo contra o receptor de TSH (TRAb) foram realizadas em poucos pacientes. Medimos o TRAb pelo método de radioensaio desenvolvido pela BRAHMS GmbH, Berlim, Alemanha; por esta técnica o TRAb é dosado através de um ensaio competitivo onde se utilizam receptores de TSH em fase líquida e TSH marcado com <sup>125</sup>I e soro do paciente; o auto-anticorpo, quando presente, compete com o TSH radioativo pelos receptores. A positividade existe quando o resultado é maior do que 10 U/L.

Realizamos a captação tiroideana após a administração oral de <sup>131</sup>I por meio da medida da radiação gama liberada na região cervical anterior. Utilizamos

como valores normais de captação de 24h após a administração do iodo radioativo em São Paulo, as porcentagens de 8 a 32% da dose original (14).

### Protocolo de estudo:

Os pacientes tirotóxicos por DBG receberam inicialmente DAT por um período de tempo variável, na tentativa de cura clínica. Nossa indicação para a terapêutica com iodo radioativo concentrou-se naqueles pacientes que apresentaram uma ou mais das seguintes situações: a) recidiva do quadro clínico após compensação com DATs; b) falta de compensação devido à baixa aderência; c) bócio volumoso (maior que 60g); d) idade avançada; e) doença grave associada.

As DATs eram suspensas uma semana antes da administração do <sup>131</sup>I. O cálculo da dose de <sup>131</sup>I empregada, na tentativa de se obter o eutiroidismo, seguiu a fórmula (15):

$$\frac{\text{volume glandular (g)} \times \text{dose de radiação efetiva (80 } \mu\text{Ci/g de tecido)}}{\text{captação tiroideana de 24hs (decimais)}}$$

A relação entre a dose final empregada e o volume glandular foi calculada e utilizada como radiação relativa administrada por grama de tecido tiroideano.

Após a terapêutica com radioiodo os pacientes eram mantidos sem DATs, a não ser que estivessem clinicamente tóxicos e reavaliados cerca de 2, 6, 12, 24, 30, 36, 42 e 48 meses após. Cada novo achado clínico e/ou laboratorial orientava a conduta a ser tomada, de acordo com as seguintes práticas:

- quando o TSH se elevava para valores acima da normalidade, sem sintomas clínicos de hipotirodismo, na ausência de DATs, esperávamos até 12m para a confirmação se o hipotirodismo subclínico era transitório ou definitivo. Valores de TSH crescentes ou muito elevados (20 mUI/L) após esse período confirmam a evolução para o hipotirodismo definitivo. A terapêutica de reposição com T4 era, então, iniciada e avaliações subsequentes de TSH orientavam o ajuste para a dose ideal de T4.
- em casos de tirotoxicose persistente em pacientes sem uso de DATs até 6m após a dose inicial, administrava-se nova dose de <sup>131</sup>I ou outras mais, se necessário.
- em casos de eutiroidismo, com TSH normal, o seguimento continuava, com o objetivo de surpreender evolução precoce para hipotirodismo ou, até mesmo, recidiva de hipertirodismo.

A cada período de reavaliação calculamos as porcentagens de pacientes que se mantiveram em tirotoxicose, atingiram o eutiroidismo ou evoluíram para hipotirodismo. Consideramos como taxa de cura da tirotoxicose a soma dos pacientes em eutiroidismo com aqueles em hipotirodismo tratados com T4. Como a evolução para hipotirodismo após uso de <sup>131</sup>I é cumulativa, o número de pacientes em hipotirodismo de cada novo período avaliado era somado aos anteriores.

### Análise estatística

Realizamos a análise dos dados iniciais individuais por meio de cálculos de mediana e da média com desvio-padrão, apenas como análise ilustrativa da pequena dispersão dos resultados. Correlacionamos, a seguir, os valores obtidos (volume tiroideano, porcentagem de captação do radioiodo após 24hs, valores de T4 total, T3 total e T4 livre, positividade dos auto-anticorpos e dose terapêutica de <sup>131</sup>I empregada, total ou efetiva por grama de tecido tiroideano) com a cura ou não após o tratamento e, quando selecionado o grupo curado, em relação ao tempo de cura, onde 12m foi a estimativa da mediana do tempo para a cura.

Como as variáveis são independentes e não-paramétricas utilizamos os testes t de Student e Mann-Whitney. Consideramos significantes as correlações com p<0,05.

## RESULTADOS

A tabela 1 apresenta as médias e desvios-padrão dos valores iniciais dos parâmetros analisados nos 120 pacientes, que apresentaram mediana de idade de 34 anos (variação de 17 a 69 anos), eram em sua maioria do sexo feminino (96 mulheres, 80%) e mostraram mediana do índice de massa corporal (IMC) de 22,4

**Tabela 1** - Médias e desvios-padrão dos valores iniciais dos parâmetros estudados nos 120 pacientes tratados com <sup>131</sup>I

Parâmetro	Média ± desvio padrão
Idade (anos)	36,7 ± 12,5
Índice de massa corporal (kg/m <sup>2</sup> )	23,1 ± 3,7
Tempo de doença (m)	18,3 ± 7,2
T4 total (mg/dL)	22,3 ± 7,4
T3 total (ng/dL)	479,7 ± 220
T4 livre (ng/dL)	4,05 ± 1,82
Tratamento com DAT (m)	11 ± 8,1
Volume tiroideano (g)	61,7 ± 30,2
Captação de <sup>131</sup> I após 2h (%)	44,9 ± 20,8
Captação de <sup>131</sup> I após 24h (%)	71,4 ± 16,9

DAT: Droga anti-tiroideana

kg/m<sup>2</sup>. O volume glandular tiroideano apresentou mediana de 54,5g (variação de 20 a 210g), sendo menor do que 60g em 58,3% e menor do que 30g em 5% dos pacientes. Os valores de mediana da captação tiroideana de <sup>131</sup>I em 2 e 24hs foram 46,2% e 73%, respectivamente.

Todos os pacientes fizeram uso de DATs previamente à administração do radioisótopo, sendo que 65% deles usou metimazol (MMI) e 35% propiltiouracil (PTU), habitualmente nas doses médias de 20 e 150mg ao dia, respectivamente, por um período mediano de 9m (2-29m). Os valores inicialmente elevados dos hormônios tiroideanos sofreram redução após o uso das DATs, sendo que 50,8% dos pacientes estavam eutiroideanos no momento da administração da dose de radioiodo. Após o uso das DATs os níveis (em mediana) de T4L reduziram-se de 3,6 para 2,0 ng/dL; de T3 total de 424,5 para 272 ng/dL e de T4 total de 21,1 para 12,7 µg/dL.

A determinação dos anticorpos anti-tiroideanos foi feita em apenas 30 pacientes (25% do total), o TRAb em 23 e os AcTPO e AcTG em 11 pacientes. Houve 2 resultados negativos de TRAb e 4 resultados negativos de anticorpos anti-tiroideanos.

Realizamos o cálculo da dose de <sup>131</sup>I a ser administrada levando-se em conta o volume glandular, a captação de <sup>131</sup>I após 24hs e uma dose padrão de atividade radioativa de 80 mCi por g de tecido. A dose média total administrada foi 9,17±5,72 mCi (mediana de 8 mCi; mínima de 2,3 e máxima de 42 mCi). As medianas da 1<sup>a</sup>, 2<sup>a</sup> e 3<sup>a</sup> doses foram 6,9, 5 e 5,3 mCi, respectivamente. Do total de 120 pacientes, 85 (70,8%) receberam somente uma dose de iodo radioativo para resolução da tirotoxicose e 35 (29,2%) mais de uma dose, dos quais 32 tomaram duas doses, 2 três doses e 1 quatro doses (tabelas 2 e 3).

**Tabela 2** - Número e médias em mCi das doses de radioiodo administradas nos 120 pacientes

	1 dose	2 doses	3 doses	4 doses
No. de pacientes (%)	85 (70,8%)	32 (26,6%)	2 (1,6%)	1(0,83%)
Média da dose (mCi)	7,1 ± 3,34	6,5 ± 3,49	9,1 ± 3,95	10

**Tabela 3** - Evolução dos 120 pacientes após o tratamento com <sup>131</sup>I em relação ao número de doses recebidas

Função tiroideana	Pacientes n (%)	1 dose n (%)	2 doses n (%)	3 doses n (%)	4 doses n (%)
Hipotiroidismo	84 (70)	60 (70,6)	23 (71,9)	1 (50)	0
Eutiroidismo	28 (23,3)	22 (25,9)	5 (15,6)	1 (50)	0
Tirotoxicose	8 (6,7)	3 (3,5)	4 (12,5)	0	1 (100)

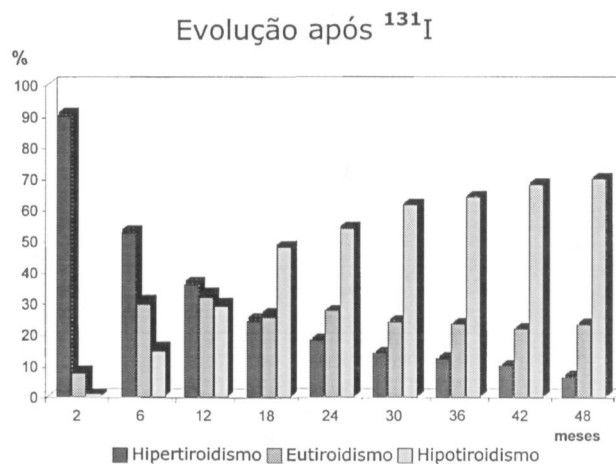
O cálculo da dose total administrada a cada paciente em relação ao respectivo volume tiroideano foi considerado como a dose de radiação efetiva por g de tecido tiroideano. O resultado médio obtido foi de 110±102 mCi/g.

Os pacientes que evoluíram para hipotiroidismo fizeram-no de forma gradual, através de incremento médio de 15% a cada 6m até o 18<sup>o</sup> mês, seguido de incremento de 2 a 5% a cada 6m até o 48<sup>o</sup> mês. O número de eutiroideanos também se elevou, porém a partir do 18<sup>o</sup> mês passou ser menor do que os pacientes em hipotiroidismo (tabela 4, figuras 1 e 2).

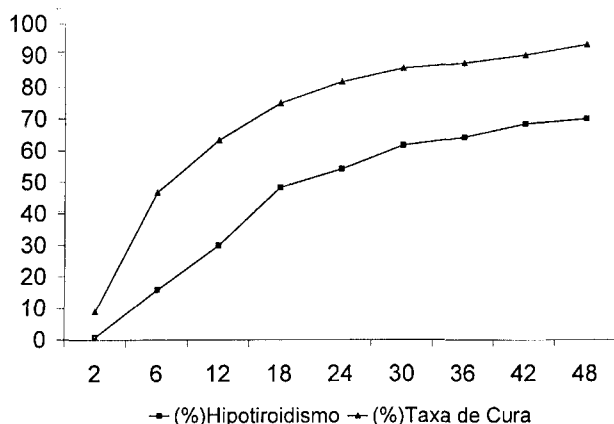
O número de pacientes em tirotoxicose decresceu continuamente, correspondendo a 52,2% do total 6m após a dose de radioiodo, 25% após 18m e 6,7% após 48m. Num período de seguimento médio de 48m, entretanto, 8 pacientes continuavam em tiro-

**Tabela 4** - Evolução percentual dos 120 pacientes para hipotiroidismo, eutiroidismo e cura após tratamento com <sup>131</sup>I.

Meses após <sup>131</sup> I	Eutiroidismo (%)	Hipotiroidismo (%)	Taxa de cura (%)
2	8,3	0,8	9,1
6	30,9	15,9	46,8
12	33,3	30,0	63,3
18	26,7	48,3	75,0
24	27,5	54,2	81,7
30	24,2	61,7	85,9
36	23,3	64,2	87,5
42	21,7	68,3	90,0
48	23,3	70,0	93,3



**Figura 1** - Evolução da porcentagem de pacientes (eixo vertical) em hipertiroidismo, eutiroidismo e hipotiroidismo após o tratamento com <sup>131</sup>I durante seguimento de 48 meses (eixo horizontal em intervalos de 6 meses a partir do 6o. mês), de acordo com dados da tabela 4.



**Figura 2** - Evolução cumulativa das porcentagens de hipotiroidismo e cura dos 120 pacientes após 48 meses de seguimento do tratamento com <sup>131</sup>I, de acordo com dados da tabela 4; o eixo vertical representa a porcentagem de pacientes e o eixo horizontal o período de seguimento de 48 meses, com intervalos semestrais a partir do 6º mês.

toxicose. Nosso resultado da cura global desta forma terapêutica, ou seja, o número de pacientes que se apresentavam em eutiroidismo somado ao número daqueles em hipotiroidismo (com reposição com T4) elevou-se, também, de forma exponencial, atingindo 46,8% 6m após a dose de radioiodo, 63,3% após 12m, 81,7% após 24m, 87,5% após 36m e 93,3% após 48m (tabela 4, figuras 1 e 2).

Salientamos que não foi possível o seguimento de todos os pacientes durante o tempo total de 48m e, portanto, as taxas finais de hipotiroidismo e cura podem ter sido subestimadas, por exclusão dos pacientes que evoluíram com eutiroidismo e perderam o seguimento. Do total dos pacientes estudados, após 48m, havia dados sobre 62% deles.

O número de pacientes que apresentaram hipotiroidismo transitório, ou seja, elevação transitória do TSH acima de 4,5 mUI/mL até 12m após a dose de radioiodo, com normalização posterior, foi de 7,5%.

A análise dos dados permitiu o achado das seguintes correlações positivas (tabelas 5 e 6):

**Tabela 5** - Correlações estatísticas significantes (\*)

Variável	Cura		Tempo de cura	
	Teste t	Mann-Whitney	Teste t	Mann-Whitney
T3 T inicial	p= 0,03*	p= 0,02*	p= 0,12	p= 0,10
Dose total	p= 0,12	p= 0,20	p= 0,01*	p= 0,001*
Dose/volume	p= 0,25	P= 0,62	P=0,02*	p= 0,03*

**Tabela 6** - Correlações estatísticas não significantes

Variável	Cura		Tempo de cura	
	Teste t	Mann-Whitney	teste t	Mann-Whitney
Volume	p= 0,36	p= 0,57	p=0,37	p=0,50
Captação	p= 0,51	p= 0,70	p= 0,88	p= 0,88
Anticorpos	p= 0,32	p= 0,40	p= 0,86	p= 0,92
Dose total	p= 0,18	p= 0,39	p= 0,12	p= 0,16
T4 T inicial	p= 0,06	p= 0,20	p= 0,23	p= 0,12

- valores iniciais de T3 e falta de evolução para a cura da tirotoxicose (p=0,02); não obtivemos correlação entre os valores iniciais de T4 livre em relação à cura, apesar de tendência (p=0,06)
- doses totais de <sup>131</sup>I administradas, únicas ou múltiplas, em relação ao tempo de cura da tirotoxicose (p=0,01). As doses maiores correlacionaram-se com intervalo de tempo maior até a cura, uma vez que correspondem às doses múltiplas e portanto, administradas em intervalos mínimos de 6m.
- dose <sup>131</sup>I/volume glandular em relação ao tempo de cura da tirotoxicose (p=0,02). Quando relacionados à dose por grama de tecido, houve correlação inversa com o tempo de cura da tirotoxicose.

## EFEITOS ADVERSOS COM A TERAPÊUTICA

Houve exacerbação da tirotoxicose em 3 pacientes submetidos à terapia com <sup>131</sup>I, com reversão do quadro em todos. Reintroduzimos temporariamente as DATs em 2 e betabloqueador no outro caso. Houve relato de dor na região cervical anterior em um paciente, sem queixas de disfagia ou rouquidão relacionados à terapêutica.

Outras duas pacientes engravidaram após a dose terapêutica de <sup>131</sup>I, tiveram gestações sem intercorrências e recém-nascidos normais.

A avaliação da oftalmopatia após o uso de <sup>131</sup>I não pode ser realizada neste estudo pela falta de dados objetivos nos prontuários, tais como medidas de proptose ocular, classificação do grau de oftalmopatia prévia ou resultado de exames de imagem.

## DISCUSSÃO

A terapia com <sup>131</sup>I é o tratamento de escolha para a tirotoxicose da DBG na maioria dos centros na América do Norte e tem se tornado a segunda escolha, complementar a outras formas terapêuticas, nos demais continentes; apresenta, entretanto, tendência crescente de utilização para uma gama ampliada de pacientes (1,16-20). Além disso, é consenso que a terapia com <sup>131</sup>I é eficaz, de

baixo custo e praticamente isenta de efeitos colaterais (1,5,18-20). O objetivo da terapêutica é a normalização da função tiroideana, acompanhada da redução da massa glandular. Os efeitos do radioiodo dão-se a curto, médio e longo prazo; agudamente, por meio da lise celular decorrente da tiroidite actínica, seguidos pela redução da vitalidade do tirócito e de sua capacidade de replicação; por fim, soma-se a vasculite obliterante que colabora com a atrofia da glândula (18-21).

A dose ideal a ser administrada e o objetivo final do tratamento são aspectos controversos na literatura. Alguns autores consideram que o resultado terapêutico desejado deveria ser o eutiroidismo clínico, enquanto que outros propõem que se deva ter como objetivo o desaparecimento da tirotoxicose, considerando curados não apenas aqueles pacientes em eutiroidismo, mas também todos os que evoluíram para hipotireoidismo nos quais se faz a reposição adequada com T4 (1,18-20). Por esse motivo, alguns sugerem o uso de doses pequenas e repetidas de <sup>131</sup>I, outros utilizam doses calculadas de acordo com o volume glandular e outros, ainda, advogam a terapia com doses elevadas, ablativas da tiróide. Os resultados dos grupos que empregam doses menores de <sup>131</sup>I evidenciam tendência de obtenção de número menor de pacientes em hipotireoidismo pós-terapia, porém com persistência da tirotoxicose em grande quantidade de doentes; os resultados dos grupos que empregam doses maiores de <sup>131</sup>I mostram taxas maiores de cura da tirotoxicose, mas às custas de um número elevado de pacientes com hipotireoidismo. É, também, importante para a decisão sobre o tipo de terapêutica a empregar que se leve em consideração a relação custo-efetividade entre a permanência dos pacientes em tirotoxicose ou sua evolução para o hipotireoidismo; levando-se em conta os gastos com o tratamento e seguimento dos pacientes, as diferentes morbidades dos respectivos quadros clínicos, com destaque para os malefícios da tirotoxicose descompensada de longa duração, especialmente para o coração e osso, a evolução para o hipotireoidismo, desde que tratado com T4, tem sido considerada mais vantajosa (1,18-20).

Além disso, é importante lembrar que mesmo que o resultado final almejado seja o eutiroidismo, o hipotireoidismo é uma evolução comum na história natural da DBG, em virtude da destruição contínua do tecido por anticorpos e citocinas presentes na doença auto-imune tiroideana (20). Além disso, no tratamento com <sup>131</sup>I, a resposta obtida não vai depender apenas da dose de radioisótopo utilizada, mas também da radio-sensibilidade do tecido tiroideano à radiação, o que faz com que essa terapia não alcance exatamente

os resultados propostos em todos os casos, em virtude de diferenças individuais (21).

De forma semelhante à maioria dos autores, iniciamos o tratamento de nossos pacientes com DATs, especialmente o metimazol em dose única diária, depois da demonstração por Jaber (6), em nossa unidade em 1988, da maior aderência dos pacientes a este tipo de terapêutica. A escolha inicial de DATs para o tratamento de um caso típico de tirotoxicose causada por DBG é feita por 83% dos membros da Sociedade Latino-Americana de Tiróide, por 78% dos europeus e por 88% dos médicos do Japão. Nos Estados Unidos somente 30% dos médicos as utilizam como primeira escolha, especialmente naqueles casos com doença grave, com falência de órgãos-alvo ou com oftalmopatia grave ou em atividade (1,2). A terapia por períodos mais prolongados, com doses maiores de DATs e, principalmente, quando associados a T4 por período de tratamento maior do que 2 anos melhoram as taxas de remissão e diminuem as recaídas (22). Uma meta-análise de 10 estudos prospectivos com DATs em 937 pacientes mostrou média de cura de 49,8% após 3 anos; as taxas de recidiva, entretanto, são altas, variando de 44 a 91% dos pacientes (23). Além disso, alguns fatores durante a evolução sugerem resultado favorável com o tratamento clínico, como a negativação do TRAb, compensação rápida e redução no volume do bócio (23).

O tratamento com as DATs é aquele que apresenta a pior relação custo-efetividade, tendo em vista as taxas elevadas de recorrência, custos com dosagens hormonais, retornos médicos e medicações, além da necessidade, na maioria das vezes, de tratamento definitivo posterior (5). Em relação à eficácia, a terapêutica com radioiodo apresenta resultados semelhantes aos da cirurgia, mas com custo menor. A cirurgia para a tirotoxicose DBG é indicada atualmente somente para casos de exceção, como intolerância às DATs ou ao iodo, bócios com suspeita de malignidade ou pacientes gestantes com intolerância aos anti-tiroideanos (5,18-20).

Tendo em vista a baixa aderência de nossos pacientes ao tratamento com DATs, com resultados evidenciando apenas cerca de 30% de remissão (5), em associação ao melhor índice custo-efetividade do tratamento com <sup>131</sup>I, começamos em 1985 a empregar de maneira mais liberal o radioiodo em nosso serviço. A tabela 7, onde incluímos ao final os dados de nosso trabalho, apresenta os resultados da literatura com o uso do <sup>131</sup>I no tratamento da tirotoxicose da DBG (24-41). A análise desses trabalhos indica que o tratamento inicial com DATs antes do radioiodo é a prática comum; esta

Tabela 7 - Resumo da literatura sobre o emprego de <sup>131</sup>I para o tratamento da tirotoxicose da doença de Basedow-Graves

Autor	Ano	Tipo	DAT	Nº pac	Dose	Seguim	Hipert	Eutir	Hipot	Cura
Wise	1975	prosp	pos	35	15mCi	6m	0%	8%	92%	100%
Chapman	1946	prosp	neg	22	5-21mCi	2m	22%			63,6%
Velkeniers	1988	retrosp	neg	108	6mCi	60m	12%	66%	25%	91%
			pos	98	6mCi	60m	49%	44%	7%	51%
Gumlette	1988	retrosp	neg	187	100mCi/g	120m		56,6%	43%	99,6%
Eriksson	1985	prosp	pos	60	14,2mCi	12-160m	5%	36,6%	58,4%	95,0%
Sridama	1984	prosp	pos	187	4mCi	12m	33,7%	44,3%	12%	56,3%
Reid	1987	prosp	pos	89	5-8mCi	12m	26%	48%	28%	76%
				57	20-28mCi	60m	3,5%		96,4%	
Ratcliffe	1986	prosp	pos	96	15mCi	37m	19%	32%	48%	80%
Kendall	1984	retrosp	neg	214	15mCi	12-72m	5,6%		64%	
Kung	1990	retrosp	pos	827	2,2mCi	12m	33,9%	56,7%	9,4%	66,1%
Hardisty	1990	prosp	neg	660	60mCi/g	120m	16%	56%	28%	84%
					110mCi/g	120m	12%	45%	33%	78%
					220mCi/g	120m	12%	49%	38%	88%
				3920	10-15mCi	96m		42%	58%	100%
Jarlov	1995	prosp	pos	143	-15mCi-fix	12m	38%	58%	7%	65%
					90mCi/g	12m	41%	50%	9%	59%
Hancock	1997	retrosp	pos	40	15mCi-fix	12m	29%			
			neg	76	15mCi	12m	9%			
Marcocci	1990	retrosp	pos	274	10mCi	12m	4%	42%	54%	96,0%
De Bruin	1994	prosp	pos	148	100mCi/g	12m				70%
Nordyke	1991	prosp	pos	605	5mCi	12m				70%
					10mCi	12m				87%
Muralami	1996	prosp	pos	52	90mCi/g	6m	50%	38%	12%	50%
Franklyn	1991	prosp		1119	5,5mCi-calc	120m			18%	
				504	3-5-10mCi	60m			38,5%	
Torring	1996	prosp	pos	39	6,8mCi	48m	21%			
Torring	1998	prosp	pos	120	8mCi	12m	36,7%	33,3%	30%	63,3%
						48m	6,7%	23,3%	70%	93,3%

atitude, entretanto, tem sido reavaliada recentemente, pois vários autores têm evidenciado que as DATs tornam a tiróide mais resistente à ação do radioiodo, aumentando a taxa de persistência da tirotoxicose e diminuindo a evolução para hipotiroidismo (24, 41).

A variação das doses empregadas altera os resultados obtidos; a literatura tende a utilizar as que liberam 5 a 15 mil rads, correspondentes a doses de 80 a 120 mCi/g de tecido tiroideano, com alguns autores chegando a empregar até 200 mCi/g (19,21). Em nosso trabalho a atividade radioativa empregada foi de 80 mCi/g tecido tiroideano, mas a mediana final, após os cálculos e o valor total das doses empregadas, foi maior, chegando a 110 mCi/g tecido. Vários autores, utilizando doses médias de 10 mCi, obtiveram taxas de evolução para o hipotiroidismo em um ano de 50% e de cura até 80% (4,24,26,27). Para outros, ainda com a mesma dose empregada, a taxa de cura da tirotoxicose chegou a 87% em um ano (28) e 70% em dois anos (29). Houve correlação inversa entre a taxa de cura obtida e o volume glandular, principalmente para os que empregaram doses fixas (28). Doses maiores, como 15 mCi, elevaram o número de pacientes com hipotiroidismo, mas reduziram a tirotoxicose; com o emprego de

15 mCi, houve taxas de hipotiroidismo de 41 a 64% (26,27,30-32). As taxas de persistência de tirotoxicose variaram de 3 a 25% (30-35). Doses de irradiação maiores, como 240 mCi/g, obtiveram taxas de cura da tirotoxicose de 86% em 3 meses e de 100% em 12 meses (24). A utilização de doses fixas ou calculadas é outro tópico de debate. A utilização de doses calculadas até 10 mCi, em relação às fixas, não tem sido vantajosa, pois as taxas de hipotiroidismo obtidas em um ano, foram 9% para a dose calculada e 7% para a fixa e de cura de 50% contra 58%, com reduções semelhantes no volume final do bócio, 39% contra 32%. Além de gastos maiores com cálculos de captação prévios à administração das doses, o uso de doses calculadas exige seguimento mais estrito e cuidadoso para os pacientes, uma vez que não se sabe quando evoluirão para hipotiroidismo (28).

No nosso trabalho a taxa de evolução para hipotiroidismo e cura da tirotoxicose em um ano foi de 30% e 63,3%, respectivamente, semelhante à encontrada pelos autores que utilizaram doses ablativas. A dose média utilizada em nossos pacientes foi de 9,17 mCi, considerada alta. Houve necessidade de dose adicional em 29,1% dos pacientes, semelhante aos que utilizaram doses equivalentes (30,32,33).

Entre os vários fatores que podem predizer o efeito do iodo radioativo destaca-se o volume do bócio; assim, bócios menores são mais responsivos à radioiodoterapia e evoluem para hipotireoidismo mais freqüentemente, principalmente com doses fixas. No nosso estudo a mediana do volume tiroideano foi 54,5g, sendo em 58,3% dos pacientes menor que 60g e em 5% deles menor que 30g; 91,5% dos pacientes com bócios menores que 60g evoluíram para a cura da tirotoxicose, fato que ocorreu em 82% dos casos do grupo com bócios maiores que 60g. A ausência da variável volume tiroideano como fator preditivo para a evolução, ou seja, maior freqüência de hipotireoidismo em bócios menores no nosso estudo, talvez tenha ocorrido porque a dose empregada não foi fixa. O número de pacientes que necessitou doses múltiplas foi semelhante nos grupos com bócio menor e maior: 23,7% contra 27,5%.

A ingesta variável de iodo na alimentação pode ter relação com o hipotireoidismo após a terapia, uma vez que a incidência de doenças auto-imunes é maior em países com maior aporte de iodo. A região de São Paulo é considerada suficiente nesse elemento, mas muitos pacientes tratados são procedentes de outros Estados (22,48). Outro fator relacionado à evolução para hipotireoidismo, não estudado por nós, é a determinação do HLA, uma vez que já se demonstrou associação importante de DR-3 com a resistência ao tratamento (47). Em nosso estudo também confirmamos a existência de hipotireoidismo transitório, mesmo após doses menores do que 10 mCi (49); verificamos também que o diagnóstico de hipotireoidismo transitório não tem valor preditivo; nestes casos recomenda-se a manutenção de controles clínicos e laboratoriais para que se evite a reposição hormonal desnecessária. Além disso, também confirmamos que níveis mais elevados de T3 correlacionam-se inversamente com a evolução para cura da tirotoxicose (25), sugerindo que nesses casos a doença é mais grave.

Os efeitos colaterais incluem os riscos teóricos de prejuízo temporário ou permanente na função de órgãos específicos, o prejuízo da função gonadal, o risco de leucemia, a diminuição do tempo de sobrevivência pela irradiação de corpo total, a irradiação fetal, a maior taxa de mutação em oogônia e espermatogônias e o prejuízo ao aleitamento materno (21). É importante ressaltar que a promoção de carcinogênese devida ao emprego de dose terapêutica de <sup>131</sup>I para a DBG não foi confirmada em vários estudos prospectivos, parecendo ter relação somente com o aparecimento de câncer gástrico em indivíduos menores que 20 anos quando expostos à radiação e seguidos por mais de 10 anos, e para o câncer de mama quando o seguimento for maior do que 20

anos (21). A incidência de tumores sólidos também não foi maior nos pacientes submetidos à terapia com <sup>131</sup>I do que naqueles operados por DBG; também não houve alteração na incidência de novos tumores sólidos ou leucemia após 10 anos de seguimento.

Outra contra-indicação discutível diz respeito à presença da oftalmopatia de Graves, que tenderia a piorar ou aparecer após a terapia com <sup>131</sup>I (50). Tallstedt e cols (51), haviam demonstrado em 1992, piora ou aparecimento de oftalmopatia em 33% dos pacientes tratados com radioiodo em comparação com 16 e 10% do grupo tratado com cirurgia ou com DATs; observaram, posteriormente, que a evolução desses pacientes para hipotireoidismo poderia induzir a uma maior exposição antigênica induzida pelo TSH (51). Posteriormente, em trabalho complementar (52) demonstraram que a reposição precoce com T4 reduz a ocorrência de oftalmopatia após emprego de radioiodo. Estudo de nossa unidade, controlado, prospectivo e empregando mensurações objetivas, não demonstrou agravamento da oftalmopatia com o radioiodo comparado ao tratamento com anti-tiroideanos (53). Recentemente, porém, outro trabalho num grande número de pacientes, apresenta resultados diferentes, indicando piora da oftalmopatia com o emprego do iodo radioativo (54).

Não houve efeitos colaterais importantes ou intercorrências que impedissem o uso do <sup>131</sup>I em nossa casuística. Três pacientes apresentaram tireoidite actínica caracterizada por exacerbação dos sintomas de tirotoxicose e dor na topografia da tiróide, ambas transitórias. A tireoidite actínica com elevação dos níveis de hormônios tiroideanos está mais relacionada com a suspensão abrupta dos anti-tiroideanos do que com a destruição tecidual (56).

Desta maneira, nosso estudo confirmou que o tratamento com iodo radioativo é eficaz no tratamento da tirotoxicose da DBG e apresenta poucos efeitos colaterais, transitórios e de baixa morbidade; a dose de radiação de 80 mCi/g de tecido tiroideano é suficiente para alcançar taxa de cura da tirotoxicose em 70,8%; 29,2% dos pacientes necessitaram de dose maior; os níveis de T3 total iniciais correlacionaram-se inversamente com a evolução para a cura da tirotoxicose; a relação entre a dose de <sup>131</sup>I administrada/volume glandular correlacionou-se inversamente com o tempo de cura da tirotoxicose; a dose total de <sup>131</sup>I administrada correlacionou-se positivamente com o tempo de cura da tirotoxicose. Como apresenta a melhor relação custo/efetividade entre as 3 formas terapêuticas disponíveis deve ser adotada, em nossa opinião, como de escolha, com exceção das situações de gravidez, amamentação e em crianças na 1ª infância. É importante, todavia, o seguimento prolonga-



do dos pacientes, quer para a detecção precoce do hipotireoidismo, como para o ajuste da dose de T4 para aqueles em reposição hormonal.

### AGRADECIMENTOS

Trabalho realizado com ajuda financeira do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (processo 133646/95-5). Agradecemos a colaboração dos Drs. Gilberto Alonso e Antonio Barbieri da Departamento de Diagnóstico por Imagem da Universidade Federal de São Paulo, no tratamento de alguns pacientes.

### REFERÊNCIAS

1. Wartofsky L. Radioiodine therapy for Graves' disease: case selection and restrictions recommended to patients in North America. **Thyroid** 1997;7:213-6.
2. Romaldini JH. Case selection and restrictions recommended to patients with hyperthyroidism in South America. **Thyroid** 1997;7:225-8.
3. Tominaga T, Yokoyama N, Nagataki S, Cho BY, Koh CS, Chen JL, et al. International differences in approaches to <sup>131</sup>I therapy for Graves' disease: case selection and restrictions recommended to patients in Japan, Korea and China. **Thyroid** 1997;7:217-20.
4. Lazarus JH, Clarke S. Use of radioiodine in the management of hyperthyroidism in the UK: development of guidelines. **Thyroid** 1997;7:229-31.
5. Ward LS, Castelo-Filho A, 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.
6. Jaber HE. Bases clínicas do uso do metimazol em dose única diária no tratamento da doença de Basedow-Graves. Tese de Doutorado apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Endocrinologia Clínica da Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, 1988.
7. Maciel RMB, Russo EMK, Dib SA, Vieira JGH. Tirotoxicose por T4: entidade nosológica independente ou efeito da alteração na conversão periférica de T4? **Arq Bras Endocrinol Metab** 1983;27:95-97.
8. Russo EMK, Vieira JGH, Maciel RMB, Fonseca RMG. Desenvolvimento de métodos de radioimunoensaio para a dosagem de iodotironinas (T4, T3 e T3 reverso). **Arq Bras Endocrinol Metab** 1982;26:23-28.
9. Hay ID, Bayer MF, Kaplan MM, Klee GG, Larsen PR, Spencer CA. American Thyroid Association assessment of current free thyroid hormone and thyrotropin measurements and guidelines for future clinical assays. **Clin Chem** 1991;37:2002-8.
10. Vieira JGH, Kunii IS, Nishida SK, Matsumura LK, Russo EMK, Maciel RMB. Desenvolvimento de um método imunofluorimétrico para a dosagem de tirotrófina humana (TSH) no soro e em sangue total colhido em papel de filtro. **Arq Bras Endocrinol Metab** 1992;36:5-8.
11. Maciel RMB, Vieira JGH, Fonseca RMG, Russo EMK, Oliveira MAD, Rocca A. Desenvolvimento de um método radioimunológico para a dosagem de tiroglobulina sérica. **Arq Bras Endocrinol Metab** 1986;30:31-9.
12. Jorge PT, Carneiro MCO, Matsumura LK, Bretas S, Maciel RMB. Importância da determinação simultânea de anticorpos anti-tiroglobulina e anti-microsomal no diagnóstico de doenças auto-imunes da tireóide. **Arq Bras Endocrinol Metab** 1988;32:69-71.
13. Vieira JGH, Tachibana TT, Fonseca RMG, Nishida SR, Maciel RMB. Desenvolvimento de um método imunofluorimétrico para a medida de anticorpos séricos contra a tiroglobulina. **Arq Bras Endocrinol Metab** 1996;40:232-7.
14. Tatit ED, Jaber HE, Ventura D, Magayassu OM, Maciel RMB. <sup>131</sup>I thyroid uptake in the city of São Paulo in the 60's, 70's and 80's: an evidence of the improvement of salt iodization. **Proceedings do V Congresso Latinoamericano de Tireóide**, 1991.
15. Blomfield GW, Jones VC, MacGregor AG, Miller H, Wayne EJ, Weetch RS. Treatment of hyperthyroidism with radioiodine: review of 140 cases. **Brit Med J** 1995;2:1223-9.
16. Sawin CT, Becker DV. Radioiodine and the treatment of hyperthyroidism: The early history. **Thyroid** 1997;7:163-76.
17. Lazarus JH. Guidelines for the use of radioiodine in the management of hyperthyroidism: a summary. **J Royal Coll Phys London** 1995;29:464-9.
18. Ladenson P. Treatment of thyrotoxicosis. In: Braverman LE, Utiger RD, eds. **Werner and Ingbar's The Thyroid, A Fundamental and Clinical Text**. 6th. edition, 1997. Philadelphia, Lippincott; pp. 887-919.
19. Maciel RMB. Tratamento do hipertireoidismo. In Prado FC, Ramos JA, Ribeiro do Valle J. **Atualização Terapêutica**. 18ª edição, 1997. Artes Médicas, São Paulo; pp. 478-82.
20. Volpé R. Graves' disease pathogenesis. In: Braverman LE, Utiger RD, eds. **Werner and Ingbar's The Thyroid, A Fundamental and Clinical Text**. 6th. edition, 1997. Philadelphia, Lippincott; pp. 648-96.
21. Williams ED. Radioisotopes and direct tests of thyroid function. Biologic effects of radioiodine on the thyroid. In: Braverman LE, Utiger RD, eds. **Werner and Ingbar's The Thyroid, A Fundamental and Clinical Text**. 6th. edition, 1997. Philadelphia, Lippincott; pp. 421-37.
22. Romaldini JH, Bromberg N, Werner RS, et al. Comparison of effects of high and low dosage regimens of antithyroid drugs in the management of Graves' hyperthyroidism. **J Clin Endocrinol Metab** 1983;57:563-70.
23. Feldt-Rasmussen U, Schleusener H, Carayon P. Meta-analysis evaluation of the impact of thyrotropin receptor and antibodies on long-term remission after medical therapy of Graves' disease. **J Clin Endocrinol Metab** 1994;78:98.
24. Velkeniers B, Cytryn R, Vanhaelst L, Jonckheer MH. Treatment of hyperthyroidism with radioiodine: adjunctive therapy with antithyroid drugs reconsidered. **Lancet** 1988;1:1127-9.
25. Törring O, Tallstedt L, Wallin G, Lundell G, Ljunggren JG, Taube A, et al (and Thyroid Study Group). Graves' hyperthyroidism: treatment with antithyroid drugs, surgery, or radioiodine - a prospective, randomized study. **J Clin Endocrinol Metab** 1996;81:2986-93.
26. Wise PH, Burnett RB, Ahmad A, Harding PE. Intentional radioiodine ablation in Graves' disease. **Lancet** 1975;2:1231-3.

27. Franklyn JA, Daykin J, Droic Z, Farmer M, Sheppard MC. Long-term follow-up of treatment of thyrotoxicosis by three different methods. **Clin Endocrinol** 1991;34:71-6.
28. Nordsyke RA, Gilbert Jr FI. Optimal iodine <sup>131</sup>I dose for eliminating hyperthyroidism in Graves' disease. **J Nucl Med** 1990;32:411-6.
29. De Bruin TWA, Croon CDL, De Klerk JMH, Van Isselt JW. Standardized radioiodine therapy in Graves' disease: the persistent effect of thyroid weight and radioiodine uptake on outcome. **J Int Med** 1994;236:507-13.
30. Eriksson E, Eriksson K, Wahlberg P. Treatment of hyperthyroidism with standard doses of radioiodine aiming at ablation. **Acta Med Scand** 1985;217:55-60.
31. Hardisty CA, Jones SJ, Hedley AJ, Munro DS, Bewsher PD, Weir RD. Clinical outcome and costs of care in radioiodine treatment of hyperthyroidism. **J Royal Coll Phys London** 1990;24:36-42.
32. Ratcliffe GE, Fogelman I, Maisey MN. The evaluation of radioiodine therapy for thyroid patients using a fixed-dose regime. **Br J Rad** 1986;59:1105-7.
33. Kendall-Taylor P, Keir MJ, Ross WM. Ablative radioiodine therapy for hyperthyroidism: long term follow-up study. **Br Med J** 1984;289:361-3.
34. Gimlette TMD, Critchley M. Factors predicting hypothyroidism in long-term follow-up after <sup>131</sup>I therapy. **Nucl Med** 1988;27:135-9.
35. Marcocci C, Giancchetti D, Masini I, Golia F, Ceccarelli C, Bracci E, 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.
36. Sridama V, McCormick M, Kaplan EZ, Faucher R, DeGroot LJ. Long-term follow-up study of low-dose <sup>131</sup>I therapy for Graves' disease. **N Eng J Med** 1984;311:426-9.
37. Chapman EM, Evans RD. Radioactive iodine in hyperthyroidism. **JAMA** 1946;131:86-91.
38. Reid DJ. Hyperthyroidism and hypothyroidism complicating the treatment of thyrotoxicosis. **Br J Surg** 1987;74:1060-62.
39. Kung AWC, Choi P, Lam KSL, Pun KK, Wang C, Yeung RT. Discriminating factors affecting early outcome of radioiodine treatment for Graves' disease. **Clin Radiol** 1990;42:52-4.
40. Jarlov AE, Hegedus L, Kristensen LO, Nygaard B, Hansen JM. Is calculation of the dose in radioiodine therapy of hyperthyroidism worthwhile? **Clin Endocrinol** 1995;43:325-9.
41. Hancock LD, Tuttle RM, LeMar H, Baumann J, Patience T. The effect of propylthiouracil on subsequent radioactive iodine therapy in Graves' disease. **Clin Endocrinol** 1997;47:425-30.
42. 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.
43. Koroscil TM. Thionamides alter the efficacy of radioiodine treatment in patients with Graves' disease. **South Med J** 1995;88:831-36.
44. Aizawa Y, Yoshida K, Kaise N, Kaise K, Fukazawa H, Kiso Y, et al. Long-term effects of radioiodine on thyrotropin receptor antibodies in Graves' disease. **Clin Endocrinol** 1995;42:517-9.
45. Yoshida K, Aizawa Y, Kaise N, Fukazawa H, Kiso Y, Sayama N, et al. Relationship between thyroid stimulating antibodies and thyrotropin binding inhibitory immunoglobulins years after the administration of radioiodine for Graves' disease: retrospective clinical survey. **J Endocrinol Invest** 1996;19:682-6.
46. Schleuneser H, Schwander J, Fischer C, et al. Prospective multicentre study on the prediction of relapse after antithyroid drug treatment in patients with Graves' disease. **Acta Endocrinol (Copenh)** 1989;120:689-701.
47. Davies PH, Franklyn JA, Daykin J, Sheppard MC. The significance of TSH values measured in a sensitive assay in the follow-up of hyperthyroid patients treated with radioiodine. **J Clin Endocrinol Metab** 1992;74:1189-94.
48. Esteves RZ, Maciel RMB, Kasamatsu TS, Kunii IS, Furuzawa GK, Vieira JGH. Study of urinary excretion of iodine in Brazilian schoolchildren. **VIII Latin-American Thyroid Congress**, Vina del Mar, Chile, 1997;abstract 56.
49. Gómez N, Gómez JM, Orti A, Gavaldá L, Villabona C, Leyes P, et al. Transient hypothyroidism after <sup>131</sup>I therapy for Graves' disease. **J Nucl Med** 1995;36:1539-42.
50. De Groot LJ, Gorman CA, Pinchera A, Bartalena L, Marcocci C, Wiersinga WM, et al. Radiation and Graves' ophthalmopathy. **J Clin Endocrinol Metab** 1995;80:339-49.
51. Tallstedt L, Lundell G, Topping O, Wallin G, Ljunggren JG, Blomgren H, et al (and the Thyroid Study Group). Occurrence of ophthalmopathy after treatment for Graves' hyperthyroidism. **N Engl J Med** 1992;326:1733-8.
52. Tallstedt L, Lundell G, Blomgren H, Bring J. Does early administration of thyroxine reduce the development of Graves' ophthalmopathy after radioiodine treatment? **Eur J Endocrinol** 1994;130:494-7.
53. Manso PG, Furlanetto RP, Wolosker AMB, Paiva ER, Abreu MT, Maciel RMB. Prospective and controlled study of ophthalmopathy after radioiodine therapy for Graves' hyperthyroidism. **Thyroid** 1998;8:49-52.
54. Bartalena L, Marcocci C, Bogazzi F, Manetti L, Tanda ML, Dell'Unto E, et al. Relation between therapy for hyperthyroidism and the course of Graves' ophthalmopathy. **N Eng J Med** 1998;338:73-7.
55. Maciel RMB. Tiróide fetal. In Zugaib M, Kanas M, eds. **Fisiologia Fetal Aplicada**. São Paulo, Livraria Roca, 1986:107-125.
56. Perrild H, Jacobsen BB. Thyrotoxicosis in childhood. **Eur J End** 1996;134:678-9.
57. Burch HB, Solomon BL, Wartofsky L, Burman KD. Discontinuing antithyroid drug therapy before ablation with radioiodine in Graves' disease. **Ann Int Med** 1994;121:553-9.

**Endereço para correspondência:**

Rui M. de Barros Maciel  
Laboratório de Endocrinologia Molecular,  
Disciplina de Endocrinologia,  
Departamento de Medicina, Universidade Federal de São Paulo/ Escola Paulista de Medicina  
Rua Pedro de Toledo, 781 - 12º. andar  
04039-032 São Paulo, SP  
Telefax: (011) 5084-5231  
email: rmaciel@endocrino.epm.br