

VIVIANE CANADAS DA MOTA

**AVALIAÇÃO DA RADIOIODOTERAPIA COM  
DOSES DE 10 E 15 mCi EM PACIENTES  
COM DOENÇA DE GRAVES**

VIRTUS IMPAVIDA

UFPE

Recife  
2005

VIVIANE CANADAS DA MOTA



**AVALIAÇÃO DA RADIOIODOTERAPIA COM  
DOSES DE 10 E 15 mCi EM PACIENTES  
COM DOENÇA DE GRAVES**

Dissertação apresentada ao colegiado do Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, como parte do requisito para obtenção do Título de Mestre.

**ORIENTADOR**

Prof. Dr. ÊNIO CASTELLAR

PROFESSOR ADJUNTO DO DEPARTAMENTO DE  
MEDICINA CLÍNICA DO CENTRO DE CIÊNCIAS DA  
SAÚDE DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

**Recife  
2005**

Mota, Viviane Canadas da

Avaliação da radioiodoterapia com doses de 10 e 15 mCi em pacientes com doenças de graves / Viviane Canadas da Mota. – Recife: O Autor, 2006.

xx, 66 folhas : il., tab., gráf.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. CCS. Medicina Interna, 2005.

Inclui bibliografia e anexos.

1. Hipertireoidismo. 2. Tireóide – Doenças. I. Título.

616.441-008.61  
616.443

CDU (2.ed.)  
CDD (20.ed.) ;

UFPE  
CCS2006-002



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO  
PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DO ADULTO E DO IDOSO

**RELATÓRIO DA DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE VIVIANE CANADAS DA MOTA, ALUNA DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DO ADULTO E DO IDOSO, TURMA INICIADA EM 2004 (DOIS MIL E QUATRO)**

Às dez horas, do dia vinte e sete de janeiro de dois mil e seis, no Auditório Jorge Lobo - CCS, tiveram início, pelo Coordenador do Curso, Prof<sup>o</sup>. Dr. Edmundo Pessoa de Almeida Lopes Neto, os trabalhos de Defesa de Dissertação, da mestranda Viviane Canadas da Mota, para obtenção do **Grau de Mestre em Medicina Interna** do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco. A Comissão Julgadora eleita pelo Colegiado do Curso e homologada pelas Câmaras de Pesquisa e Pós-Graduação foi formada pelos professores: **Dr<sup>a</sup> Ana Lúcia Coutinho Domingues**, na qualidade de Presidente, do Departamento de Medicina Clínica da UFPE, **Dr. João Modesto Filho**, do Departamento de Medicina Interna da UFPB e **Dr<sup>a</sup>. Ana Maria de Brito**, do Departamento de Saúde Coletiva do NUSP/Aggeu Magalães - FIOCRUZ. A Dissertação apresentada versou sobre: **“Avaliação da Radioiodoterapia com doses de 10 e 15 mCi em Pacientes com Doença de Graves”**, tendo como orientador o Prof. Dr. Ênio Torreão Soares Castellar, do Departamento de Medicina Clínica da UFPE. Após a explanação de 30 minutos feita pela candidata, justificando a escolha do assunto, objetivos da Dissertação, metodologia empregada e resultados obtidos, ilustrados com diapositivos, foram realizadas as arguições pela Banca Examinadora, todos no tempo regulamentar e respondido pela candidata. Ao término das arguições, a Banca avaliou em secreto e proferiu o seguinte resultado: “Aprova da”. Nada mais havendo a registrar, foram encerrados os trabalhos, do que, para constar, foi elaborado o presente relatório que vai assinado pelo Senhor Presidente e demais membros da Comissão Julgadora. Recife, 27 de janeiro de 2006.

  
\_\_\_\_\_  
**Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Ana Lúcia Coutinho Domingues (Presidente)**

  
\_\_\_\_\_  
**Prof. Dr. João Modesto Filho**

  
\_\_\_\_\_  
**Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Ana Maria de Brito**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO**

**REITOR**

Prof. Amaro Henrique Pessoa Lins

**VICE-REITOR**

Prof. Gilson Edmar Gonçalves e Silva

**PRÓ-REITOR PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO**

Prof. Celso Pinto de Melo

**CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**DIRETOR**

Prof. José Thadeu Pinheiro

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS**

**DIRETORA SUPERINTENDENTE**

Prof<sup>a</sup>. Heloísa Mendonça de Moraes

**DEPARTAMENTO DE MEDICINA CLÍNICA**

Prof<sup>a</sup>. Jocelene Madruga

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM  
MEDICINA INTERNA**

**COORDENADOR**

Prof. Edmundo Pessoa de Almeida Lopes Neto

**VICE-COORDENADORA**

Prof<sup>a</sup>. Ana Lúcia Coutinho Domingues

**CORPO DOCENTE**

Prof<sup>a</sup>. Ana Lúcia Coutinho Domingues

Prof<sup>a</sup>. Ângela Luiza Pinto Duarte

Prof. Antônio Roberto Leite Campelo

Prof. Brivaldo Markman Filho

Prof. Edgar Guimarães Victor

Prof. Edmundo Pessoa de Almeida Lopes Neto

Prof. Ênio Torreão Soares Castellar

Prof. Fernando Tarcísio Miranda Cordeiro

Prof<sup>a</sup>. Heloísa Ramos Lacerda de Melo

Prof. Hilton de Castro Chaves Jr.

Prof. José Ricardo Barros Pernambuco

Prof. Lurildo Cleano Ribeiro Saraiva

Prof<sup>a</sup>. Maria de Fátima Pessoa Militão de Albuquerque

## **DEDICATÓRIA**

*A **Deus** e meus **pais**,  
pelo dom da vida.*

*A **Claudio**, meu marido,  
sempre companheiro, pelo amor,  
apoio e estímulo de toda uma vida.*

*A meu **filho**, pelo sentimento  
de renovação e esperança.*

## **AGRADECIMENTOS**

Ao **Prof. Dr. Ênio Torreão S. Castellar**, referência da Endocrinologia, orientador, pela dedicação, ensinamentos e valiosa orientação.

A **Profa. Eliane Moura**, pela verdadeira orientação, amizade e presteza de sempre estar junto colaborando e incentivando em várias etapas de minha vida, ensinando-me a crescer como pessoa e profissional. Sua fidelidade e generosidade jamais serão esquecidas, e sim seguidas.

Ao **Prof.** e eterno **chefe Lucio Vilar**, portador de virtudes científicas e pessoais que me fazem sempre admirá-lo como exemplo de brilhantismo, bom humor e amizade.

A **Profa. Dra Ana Brito**, pelo ensinamentos e desvelo, acolhendo-me em momentos de dúvidas e incertezas. O seu constante estímulo me fortaleceu e incentivou a seguir nessa etapa da minha vida.

Aos **funcionários e corpo docente** do Mestrado de Medicina Interna, em especial **Profa. Dra. Fátima Militão, Profa. Dra. Ana Lúcia Domingues e Prof. Dr. Edmundo Lopes**, pelo incentivo, correções e estímulo, importantes para a conclusão desta dissertação.

Ao **corpo docente, pós-graduandos e funcionários** da Disciplina de Endocrinologia do Depto. de Medicina Clínica da UFPE, pelo incentivo que me foi dado.

Aos **funcionários** do Serviço de Medicina Nuclear e do SAME do HC-UFPE, pela paciência e presteza nas informações.

Aos médicos **Luiz Carlos Carvalho Filho, Ana Paula Bezerra e Rodolfo Pacheco**, pela contribuição na coleta de dados para realização desta dissertação.

Aos **colegas** do Mestrado de Medicina Interna, pela agradável convivência durante esta Pós-Graduação.

Ao **Prof. Carlos Luna**, pelas valiosas orientações estatísticas.

Às amigas **Márcia e Mércia**, pela grandiosa ajuda e presteza de todos os momentos, na realização desta dissertação.

Às **secretárias** do Departamento de Medicina Clínica, pela ajuda e incentivo de sempre.

A **todas** as **pessoas** que contribuíram de diversas maneiras na realização desta dissertação, agradeço principalmente pelo estímulo.

## **SUMÁRIO**

<b>LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....</b>	<b>x</b>
<b>LISTA DE TABELAS.....</b>	<b>xii</b>
<b>RESUMO.....</b>	<b>xv</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>xvii</b>
<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>01</b>
<b>2. OBJETIVOS.....</b>	<b>05</b>
2.1 Geral.....	06
2.2 Específicos.....	06
<b>3. REVISÃO DA LITERATURA.....</b>	<b>07</b>
3.1 Etiopatogenia da Doença de Graves.....	08
3.2 Manifestações clínicas da Doença de Graves.....	09
3.3 Diagnóstico laboratorial da Doença de Graves.....	11
3.4 Opções terapêuticas da Doença de Graves.....	12
3.4.1 Drogas antitireoidianas.....	13
3.4.2 Tratamento cirúrgico.....	15
3.4.3 Radioiodoterapia.....	16
<b>4. MÉTODOS.....</b>	<b>20</b>
4.1 Local e período do estudo.....	21
4.2 Desenho do estudo.....	21
4.3 População de estudo.....	21
4.4 Variáveis estudadas.....	22
4.5 Procedimentos metodológicos.....	22
4.6 Análise estatística.....	24
4.7 Aspectos Éticos.....	24
<b>5. RESULTADOS.....</b>	<b>25</b>
5.1 Descrição geral da amostra.....	26
5.2 Descrição da amostra segundo os grupos de 10 mCi e de 15 mCi.....	28
5.3 Análise Univariada – Dose x Resposta.....	32
5.4 Análise Multivariada – Dose x Resposta.....	36
5.5 Análise Longitudinal.....	39
<b>6. DISCUSSÃO.....</b>	<b>40</b>
<b>7. CONCLUSÕES.....</b>	<b>49</b>
<b>8. REFERÊNCIAS.....</b>	<b>51</b>
<b>9. ANEXOS.....</b>	<b>62</b>

## **LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

CCS	Centro de Ciências da Saúde
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CMZ	carbimazol
DAT	drogas antitireoidianas
DIT	diodotirosina
HC	Hospital das Clínicas
LATS	substância estimuladora da tireóide de longa ação
I <sup>131</sup>	iodo radioativo
MIT	monoiodotirosina
MMI	metimazol
PTU	propiltiouracil
RAIU	captação do iodo radioativo
T <sub>3</sub>	triiodotironina
T <sub>4</sub>	tiroxina
TRAb	anticorpos estimuladores da tireóide
TSI	imunoglobulinas estimuladoras da tireóide
TSH	hormônio tiro-estimulante
UFPE	Universidade Federal de Pernambuco

## **LISTA DE TABELAS**

<b>Tabela 1</b>	Características dos 164 pacientes com hipertireoidismo por Doença de Graves quanto ao sexo, procedência, tratamento prévio e doses de radioiodo no HC-UFPE, no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2002.....	26
<b>Tabela 2</b>	Características dos pacientes com hipertireoidismo por Doença de Graves submetidos ao I <sup>131</sup> quanto ao sexo, faixa etária, tratamento prévio e procedência segundo a dose de I <sup>131</sup> no HC-UFPE, no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2002.....	27
<b>Tabela 3</b>	Distribuição dos pacientes com hipertireoidismo por Doença de Graves submetidos a tratamento prévio ao I <sup>131</sup> segundo a droga utilizada e a dose de I <sup>131</sup> no HC-UFPE, no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2002.....	27
<b>Tabela 4</b>	Características dos pacientes com hipertireoidismo por Doença de Graves submetidos ao I <sup>131</sup> quanto ao sexo, faixa etária, tratamento prévio e procedência segundo dose de I <sup>131</sup> no HC-UFPE, no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2002.....	29
<b>Tabela 5</b>	Classificação dos pacientes com hipertireoidismo por Doença de Graves submetidos ao I <sup>131</sup> quanto à evolução da função tireoidiana aos 6, 12 e 24 meses segundo a dose de I <sup>131</sup> no HC-UFPE, no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2002.....	30
<b>Tabela 6</b>	Prevalência do hipertireoidismo e remissão em 6, 12 e 24 meses em pacientes com Doença de Graves segundo a dose de I <sup>131</sup> utilizada no HC-UFPE, no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2002.....	32
<b>Tabela 7</b>	Características dos pacientes com hipertireoidismo por Doença de Graves quanto ao sexo, faixa etária, tratamento prévio e procedência segundo a dose I <sup>131</sup> e resposta ao tratamento em 6 meses no HC-UFPE, no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2002.....	33
<b>Tabela 8</b>	Características dos pacientes com hipertireoidismo por Doença de Graves quanto ao sexo, faixa etária, tratamento prévio e procedência segundo a dose I <sup>131</sup> e resposta ao tratamento em 12 meses no HC-UFPE, no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2002.....	34

<b>Tabela 9</b>	Características dos pacientes com hipertireoidismo por Doença de Graves quanto ao sexo, faixa etária, tratamento prévio e procedência segundo a dose $I^{131}$ e resposta ao tratamento em 24 meses no HC-UFPE, no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2002.....	35
<b>Tabela 10</b>	Modelo logístico ajustado para sexo, faixa etária, tratamento prévio e procedência segundo a dose de $I^{131}$ e resposta a dose de radioiodoterapia em 6 meses de seguimento de pacientes com hipertireoidismo por Doença de Graves submetidos ao $I^{131}$ no HC-UFPE, no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2002.....	36
<b>Tabela 11</b>	Modelo logístico ajustado para sexo, faixa etária, tratamento prévio e procedência segundo a dose de $I^{131}$ e resposta a dose de radioiodoterapia em 12 meses de seguimento de pacientes com hipertireoidismo por Doença de Graves submetidos ao $I^{131}$ no HC-UFPE, no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2002.....	37
<b>Tabela 12</b>	Modelo logístico ajustado para sexo, faixa etária, tratamento prévio e procedência segundo a dose de $I^{131}$ e resposta a dose de radioiodoterapia em 24 meses de seguimento de pacientes com hipertireoidismo por Doença de Graves submetidos ao $I^{131}$ no HC-UFPE, no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2002.....	38
<b>Tabela 13</b>	Modelo logístico ajustado para sexo, faixa etária, tratamento prévio e procedência segundo a dose de $I^{131}$ e resposta a dose de radioiodoterapia em 6, 12 e 24 meses de seguimento de pacientes com hipertireoidismo por Doença de Graves submetidos ao $I^{131}$ no HC-UFPE, no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2002.....	39

**RESUMO**

O hipertireoidismo da Doença de Graves, a forma mais comum de hipertireoidismo, é causado por auto-anticorpos que ativam o receptor do TSH. Associa-se com aumento da mortalidade cardiovascular e fraturas de colo de fêmur em idosas. As opções terapêuticas atualmente disponíveis são as drogas antitireoidianas, a cirurgia e o radioiodo, sendo nenhuma delas considerada ideal pois não atuam diretamente na etiopatogênese da doença. O radioiodo vem sendo cada vez mais utilizado como primeira escolha, sendo um tratamento definitivo, seguro e de fácil administração. A utilização de doses calculadas não traz nenhum benefício, comparando com às doses fixas. Há autores que preferem doses mais altas para induzir deliberadamente o hipotireoidismo, e outros doses mais baixas, com menor incidência de hipotireoidismo e maior de eutireoidismo. Não há consenso sobre o melhor esquema de doses fixas a ser utilizado, sendo esse o principal enfoque deste trabalho. Foram avaliados, pacientes com hipertireoidismo por Doença de Graves atendidos no Serviço de Endocrinologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco, submetidos ao radioiodo com doses de 10 e 15 mCi no Serviço de Medicina Nuclear do referido hospital, no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2002. Foi analisada a função tireoidiana e a associação entre idade, procedência e uso prévio de drogas antitireoidianas com 6, 12 e 24 meses após o radioiodo. Os resultados finais foram expressos pela média dos valores obtidos, quando então, foram os grupos comparados entre si. Dos 164 pacientes analisados, 61 (37,2%) foram submetidos a 10 mCi e 103 (62,8%) a 15 mCi. Na análise longitudinal observou-se que a remissão do hipertireoidismo foi estatisticamente diferente no 6º mês ( $p < 0,001$ ), sendo maior no grupo que foi empregada a dose de 15 mCi; mas, foi semelhante nos grupos nos 12º e 24º meses. É possível concluir que doses fixas de 10 e 15 mCi, promovem semelhante remissão do hipertireoidismo após 12 meses de tratamento. A remissão do hipertireoidismo não teve associação com a idade, sexo e uso prévio de drogas antitireoidianos.

## **ABSTRACT**

The hyperthyroidism of Graves' disease, the most common form of hyperthyroidism, is caused by autoantibodies that activate the TSH receptor. It is associated with an increase in cardiovascular mortality and hip fractures in elderly females. The treatment options currently available are the antithyroid drugs, surgery and radioiodine, none of which is considered ideal as they do not act directly on the etiopathology of the disease. Radioiodine has been increasingly used as the treatment of choice as it is a safe, definitive therapy and easy to administer. The use of calculated doses brings no benefit in comparison with fixed doses. Some authors prefer to administer higher doses in order to deliberately induce hyperthyroidism and others lower doses with a lower incidence of hypothyroidism and a greater incidence of euthyroidism. There is no consensus as to the optimum regimen of fixed doses, which is the main focus of the present paper. A retrospective assessment, was made of the patients with Graves' disease hyperthyroidism seen at the Department of Endocrinology of the Federal University of Pernambuco Hospital submitted to radioiodine at doses of 10 to 15 mCi in the hospital's Nuclear Medicine Center from January 2000 to December 2002. Thyroid function and the association with age, gender, place of residence and previous use of anti-thyroid drugs were analyzed six, 12 and 24 months after the radioiodine treatment. The final results were expressed as the mean of the values obtained, when a comparison was made between. Of the 164 patients analyzed, 61 (37.2%) were submitted to 10 mCi and 103 (62.8%) to 15 mCi. In the longitudinal analysis it was observed that remission of the hyperthyroidism was statistically different in the sixth month ( $p < 0.001$ ), being greater in the group in which the dose of 15 mCi was used, but similar in the two groups at 12 and 24 months. It may be concluded that the administered fixed doses of 10 and 15 mCi brought about a similar remission of the hyperthyroidism after 12 months of treatment.

# INTRODUÇÃO

Estima-se que aproximadamente 1% da população mundial seja acometida pela Doença de Graves. Entre as suas manifestações principais, destaca-se o hipertireoidismo com bócio difuso<sup>1,2</sup>.

O hipertireoidismo da Doença de Graves é responsável por sérias complicações, principalmente ósseas e cardiovasculares<sup>2-4</sup>. Há um acometimento cinco vezes maior das mulheres entre a segunda e quarta décadas de vida<sup>1,5</sup>. Apresenta origem auto-imune, existindo uma forte predisposição familiar<sup>5</sup>. Aproximadamente, 15% dos pacientes com Doença de Graves possuem um parente próximo com mesma enfermidade e cerca de 50% dos familiares de pacientes com Graves têm auto-anticorpos contra a tireóide com titulação positiva<sup>1,6</sup>.

Embora os mecanismos auto-ímunes sejam responsáveis pela Doença de Graves, o seu tratamento é amplamente direcionado para o controle do hipertireoidismo apenas. Há mais de 50 anos, baseia-se no uso das drogas antitireoidianas (DAT), radioiodo ( $I^{131}$ ) e cirurgia, sendo a última cada vez menos utilizada<sup>1,7-14</sup>.

O radioiodo vem sendo consolidado como o tratamento definitivo mais efetivo, de menor custo e seguro, podendo ocasionar como efeito colateral mais significativo o hipotireoidismo, que poderá ser transitório ou definitivo<sup>5,12,15,16</sup>. As taxas de remissão do hipertireoidismo (pacientes que evoluem para eutireoidismo e hipotireoidismo após administração do  $I^{131}$ ) podem chegar a 100%<sup>15-21</sup>.

O propósito é administrar o  $I^{131}$  para induzir o eutireoidismo e evitar a recidiva do hipertireoidismo, preferencialmente, sem provocar uma deficiência funcional da tireóide. As doses usualmente empregadas variam de 7 a 20 mCi, conforme a região e experiência do Serviço de Saúde, não havendo consenso sobre o melhor esquema<sup>22,23</sup>. Alguns autores advogam o uso de doses elevadas, ablativas, para provocar um hipotireoidismo intencional precoce, seguido de reposição permanente com levotiroxina<sup>1,12,19-22</sup>. Essa conduta vem tendo aceitação crescente nos EUA, sendo pouco utilizada no Japão e na Europa<sup>7</sup>. Outros acreditam

que as doses mais baixas levariam a um controle semelhante da doença, com menor incidência de hipotireoidismo precoce<sup>21</sup>. Tal fato refletiria um melhor controle da função glandular, ou seja, o paciente ficaria mais tempo em eutireoidismo, não desenvolvendo o hipotireoidismo a tão curto prazo (nos primeiros 12 meses após o tratamento).

Os argumentos para a ablação intencional seriam a alta prevalência cumulativa de hipotireoidismo ao longo do tempo, mesmo com doses não ablativas, e a simplificação da terapia requerendo acompanhamento médico menos freqüente, com redução dos custos<sup>17,18</sup>. O principal inconveniente é o risco de surgimento de manifestações potencialmente graves do hipotireoidismo (hipercolesterolemia, anemia, derrame pericárdico etc.) ou mesmo coma mixedematoso, complicação rara, caso a terapia com levotiroxina seja abandonada<sup>19</sup>.

Na terapia não ablativa, em que se usam doses menores de  $I^{131}$ , o hipotireoidismo, tende a ser mais tardio, gerando menos complicações para os pacientes, a curto prazo<sup>18,21</sup>.

A utilização de doses calculadas pelo volume glandular e captação tireoidiana parece não oferecer vantagens em relação a doses fixas, apenas elevando o seu custo operacional. A taxa de remissão do hipertireoidismo não parece diferir entre pacientes submetidos ao  $I^{131}$  com doses fixas ou calculadas, de acordo com a captação do iodo e o tamanho da glândula<sup>23-25</sup>.

No Brasil, são utilizadas preferencialmente as doses fixas entre 10 e 15 mCi<sup>25</sup>. Apesar do largo emprego dessas doses fixas também na região Norte-Nordeste, não há registros de levantamentos locais das doses empregadas e seus respectivos efeitos a curto e longo prazos (6, 12 e 24 meses).

O presente estudo tem o intuito de avaliar o impacto na evolução clínica da Doença de Graves, após a administração de doses diferentes de  $I^{131}$ , considerando as peculiaridades próprias da população, já que diferentes níveis de captação e conseqüente sensibilidade ao iodo, são esperados conforme a localidade do estudo. Pretende também, fornecer subsídios à reestruturação da Política de Saúde adotada nesses pacientes no Brasil, considerando que o

uso de medicações antitireoidianas continua sendo a terapêutica de escolha, apesar dos custos mais elevados e baixa adesão ao tratamento, com risco do surgimento das complicações graves do hipertireoidismo e aumento da mortalidade.

## **OBJETIVOS**

## 2.1 Geral

- ❖ Avaliar as funções tireoidiana após 6, 12 e 24 meses da terapia com radioiodo nas doses de 10 e 15mCi como tratamento do hipertireoidismo em pacientes com Doença de Graves atendidos no Serviço de Endocrinologia / Medicina Nuclear do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco, no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2002.

## 2.2 Específicos

- ❖ Descrever as principais características da população estudada;
- ❖ Comparar a função da tireóide das dosagens dos hormônios, TSH e T<sub>4</sub> livre, após 6, 12 e 24 meses de tratamento do hipertireoidismo da Doença de Graves com 10 e 15 mCi de I<sup>131</sup>;
- ❖ Verificar a associação entre as variáveis: idade, sexo, procedência e uso prévio de drogas antitireoidianas (tionamidas) com a função tireoidiana, nos pacientes com Doença de Graves, tratados com 10 e 15 mCi após 6 , 12 e 24 meses de tratamento;
- ❖ Analisar prováveis fatores de risco para a não resposta ao tratamento com radioiodo após 6, 12 e 24 meses (análise longitudinal).

# **REVISÃO DA LITERATURA**

### 3.1 Etiopatogênese da Doença de Graves

A Doença de Graves é uma patologia auto-imune, geneticamente determinada e com expressão clínica e laboratorial da ligação dos anticorpos dirigidos contra o receptor do hormônio tireo-estimulante (TSH) e seus epítotos, situados na membrana das células tireoidianas<sup>1,2,26-28</sup>. Ela difere de todas as outras doenças auto-imunes pois está freqüentemente associada ao aumento da função do órgão alvo, a tireóide<sup>1,2,5</sup>.

O hipertireoidismo da Doença de Graves corresponde a 80% dos casos de hipertireoidismo primário. Está presente em até 1% da população geral e mostra-se mais freqüente no sexo feminino, com pico de ocorrência entre a segunda e quarta décadas de vida<sup>1,2,5</sup>.

Pela primeira vez, em 1956, a etiologia da Doença de Graves foi sugerida pela descrição da substância estimuladora da tireóide de longa ação, denominada LATS, por Adams e Parves<sup>29</sup>. Essa substância, encontrada no soro de pacientes com Doença de Graves, trata-se de uma imunoglobulina da classe G, pressupondo-se o caráter auto-imune da doença<sup>2,29</sup>.

Estudos posteriores comprovaram que os anticorpos estimuladores da tireóide (TRAb) competem com o receptor do TSH, localizado na membrana da célula folicular tireoidiana, ativando a subunidade  $\alpha$  da proteína G, o sistema adenilciclase e a produção de AMP cíclico. Há uma simulação das ações do TSH, resultando em estímulo da síntese dos hormônios tireoidianos e crescimento glandular. Ao contrário do que se observa com o TSH, os efeitos causados pelos TRAbs não são bloqueados por concentrações elevadas dos hormônios tireoidianos<sup>2,26-28,30</sup>.

Na Doença de Graves, o TRAb parece propiciar uma evolução ocasional para o hipotireoidismo ou alternância funcional entre hipotireoidismo e hipertireoidismo<sup>31</sup>. Acredita-

se que as diferentes expressões clínicas da Doença de Graves sejam resultantes do equilíbrio entre as afinidades dos anticorpos estimuladores e bloqueadores da função tireóidea na sua interação com o receptor do TSH<sup>32,33</sup>.

### 3.2 Manifestações clínicas da Doença de Graves

As manifestações principais da Doença de Graves são: hipertireoidismo com bócio difuso, oftalmopatia infiltrativa e a dermopatia ou mixedema pré-tibial<sup>5</sup>. A sintomatologia do hipertireoidismo geralmente tem um início e progressão graduais. Raramente, os pacientes podem apresentar um quadro de hipertireoidismo grave (crise tireotóxica ou tempestade tireoidiana)<sup>1,2,5</sup>.

O hipertireoidismo a tireotoxicose é decorrente do efeito estimulatório dos hormônios tireoidianos sobre o metabolismo e órgãos, podendo incluir: nervosismo, insônia, emagrecimento, polifagia, intolerância ao calor, sudorese excessiva, tremores, fraqueza muscular, hiperdefecação ou diarreia, e taquicardia<sup>1,2,5,34</sup>.

A fraqueza muscular e a fadiga são queixas freqüentes. Acometem principalmente os músculos esqueléticos, predominando nos músculos proximais das coxas, sendo comum a dificuldade para subir escadas ou para manter as pernas estendidas. Pode haver, nos casos mais graves e de longa duração, uma perda importante da massa muscular e desproporcional ao emagrecimento característico do hipertireoidismo (miopatia tirotóxica)<sup>1,2,5,34</sup>.

Há um quadro chamado de *hipertireoidismo apatético* que é principalmente encontrado em pacientes idosos. Caracteriza-se pela ausência de sinais de hiperatividade adrenérgica, tais como: nervosismo, agitação, entre outros. Em contraste, observam-se astenia, fraqueza muscular, depressão grave e predomínio das manifestações cardiovasculares. O

bócio tende a ser pequeno e as manifestações mais atípicas quanto mais idoso for o paciente<sup>2,34-37</sup>.

O bócio na Doença de Graves comumente é difuso, com volume variável. Em 3% dos pacientes com Doença de Graves, a tireóide tem um volume normal, principalmente nos indivíduos mais idosos<sup>1,34,37</sup>.

A oftalmopatia infiltrativa nos pacientes com Doença de Graves é clinicamente evidente em até 50% dos casos. Pode preceder (20%), suceder (40%) ou surgir concomitantemente (40%) com o hipertireoidismo<sup>1</sup>. Os principais sinais são exoftalmia, edema periorbital, quemose e hiperemia conjuntival. A retração da pálpebra superior e o olhar fixo (assustado) podem ocorrer em todas as causas de hipertireoidismo, não sendo exclusividade da oftalmopatia de Graves. Raramente, a diplopia, a ptose palpebral e a disfunção do nervo óptico podem estar presentes<sup>38-41</sup>.

A dermatopatia infiltrativa ou mixedema pré-tibial acomete 3-10% dos pacientes com Doença de Graves, estando quase sempre associada à oftalmopatia infiltrativa, geralmente grave, e a títulos elevados de TRAb<sup>1,42</sup>. Excepcionalmente, é vista em pacientes eutireóideos com Doença de Graves ou tireoidite de Hashimoto<sup>43</sup>. Consiste no espessamento da pele, particularmente na área pré-tibial, devido ao acúmulo de glicosaminoglicanos. As lesões mostram-se em placas e, nelas, a pele está bastante espessada, com aspecto de casca de laranja e coloração violácea. Algumas vezes, a dermatopatia envolve toda a parte inferior da perna e pode estender-se até os pés. Raramente (menos de 1% dos casos), pode ser vista em outros locais (por exemplo, mãos ou ombros), sobretudo após traumatismo prolongado<sup>1,42</sup>. Muito raramente, o mixedema pré-tibial é a manifestação inicial da Doença de Graves<sup>44</sup>.

O hipertireoidismo pode levar a sérias complicações no sistema cardiovascular, como insuficiência cardíaca congestiva, cardiomiopatia e arritmias, principalmente, a fibrilação

atrial (em até 10-30% dos casos). De acordo com alguns estudos de base populacional, há uma maior mortalidade devido a doenças cerebrovasculares e cardiovasculares<sup>45-47</sup>.

A Doença de Graves associa-se também um aumento inadequado da produção hepática de glicose, síntese e degradação de triglicerídeos e colesterol, com predomínio da lipólise<sup>46,48</sup>. Há incremento da reabsorção óssea, elevação da excreção de cálcio e fósforo na urina e fezes, com conseqüente diminuição na densidade mineral óssea, risco de fraturas em mulheres idosas e aumento da mortalidade por fraturas de colo de fêmur em pacientes hipertireóides<sup>36,37,46,48,49</sup>.

### 3.3 Diagnóstico laboratorial da Doença de Graves

A avaliação inicial do hipertireoidismo da Doença de Graves consiste na determinação do nível sérico do TSH e dos hormônios tireoidianos: triiodotironina ( $T_3$ ) e tiroxina ( $T_4$ ) principalmente das suas frações livres. O TSH se encontra sempre suprimido, em associação à elevação do  $T_4$  e  $T_3$ <sup>1,50</sup>.

Em algumas ocasiões, há aumento apenas do  $T_3$  ( $T_3$ - *Toxicose*)<sup>1</sup>. O  $T_3$  é o hormônio metabolicamente ativo. Estudos têm demonstrado que níveis séricos elevados de  $T_3$  têm valor prognóstico para recorrência do hipertireoidismo após tratamento cirúrgico, pós-radioiodo ou com drogas antitireoidianas, assim como desenvolvimento ou piora do quadro de oftalmopatia após radioiodoterapia na Doença de Graves<sup>51</sup>. Quando somente o TSH está suprimido, com níveis normais de  $T_3$  e  $T_4$ , denomina-se essa condição de hipertireoidismo subclínico<sup>1,5,9,10</sup>.

Os anticorpos antitireoglobulina e antiperoxidase estão presentes em títulos baixos nos pacientes com Doença de Graves. O TRAb indica fase ativa da doença e está presente no soro de 70-100% dos pacientes<sup>28</sup>. Também é encontrado em 1 a 2% da população geral; e 6 a 60% dos casos de tireoidite de Hashimoto<sup>28</sup>. A dosagem do TRAb deve ser realizada em

gestantes com Doença de Graves para determinar o risco de disfunção tireoidiana neonatal (passagem transplacentária dos anticorpos estimuladores ou inibidores), em pacientes eutireoidianos com oftalmopatia de Graves e nos pacientes que intercalam períodos de hipertireoidismo e hipotireoidismo devido à flutuação dos anticorpos bloqueadores e estimuladores do receptor do TSH. Também pode ser utilizado no diagnóstico diferencial entre a tireoidite silenciosa e a Doença de Graves<sup>1,52-54</sup>.

A captação do iodo radioativo (RAIU) nas 24 horas encontra-se elevada em praticamente 100% dos casos de Doença de Graves, facilitando o diagnóstico diferencial com outras causas de hipertireoidismo<sup>1,48</sup>. A RAIU atualmente deve ser solicitada na diferenciação entre a tireotoxicose da Doença de Graves, tireoidite subaguda linfocítica e tireoidite pós-parto. Nessas outras doenças, assim como na tireotoxicose factícia, a RAIU de 24 horas caracteristicamente está muito baixa, usualmente menor de 5%<sup>1,52,55</sup>.

Algumas alterações laboratoriais inespecíficas podem ser encontradas em pacientes com Doença de Graves, tais como: leucopenia, hipercalcúria, hipercalcemia, anemia, hiperbilirrubinemia e hipocolesterolemia<sup>1,48,56</sup>.

Nos pacientes com Doença de Graves, quando forem diagnosticados nódulos tireoidianos hipocaptantes à cintilografia com iodo radioativo ou tecnécio, uma punção aspirativa com agulha fina deve ser solicitada para avaliação citológica das lesões nodulares para excluir malignidade associada<sup>1</sup>.

### **3.4 Opções terapêuticas da Doença de Graves**

Como toda doença auto-imune, o hipertireoidismo decorrente da Doença de Graves tende a recidivas e remissões. Não há cura e o manejo consiste em intervenções que reduzam a capacidade da tireóide em responder à estimulação anormal do TRAb<sup>1</sup>.

As três opções básicas de tratamento do hipertireoidismo são as DAT, o  $I^{131}$  e a cirurgia. Nenhuma delas é considerada ideal, visto que não atuam diretamente na etiopatogênese da disfunção. A escolha do tratamento é influenciada por diferentes fatores, como a idade do paciente, o volume glandular, a intensidade do hipertireoidismo, a preferência do paciente e a do médico, os recursos disponíveis e a prática médica local<sup>4,8,13,22,52,57</sup>.

Há uma variação regional quanto ao tratamento de primeira linha, diferindo entre os diferentes países. As DAT são mais frequentemente usadas na Europa e Japão. O  $I^{131}$  tem sido cada vez mais utilizado, principalmente na América do Norte, como primeira escolha terapêutica, por ser um tratamento definitivo, de fácil administração, de baixo custo e seguro<sup>2,4,7</sup>. A cirurgia vem perdendo espaço gradualmente, mas permanece uma alternativa útil<sup>9,10,58</sup>.

#### 3.4.1 Drogas antitireoidianas

Os principais representantes deste grupo são as tionamidas, também denominadas antitireoidianos de síntese. Existem três preparações: carbimazol (CMZ), metimazol (MMI) e o propiltiouracil (PTU)<sup>1</sup>. O uso do CMZ praticamente se restringe ao Reino Unido, enquanto o MMI, seu metabólito ativo, é mais amplamente utilizado na Europa continental e Ásia. O PTU é a opção de escolha nos Estados Unidos<sup>1,7</sup>. No Brasil, o MMI tem um custo de 70% menor em comparação ao PTU<sup>1,25</sup>.

As tionamidas não inibem a captação do iodo pela tireóide nem afetam a liberação dos hormônios já sintetizados e estocados dentro da glândula. Por isso, seu efeito terapêutico pleno é mais bem observado após cerca de 10-15 dias. O mecanismo de ação principal das tionamidas é inibir a síntese de T<sub>3</sub> e T<sub>4</sub> dentro das células foliculares, por interferirem com a organificação, formação de monoiodotirosina (MIT) e diiodotirosina (DIT), e acoplamento

(junção do MIT e DIT para formar T<sub>3</sub> e T<sub>4</sub>) das iodotirosinas, através da inibição da peroxidase tireoidiana, enzima responsável pela iodinação dos resíduos tirosínicos na tireoglobulina. Adicionalmente, o PTU, mas não o CMZ e o MMI, inibe a conversão periférica de T<sub>4</sub> a T<sub>3</sub>, evidenciado por uma queda aguda nos níveis séricos de T<sub>3</sub> e um aumento do T<sub>3</sub> reverso. Existe, contudo, pouca evidência de que esse efeito seja clinicamente relevante, exceto, possivelmente, em pacientes com tireotoxicose muito intensa<sup>1,59-61</sup>.

As tionamidas podem, também, exercer um leve efeito imunossupressivo, evidenciado por um decréscimo nos níveis das imunoglobulinas estimuladoras da tireóide logo após o início do tratamento. Isto poderia resultar de um efeito imunossupressor direto ou, indiretamente, pela diminuição na secreção hormonal<sup>1,59</sup>.

Quase todos os pacientes com Doença de Graves tratados com doses adequadas de tionamidas alcançam o eutireoidismo em 3 a 6 semanas. No entanto, cerca de 40 a 50% dos pacientes terão recorrência do hipertireoidismo dentro de um ano após suspensão do tratamento<sup>23,61</sup>. Certos parâmetros clínico-laboratoriais, como: sexo masculino, idade acima de 40 anos, bóciolos volumosos, títulos elevados de TRAb ao final do tratamento e alterações importantes nos hormônios tireoidianos, estão associados a uma pior resposta às tionamidas<sup>12,13,61,62</sup>.

A estratégia para o tratamento com as tionamidas pode variar. Os esquemas mais utilizados são: esquema de dose ajustável e o de bloqueio e reposição. O esquema de doses ajustáveis é o mais utilizado, iniciando-se com doses mais elevadas (20 a 40 mg/dia de MMI ou 200 a 400 mg/dia de PTU) e reduzindo-se quando houver normalização do T<sub>3</sub> e T<sub>4</sub>. O regime de bloqueio e reposição consiste no uso contínuo de altas doses de tionamidas com adição da reposição da levotiroxina quando os níveis de T<sub>4</sub> e T<sub>3</sub> estiverem abaixo dos valores de referência<sup>1,12,61</sup>.

Em geral, as tionamidas são seguras. Os efeitos colaterais mais comuns incluem erupção cutânea, urticária, artralgia, febre, náuseas e anormalidades no olfato e paladar. São tolerados e podem desaparecer ou serem controlados com o uso de uma outra tionamida. A agranulocitose e a aplasia medular são os efeitos colaterais mais temidos, sendo mandatória a suspensão das tionamidas. Outros efeitos colaterais graves são necrose hepática aguda, principalmente com o PTU; hepatite colestática, principalmente com o MMI; síndrome insulina-autoimune; síndrome lupóide e vasculite<sup>1,5,14,61,63</sup>.

Os betabloqueadores são necessários na fase inicial do tratamento pois são capazes bloquear o sinergismo entre os hormônios tireoidianos e o sistema nervoso simpático, antes de ser atingido o eutireoidismo. São usados como coadjuvantes das tionamidas, do I<sup>131</sup> e da cirurgia. Podem também diminuir a conversão periférica do T<sub>4</sub> em T<sub>3</sub><sup>1,14,52</sup>. Outras medicações podem ocasionalmente ser úteis no controle do hipertireoidismo, entre eles: o iodeto de potássio, o ácido iopanóico ou o ipodato de sódio, os glicocorticóides, o lítio, a colestiramina e os barbitúricos<sup>1</sup>.

### 3.4.2 Tratamento cirúrgico

Apenas cerca de 1% dos casos são conduzidos cirurgicamente nos Estados Unidos, mas esse percentual é consideravelmente maior em vários centros europeus<sup>7,12</sup>. As principais vantagens do tratamento cirúrgico para a Doença de Graves são o rápido estabelecimento do controle do hipertireoidismo, a remoção de um bócio volumoso, ausência de qualquer efeito adverso sobre a oftalmopatia e o tratamento concomitante de nódulos coexistentes suspeitos de malignidade<sup>52,57,64,65</sup>.

Existem vários tipos de abordagens cirúrgicas, mas a experiência do cirurgião determina a escolha da modalidade da intervenção e o seu desfecho. É comum optar-se por

remover o máximo de tecido tireoidiano possível, dentro dos limites de segurança, visando evitar a persistência e recorrência do hipertireoidismo. A cura é alcançada em mais de 98% dos casos<sup>58,64,66</sup>. Em poucos centros tem-se realizado a tireoidectomia por via endoscópica<sup>67,68</sup>.

O hipotireoidismo franco é uma complicação tardia da cirurgia, ocorrendo com uma frequência variável de 5,8 a 75%<sup>1</sup>. A recidiva tardia do hipertireoidismo após a tireoidectomia parcial é mais rara, tendo sido relatada em 0,6 a 28% dos pacientes, em média, 10%<sup>65,66</sup>. Geralmente ocorre nos primeiros anos após a cirurgia, mas 40% dos casos recidivantes manifestam-se após cinco anos. Assim, é importante seguir os pacientes operados por vários anos<sup>65</sup>. Em um estudo recente<sup>69</sup>, as taxas cumulativas de hipo e hipertireoidismo após a cirurgia, respectivamente, foram: 13,8 e 3,5% após um ano, 14,5 e 4,8% após dois anos e 15,6 e 8% após cinco. Nas mãos de um cirurgião experiente, a frequência de complicações da tireoidectomia subtotal, excetuando-se o hipotireoidismo, é muito baixa, tais complicações são: hemorragia pós-operatória (0-1,3%), paralisia do nervo recorrente laríngeo (0-4,5%) e hipoparatiroidismo permanente (0-3,5%)<sup>1,65,66,70</sup>.

A crise tireotóxica peri ou pós-operatória é uma rara complicação da cirurgia<sup>70,71</sup>. Pode ser prevenida pela obtenção do eutireoidismo antes do procedimento<sup>70</sup>.

### 3.4.3 Radioiodoterapia

O  $I^{131}$  tem uma meia vida física, *in vitro*, de oito dias, ou seja, uma redução de 50% da sua atividade a cada oito dias. A meia vida no paciente é mais curta, dois a três dias, pois grande parte é eliminada do organismo, principalmente através das fezes e urina<sup>72</sup>.

Há uma captação e organificação do  $I^{131}$  pela célula folicular tireoidiana, com emissão de radiações ionizantes  $\delta$  (onda eletromagnética) e  $\beta$  (natureza corpuscular – elétron)<sup>72,73</sup>. A radiação  $\beta$  leva a uma alta ionização dos tecidos, com seu curto raio de ação, depositando toda

a sua energia em um raio de 2 mm. O efeito da ionização é a destruição de macromoléculas por interação direta da radiação ou formação de radicais livres decorrente da quebra das moléculas de água<sup>72</sup>.

O I<sup>131</sup> vem sendo utilizado no tratamento do hipertireoidismo desde 1941<sup>1</sup>. A sua administração é feita por via oral e resulta em uma tireoidite intensa, secundária à radiação, que leva a uma progressiva fibrose intersticial e a uma atrofia glandular, resultando em inibição da capacidade de síntese hormonal da tireóide. Inicialmente, acontece a morte das células tireoidianas e liberação de antígenos na circulação, associadas com elevação das imunoglobulinas e na imunorreatividade celular contra o receptor do TSH. Posteriormente, pode haver ablação de todo o tecido tireoidiano, e a conseqüente ausência de antígenos tireoidianos levaria à redução da auto-imunidade<sup>16,74</sup>.

Não há consenso sobre o melhor esquema de dose a ser administrada, sendo a dose ideal ainda controversa<sup>17-19</sup>. As taxas de remissão do hipertireoidismo após administração do I<sup>131</sup>, em doses variando entre 7 a 20 mCi, são de 59 a 100%<sup>17,22,24,57,73-78</sup>. Até cerca de 40% dos pacientes podem requerer mais de uma dose do I<sup>131</sup> para debelar o hipertireoidismo, mas somente poucos necessitarão de três ou mais doses. Tais pacientes têm resistência à radiação por motivos desconhecidos<sup>79</sup>. Em um estudo recente em que uma dose fixa de 7 mCi foi administrada<sup>17</sup>, 75% dos pacientes curados requereram apenas uma dose de I<sup>131</sup> para obterem reversão do hipertireoidismo. Nos demais, duas a seis doses se fizeram necessárias<sup>1</sup>.

O tratamento com I<sup>131</sup> é bem tolerado e, exceto pela indução de hipotireoidismo iatrogênico transitório, dois a cinco meses após administração do radioiodo, ou permanente, nenhum efeito colateral significativo tem sido relatado<sup>7-16,75</sup>. O hipotireoidismo pós-I<sup>131</sup> pode ser, contudo, transitório. Isso ocorre em cerca de 25% dos pacientes que ficam hipotireóides nos primeiros seis meses pós-dose. Quando o hipotireoidismo se desenvolve ou persiste após um ano, ele é quase sempre permanente. Alguns estudos mostram que a curto prazo, no

primeiro ano pós- $I^{131}$ , o hipotireoidismo é mais observado com doses maiores<sup>8,50</sup>. Após o primeiro ano da terapia em  $I^{131}$ , a ocorrência de hipotireoidismo parece depender muito mais de outros fatores, como a associação com tiamidas, radiosensibilidade individual, homogeneidade da distribuição do  $I^{131}$  na glândula, tempo de seguimento, tamanho do bócio e fatores imunológicos<sup>9-16,50</sup>.

Uma outra complicação do iodo radioativo é a tireoidite actínica ou de radiação, que é transitória e ocorre em até 3% dos pacientes tratados, aproximadamente. Pode causar dor na região cervical anterior, com duração de três a quatro semanas, e, às vezes, exacerbação do quadro do hipertireoidismo devido à liberação do T<sub>3</sub> e T<sub>4</sub> na corrente sanguínea<sup>1</sup>. Tal exacerbação pode ser prevenida ou minimizada pelo uso concomitante de carbonato de lítio<sup>80</sup>. Excepcionalmente, pode ocorrer uma crise tireotóxica após a terapia com o  $I^{131}$ , especialmente nos pacientes muito descompensados<sup>22,23</sup>.

A Comissão Internacional de Proteção Radiológica estima que o risco de dano genético associado à exposição ao tratamento com  $I^{131}$  seja de, aproximadamente, 0,005%, considerado menor que o risco espontâneo de tais anormalidades<sup>76</sup>. As doses utilizadas para tratamento do hipertireoidismo de Graves não afetam a fertilidade e parecem não induzir carcinogênese<sup>2,5,10</sup>.

Raramente, a recidiva do hipertireoidismo acontece em pacientes que se tornaram hipotireóides após o  $I^{131}$ . Em um caso notável, essa recidiva manifestou-se após 22 anos de reposição com levotiroxina<sup>81</sup>.

As contra-indicações absolutas do  $I^{131}$  são: gravidez, lactação e presença ou suspeita de malignidade tireoidiana<sup>76,82</sup>.

A administração do  $I^{131}$  pode ocasionalmente desencadear a oftalmopatia de Graves ou, mais comumente, agravar sua evolução. Tal fato ocorreria pela liberação de antígenos

tireoidianos na circulação, promovendo uma reação cruzada com os fibroblastos da órbita<sup>39,40,83,84</sup>. Entretanto alguns autores observaram que não há piora da oftalmopatia com o iodo radioativo<sup>84</sup>. Diante de tal controvérsia, existem estudos que mostraram o benefício da administração concomitante de glicocorticóides na prevenção do agravamento da oftalmopatia<sup>85,86</sup>.

## **MÉTODOS**

#### 4.1 Local e período do estudo

O estudo foi realizado no Serviço de Endocrinologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE), que constitui referência estadual no atendimento das patologias da tireóide, e no Serviço de Medicina Nuclear, também do HC, um dos poucos serviços públicos de Medicina Nuclear na região Norte-Nordeste, no período de 01 de janeiro de 2000 a 31 de dezembro de 2002.

#### 4.2 Desenho do estudo

Trata-se de um estudo observacional, longitudinal, retrospectivo, tipo coorte histórica, com análise de dois grupos distintos: pacientes submetidos a doses de 10 e 15 mCi de  $I^{131}$ , os quais foram avaliados conforme a evolução clínico-laboratorial, ao longo de 24 meses.

#### 4.3 População de estudo

Adotou-se a inclusão de todos os pacientes com hipertireoidismo decorrente da Doença de Graves atendidos no serviço de Endocrinologia e Metabologia do HC-UFPE, submetidos ao tratamento com radioiodo nas doses de 10 e 15 mCi, de 01 de janeiro de 2000 a 31 de dezembro de 2002 e com seguimento clínico e laboratorial por 24 meses. Os pacientes foram divididos em dois grupos:

❖ **Grupo 1** : Pacientes tratados com 10 mCi de  $I^{131}$

❖ **Grupo 2** : Pacientes tratados com 15 mCi de  $I^{131}$

#### 4.4 Variáveis estudadas

##### ❖ Independentes

Doses de 10 mCi e 15 mCi.

##### ❖ Dependentes

Função tireoidiana: Eutireoidismo (TSH entre 0,3 – 5,0 mIU/mL e T<sub>4</sub> livre 0,7-1,8 ng/dL), hipotireoidismo (TSH > 5 mIU/mL e T<sub>4</sub> livre < 0.70 ng/dL) e hipertireoidismo (TSH < 0,3 mIU/mL e T<sub>4</sub> livre > 1,8 ng/dL).

##### ❖ Co-variáveis

Idade, sexo, procedência e uso prévio de drogas antitireoidianas.

#### 4.5 Procedimentos metodológicos

Após sua aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa em seres humanos, sob protocolo nº 043/2005 em 06 de abril de 2005 (anexo 1), procedeu-se ao levantamento dos dados dos pacientes submetidos à radioiodoterapia nos Serviços de Endocrinologia e Medicina Nuclear do HC-UFPE. Os prontuários foram resgatados no serviço de Arquivos Médicos (SAME), e seus dados transcritos em um questionário especificamente elaborado para este fim, conforme anexo 2.

Foram incluídos todos os pacientes submetidos a doses fixas de 10 ou 15 mCi de I<sup>131</sup> (grupos 1 e 2 respectivamente), sem considerar a captação tireoidiana do I<sup>131</sup>. Os dados analisados foram:

- ❖ Idade (até 20 anos, de 20 a 60 anos e acima de 60 anos);
- ❖ Sexo (feminino e masculino);
- ❖ Procedência (litoral e interior do estado de Pernambuco e outros estados);
- ❖ Uso prévio ou não de drogas antitireoidianas (MMI e PTU), com respectiva dose máxima utilizada (em miligramas/dia) e tempo de uso (até 15 meses, de 15 a 30 meses, de 30 a 40 meses e acima de 40 meses);
- ❖ Evolução laboratorial da função tireoidiana. A avaliação da função tireoidiana levou em consideração os dados existentes nos prontuários do TSH e T<sub>4</sub> livre (quimioluminescência) no 1º semestre, 1º ano e 2º ano pós - I<sup>131</sup>. Após a terapia com I<sup>131</sup>, foi considerado: eutireoidismo se TSH entre 0,3 – 5,0 mIU/mL e T<sub>4</sub> livre entre 0,70 – 1,80 ng/dL, hipotireoidismo se TSH > 5 mIU/mL e T<sub>4</sub> livre < 0,70 ng/dL e hipertireoidismo se TSH < 0,3 mIU/mL e T<sub>4</sub> livre > 1,8 ng/dL (quimioluminescência). Durante a análise estatística dos dados, os pacientes foram divididos em dois grupos: pacientes em remissão do hipertireoidismo, ou seja em eutireoidismo ou hipotireoidismo, e pacientes com hipertireoidismo.

Foram excluídos do estudo os pacientes que tiveram o seguimento perdido por abandono do acompanhamento ao longo dos 24 meses. Os pacientes com contra-indicação absoluta à radioiodoterapia (gravidez, lactação e presença ou suspeita de malignidade) e pacientes com bólios muito volumosos ao exame clínico (mais de 4 vezes o volume normal da glândula) já haviam sido excluídos previamente pelos médicos do Serviço de Endocrinologia do HC-UFPE. O pesquisador não teve nenhuma participação nesse processo pois, ao coletar os dados dos prontuários, os pacientes já tinham recebido o I<sup>131</sup>.

#### **4.6 Análise estatística**

Foi realizada análise descritiva para apresentação das informações coletadas. A apresentação das variáveis qualitativas foi realizada através de gráfico e tabelas e as quantitativas foram apresentadas em tabelas contendo a média, desvio padrão, máximo e mínimo.

Para mensurar associação entre as variáveis qualitativas na análise univariada foram utilizados: a *odds ratio*, intervalo de confiança e o teste qui-quadrado de independência.

Para a análise multivariada foi executado um modelo de regressão logística. E por fim foi ajustado um modelo longitudinal de equações generalizadas para 6, 12 e 24 meses com estrutura de correlação independente.

Todas as conclusões foram tomadas com nível de significância de 5%. Os softwares utilizados foram o SPSS v8.0 e o R v2.1.1.

#### **4.7 Aspectos éticos**

O referido trabalho, protocolado sob o nº 043/2005-CEP/CCS foi aprovado em 06 de abril de 2005, de acordo com a resolução de nº 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HC-UFPE (anexo 1).

## **RESULTADOS**

## 5.1 Descrição geral da amostra

A amostra foi composta por 211 pacientes dos quais 47 (22,3%) foram excluídos por perda de seguimento ao longo dos 24 meses. Portanto, foram analisados 164 (77,7%) pacientes. As tabelas 1, 2 e 3 descrevem características gerais e do procedimento utilizado no tratamento do hipertireoidismo da Doença de Graves com radioiodo. As tabelas 1 e 2 mostram algumas características dos pacientes quanto ao sexo, procedência, tratamento prévio com tionamidas, faixa etária e dose de radioiodo. Dos 164 pacientes analisados por 24 meses, 133 (81,1%) eram mulheres. Quanto à utilização de tratamento prévio, verifica-se que foi realizado por 132 (80,5%) pacientes. Quanto à procedência observa-se que 107 (65,2%) pacientes residiam na região metropolitana ou próximo ao litoral. Quanto à dose  $I^{131}$ , verifica-se que 61 (37,2%) receberam 10 mCi e 103 (62,8%) receberam 15 mCi. A idade média dos pacientes foi de  $39,8 \pm 13,2$  anos, sendo os grupos divididos em pacientes com 20 a 60 anos e com menos de 20 ou mais de 60 anos.

**TABELA 1.** Características dos 164 pacientes com hipertireoidismo por Doença de Graves quanto ao sexo, procedência, tratamento prévio e doses de radioiodo no HC-UFPE, no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2002.

Variáveis	n	%
<b>Sexo</b>		
Masculino	31	18,9
Feminino	133	81,1
<b>Tratamento Prévio</b>		
Sim	132	80,5
Não	32	19,5
<b>Procedência</b>		
Litoral	107	65,2
Interior	57	34,8
<b>Dosagem de Radioiodo (em mCi)</b>		
10	61	37,2
15	103	62,8

**TABELA 2.** Características dos pacientes com hipertireoidismo por Doença de Graves submetidos ao  $I^{131}$  quanto ao sexo, faixa etária, tratamento prévio e procedência segundo a dose de  $I^{131}$  no HC-UFPE, no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2002.

Variáveis	Dose de Radioiodo (em mCi)			
	10		15	
	n	%	n	%
<b>Sexo</b>				
Masculino	7	11,5	24	23,3
Feminino	54	88,5	79	76,7
<b>Faixa Etária (em anos)</b>				
20 a 60	55	90,2	92	89,3
< 20 e > 60	6	9,8	11	10,7
<b>Tratamento Prévio</b>				
Sim	44	72,1	88	85,4
Não	17	27,9	15	14,6
<b>Procedência</b>				
Litoral de PE	44	72,1	63	61,2
Interior de PE	17	27,9	40	38,8

A tabela 3 apresenta a distribuição dos 132 (80,5%) pacientes que realizaram tratamento anterior com tionamidas e as doses de radioiodo. Assim sendo, as drogas utilizadas foram: PTU e MMI, sendo os percentuais utilizados nos dois grupos de estudo (10 mCi e 15 mCi) iguais.

**TABELA 3.** Distribuição dos pacientes com hipertireoidismo por DG submetidos a tratamento prévio ao  $I^{131}$  segundo a droga utilizada e a dose de  $I^{131}$  no HC-UFPE, no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2002.

Variáveis	Dose de Radioiodo (em mCi)			
	10		15	
	n	%	n	%
<b>Droga</b>				
Propiltiouracil	19	43,2	38	43,2
Metimazol	25	56,8	50	56,8
<b>Tempo de uso (em meses)</b>				
Até 15	8	18,2	24	27,3
15 --   30	20	45,5	31	35,2
30 --  40	11	25,0	18	20,5
> 40	5	11,4	15	17,0

Para os pacientes que receberam o PTU a dosagem foi em média de  $510,5 \pm 99,4$  mg/d no grupo de 10 mCi e de  $502,6 \pm 115,0$  mg/d no grupo de 15mCi. Para o MMI, tem-se que a dosagem média foi de  $42,0 \pm 8,7$  mg/d no grupo de 10 mCi e de  $41,7 \pm 12,1$  mg/d no grupo de 15 mCi. Para o tempo de uso da droga PTU, tem-se que este foi em média de  $30,5 \pm 16,5$  meses no grupo de 10 mCi e  $31,6 \pm 34,7$  meses no outro grupo. Para o MMI, este foi em média de  $29,5 \pm 21,0$  meses no 1º grupo e de  $25,7 \pm 12,8$  meses no 2º grupo.

## **5.2 Descrição da amostra segundo os grupos de 10 mCi e de 15 mCi**

A descrição da amostra segundo os grupos de estudo pode ser observada nas tabelas 4, 5 e 6. A tabela 4 apresenta características dos pacientes quanto ao sexo, faixa etária, tratamento prévio com tionamidas e procedência, segundo a dose de  $I^{131}$  utilizada (10 mCi e 15 mCi), com análise estatística das mesmas. Assim é observado que os grupos não diferiram em relação ao sexo, procedência e faixa etária ( $p > 0,05$  para todas as variáveis). Porém, quanto ao tratamento prévio com tionamidas, o percentual foi significativamente maior no grupo que recebeu a dose de radioiodo de 15 mCi ( $p = 0,0377$ ).

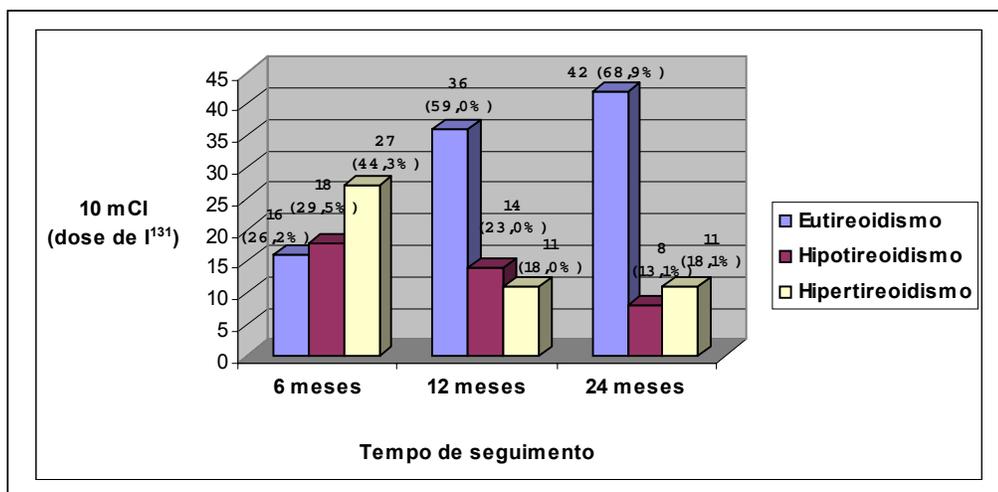
**TABELA 4.** Características dos pacientes com hipertireoidismo por Doença de Graves submetidos ao I<sup>131</sup> quanto ao sexo, faixa etária, tratamento prévio e procedência segundo dose de I<sup>131</sup> no HC-UFPE, no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2002.

Variáveis	Dose de Radioiodo (em mCi)				OR	IC 95%	p
	10		15				
	n	%	n	%			
<b>Sexo</b>							
Masculino	7	11,5	24	23,3	1,00	-	-
Feminino	54	88,5	79	76,7	2,34	0,88 – 6,47	0,0616
<b>Faixa Etária (em anos)</b>							
20 a 60	55	90,2	92	89,3	1,00	-	-
<20 e >60	6	9,8	11	10,7	0,91	0,28 – 2,87	0,8640
<b>Tratamento Prévio</b>							
Sim	44	72,1	88	85,4	1,00	-	-
Não	17	27,9	15	14,6	2,27	0,97 – 5,33	<b>0,0377</b>
<b>Procedência</b>							
Litoral de PE	44	72,1	63	61,2	1,00	-	-
Interior de PE	17	27,9	40	38,8	0,61	0,29 – 1,27	0,1540

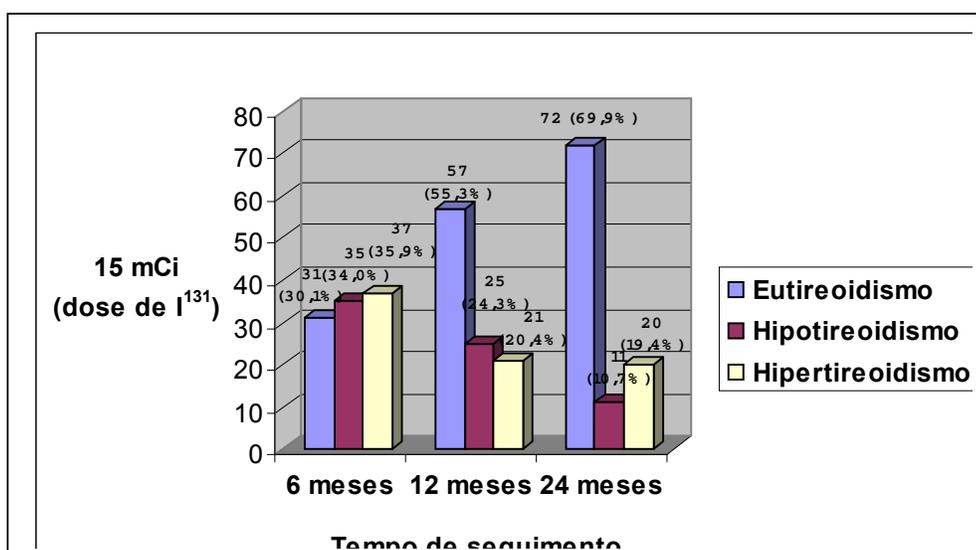
A tabela 5 apresenta a classificação dos pacientes quanto à função tireoidiana (eutiroidismo, hipotireoidismo e hipertireoidismo) para 6, 12 e 24 meses de tratamento segundo dose de I<sup>131</sup> utilizada (10 mCi e 15 mCi). Não há diferença entre os grupos em nenhum dos tempos observados, ou seja, a distribuição percentual de eutiroidismo, hipotireoidismo e hipertireoidismo nos dois grupos não difere estatisticamente após 6, 12 ou 24 meses ( $p > 0,05$  para todos os momentos avaliados).

**TABELA 5.** Classificação dos pacientes com hipertireoidismo por Doença de Graves submetidos ao I<sup>131</sup> quanto à evolução da função tireoidiana aos 6, 12 e 24 meses segundo a dose de I<sup>131</sup> no HC-UFPE, no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2002.

Variáveis	Dose de Radioiodo (em mCi)				p
	10		15		
	n	%	n	%	
<b>Classificação (6 meses)</b>					
Eutireoidismo	16	26,2	31	30,1	0,5712
Hipotireoidismo	18	29,5	35	34,0	
Hipertireoidismo	27	44,3	37	35,9	
<b>Classificação (12 meses)</b>					0,8921
Eutireoidismo	36	59,0	57	55,3	
Hipotireoidismo	14	23,0	25	24,3	
Hipertireoidismo	11	18,0	21	20,4	
<b>Classificação (24 meses)</b>					0,8865
Eutireoidismo	42	68,9	72	69,9	
Hipotireoidismo	8	13,1	11	10,7	
Hipertireoidismo	11	18,0	20	19,4	



**GRÁFICO 1.** Evolução da função tireoidiana dos pacientes com hipertireoidismo por Doença de Graves submetidos à dose de 10 mCi no HC-UFPE, no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2002.



**GRÁFICO 2.** Evolução da função tireoidiana dos pacientes com hipertireoidismo por Doença de Graves submetidos à dose de 15 mCi no HC-UFPE, no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2002.

A fim de estudar apenas a frequência de hipertireoidismo a partir de 6 meses após o tratamento agruparam-se as classificações em hipertireoidismo ou remissão (eutireoidismo e hipotireoidismo) e os resultados estão apresentados na tabela 6. Nesta observa-se que a resposta ao tratamento (remissão) não difere entre os grupos de estudo para 6, 12 e 24 meses ( $p$ -valor $>0,05$  em todos os momentos).

**TABELA 6.** Prevalências do hipertireoidismo e remissão em 6, 12 e 24 meses em pacientes com Doença de Graves segundo a dose de  $I^{131}$  utilizada no HC-UFPE, no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2002.

Variáveis	Dose de Radioiodo (em mCi)				p
	10		15		
	n	%	n	%	
<b>Resposta em 6 meses</b>					
Hipertireoidismo	27	44,3	37	35,9	0,2899
Remissão	34	55,7	66	64,1	
<b>Resposta em 12 meses</b>					
Hipertireoidismo	11	18,0	21	20,4	0,7129
Remissão	50	82,0	82	79,6	
<b>Resposta em 24 meses</b>					
Hipertireoidismo	11	18,0	20	19,4	0,8267
Remissão	50	82,0	83	80,6	

### 5.3 Análise Univariada - Dose x Resposta

A análise univariada da dose resposta está apresentada nas tabelas 7, 8 e 9. De forma geral os fatores de risco (sexo, faixa etária e tratamento prévio com tionamidas) não estiverem associados à resposta ao tratamento, com exceção da procedência dos pacientes submetidos a 15 mCi no 6º mês de avaliação. Tal fato, não foi observado no 12º e 24º meses de seguimento.

**TABELA 7.** Características dos pacientes com hipertireoidismo por Doença de Graves quanto ao sexo, faixa etária, tratamento prévio e procedência segundo a dose I<sup>131</sup> e resposta ao tratamento em 6 meses no HC-UFPE, no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2002.

Variáveis	Resposta em 6 meses				OR	IC 95%	p
	Hipertireoidismo		Remissão				
	n	%	n	%			
<b>Radioiodo 10 mCi</b>							
<b>Sexo</b>							
Masculino	3	11,1	4	11,8	1,00	-	-
Feminino	24	88,9	30	88,2	1,07	0,18 – 6,79	0,6304
<b>Faixa Etária (em anos)</b>							
20 a 60	23	85,2	32	94,1	1,00	-	-
<20 e >60	4	14,8	2	5,9	2,78	0,39 – 24,23	0,2321
<b>Tratamento Prévio</b>							
Sim	20	74,1	24	70,6	1,00	-	-
Não	7	25,9	10	29,4	0,84	0,23 – 2,99	0,7630
<b>Procedência</b>							
Litoral de PE	20	74,1	24	70,6	1,00	-	-
Interior de PE	7	25,9	10	29,4	0,84	0,23 – 2,99	0,7630
<b>Radioiodo 15 mCi</b>							
<b>Sexo</b>							
Masculino	10	27,0	14	21,2	1,00	-	-
Feminino	27	73,0	52	78,8	0,73	0,26 – 2,05	0,5030
<b>Faixa Etária (em anos)</b>							
20 a 60	32	86,5	60	90,9	1,00	-	-
<20 e >60	5	13,5	6	9,1	1,56	0,38 – 6,41	0,3503
<b>Tratamento Prévio</b>							
Sim	34	91,9	54	81,8	1,00	-	-
Não	3	8,1	12	18,2	0,40	0,08 – 1,68	0,1644
<b>Procedência</b>							
Litoral de PE	16	43,2	47	71,2	1,00	-	-
Interior de PE	21	56,8	19	28,8	3,25	1,29 – 8,24	<b>0,0052</b>

**TABELA 8.** Características dos pacientes com hipertireoidismo por Doença de Graves quanto ao sexo, faixa etária, tratamento prévio e procedência segundo a dose I<sup>131</sup> e resposta ao tratamento em 12 meses no HC-UFPE, no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2002.

Variáveis	Resposta em 12 meses				OR	IC 95%	p
	Hipertireoidismo		Remissão				
	n	%	n	%			
<b>Radioiodo 10 mCi</b>							
<b>Sexo</b>							
Masculino	2	18,2	5	10,0	1,00	-	-
Feminino	9	81,8	45	90,0	0,50	0,07 – 4,43	0,3704
<b>Faixa Etária (em anos)</b>							
20 a 60	9	81,8	46	92,0	1,00	-	-
<20 e >60	2	18,2	4	8,0	2,56	0,27 – 20,73	0,2941
<b>Tratamento Prévio</b>							
Sim	10	90,9	34	68,0	1,00	-	-
Não	1	9,1	16	32,0	0,21	0,01 – 1,89	0,1192
<b>Procedência</b>							
Litoral de PE	7	63,6	37	74,0	1,00	-	-
Interior de PE	4	36,4	13	26,0	1,63	0,33 – 7,75	0,3619
<b>Radioiodo 15 mCi</b>							
<b>Sexo</b>							
Masculino	6	28,6	18	22,0	1,00	-	-
Feminino	15	71,4	64	78,0	0,70	0,21 – 2,38	0,3530
<b>Faixa Etária (em anos)</b>							
20 a 60	18	85,7	74	90,2	1,00	-	-
<20 e >60	3	14,3	8	9,8	1,54	0,29 – 7,39	0,3960
<b>Tratamento Prévio</b>							
Sim	19	90,5	69	84,1	1,00	-	-
Não	2	9,5	13	15,9	0,56	0,08 – 2,98	0,3670
<b>Procedência</b>							
Litoral de PE	13	61,9	50	61,0	1,00	-	-
Interior de PE	8	38,1	32	39,0	0,96	0,32 – 2,85	0,9379

**TABELA 9.** Características dos pacientes com hipertireoidismo por Doença de Graves quanto ao sexo, faixa etária, tratamento prévio e procedência segundo a dose I<sup>131</sup> e resposta ao tratamento em 24 meses no HC-UFPE, no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2002.

Variáveis	Resposta em 24 meses				OR	IC 95%	p
	Hipertireoidismo		Remissão				
	n	%	n	%			
<b>Radioiodo 10 mCi</b>							
<b>Sexo</b>							
Masculino	1	9,1	6	12,0	1,00	-	-
Feminino	10	90,9	44	88,0	1,36	0,13 – 33,46	0,6296
<b>Faixa Etária (em anos)</b>							
20 a 60	8	72,7	47	94,0	1,00	-	-
<20 e >60	3	27,3	3	6,0	5,88	0,76 – 47,23	0,0659
<b>Tratamento Prévio</b>							
Sim	9	81,8	35	70,0	1,00	-	-
Não	2	18,2	15	30,0	0,52	0,07 – 3,10	0,3498
<b>Procedência</b>							
Litoral de PE	6	54,5	38	76,0	1,00	-	-
Interior de PE	5	45,5	12	24,0	2,64	0,56 – 12,40	0,1438
<b>Radioiodo 15 mCi</b>							
<b>Sexo</b>							
Masculino	5	25,0	19	22,9	1,00	-	-
Feminino	15	75,0	64	77,1	0,89	0,26 – 3,24	0,5243
<b>Faixa Etária (em anos)</b>							
20 a 60	18	90,0	74	89,2	1,00	-	-
<20 e >60	2	10,0	9	10,8	0,91	0,09 – 5,00	0,6379
<b>Tratamento Prévio</b>							
Sim	18	90,0	70	84,3	1,00	-	-
Não	2	10,0	13	15,7	0,60	0,08 – 3,20	0,4055
<b>Procedência</b>							
Litoral de PE	13	65,0	50	60,2	1,00	-	-
Interior de PE	7	35,0	33	39,8	0,82	0,26 – 2,50	0,6951

## 5.4 Análise Multivariada - Dose x Resposta

A análise multivariada da dose resposta está apresentada nas tabelas 10, 11 e 12. De forma geral os fatores de risco (sexo, faixa etária e tratamento prévio com tionamidas) não estão associados à resposta ao tratamento, com exceção da procedência no grupo submetido a 15 mCi no 6º mês de seguimento. Tal fato, não se repetiu no 12º e 24º meses .

**TABELA 10.** Modelo logístico ajustado para sexo, faixa etária, tratamento prévio e procedência segundo a dose de I<sup>131</sup> e resposta a dose de radioiodoterapia em 6 meses de seguimento de pacientes com hipertireoidismo por Doença de Graves submetidos ao I<sup>131</sup> no HC-UFPE, no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2002.

Variáveis	OR	IC 95%	p
<b>Radioiodo 10 mCi</b>			
<b>Sexo</b>			
Masculino	1,00	-	-
Feminino	1,15	0,20 – 6,54	0,8743
<b>Faixa Etária (em anos)</b>			
20 a 60	1,00	-	-
<20 e >60	4,15	0,55 – 31,17	0,1660
<b>Tratamento Prévio</b>			
Sim	1,00	-	-
Não	0,84	0,25 – 2,89	0,7839
<b>Procedência</b>			
Litoral de PE	1,00	-	-
Interior de PE	0,56	0,15 – 2,10	0,3853
<b>Radioiodo 15 mCi</b>			
<b>Sexo</b>			
Masculino	1,00	-	-
Feminino	0,59	0,22 – 1,60	0,3005
<b>Faixa Etária (em anos)</b>			
20 a 60	1,00	-	-
<20 e >60	1,51	0,39 – 5,77	0,5486
<b>Tratamento Prévio</b>			
Sim	1,00	-	-
Não	0,42	0,10 – 1,72	0,2283
<b>Procedência</b>			
Litoral de PE	1,00	-	-
Interior de PE	3,30	1,39 – 7,85	<b>0,0069</b>

**TABELA 11.** Modelo logístico ajustado para sexo, faixa etária, tratamento prévio e procedência segundo a dose de  $I^{131}$  e resposta a dose de radioiodoterapia em 12 meses de seguimento de pacientes com hipertireoidismo por Doença de Graves submetidos ao  $I^{131}$  no HC-UFPE, no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2002.

<b>Variáveis</b>	<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p</b>
<b>Radioiodo 10 mCi</b>			
<b>Sexo</b>			
Masculino	1,00	-	-
Feminino	0,12	0,01 – 1,57	0,1068
<b>Faixa Etária (em anos)</b>			
20 a 60	1,00	-	-
<20 e >60	2,32	0,27 – 20,03	0,4437
<b>Tratamento Prévio</b>			
Sim	1,00	-	-
Não	0,07	0,04 – 1,26	0,0716
<b>Procedência</b>			
Litoral de PE	1,00	-	-
Interior de PE	1,65	0,32 – 8,44	0,5510
<b>Radioiodo 15 mCi</b>			
<b>Sexo</b>			
Masculino	1,00	-	-
Feminino	0,70	0,24 – 2,09	0,5243
<b>Faixa Etária (em anos)</b>			
20 a 60	1,00	-	-
<20 e >60	1,57	0,37 – 6,62	0,5363
<b>Tratamento Prévio</b>			
Sim	1,00	-	-
Não	0,53	0,11 – 2,61	0,4378
<b>Procedência</b>			
Litoral de PE	1,00	-	-
Interior de PE	0,94	0,35 – 2,57	0,9066

**TABELA 12.** Modelo logístico ajustado para sexo, faixa etária, tratamento prévio e procedência segundo a dose de  $I^{131}$  e resposta a dose de radioiodoterapia em 24 meses de seguimento de pacientes com hipertireoidismo por Doença de Graves submetidos ao  $I^{131}$  no HC-UFPE, no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2002.

Variáveis	OR	IC 95%	p
<b>Radioiodo 10</b>			
<b>Sexo</b>			
Masculino	1,00	-	-
Feminino	0,97	0,08 – 12,47	0,9781
<b>Faixa Etária (em anos)</b>			
20 a 60	1,00	-	-
<20 e >60	4,70	0,63 – 35,15	0,1313
<b>Tratamento Prévio</b>			
Sim	1,00	-	-
Não	0,44	0,07 – 2,91	0,3909
<b>Procedência</b>			
Litoral de PE	1,00	-	-
Interior de PE	1,72	0,36 – 8,34	0,5003
<b>Radioiodo 15</b>			
<b>Sexo</b>			
Masculino	1,00	-	-
Feminino	0,90	0,29 - 2,84	0,8625
<b>Faixa Etária (em anos)</b>			
20 a 60	1,00	-	-
<20 e >60	0,94	0,19 – 4,79	0,9435
<b>Tratamento Prévio</b>			
Sim	1,00	-	-
Não	0,58	0,12 – 2,82	0,4976
<b>Procedência</b>			
Litoral de PE	1,00	-	-
Interior de PE	0,80	0,28 – 2,23	0,6640

## 5.5 Análise Longitudinal

A análise longitudinal está apresentada na tabela 13. A observação desta permite afirmar que nenhum dos fatores de risco (sexo, faixa etária, tratamento prévio com tionamidas e procedência) influenciaram a resposta ao tratamento. Entretanto, é possível afirmar que a resposta após 12 meses nos grupos de 10 e 15 mCi foi estatisticamente diferente da resposta de 6 meses ( $p < 0,0001$ ), o mesmo ocorre para 24 meses ( $p < 0,0001$ ). Após 12 meses as respostas nos grupos de 10 e 15 mCi foram iguais (os intervalos de confiança das odds são praticamente semelhantes).

**TABELA 13.** Modelo logístico ajustado para sexo, faixa etária, tratamento prévio e procedência segundo a dose de  $I^{131}$  e resposta a dose de radioiodoterapia em 6, 12 e 24 meses de seguimento de pacientes com hipertireoidismo por Doença de Graves submetidos ao  $I^{131}$  no HC-UFPE, no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2002.

Variáveis	OR	IC 95%	P
<b>Sexo</b>			
Masculino	1,00	-	-
Feminino	0,68	0,31 – 14,78	0,3304
<b>Faixa Etária (em anos)</b>			
20 a 60	1,00	-	-
<20 e >60	18,27	0,76 – 43,82	0,1772
<b>Tratamento Prévio</b>			
Sim	1,00	-	-
Não	0,49	0,21 – 11,12	0,0875
<b>Procedência</b>			
Litoral de PE	1,00	-	-
Interior de PE	13,66	0,71 – 26,20	0,3489
<b>Dosagem de Radioiodo (em mCi)</b>			
10	1,00	-	-
15	0,77	0,39 – 15,11	0,4436
<b>Resposta após tratamento (em meses)</b>			
6	1,00	-	-
12	0,37	0,26 – 0,51	<0,0001
24	0,35	0,25 – 0,51	<0,0001

## **DISCUSSÃO**

A Doença de Graves representa a mais importante causa de hipertireoidismo, com prevalência estimada em 1% da população<sup>1,3</sup>. Desses pacientes com Doença de Graves, 10 a 20% apresentam remissão espontânea do hipertireoidismo e cerca de 50% tornam-se hipotireóides após 20 a 30 anos de doença, na ausência de qualquer tipo de tratamento. Este fato ocorre, provavelmente, pelo contínuo processo auto-imune destrutivo que a tireóide é submetida. Entretanto, em função das complicações cardiovasculares do hipertireoidismo, a Doença de Graves não tratada se mostra potencialmente fatal, sendo de extrema importância a decisão de um tratamento precoce e definitivo<sup>1-3</sup>. Apesar disso, a condução desta afecção carece de normatização na literatura, havendo divergência conforme a localização e experiência dos centros de referência no tratamento da mesma.

A definição do perfil epidemiológico e padrão de resposta terapêutica às doses de I<sup>131</sup> mais utilizadas na região do estudo proporcionaria o uso mais racional e normatizado de uma opção de tratamento efetivo, sem maiores efeitos adversos, de fácil administração e de baixo custo: o radioiodo.

Os 164 pacientes avaliados foram distribuídos conforme o gênero em 133 (81,1%) mulheres e 31 (18,9%) homens. Segundo a literatura, a Doença de Graves é cinco a dez vezes mais comumente encontradas em mulheres do que em homens, reforçando os achados do estudo, sendo a prevalência descrita na literatura de 0,2 a 0,6% no gênero masculino e 2 a 2,5%, no feminino<sup>1,2,87</sup>.

A média de idade encontrada foi de  $38,9 \pm 13,2$  anos, confirmando os dados da literatura vigente que mostram o pico de prevalência da doença entre a segunda e quarta décadas de vida<sup>1-3</sup>. Entretanto, a Doença de Graves pode manifestar-se em qualquer faixa etária, sendo incomum abaixo dos cinco anos de idade<sup>1</sup>.

A distribuição da amostra quanto à procedência dos pacientes (65,2% do litoral e 34,8% do interior do estado de Pernambuco) pode refletir a maior concentração populacional

de Pernambuco na faixa litorânea<sup>88</sup>, a zona de abrangência de atuação da unidade de saúde onde o estudo foi realizado e a possibilidade de sub-diagnóstico da Doença de Graves em áreas mais distantes ou de maior dificuldade de acesso, como o sertão do estado.

O tratamento medicamentoso com tionamidas, representa a primeira opção terapêutica na grande maioria dos centros especializados da Europa e da Ásia<sup>7,12,22</sup>. No Brasil, as tionamidas também representam, para a maioria dos endocrinologistas, a opção inicial de tratamento<sup>1</sup>. Esta tendência se refletiu no presente estudo, onde apenas 32 (19,5%) pacientes foram submetidos ao I<sup>131</sup> como modalidade primária de tratamento. Portanto, o uso de tionamidas foi observado em 132 (80,5%) pacientes, antecedendo a indicação para a radioiodoterapia. Dentre os 132 pacientes que utilizaram tionamidas previamente ao radioiodo, 43,8% utilizaram o PTU e 56,8%, o MMI.

No grupo de pacientes submetido ao tratamento com I<sup>131</sup> na dose 15 mCi, o uso prévio de tionamidas teve uma maior frequência do que no grupo submetido a 10 mCi ( $p < 0,05$ ). Uma provável explicação seria uma maior tendenciosidade ao uso de DAT em pacientes com um hipertireoidismo mais grave, sendo também esses pacientes submetidos a doses mais elevadas de I<sup>131</sup><sup>5,12</sup>.

Em pacientes acima de 21 anos, cerca de 80% dos especialistas da Europa iniciam o tratamento com tionamidas, enquanto 70% dos especialistas dos EUA optam inicialmente pelo I<sup>131</sup><sup>12</sup>. Uma potencial vantagem em iniciar o tratamento com tionamidas é dar tempo ao paciente para se adaptar à sua doença, com melhor controle clínico e laboratorial da mesma, antes de partir para um tratamento definitivo<sup>1</sup>.

Quanto ao tempo de uso das tionamidas, o PTU foi utilizado por um tempo médio de  $30,5 \pm 16,5$  meses no grupo que utilizou 10 mCi e de  $31,6 \pm 34,7$  meses no grupo de 15 mCi. Para os pacientes que utilizaram o MMI, a média de tempo foi de  $29,5 \pm 21,0$  meses no grupo de 10 mCi e de  $25,7 \pm 12,8$  meses no grupo de 15 mCi. Conforme os dados da literatura, a

duração ideal da terapia com tionamidas ainda é motivo de controvérsia, mas nos EUA e na Europa, 80 a 90% dos endocrinologistas mantêm as tionamidas por um período de 12 a 24 meses<sup>5,12,13,89</sup>.

Para os pacientes que fizeram uso de PTU, a dose média foi de  $510,5 \pm 99,4$  mg/d no grupo de 10 mCi e  $502,6 \pm 115$  mg/d de 15 mCi. A dose média do MMI foi de  $42 \pm 8,7$  mg/d no grupo de 10 mCi e  $41,7 \pm 12,1$  mg/d no de 15 mCi, havendo condizência com os esquemas de doses mais utilizados em todo o mundo (20 a 40 mg/d de MMI e 200 a 400 mg/d de PTU)<sup>7-14</sup>. De acordo com a literatura vigente, a taxa de remissão definitiva do hipertireoidismo parece ser similar com o uso de doses altas ou baixas de tionamidas. Contudo o estabelecimento mais imediato do eutireoidismo clínico e laboratorial parece mais evidente com o emprego de doses mais elevadas de tionamidas, sendo usualmente empregadas nos casos mais graves de hipertireoidismo<sup>5,12</sup>.

A função tireoideana foi avaliada após administração do  $I^{131}$  através do TSH e  $T_4$  livre, sendo os pacientes considerados eutireóideos, hipotireóideos e hipertireóideos ao longo da observação em intervalos de 6, 12 e 24 meses. Não houve diferença estatística entre os grupos submetidos a 10 e 15 mCi em nenhum dos intervalos avaliados. Porém após a realização de uma análise longitudinal (vide tabela 13), foi observado que a resposta terapêutica, ou seja, remissão do hipertireoidismo é semelhante nos dois grupos apenas a partir de 12 meses. Estatisticamente, há diferença nos primeiros seis meses, sendo notada maior remissão no grupo submetido a 15 mCi. Tal achado encontra respaldo na literatura pois, estudos comprovaram que as doses mais altas de  $I^{131}$  promovem uma maior remissão do hipertireoidismo e indução do hipotireoidismo a curto prazo<sup>1,8,12,19-22,50</sup>. Um estudo publicado em 2005 demonstrou que apenas a indução do hipotireoidismo dependeu da dose de  $I^{131}$  administrada. A persistência do hipertireoidismo não foi influenciada pela magnitude da dose de  $I^{131}$ <sup>19</sup>.

O critério considerado de remissão do hipertireoidismo na amostra do presente estudo foi o estabelecimento do eutireoidismo e hipotireoidismo, sendo observado em 82,00% dos pacientes do grupo de 10 mCi e 79,55% do grupo de 15 mCi após 12 meses de seguimento. Quatro estudos publicados na década de 90 mostraram uma taxa de cura variando de 59 a 100%<sup>24,57,77,78</sup>. A persistência ou recidiva da tireotoxicose após uma resposta favorável inicial ao I<sup>131</sup> situou-se entre 0 e 41%, sendo inversamente proporcional ao valor da dose de I<sup>131</sup> administrada. Walter et al., em uma publicação recente com 229 pacientes, mostraram uma taxa de remissão do hipertireoidismo após 18 meses de seguimento de 80%<sup>90</sup>.

Hardisty et al., comprovaram que doses de I<sup>131</sup> variando de 60 a 220 mCi/g de tecido tireoideano, após seguimento de 120 meses, induziram a remissão do hipertireoidismo, de 84 a 100%. A incidência do hipotireoidismo variou de 28 a 58% ao longo do seguimento<sup>77</sup>.

Jarlov et al., demonstraram uma taxas semelhantes de remissão hipertireoidismo (59 a 65%) após 12 meses da radioiodoterapia em 163 pacientes, comparando doses fixas de 15 mCi com doses calculadas por grama de tecido tireoideano<sup>24</sup>. Uma série publicada de pacientes submetidos a doses fixas de 6,8 mCi, a remissão do hipertireoidismo foi de 49% após 48 meses<sup>57</sup>.

Em consonância com a presente amostra, na série de Grosso et al., a taxa de persistência do hipertireoidismo também independeu da dose de I<sup>131</sup>: 15% com 150 Gy, 14% com 300 Gy e 14% com dose superior a 300 Gy (p=0,72)<sup>19</sup>. Da mesma forma, em um estudo Finlandês<sup>17</sup>, o uso de doses fixas de 7 mCi (259 MBq) curou 80% dos pacientes. Finalmente, Erem et al., constataram que uma dose fixa de 10 mCi é altamente eficaz para reverter o hipertireoidismo em casos de doença de Graves ou bócio multinodular tóxico<sup>51</sup>.

Classicamente, a frequência de hipotireoidismo a curto prazo (por exemplo, no primeiro ano pós-tratamento com I<sup>131</sup>) vai depender da dose utilizada (maior com doses de 12-15 mCi do que com 8-10 mCi). A longo prazo, entretanto, o número de pacientes com

hipotireoidismo independará da dose do I<sup>131</sup> e pelo menos 70-80% daqueles adequadamente tratados desenvolverão tal complicação<sup>1,17,19,57</sup>. Em um estudo publicado com 187 pacientes submetidos a baixas doses de I<sup>131</sup>, o hipotireoidismo esteve presente em 12% dos pacientes no primeiro ano de seguimento e, em 76% após 11 anos<sup>21</sup>. Na experiência de alguns autores<sup>1,52,76</sup>, na dose de 12-15 mCi, a taxa de hipotireoidismo foi aproximadamente 50% no primeiro ano, com uma progressão de 3-5% ao ano. Na série de Grosso et al., a taxa de hipotireoidismo correlacionou-se com a dose empregada: 30% com 150 Gy, 46% com 300 Gy e 71% com doses maiores de 300 Gy (p=0,0003)<sup>19</sup>. Raramente a recidiva do hipertireoidismo acontece em pacientes que se tornaram hipotireóides após o radioiodo<sup>1</sup>. Em um caso raro, essa recidiva manifestou-se após 22 anos de reposição com levotiroxina<sup>81</sup>.

No presente estudo, após 12 meses de tratamento, hipotireoidismo foi observado em 23% dos pacientes submetidos a 10 mCi e em 24,3% daqueles que tomaram 15 mCi. Esses achados estão condizentes com os do mencionado estudo Finlandês em que o uso de doses fixas de 7 mCi propiciou a ocorrência de hipotireoidismo em 24%, 59% e 82% dos pacientes após 1, 10 e 25 anos, respectivamente<sup>17</sup>.

A literatura atual mostra que a remissão do hipertireoidismo pós- I<sup>131</sup> pode ser influenciada por alguns fatores como: gênero, idade, tamanho da glândula, RAIU nas 24 h, níveis séricos de T<sub>3</sub>, títulos de anticorpos anti-tireoidianos e anti-receptor do TSH, além do uso prévio de tionamidas<sup>1,12</sup>. Marcocci et al., demonstraram através de uma análise de 274 pacientes que a remissão do hipertireoidismo foi maior naqueles com tireóides menores (até 50 g) e com anticorpos antitireoglobulina em títulos mais elevados<sup>78</sup>. A chance de remissão é maior em mulheres, adultos jovens e com glândulas menores<sup>1,78</sup>. Quanto mais elevados os níveis de T<sub>3</sub> e TRAb previamente ao radioiodo, menor será a chance de remissão do hipertireoidismo<sup>51</sup>.

Entre os vários fatores que podem interferir na resposta ao  $I^{131}$ , o volume do bócio parece ser o mais importante. Os bócios menores são os que melhor respondem e os que evoluem mais freqüentemente para o hipotireoidismo, sobretudo com doses fixas<sup>51,78</sup>. Em uma coorte publicada, foi observada maior remissão em pacientes com bócios menores e níveis de  $T_3$  não tão elevados previamente ao  $I^{131}$ . Outros fatores como idade e sexo não interferiram na resposta à radioiodoterapia nesse estudo<sup>51</sup>. Também foi demonstrado que pacientes com HLA-DR3 teriam maior resistência ao radioiodo<sup>2,5,9,10,76-78</sup>. Em contrapartida, a presença de auto-imunidade tireoidiana (anticorpos anti-tireoglobulina e anti-tiroperoxidase) seria um preditor de evolução mais rápida e mais grave para o hipotireoidismo pós-radioiodo<sup>1,76,78</sup>.

Quanto mais elevada for a RAIU nas 24 h, maior tende a ser a probabilidade de uma boa resposta ao radioiodo<sup>79-78,91</sup>. Contudo, dados publicados recentemente revelaram uma relação inversa entre a RAIU nas 24 h e a resposta ao  $I^{131}$ , ou seja, a maior chance de remissão seria observada naqueles pacientes com menor captação nas 24 h<sup>90</sup>. Além disso, em um outro estudo recente não se observou diferença na resposta terapêutica ao  $I^{131}$  em pacientes com RAIU nas 24 h baixa (entre 11 e 30%) ou maior que 30%<sup>92</sup>.

Existem evidências que a utilização prévia de tionamidas pode influenciar negativamente a resposta ao radioiodo<sup>93,94</sup>. Tal fato, pode estar ligado a uma provável radioproteção fornecida por essa classe de droga, principalmente o PTU<sup>12,95,96</sup>. Estudos mostram que a utilização de PTU antes ou após o  $I^{131}$  pode reduzir a efetividade da radioiodoterapia, por bloquear a captação tireoidiana de iodo por semanas ou meses após a sua retirada<sup>1</sup>. Sendo assim, deve ser dada uma maior preferência ao MMI, cujo efeito inibitório da captação do iodo pode ser dissipado dentro de 24 horas<sup>1</sup>. Rotineiramente, o MMI não parece interferir na resposta ao  $I^{131}$ , caso seja suspenso 3 a 5 dias antes da aplicação do

radioiodo<sup>97,98</sup>. Contudo, Marcocci et al., mostraram que o uso de MMI imediatamente após o  $I^{131}$  pode diminuir a chance de remissão do hipertireoidismo<sup>78</sup>.

A procedência dos pacientes submetidos à radioiodoterapia foi avaliada neste estudo na tentativa de se verificar alguma associação entre a resposta ao radioiodo e uma provável diferença de captação pela possível oferta distinta de iodo no litoral e no interior do estado. Os valores de RAIU nas 24 horas pela glândula tireóide dependem do "pool" de iodeto, sendo diretamente afetados pela oferta deste elemento químico na dieta, medicamentos, ambiente e cosméticos<sup>98</sup>. Apesar da ausência de dados locais quanto à resposta ao  $I^{131}$  depender ou não da procedência, foi observado que os pacientes submetidos a 15 mCi e oriundos do interior do estado apresentaram um risco maior de não remissão do hipertireoidismo no 6º mês após o radioiodo. O mesmo achado não se repetiu no 12º e 24º meses. Após realização de uma análise longitudinal dos dados, a procedência não influenciou na resposta ao radioiodo em nenhum dos dois grupos nos intervalos avaliados (6º, 12º e 24º meses).

A observação de uma menor chance de remissão do hipertireoidismo em pacientes vindos do interior do estado não seria esperada, ou seja, esses pacientes deveriam ter tido uma maior remissão. Tal achado pode ser explicado pelo pequeno tamanho da amostra ou por fatores como tempo de evolução e gravidade da doença, inadequado preparo para a radioiodoterapia, entre outros. Embora, alguns estudos têm mostrado uma relação inversa da RAIU nas 24 horas com a resposta ao  $I^{131}$  ou uma não relação entre a RAIU nas 24 horas e remissão do hipertireoidismo com a radioiodoterapia<sup>90,92</sup>.

Analisando os possíveis fatores de risco (sexo, idade e tratamento prévio com tionamidas) associados com a remissão do hipertireoidismo nos pacientes do presente estudo, foi observado que nenhum dos fatores de risco em análise influenciou a resposta ao radioiodo nos dois grupos (10 e 15 mCi), sendo uma provável explicação o tamanho pequeno da amostra estudada e a subestratificação da mesma.

Considerando o perfil sócio-econômico-cultural da população local, qualquer modalidade terapêutica, que possa ser administrada em dose única e com níveis de resposta de controle da doença adequados, torna-se mais atrativa em relação a esquemas mais laboriosos, de custo mais elevado e, principalmente, menos efetivos. Tal paradoxo se aplica hoje no manuseio de portadores de hipertireoidismo por Doença de Graves em centros brasileiros, onde há uma nítida predileção pela terapia medicamentosa com tionamidas<sup>1</sup>.

A escolha das tionamidas como tratamento de primeira linha apresenta um custo mais elevado, uma menor efetividade e uma baixa adesão, em detrimento à radioiodoterapia. Tal fato foi observado na amostra desse estudo onde apenas 19,5% dos pacientes com Doença de Graves foram submetidos ao I<sup>131</sup>, como tratamento de primeira escolha. A maioria dos pacientes só foram encaminhados à radioiodoterapia após não terem obtido remissão do hipertireoidismo com o uso de tionamidas nas doses e duração preconizadas pela literatura<sup>1</sup>. Portanto, o presente estudo corrobora despretenciosamente uma tendência já vigente em vários centros mundiais, como os europeus, da utilização do radioiodo como modalidade primária de tratamento e poderá fomentar subsídios para a mudança do algoritmo de tratamento regional do hipertireoidismo da Doença de Graves<sup>1,7</sup>.

Ainda é deferido de forma clara que ambas as doses avaliadas no presente estudo (10 e 15 mCi) foram efetivas no controle clínico-laboratorial dos pacientes, podem ser sugerido que as doses mais elevadas, como 15 mCi, poderiam ser reservadas para aqueles pacientes com formas mais graves de hipertireoidismo que necessitam de um controle mais precoce do mesmo.

**CONCLUSÃO**

Obedecidos os objetivos formulados e através das análises dos resultados, pode-se concluir que:

- ❖ O  $I^{131}$  é uma modalidade terapêutica efetiva para a Doença de Graves, com a remissão do hipertireoidismo observada em aproximadamente 80% dos pacientes após 12 meses de seguimento;
- ❖ As doses de 10 mCi e 15 mCi apresentaram igual efetividade na reversão do hipertireoidismo e na indução do hipotireoidismo após o primeiro ano. No entanto, um número maior de pacientes do grupo de 15 mCi apresentou uma remissão mais precoce do hipertireoidismo nos primeiro semestre pós-radioiodo;
- ❖ Não houve associação dos fatores de risco quanto a idade, sexo e uso prévio de tianamidas com a remissão do hipertireoidismo da Doença de Graves após radioiodoterapia.

## **REFERÊNCIAS**

49. Jeffcoate W, Rea R, Vilar L. Diagnóstico e Tratamento da Doença de Graves. In: Vilar L, Kater CE, Naves LA, Cavalcanti N, Lyra R, Moura E, et al (eds). Endocrinologia clínica. 3ª ed. Rio de Janeiro:Guanabara Koogan-Medisi. 2006: p.274-91.
50. Weetman AP. Medical progress: Graves' disease. *N Engl J Med* 2000; 343:1236-48.
51. Polikar R, Burger AG, Scherrer U, Nicod P. The thyroid and the heart. *Circulation* 1993; 87: 1435-41.
52. 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 (Oxf)* 1994; 41:425-32.
53. Cooper DS. Hyperthyroidism. *Lancet* 2003; 362:459-68.
54. Gough SCL. The genetics of Graves' disease. *Endocrinol Metab Clin* 2000; 29:255-66.
55. Wartofsky L, Glinoe D, Solomon B, Nagataki S, Lagasse R, Nagayama Y, Izumi M. Differences and similarities in the diagnosis and treatment of Graves' disease in Europe, Japan, and the United States. *Thyroid* 1991; 1:129-35.
56. Solomon B, Glinoe D, Lagasse R, Wartofsky L. Current trends in the management of Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 1518-24.
57. Topliss DJ, Eastman CJ. Diagnosis and management of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Med J Aust* 2004; 180: 186-93.
58. Reid JR, Wheeler SF. Hyperthyroidism: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician* 2005; 72: 623-30.
59. Bartalena L, Tanda ML, Bogazzi F, Piantanida E, Lai A, Martino E. An update on the pharmacological management of hyperthyroidism due to Graves' disease. *Expert Opin Pharmacother* 2005; 6: 851-61.
60. Leech NJ, Dayan CM. Controversies in the management of Graves' disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998; 49:273-80.

61. Wemeau JL. Hyperthyroidism: current concepts and management. *Rev Prat* 2005;55:149-57.
62. Abraham P, Avenell A, Park CM, Watson WA, Bevan JS. A systematic review of drug therapy for Graves' hyperthyroidism. *Eur J Endocrinol* 2005; 153: 489-98.
63. Marti J, Anton E, Laborda E, Santesteban P. Outcome of Graves disease after radioiodine therapy. *An Med Interna* 2005; 22: 303-4.
64. Tamagna EI, Levine GA, Hershman JM. Thyroid hormone concentrations after radioiodine therapy for hyperthyroidism. *J Nucl Med* 1979; 20:387-91.
65. Metso S, Jaatinen P, Huhtala H, Luukkaala T, Oksala H, Salmi J. Long-term follow-up study of radioiodine treatment of hyperthyroidism. *Clin Endocrinol* 2004; 61:641-8.
66. Velkeniers B, Vanhaelst L, Cytryn R, Jonckheer MH. Treatment of hyperthyroidism with radioiodine: adjunctive therapy with antithyroid drugs reconsidered. *Lancet* 1988;1127-9.
67. Grosso M, Traino A, Boni G, Banti E, Della Porta M, Manca G, Volterrani D, Chiacchio S, AlSharif A, Borso E, Raschilla R, Di Martino F, Mariani G. Comparison of different thyroid committed doses in radioiodine therapy for Graves' hyperthyroidism. *Cancer Biother Radiopharm* 2005; 20: 218-23.
68. Solomon B, Glinioer D, Lagasse R, Wartofsky L. Current trends in the management of Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 1518-24.
69. Sridama V, McCormick M, Kaplan EL, Fauchet R, DeGroot LJ. Long-term follow-up study of compensated low-dose <sup>131</sup>I therapy for Graves' disease. *N Engl J Med* 1984; 311: 426-32.
70. Singer PA, Cooper DS, Levy EG, Ladenson PW, Braverman LE, Daniels G, Greenspan FS, McDougall IR, Nikolai TF. Treatment guidelines for patients with hyperthyroidism and hypothyroidism. Standards of Care Committee, American Thyroid Association. *JAMA* 1995; 273: 808-12.

71. Leslie WD, Ward L, Salamon EA, Ludwig S, Rowe RC, Cowden EA. A randomized comparison of radioiodine doses in Graves' hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 978-83.
72. Jarlov AE, Hegedüs L, Kristensen L, Nygaard B, Hansen JM. Is calculation of the dose in radioiodine therapy of hyperthyroidism worth while? *Clin Endocrinol* 1995; 43: 325-9.
73. 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.
74. Schott M, Scherbaum WA, Morgenthaler NG. Thyrotropin receptor autoantibodies in Graves' disease. *Trends Endocrinol Metab* 2005; 16: 243-8.
75. Ando T, Latif R, Davies TF. Thyrotropin receptor antibodies: new insights into their actions and clinical relevance. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2005; 19: 33-52.
76. Maciel RMB. O laboratório no diagnóstico e seguimento de doenças auto-imunes e neoplásicas de tiróide. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2002; 46: 65-71.
77. Romaldini JH, Werner MC. Hipertireoidismo na Doença de Graves. In: Coronho V, Petroianu A, Santana EM, Pimenta LG. *Tratamento de Endocrinologia e Cirurgia Endócrina*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2001: p.413-28.
78. Huber GK, Safirstein R. Thyrotropin receptor autoantibodies induce human cel growth and c-fos activation. *J Clin End Metab* 1991; 72: 1142-7.
79. Chen CR, Pichurin P, Nagayama Y, Latrofa F, Rapoport B, McLachlan SM. The thyrotropin receptor autoantigen in Graves' disease is the culprit as well as the victim. *J Clin Invest* 2003; 111: 1897-904.
80. Kennedy JW, Caro JF. The ABCs of managing hyperthyroidism in the older patient. *Geriatrics* 1996; 51: 22-32.

81. Kosugi S, Ban T. Identification of separate determinants on the thyrotropin receptor reactive with Graves' Thyroid stimulating antibodies and with thyroid-stimulating blocking antibodies in idiopathic mixedema: These determinants have no homologous sequence in gonadotropin receptors *mol. Endocrinol* 1992; 6: 168-74.
82. Greenspan FS. The thyroid gland. In: Greenspan F, Gardner DG (eds). *Basic & Clinical Endocrinology*. 7<sup>th</sup> ed. McGraw-Hill Co, 2004: p.215-94.
83. Feroze M, May H. Apathetic thyrotoxicosis. *Int J Clin Pract* 1997; 51:332-3.
84. Bailes BK. Hyperthyroidism in elderly patients. *AORN J* 1999; 69: 254-8.
85. Martin FI, Deam DR Hyperthyroidism in elderly hospitalised patients. Clinical features and treatment outcomes. *Med J Aust* 1996; 164: 200-3.
86. Bartalena L, Wiersinga WM, Pinchera A. Graves' ophthalmopathy: state of the art and perspectives. *J Endocrinol Invest* 2004; 27:295-301.
87. Bartalena L, Pinchera A, Marcocci C. Management of Graves' ophthalmopathy: reality and perspectives. *Endocr Rev* 2000; 21:168-99.
88. Bartalena L, Marcocci C, Tanda ML, Piantanida E, Lai A, Marino M, Pinchera A. An update on medical management of Graves' ophthalmopathy. *J Endocrinol Invest* 2005; 28:469-78.
89. Kahaly G. Tratamento da oftalmopatia de graves. In: Vilar L, Kater CE, Naves LA, Cavalcanti N, Lyra R, Moura E, et al (eds). *Endocrinologia clínica*. 3<sup>a</sup> ed. Rio de Janeiro:Guanabara Koogan-Medisi. 2006: 292-303p.
90. Buljan-Cvijanovic M, Neal JM, Zemtsov A. Euthyroid pretibial myxedema. *Endocr Pract* 1998; 4:375-7.
91. Cannavo SP, Borgia F, Vaccaro M, Guarneri F, Magliolo E, Guarneri B. Pretibial myxoedema associated with Hashimoto's thyroiditis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002; 16:625-7.

92. Georgala S, Katoulis AC, Georgala C, Katoulis EC, Hatziolou E, Stavrianeas NG. Pretibial myxedema as the initial manifestation of Graves' disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002; 16:380-3.
93. Klein I, Ojama K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med* 2001; 344:501-9.
94. Boelaert K, Franklyn JA. Thyroid hormone in health and disease. *J Endocrinol* 2005; 187:1-15.
95. Gross JL, Caromori ML, Ribeiro JP. Hipertireoidismo com fibrilação atrial é necessário anticoagular todos os pacientes? *Arq Bras Endocrinol Metab* 1996; 40: 54-7.
96. Dabon-Almirante CL, Surks MI. Clinical and laboratory diagnosis of thyrotoxicosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; 27:25-35.
97. Vestergaard P, Mosekilde L. Hyperthyroidism, bone mineral, and fracture risk--a meta-analysis. *Thyroid* 2003; 13:585-93.
98. Ross DS. The medical management of. Grave's disease. *Endocr Pract* 1995; 1:193-9.
99. Erem C, Kandemir N, Hacıhasanoglu A, Ersoz HO, Ukinc K, Kocak M. Radioiodine treatment of hyperthyroidism: prognostic factors affecting outcome. *Endocrine* 2004; 25:55-60.
100. Davies TF, Larsen PR. Thyrotoxicosis. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS (eds.) *Williams Textbook of Endocrinology*, 10 ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co., 2003:374-421.
101. Gittoes NJ, Franklyn JA. Hyperthyroidism- Current treatment guidelines. *Drugs* 1998; 55:543-53.
102. Graf H, Carvalho G. Fatores interferentes na interpretação de dosagens laboratoriais no diagnóstico de hiper e hipotireoidismo. *Arq Brasil Endocrinol Metab* 2002; 46:51-64.

103. Singer PA. Thyroiditis. Acute, subacute and chronic. *Med Clin North Am* 1991; 75: 61-77.
104. Bertola G, Bocchia M, Ribotto P, Orlandini B, Tarchio G. Hematological changes in hyperthyroidism- a case report. *Recent Prog Med* 1998;89:180-2.
105. Topping O, Tallstedt L, Wallin G, Lundell G, Ljunggren JG, Taube A, Saaf M, Hamberger B. Graves' hyperthyroidism: Treatment with antithyroid drugs, surgery, or radioiodine-A prospective randomized study. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:2986-93.
106. Thompson GB. Surgical management in Graves' disease. *Panminerva Med* 2002;44:287-93.
107. Cooper DS. Antithyroid drugs in the management of patients with Graves' disease: an evidence-based approach to therapeutic controversies. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:3474-81.
108. Streetman DD, Khanderia U. Diagnosis and treatment of Graves disease. *Ann Pharmacother* 2003; 37:1100-9.
109. Cooper DS. Antithyroid drugs for the treatment of hyperthyroidism caused by Graves' disease. *Endocrinol Metab Clin* 1998; 27:225-47.
110. Allahabadi 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.
111. Bartalena L, Bogazzi F, Martino E. Adverse effects of thyroid hormone preparations and antithyroid drugs. *Drug Saf* 1996; 15:53-63.
112. Palit TK, Miller CC 3rd, Miltenburg DM. The efficacy of thyroidectomy for Graves' disease: A meta-analysis. *J Surg Res* 2000; 90:161-5.

113. Alsanea O, Clark OH. Treatment of Graves' disease: the advantages of surgery. *Endocrinol Metab Clin* 2000; 29:321-37.
114. Weetman AP. The role of surgery in primary hyperthyroidism. *J R Soc Med* 1998; 91 (Suppl. 33): 7-11.
115. Inukai M, Usui Y. Clinical evaluation of gasless endoscopic thyroid surgery. *Surg Today* 2005; 35:199-204.
116. Ruggieri M, Straniero A, Mascaro A, Genderini M, D'Armiento M, Gargiulo P, Fumarola A, Trimboli P. The minimally invasive open video-assisted approach in surgical thyroid diseases. *BMC Surg* 2005; 5: 9-13.
117. Sivanandan R, Ng LG, Khin LW, Lim TH, Soo KC. Postoperative endocrine function in patients with surgically treated thyrotoxicosis. *Head Neck* 2004; 26:331-7.
118. Langley RW, Burch HB. Perioperative management of the thyrotoxic patient. *Endocrinol Metab Clin North Am*; 2003; 32:519-34.
119. Grimes CM, Muniz H, Montgomery WH, Goh YS. Intraoperative thyroid storm: a case report. *AANA J* 2004;72:53-5.
120. Muller B, Bares R, Bull U. The effective half life of I<sup>131</sup> during the treatment of autonomous thyroid disease with radioiodine. *Nuklear Medizin* 1991; 30:71-6.
121. Glinoe D, Verelst J. Use of 131 iodine for the treatment of hyperthyroidism in adults. *Ann Endocrinol [Paris]* 1996; 57:177-85.
122. Andrade VA, Gross JL, Maia AL. Radioactive iodine therapy in Graves' hyperthyroidism. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2004; 48:159-65.
123. Aizawa Y, Yoshida K, Kaise N, Fukazawa H, Kiso Y, Sayama N, Hori H, Abe K. 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.

124. DeGroot LJ. Radioiodine and the immune system. *Thyroid* 1997;7:259-63.
125. Hardisty CA, Jones SJ, Hedley AJ, Munro DS, Bewsher PD, Weir RD. Clinical outcome and costs of care in radioiodine treatment of hyperthyroidism. *R Coll Physicians Lond* 1990; 24:36-42.
126. Marcocci C, Giancchetti D, Masini I, Golia F, Ceccarelli C, Bracci E, Fenzi GF, Pinchera A. 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.
127. Hershman JM. S, Resnick NM. Hypothyroidism and Hyperthyroidism. In: Lavin N (ed.). *Manual of Endocrinology and Metabolism*. 2<sup>th</sup> ed. Boston: Little, Brown and Company, 1994: p.367-80.
128. Bogazzi F, Bartalena L, Campomori A, Brogioni S, Traino C, De Martino F, et al. Treatment with lithium prevents serum thyroid hormone increase after thionamide withdrawal and radioiodine therapy in patients with Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4490-5.
129. Tan GH, Gharib H. Recurrent hyperthyroidism after radioiodine-induced hypothyroidism: report of two cases and literature review. *Endocr Pract* 1995;1:158-60.
130. Graham GD, Burman KD. Radioiodine treatment for Graves' disease. An assessment of its potential risks. *Ann Intern Med* 1986;105:900-5.
131. Bonnema SJ, Bartalena L, Toft AD, Hegedüs L. Controversies in radioiodine therapy: relation to ophthalmopathy, the possible radioprotective effect of antithyroid drugs, and use in large goitres. *Eur J Endocrinol* 2002; 147:1-11.
132. Manso PG, Furlanetto RP, Wolosker AM, Paiva ER, de Abreu MT, Maciel RM. Prospective and controlled study of ophthalmopathy after radioiodine therapy for Graves' hyperthyroidism. *Thyroid* 1998; 8:49-52.

133. 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.
134. Bartalena L, Maracocci C, Bogazzi F, Manetti L, Tanda ML, Dell'Unto E, Bruno-Bossio G, Nardi M, Bartolomei MP, Lepri A, Rossi G, Martino E, Pinchera A. Relation between therapy for hyperthyroidism and the course of Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 1998; 338:73-8.
135. Lima N, Knobel M, Camargo RY, Tomimori E, Medeiros-Neto G. Impacto médico-social do tratamento medicamento da moléstia de graves-Basedow em Hospital Público Universitário: Avaliação retrospectiva e projeção prospectiva de conduta terapêutica. *Arq Brás Endocrinol Metab* 2005; 49(4): 575-83.
136. Brasil. População litorânea. [www.abrasil.gov.br/estados/pdf](http://www.abrasil.gov.br/estados/pdf). Acesso em 01/12/05.
137. Ober KP. Thyrotoxic periodic in the United States: report of seven cases and Review of the literature. *Medicine [Baltimore]* 1992; 71: 109-20.
138. Walter MA, Christ-Crain M, Eckard B, Schindler C, Nitzsche EU, Muller-Brand J, Muller B. Radioiodine therapy in hyperthyroidism: inverse correlation of pretherapeutic iodine uptake level and post-therapeutic outcome. *Eur J Clin Invest* 2004; 34:365-70.
139. 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; 83:685-7.
140. Ruchala M, Sowinski J, Dolata M, Junik R, Gembicki M, Skiba A. Radioiodine treatment of hyperthyroidism in patients with low thyroid uptake. *Nucl Med Rev Cent East Eur* 2005; 8:28-32.

141. Razvi S, Basv A, McIntyre EA, Wahid ST, Bartholomeu PH, Weaver JV. Low failure rate of fixed administered activity of 400mBq I131 with pre-treatment with carbimazole for thyrotoxicosis: The gastesheal protocol. *Nucl Med Commun* 2004; 25: 675-82.
142. Perros P. Anti-thyroid drug treatment before radioiodine in patients with Graves' disease: soother or menace? *Clin Endocrinol* 2000; 53:1-2.
143. 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; 5:243-7.
144. Santos RB, Romaldini JH, Ward LS. Propylthiouracil reduces the effectiveness of radioiodine treatment in hyperthyroid patients with Graves' disease. *Thyroid* 2004;14:525-30.
145. 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.
146. 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.

**ANEXOS**

# ANEXO 1

## Comitê de Ética em Pesquisa



MINISTÉRIO DA SAÚDE  
Conselho Nacional de Saúde  
Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP

### FOLHA DE ROSTO PARA PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS (versão outubro/99)

1. Projeto de Pesquisa: <b>RADIOIODOTERAPIA EM PACIENTES COM DOENÇA DE GRAVES : AVALIAÇÃO DA TERAPIA COM DOSES DE 10 e 15 mCi</b>			
2. Área do Conhecimento (Ver relação no verso) <b>MEDICINA</b>		3. Código: <b>4.01</b>	4. Nível: ( Só áreas do conhecimento 4 )
5. Área(s) Temática(s) Especial (s) (Ver fluxograma no verso) <b>GRUPO III</b>		6. Código(s):	7. Fase: (Só área temática 3) I ( ) II ( ) III ( ) IV ( )
8. Unitermos: ( 3 opções ) <b>RADIOIODOTERAPIA   DOSES   DOENÇA DE GRAVES</b>			
<b>SUJEITOS DA PESQUISA</b>			
9. Número de sujeitos No Centro : Total:		10. Grupos Especiais : <18 anos ( ) Portador de Deficiência Mental ( ) Embrião/Feto ( ) Relação de Dependência (Estudantes , Militares, Presidiários, etc ) ( ) Outros (X) Não se aplica ( )	
<b>PESQUISADOR RESPONSÁVEL</b>			
11. Nome: <b>VIVIANE CANADAS DA MOTA</b>			
12. Identidade: <b>4108841</b>	13. CPF: <b>770 549 384 - 53</b>	19. Endereço (Rua, n.º): <b>R. AGENOR HOPES 424   501 BOA VIAGEM</b>	
14. Nacionalidade: <b>BRASILEIRA</b>	15. Profissão: <b>MEDICA</b>	20. CEP: <b>51021 110</b>	21. Cidade: <b>RECIFE</b> 22. UF: <b>PE</b>
16. Maior Titulação: <b>RESIDENCIA MEDICA</b>	17. Cargo: <b>MEDICA</b>	23. Fone: <b>33410272</b>	24. Fax: <b>CELULAR 9964 1016</b>
18. Instituição a que pertence: <b>MEST. DE MEDICINA INTERNA</b>		25. Email: <b>viviane@novaera.com.br</b>	
<b>Termo de Compromisso:</b> Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Res. CNS 196/96 e suas complementares. Comprometo-me a utilizar os materiais e dados coletados exclusivamente para os fins previstos no protocolo e a publicar os resultados sejam eles favoráveis ou não. Aceito as responsabilidades pela condução científica do projeto acima. Data: <b>27/01/05</b>			
<b>INSTITUIÇÃO ONDE SERÁ REALIZADO</b>			
26. Nome: <b>HOSPITAL DAS CLÍNICAS</b>		29. Endereço (Rua, n.º): <b>AV. PROF. MORAES REGO S/Nº</b>	
27. Unidade/Órgão:	30. CEP:	31. Cidade:	32. UF:
28. Participação Estrangeira: Sim ( ) Não (X)		33. Fone:	34. Fax:
35. Projeto Multicêntrico: Sim ( ) Não (X) Nacional ( ) Internacional ( ) (Anexar a lista de todos os Centros Participantes no Brasil)			
<b>Termo de Compromisso ( do responsável pela instituição ):</b> Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Res. CNS 196/96 e suas Complementares e como esta instituição tem condições para o desenvolvimento deste projeto, autorizo sua execução Nome: <b>13,04,05</b> Cargo: <b>Dir. Responsável</b> Data: <b>13,04,05</b> Assinatura: <b>[Assinatura]</b> <b>Dir. Responsável HC</b> Assinatura: <b>[Assinatura]</b> <b>Endocrinologia</b> CRM 12176			
<b>PATROCINADOR</b>			
Não se aplica ( )			
36. Nome:		39. Endereço:	
37. Responsável:	40. CEP:	41. Cidade:	42. UF:
38. Cargo/Função:		43. Fone:	44. Fax:
<b>COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP</b>			
45. Data de Entrada: <b>27/01/2005</b>	46. Registro no CEP: <b>043/2005</b>	47. Conclusão: Aprovado (X) Data: <b>06/04/2005</b>	48. Não Aprovado ( ) Data: / /
49. Relatório(s) do Pesquisador responsável previsto(s) para: Data: <b>20/10/2005</b> Data: / /			
Encaminhado a CONEP: 50. Os dados acima para registro ( ) 51. O projeto para apreciação ( ) 52. Data: / /		53. Coordenador: <b>Nelson Albuquerque</b> 54. Coordenador: <b>[Assinatura]</b> Comitê de Ética 55. Assinatura: <b>[Assinatura]</b>	
<b>COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA - CONEP</b>			
54. Nº Expediente :		56. Data Recebimento :	
55. Processo :		57. Registro na CONEP: <b>HC</b>	
58. Observações:			

*em exigência  
atendida em 31.03.2005*



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO  
Comitê de Ética em Pesquisa

Of. N.º 044/2005-CEP/CCS

Recife, 06 de abril de 2005.

**Ref. Protocolo de Pesquisa n.º 043/2005-CEP/CCS**

**Título:** "Radiiodoterapia em pacientes com doença de graves: Avaliação da terapia com doses de 10 e 15MCI"

Senhor (a) Pesquisador (a):

Informamos que o Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo seres humanos do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco CEP/CCS/UFPE registrou e analisou, de acordo com a Resolução nº 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, o protocolo de pesquisa em epígrafe aprovando-o e liberando-o para início da coleta de dados em 06 de abril de 2005.

Ressaltamos que ao pesquisador responsável deverá apresentar relatório final, em 30 / 10/2005.

Atenciosamente



Prof.ª Maria Clara Albuquerque  
Coordenadora do Comitê de Ética  
em Pesquisa CCS/UFPE

A  
Dra. Viviane Canadas da Mota  
Programa de Pós-graduação em Medicina Interna CCS/ UFPE

## ANEXO 2

### Protocolo de seguimento de hipertiróideos (Doença de Graves) após I<sup>131</sup>

1. Identificação

Nome - \_\_\_\_\_ Reg - \_\_\_\_\_

2. Idade (no momento da dose)

- até 10 anos       10 a 20 anos       20 a 30 anos  
 30 a 40 anos       40 a 50 anos       acima de 50 anos

3. Sexo

- feminino       masculino

4. Procedência

- Grande Recife       Zona da Mata  
 Agreste       Sertão  
 outro estado \_\_\_\_\_

5. Uso prévio de antitireoidianos

5.1 Metimazol

- sim     não  
Dose máxima - \_\_\_\_\_ mg/dia      Tempo de uso - \_\_\_\_\_ meses

5.2 Propiltiouracil

- sim     não  
Dose máxima - \_\_\_\_\_ mg/dia      Tempo de uso - \_\_\_\_\_ meses

6. Dose de I<sup>131</sup> (1ª dose)

- 10 mCi     15 mCi    Data - \_\_/\_\_/\_\_

Função tiroideana pós-radioiodo ( 1ª dose )

	1º semestre	1º ano	2º ano
TSH (mIU/mL)			
T4 livre (ng/dL)			

## **Normas adotadas**

Esta dissertação seguiu as normas estabelecidas pelo Comitê Internacional de Editores de Revistas Médicas, que são denominadas Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomed Journals, e conhecidas como o estilo de Vancouver. Atualmente, mais de 500 periódicos em todo o mundo seguem essas normas, podendo ser localizado na Internet no endereço: <http://www.cma.ca/publications/mwc/uniform.htm>