

Mestrado Integrado em Medicina

Artigo de Investigação Médica

ANÁLISE DE FACTORES PREDITIVOS NO TRATAMENTO DO HIPERTIROIDISMO COM IODO RADIOACTIVO NA CONSULTA DE TIRÓIDE DO CENTRO HOSPITALAR DO PORTO

Mariana Filipa Fraga de Oliveira

6º Ano Profissionalizante

Orientador: Dr. André Carvalho

Co-Orientador: Dr. Jorge Soares

Porto, 2010/2011

Mariana Filipa Fraga de Oliveira

Aluna do Mestrado Integrado em Medicina (6º ano),
Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar/Universidade do Porto

Largo Prof. Abel Salazar, 2, 4099-003 Porto, PORTUGAL

André Filipe Couto de Carvalho

Médico Endocrinologista,
Centro Hospitalar do Porto/Hospital de Santo António

Largo Prof. Abel Salazar, 4099 - 001 Porto, PORTUGAL

Jorge Manuel Soares

Assistente Graduado Endocrinologia,
Centro Hospitalar do Porto/Hospital de Santo António

Largo Prof. Abel Salazar, 4099 - 001 Porto, PORTUGAL

RESUMO

Introdução: O tratamento com iodo radioactivo constitui uma das terapêuticas do hipertiroidismo. Diversos factores têm sido estudados como preditivos no sucesso deste tratamento.

Objectivos: Avaliar a eficácia do tratamento com iodo radioactivo em doentes com hipertiroidismo e determinar possíveis factores clínicos preditivos do estado de função tiroideia após um ano do tratamento.

Metodologia: Estudo retrospectivo de doentes com hipertiroidismo que realizaram tratamento com iodo radioactivo entre 1 de Janeiro de 2007 e 31 de Dezembro de 2009, limitado ao período de um ano após o tratamento.

Resultados: Foram incluídos no estudo 146 doentes, sendo que 75 tinham doença de Graves, 47 tinham bócio multinodular tóxico e 24 tinham adenoma tóxico. O hipertiroidismo foi resolvido em 78,7%, 95,7% e 95,8% dos casos de doença de Graves, bócio multinodular tóxico e adenoma tóxico, respectivamente. Foram obtidas ao fim do primeiro ano de seguimento taxas de hipotiroidismo de 72% na doença de Graves, 31,9% nos bócios multinodulares tóxicos e 25% nos adenomas tóxicos. Entre os doentes com doença de Graves, 37,5% dos homens e 19,4% mulheres mantiveram-se em hipertiroidismo após um ano de seguimento. Nos doentes com bócio multinodular tóxico, o número de hipotiroidismos após um ano de seguimento foi de 52% nos que realizaram terapêutica com antitiroideos de síntese e de 11,8% nos que não os tomaram. Nos doentes com adenoma tóxico, a taxa de hipotiroidismo foi de 25% entre os que tomaram antitiroideos de síntese e de 20% naqueles que não realizaram previamente tratamento com antitiroideos de síntese.

Conclusões: O tratamento com iodo radioactivo tem-se revelado como uma boa opção terapêutica e com a evidência crescente da sua segurança, o seu uso no tratamento do hipertiroidismo tem vindo a aumentar. Essa é também a experiência do Centro Hospitalar do Porto / Hospital de Santo António.

PALAVRAS-CHAVE: hipertiroidismo, doença de Graves, bócio multinodular tóxico, adenoma tóxico, iodo radioactivo.

SUMMARY

Introduction: The radioiodine treatment constitutes one of the therapies for hyperthyroidism. Several factors have been studied as prognostic in the success of this treatment.

Objective: To assess the effectiveness of the radioiodine treatment in patients with hyperthyroidism and to determine clinical factors which may predict thyroid status after one year of the therapy.

Methodology: Retrospective study of patients with hyperthyroidism that were treated by radioiodine treatment between January 1, 2007 and December 31, 2009, limited to the period of one year after the therapy.

Results: The study comprised 146 patients being that 75 had Graves' disease, 47 had toxic multinodular goiter and 25 had toxic adenoma. Hyperthyroidism has been treated in 78,7%, 95,7% and 95,8% of Graves' disease, toxic multinodular goiter and toxic adenoma cases, respectively. At the end of the first year of follow-up hypothyroidism rates of 72% in Graves' disease, 31,9% in toxic multinodular goiter and 25% in toxic adenoma were found. Among patients with Graves' disease, 37,5% of men and 19,4% of women were hyperthyroid after one year of follow-up. Among patients with toxic multinodular goiter, the percentage of hypothyroidism after one year of follow-up was 52% in the ones who took antithyroid drugs and 11,8% in the ones who didn't. Among the patients with toxic adenoma, the rate of hypothyroidism was 25% in the ones who took antithyroid drugs and 20% in the ones who didn't use antithyroid drugs before radioiodine treatment.

Conclusions: Radioiodine treatment has become a good therapeutic option. With growing evidence of its safety, its application to treat hyperthyroidism has increased. That is also the experience in Centro Hospitalar do Porto / Hospital de Santo António.

KEY-WORDS: hyperthyroidism, Graves' disease, toxic multinodular goiter, toxic adenoma, radioiodine

INTRODUÇÃO

O hipertiroidismo é uma patologia endócrina frequente¹, sendo a sua causa mais habitual a Doença de Graves, seguindo-se o adenoma tóxico (AT) e o bócio multinodular tóxico (BMT). Esta doença atinge diferentes sistemas do organismo, sendo fundamentalmente secundária a um aumento do metabolismo e a um efeito excitatório sobre o sistema nervoso a que se associa uma morbilidade e mortalidade aumentadas, especialmente por complicações cardiovasculares²⁻⁴.

As opções de tratamento do hipertiroidismo passam habitualmente pelo recurso a fármacos antitiroideos de síntese, iodo radioactivo ou cirurgia⁵⁻⁷. As distintas opções terapêuticas nas diferentes etiologias do hipertiroidismo não são consensuais⁸.

O iodo radioactivo tem sido usado desde há mais de 60 anos no tratamento de doenças da tiróide^{9,10}. O iodo é um elemento essencial para a síntese das hormonas tiroideias e é captado electivamente pela tiróide. Associando radioactividade a este elemento químico, ele pode adquirir a capacidade de destruir selectiva e progressivamente as células da tiróide responsáveis pela síntese das hormonas tiroideias. Foi com base nesta premissa que o iodo radioactivo foi introduzido como tratamento dos carcinomas da tiróide ou do hipertiroidismo. Procura-se o atingimento de um estado sustentado de eutiroidismo¹¹, sem incidência elevada de recidiva ou evolução para hipotiroidismo. Contudo, é aceite por muitos clínicos que o objectivo do tratamento possa residir na destruição de tecido tiroideu suficiente para curar o hipertiroidismo, aceitando o hipotiroidismo como um resultado desejável e equivalente a “cura”^{3,12}. O hipotiroidismo pode ser considerado assim como uma consequência inevitável do tratamento com iodo radioactivo mais do que um efeito lateral^{13,14}. O tratamento com Iodo 131 (¹³¹I) constitui um tratamento simples e com boa relação custo-eficácia¹⁵, com uma taxa de cura que se aproxima de 100% após um ou mais tratamentos¹⁶. O efeito desejado na tiróide frequentemente necessita de um período de três meses para se desenvolver e o seu efeito benéfico máximo é evidente três a seis meses depois. Todavia, a recidiva do hipertiroidismo ou um hipotiroidismo subsequente nem sempre podem ser evitados. Estes doentes devem, portanto, ser acompanhados, no sentido de detectar atempadamente a disfunção tiroideia e decidir qual a melhor abordagem médica para cada momento.

A influência de diferentes factores no sucesso do tratamento com ^{131}I tem sido estudada, como sejam a etiologia do hipertiroidismo, o sexo, a idade, a dose do radiofármaco administrada, a presença de oftalmopatia ou o uso prévio de antitiroideos de síntese^{12,17-21}.

Com a realização deste estudo pretendeu-se apresentar e avaliar a eficácia do tratamento do hipertiroidismo com ^{131}I efectuado no Serviço de Medicina Nuclear do Centro Hospitalar do Porto / Hospital de Santo António (CHP/HSA) em doentes acompanhados na Consulta de Tiróide deste mesmo centro hospitalar. Um objectivo secundário foi a determinação dos possíveis factores clínicos preditivos de cura do hipertiroidismo tratado com ^{131}I .

MATERIAIS E MÉTODOS

- Amostra: doentes com diagnóstico de hipertireoidismo, acompanhados na Consulta de Tiróide do CHP/HSA, e que realizaram tratamento com ^{131}I no Serviço de Medicina Nuclear deste mesmo centro hospitalar no período de 1 de Janeiro de 2007 a 31 de Dezembro de 2009.
- Estudo retrospectivo limitado ao período de um ano após o tratamento com ^{131}I .
- Dados: obtidos a partir dos processos clínicos electrónicos e em papel do CHP/HSA.
- Análise Estatística: através do programa IBM Statistical Package for the Social Sciences® (SPSS) versão 18. Chicago, Illinois, USA.
- Testes estatísticos: O teste de Qui-Quadrado foi usado para comparar variáveis categóricas. O teste de Kruskal-Wallis foi usado para comparar variáveis contínuas. Na análise estatística, foi considerado significado estatístico quando $p < 0,05$.

É dado a conhecer aos doentes o processo do tratamento, seus benefícios e suas consequências a médio e a longo prazo através de folha informativa entregue no momento da marcação. O doente que opte por cirurgia ou por manter terapêutica médica não é orientado para este tratamento.

Todos os doentes que se encontravam sob terapia prévia com antitiroideos de síntese (ATS) suspenderam a terapêutica antes do tratamento com ^{131}I e, em caso de necessidade, reiniciaram-na uma semana depois. Por rotina todos os doentes foram, posteriormente, reavaliados analiticamente aos 3º, 6º e 12º meses. Quando detectado hipotireoidismo, foi iniciada terapêutica de substituição com levotiroxina.

Para a realização deste estudo foram consultados os processos clínicos electrónicos e em papel de 160 doentes que realizaram um primeiro tratamento com ^{131}I para o hipertireoidismo no CHP/HSA. Destes 160 doentes, 14 foram perdidos durante o primeiro ano de seguimento. Foram recolhidos dados demográficos / epidemiológicos de 146 doentes com hipertireoidismo, nomeadamente sexo, idade à data do tratamento, etiologia, uso prévio de antitiroideos de síntese e tempo de exposição a este tratamento. A dose de ^{131}I e a ocorrência de exoftalmia foram também registadas. Foram recolhidos dados referentes aos níveis sanguíneos de tireoestimulina (TSH) e formas livres de triiodotironina (T3) e tiroxina (T4) prévios ao tratamento, TSH aos 3º, 6º e 12º mês após

o tratamento, e concentrações plasmáticas de anticorpos anti-peroxidase (atc anti-TPO), anti-tireoglobulina (atc anti-Tg) e anti-receptor de tireoestimulina (TRAb) prévios ao tratamento. Os anticorpos anti-TPO, anti-Tg e TRAb eram considerados positivos com valores superiores a 35 UI/mL, 40UI/mL e 9U/L, respectivamente.

Na vigilância após o tratamento, definiu-se como hipertiroidismo, os casos em que a TSH era inferior a 0,2 μ UI/mL e como hipotiroidismo os casos em que a TSH era superior a 5,0 μ UI/mL. Foi usado o mesmo critério clínico do estudo de Horta et al.²², realizado neste mesmo centro hospitalar e que avaliou os resultados obtidos em doentes com hipertiroidismo tratados com ¹³¹I entre Março de 1996 e Dezembro de 2000. As situações em que o valor da TSH era compreendido entre 0,2 μ UI/mL e 5,0 μ UI/mL foram consideradas como eutiroidismo. Definiu-se como cura a correcção do hipertiroidismo na ausência de antitiroideos de síntese.

RESULTADOS

Foram propostos, entre Janeiro de 2007 e Dezembro de 2009, 160 doentes para primeiro tratamento com ¹³¹I por hipertiroidismo, sem realização de tratamento cirúrgico prévio. Destes, 14 foram perdidos durante o primeiro ano de seguimento. Dos 146 doentes incluídos, 131 (89,7%) correspondiam a doentes do sexo feminino e 15 (10,3%) a doentes do sexo masculino. A mediana de idade global foi de 50,50 anos (mínimo 16, máximo 88).

Características demográficas e clínicas dos doentes de acordo com os diferentes grupos etiológicos estão representadas na Tabela I. A etiologia mais frequente de hipertiroidismo foi a doença de Graves (51,4%), sendo menos frequentes o bócio multinodular tóxico (32,2%) e o adenoma tóxico (16,4%).

Ficaram curados, ou seja, sem hipertiroidismo 78,7% (n = 59) dos doentes com doença de Graves, 95,7% (n = 45) dos bócios multinodulares tóxicos e 95,8% (n = 23) dos adenomas tóxicos, ($p = 0,009$) (Tabela II).

Tabela I - Características clínicas e laboratoriais dos doentes de acordo com o grupo etiológico

	DG (n=75, 51,4%)	BMT (n=47, 32,2%)	AT (n=24, 16,4%)	Total (n=146)	<i>p</i>
Sexo					NS
Masculino	8 (10,7)	4 (8,5)	3 (12,5)	15 (10,3)	
Feminino	67 (89,3)	43 (91,5)	21 (87,5)	131 (89,7)	
Idade (anos)	39 (16;83)	75 (23;88)	63,5 (42;85)	50,50 (16;88)	< 0,001
Uso de ATS					< 0,001
Não	1 (1,4)	17 (40,5)	10 (40,5)	28 (20,9)	
Sim	69 (98,6)	25 (59,5)	12 (54,5)	106 (79,1)	
Duração tratamento prévio com ATS (meses)	20,5 (1;135)	13 (2;77)	8,5 (2;30)	17 (1;135)	NS
TSH _{pré tratamento} . (μ UI/mL)	0,01 (0,001;107,4)	0,01 (0,001;1,73)	0,012 (0,001;2,94)	0,01 (0,001;107,4)	NS
Dose ^{131}I (mCi)	12 (10;20)	15 (10;20)	20 (15;20)	15 (10;20)	< 0,001

Valores correspondem a n (%) ou mediana (mínimo; máximo).

O teste de Qui-quadrado foi usado para variáveis categóricas e o teste de Kruskal-Wallis para variáveis contínuas.

A idade mediana dos doentes à data do tratamento com ^{131}I foi estatisticamente diferente entre os três grupos etiológicos, tendo sido na doença de Graves de 39 anos (mínimo 16, máximo 83), no adenoma tóxico de 63,5 anos (mínimo 42, máximo 85) e no bócio multinodular tóxico de 75 anos (mínimo 23, máximo 88), ($p < 0,001$).

Praticamente todos os doentes com doença de Graves tinham sido previamente tratados com antitiroideos de síntese à excepção de 1. O mesmo não se passava com os bócios multinodulares tóxicos e os adenomas tóxicos, onde apenas 59,5% ($n = 25$) e 54,5% ($n = 12$), respectivamente, tinham feito tratamento médico, ($p < 0,001$).

Ainda que não houvesse significado estatístico, os doentes com doença de Graves apresentavam um tempo mais longo de tratamento prévio com antitiroideos de síntese [mediana de 20,5 meses (mínimo 1; máximo 135)].

Nos casos de doença de Graves, a mediana da dose de ^{131}I usada foi de 12mCi (mínimo 10, máximo 20), no bócio multinodular tóxico de 15mCi (mínimo 10, máximo 20) e no adenoma tóxico de 20mCi (mínimo 15, máximo 20), ($p < 0,001$).

A Tabela II mostra os resultados da terapia com ^{131}I ao fim do primeiro ano de seguimento clínico.

Tabela II - Resultados do tratamento com ¹³¹I nos doentes com DG, BMT e AT ao primeiro ano

	Eutiroidismo n (%)	Hipotiroidismo n (%)	Eutiroidismo + Hipotiroidismo n (%)	Hipertiroidismo n (%)
DG (n = 75)	5 (6,7)	54 (72)	59 (78,7)	16 (21,3)
BMT (n = 47)	30 (63,8)	15 (31,9)	45 (95,7)	2 (4,3)
AT (n = 24)	17 (70,8)	6 (25)	23 (95,8)	1 (4,2)
Total (n = 146)	52 (35,6)	75 (51,4)	127 (87)	19 (13)

Ao fim do primeiro ano de seguimento, 51,4% dos doentes estavam hipotiroideus, sendo que destes 72% (n = 54) haviam sido tratados por doença de Graves, 31,9% (n = 15) por bócio multinodular tóxico e 25% (n = 6) por adenoma tóxico, ($p < 0,001$). Procurou determinar-se se haveria algum factor que pudesse justificar o estado de função tiroideia após um ano dos doentes tratados.

Considera-se separadamente a doença de Graves, uma vez que se trata de uma doença auto-imune caracterizada por auto-anticorpos em circulação dirigidos contra os receptores de TSH. Como consequência, a tiróide é inapropriadamente estimulada com aumento do volume e da produção de hormonas tiroideias. Os parâmetros avaliados e suas relações com os resultados do tratamento com ¹³¹I após o primeiro ano de seguimento são considerados na Tabela III.

Tabela III - Relação das características clínicas e laboratoriais e dos resultados do tratamento com ¹³¹I após o primeiro ano de seguimento em doentes com doença de Graves (n = 75)

	Eutiroidismo (n=5)	Hipotiroidismo (n=54)	Hipertiroidismo (n=16)	<i>p</i>
Sexo				0,40
Masculino	0	5 (62,5)	3 (37,5)	
Feminino	5 (7,5)	49 (73,1)	13 (19,4)	
Idade	38 (25;44)	38 (16;83)	42 (24;65)	0,64
Exoftalmia				0,22
Sem	2 (5,7)	25 (71,4)	8 (22,9)	
Com	1 (9,1)	10 (90,9)	0	
Uso de ATS				0,83
Não	0	0	1 (100)	
Sim	15 (21,7)	4 (5,8)	50 (72,5)	
Duração tratamento prévio com ATS (meses)	19 (3;87)	22 (2;135)	20 (1;115)	0,89
TSH _{pré tratamento} (μUI/mL)	0,32 (0,005;0,703)	0,01 (0,001;107,4)	0,004 (0,001;0,145)	0,01
Atc anti-TPO _{pré tratamento}				0,46
Negativos	2 (11,1)	11 (61,1)	5 (27,8)	
Positivos	3 (5,3)	43 (75,4)	11 (19,3)	
Atc anti-Tg _{pré tratamento}				0,67
Negativos	3 (9,4)	23 (71,9)	6 (18,8)	
Positivos	2 (4,7)	31 (72,1)	10 (23,3)	
TRAb _{pré tratamento}				0,07
Negativos	3 (11,5)	21 (80,8)	21 (7,7)	
Positivos	2 (4,1)	33 (67,3)	14 (28,6)	
Dose ¹³¹ I	12 (10;15)	12 (10;20)	15 (10;20)	0,51

Valores correspondem a n (%) ou mediana (mínimo; máximo).

O teste de Qui-quadrado foi usado para variáveis categóricas e o teste de Kruskal-Wallis para variáveis contínuas.

Entre os doentes com doença de Graves, 37,5% (n = 3) dos homens e 19,4% (n = 13) das mulheres mantiveram-se em hipertiroidismo após um ano de seguimento. Os 3 homens com hipertiroidismo ao fim do primeiro ano, foram submetidos a uma dose de ¹³¹I com uma mediana de 15mCi (mínimo 10; máximo 15). Todos foram tratados previamente com antitiroideos de síntese, por um período médio de 8,33 ± 3,79 meses. As 13 mulheres com hipertiroidismo após um ano do tratamento com ¹³¹I, trataram-se

com uma dose de ^{131}I com uma mediana de 15mCi (mínimo 10; máximo 20). Doze foram tratadas previamente com antitiroideos de síntese por um período médio de $36 \pm 34,28$ meses.

Todos os homens com doença de Graves tinham TRAb's positivos antes do tratamento com ^{131}I . Das 41 mulheres com doença de Graves e com TRAb's positivos, 11 (26,8%) mantêm-se com hipertiroidismo e 28 (68,3%) têm hipotiroidismo ($p = 0,71$).

Ainda que sem significado estatístico, os doentes com doença de Graves e anticorpos anti-TPO e anti-Tg positivos prévios ao tratamento ficaram menos frequentemente eutiroideos (5,3% e 4,7% dos casos, respectivamente). O hipotiroidismo surgiu em 75,4% e 72,1% dos casos, respectivamente.

Dos 11 doentes com exoftalmia, 10 (90,9%) entraram em hipotiroidismo e 1 (9,1%) mantém-se eutiroideu.

As Tabelas IV e V mostram as relações entre os parâmetros avaliados e os resultados do tratamento com ^{131}I ao fim do primeiro ano de seguimento em doentes com bócio multinodular tóxico e com adenoma tóxico, respectivamente.

Tabela IV - Relação das características clínicas e laboratoriais e dos resultados do tratamento com ^{131}I após o primeiro ano de seguimento em doentes com BMT (n = 47)

	Eutiroidismo (n=30)	Hipotiroidismo (n=15)	Hipertiroidismo (n=2)	p
Sexo				0,15
Masculino	1 (25)	3 (75)	0	
Feminino	29 (67,4)	12 (27,9)	2 (4,7)	
Idade	76,5 (42;87)	66 (41;88)	53 (23;83)	0,29
Uso de ATS				0,007
Não	15 (88,2)	2 (11,8)	0	
Sim	10 (40)	13 (52)	2 (8)	
Duração tratamento prévio com ATS (meses)	13 (2;63)	12 (2;77)	27 (14;40)	0,47
TSH _{pré tratamento} ($\mu\text{UI/mL}$)	0,01 (0,001;0,35)	0,01 (0,001;1,73)	0,0345 (0,009;0,06)	0,99
Dose ^{131}I	15 (15;20)	15 (10;20)	—	0,46

Valores correspondem a n (%) ou mediana (mínimo; máximo).

O teste de Qui-quadrado foi usado para variáveis categóricas e o teste de Kruskal-Wallis para variáveis contínuas.

Tabela V - Relação das características clínicas e laboratoriais e dos resultados do tratamento com ¹³¹I após o primeiro ano de seguimento em doentes com AT (n = 24)

	Eutiroidismo (n=17)	Hipotiroidismo (n=6)	Hipertiroidismo (n=1)	<i>p</i>
Sexo				0,88
Masculino	2 (66,7)	1 (33,3)	0	
Feminino	15 (71,4)	5 (23,8)	1 (4,8)	
Idade	67 (42;85)	62 (44;79)	—	0,51
Uso de ATS				0,60
Não	8 (80)	2 (20)	0	
Sim	8 (66,7)	3 (25)	1 (8,3)	
Duração tratamento prévio com ATS (meses)	9 (2;30)	10,5 (4;17)	—	0,97
TSH _{pré tratamento} (μUI/mL)	0,014 (0,001;2,94)	1,68 (0,005;0,38)	—	0,30
Dose ¹³¹ I	20 (15;20)	20 (15;20)	—	0,82

Valores correspondem a n (%) ou mediana (mínimo; máximo).

O teste de Qui-quadrado foi usado para variáveis categóricas e o teste de Kruskal-Wallis para variáveis contínuas.

Nenhum homem e apenas 2 (4,7%) mulheres com bócio multinodular tóxico tinham hipertiroidismo ao fim de um ano de seguimento. No caso dos doentes com adenoma tóxico, nenhum homem e apenas 1 (4,8%) mulher se mantinham com hipertiroidismo ao fim de igual período de tempo.

Vinte e cinco dos doentes com bócio multinodular tóxico e 12 dos doentes com adenoma tóxico foram tratados previamente com antitiroideos de síntese por um período médio de 19,12 ± 18,78 meses e 11,4 ± 8,83 meses, respectivamente.

Os 25 doentes com bócio multinodular tóxico que realizaram tratamento médico prévio foram submetidos a uma dose média com uma mediana de 15mCi (mínimo 10; máximo 20) de ¹³¹I. Treze (52%) entraram em hipotiroidismo, 10 (40%) mantêm-se eutiroides e 2 (8%) têm hipertiroidismo. Os 17 doentes que não realizaram tratamento médico prévio com antitiroideos de síntese foram tratados com uma dose com uma mediana de 20mCi (mínimo 12; máximo 20). Destes, 2 (11,8%) entraram em hipotiroidismo e 15 (88,2%) mantêm-se eutiroides.

Os 12 doentes com adenoma tóxico que realizaram tratamento médico prévio foram submetidos a uma dose de ¹³¹I com uma mediana de 20mCi (mínimo 15; máximo

20). Três (25%) entraram em hipotiroidismo, 8 (66,7%) mantêm-se eutiroideus e 1 (8,3%) tem hipertiroidismo. Os 10 doentes que não realizaram tratamento médico prévio com antitiroideus de síntese foram tratados com uma dose com uma mediana de 20mCi (mínimo 15; máximo 20). Destes, 2 (20%) entraram em hipotiroidismo e 8 (80%) mantêm-se eutiroideus.

DISCUSSÃO

O tratamento com ^{131}I apresenta-se como uma alternativa terapêutica simples, de baixo custo e com poucos efeitos adversos³. Apesar da modalidade terapêutica para o hipertiroidismo ainda variar nos diferentes centros e nos diferentes países, o tratamento com ^{131}I tem assumido progressivamente um papel de maior relevo neste âmbito. Moreira da Costa et al.²³, em 1997, encontraram uma taxa de 17% de não cura após tratamento cirúrgico da doença de Graves no CHP/HSA e uma taxa de 11% de hipotiroidismo após cirurgia. Lesão do nervo laríngeo recorrente ocorreu em 5% dos casos e hipoparatiroidismo em 10%. Com a evidência crescente da sua segurança, o uso de ^{131}I no tratamento do hipertiroidismo tem vindo a aumentar, especialmente em doentes mais jovens²⁴. Essa é também a experiência do CHP/HSA que em 58 meses (num período compreendido entre Março de 1996 e Dezembro de 2000), segundo o estudo de Horta et al.²², tratou 150 doentes com hipertiroidismo e em 36 meses (entre Janeiro de 2007 e Dezembro de 2009), segundo o presente estudo, foram propostos 160 doentes para primeiro tratamento com ^{131}I por hipertiroidismo.

Em termos demográficos, a população estudada apresentou uma idade mediana à data do tratamento de 50,50 anos (mínimo 16, máximo 88) e uma proporção homem / mulher de 1:8,73. A etiologia do hipertiroidismo mais frequentemente encontrada no estudo foi a doença de Graves (51,4%). A idade mediana dos doentes à data do tratamento com ^{131}I foi estatisticamente diferente entre os três grupos etiológicos ($p < 0,001$). Na doença de Graves, a idade mediana foi de 39 anos, no adenoma tóxico de 63,5 anos e no bócio multinodular tóxico de 75 anos. Como esperado, dada a sua prevalência em grupos etários mais novos, doentes com doença de Graves apresentam-

se com hipertiroidismo em idades mais precoces^{11,18}. Verifica-se também uma tendência para idades mais elevadas nos bócios multinodulares tóxicos, o que seria de esperar dada a sua prevalência em grupos etários mais avançados²².

Foram encontradas taxas de cura, isto é, sem hipertiroidismo, superiores no bócio multinodular tóxico e no adenoma tóxico (95,7% e 95,8%, respectivamente) quando comparadas com a taxa de cura da doença de Graves (78,7%), ($p = 0,009$). Outros estudos não têm demonstrado relação entre a etiologia do hipertiroidismo e o resultado do tratamento com ^{131}I ^{3,12,18}. Procurou determinar-se se haveria algum factor que fundamentasse estes casos de cura. Não foram encontradas diferenças significativas entre o uso prévio de antitiroideos de síntese nas diferentes etiologias. Horta et al. mostraram que a dose foi estatisticamente superior nos casos de adenoma tóxico²², o que não foi verificado neste estudo.

Diversos factores têm sido estudados como possíveis factores preditivos no sucesso do tratamento com ^{131}I . Baseando-se nos cálculos do risco, Boelaert et al. foram capazes de demonstrar que marcadores clínicos e bioquímicos podem ser utilizados no estabelecimento de um prognóstico e de determinar uma fórmula que prediz a cura e o risco de hipotiroidismo após tratamento com ^{131}I ¹⁸. Isto poderia ser útil como indicação da dose de ^{131}I que o doente deveria receber para o tratamento do hipertiroidismo.

Uma maior percentagem de homens com doença de Graves (37,5%) apresenta hipertiroidismo na avaliação do primeiro ano, quando comparada com a percentagem de mulheres (19,4%). Existem estudos em que se verificou uma associação entre sexo feminino e probabilidade aumentada de cura¹⁸ e outros em que tal associação não foi encontrada³. Allahabadia et al. mostraram que o sexo masculino responde pior a uma única dose de ^{131}I , com uma taxa de hipertiroidismo de 53% (vs 26% nas mulheres)²⁵. O efeito do sexo masculino na resposta ao ^{131}I tem-se mesmo mostrado independente de outros factores, nomeadamente a dose de ^{131}I e a realização de tratamento médico antes ou depois do tratamento com ^{131}I ²⁶, o que não foi verificado neste estudo. Metso et al. verificaram também que o sexo feminino aumentou o risco de hipotiroidismo em doentes com doença de Graves, ao contrário do que aconteceu nos casos de bócios multinodulares tóxicos ou adenomas tóxicos²⁶.

Ao fim do primeiro ano de seguimento, 51,4% ($n = 75$) dos doentes estavam em hipotiroidismo. Este estado de função tiroideia é detectado em 72% ($n = 54$) dos doentes

com doença de Graves ($p < 0,001$). No estudo de Horta et al.²², um ano após o tratamento com ^{131}I , 46% dos doentes tinham hipotireoidismo, sendo que 60% dos que tinham doença de Graves estavam com hipotireoidismo. Allahabadia et al. encontraram uma taxa de hipotireoidismo após o primeiro ano de 54,5% nos doentes com doença de Graves¹² e Boelart et al. uma taxa de 51,8%¹⁸, igualmente inferiores à encontrada no presente estudo.

Na doença de Graves, muitos doentes eram mantidos com terapêutica médica com antitiroideos de síntese durante muitos anos, apesar da baixa taxa de remissão^{15,27,28}. Neste estudo, a mediana dos meses em tratamento prévio com antitiroideos de síntese é superior nos casos de doença de Graves [20,5 meses (mínimo 1, máximo 135) vs 13 meses (mínimo 2, máximo 77) para o bócio multinodular tóxico e 8,5 meses (mínimo 2, máximo 30) para o adenoma tóxico], ($p = 0,064$). O máximo de 135 meses encontrado na duração do tratamento médico pode ser considerado como demasiado longo. A toma ou não de antitiroideos de síntese foi diferente nos três grupos etiológicos ($p < 0,001$), sendo que os doentes com doença de Graves realizaram terapia com antitiroideos de síntese prévia ao tratamento com ^{131}I em 98,6% dos casos (apenas 1 doente não tomou previamente antitiroideos de síntese).

Na doença de Graves, os antitiroideos de síntese são usados com duas finalidades: como tratamento primário do hipertireoidismo ou como preparação para a terapia ablativa com iodo radioactivo ou cirurgia. Existe um risco baixo de crise tireotóxica ou tempestade tiroideia após o uso de iodo radioactivo, que pode ser minimizado pelo tratamento prévio com antitiroideos de síntese^{29,30}. Ao contrário do tratamento com iodo radioactivo ou da cirurgia, o tratamento médico é um método não ablativo e não traumático. Um dos problemas dos antitiroideos de síntese é a baixa taxa de remissão a que se encontram associados. De facto, são descritas taxas de remissão permanente inferiores a 50%³¹. Assim, seria útil poder prever quais os doentes que teriam remissão com a toma de antitiroideos de síntese, porque os que não tivessem grande probabilidade de curar o hipertireoidismo, poderiam ser mais precocemente considerados para outras opções de tratamento. Embora inicialmente fossem encontradas variações regionais no uso do iodo radioactivo³²⁻³⁴, estas diferenças são cada vez menores^{22,35-37}. Este tratamento pode associar-se a um aumento do risco de desenvolvimento ou agravamento da oftalmopatia de Graves. Este agravamento é

frequentemente transitório e pode ser prevenido pelo uso profilático de corticoterapia^{30,38,39}.

Os antitiroideos de síntese têm sido associados a radioresistência, em particular nos casos de doença de Graves⁴⁰⁻⁴². Todavia, esta associação não tem sido consistente em todos os estudos, com alguns a não corroborar esta relação^{3,43}. Cinquenta (72,5%) dos doentes com doença de Graves tratados com antitiroideos de síntese antes do tratamento com ¹³¹I tinham hipertiroidismo ao fim do primeiro ano de seguimento ($p=0,83$).

A duração do tratamento médico prévio na doença de Graves na série estudada é menor do que a encontrada no estudo de Horta et al.²², o que pode indicar que o modo de encarar as terapias disponíveis no tratamento destes doentes e as suas eficácias tem vindo a sofrer alterações nos últimos anos. É preciso considerar oferecer aos doentes um tratamento definitivo mais precocemente do que era habitual.

No caso dos bócio multinodulares tóxicos e dos adenomas tóxicos, as taxas de hipotiroidismo após um ano do tratamento com ¹³¹I são de 31,9% ($n=15$) e 25% ($n=6$), respectivamente ($p < 0,001$). No estudo de Horta et al.²², um ano após o tratamento com ¹³¹I, 34,3% dos que tinham bócio multinodular tóxico e 36% dos que tinham adenoma tóxico tinham hipotiroidismo. A taxa de hipotiroidismo ao fim de um ano de seguimento é superior à encontrada no presente estudo.

Os doentes com bócio multinodular tóxico e os com adenoma tóxico realizaram terapia com antitiroideos de síntese em 59,5% dos casos e 54,5% dos casos, respectivamente ($p < 0,001$). Nos doentes com bócio multinodular tóxico, o número de hipotiroidismos após um ano de seguimento entre os que tomaram antitiroideos de síntese foi significativamente mais elevado que naqueles que não fizeram tratamento médico (52% vs 11,8%, respectivamente), ($p = 0,007$). Nos doentes com adenoma tóxico, o hipotiroidismo foi também mais frequente nos que realizaram terapêutica com antitiroideos de síntese (25% vs 20%), ($p = 0,60$). Estes resultados estão de acordo com os obtidos no estudo de Horta et al.²². Doentes com bócio multinodular tóxico e adenoma tóxico sem toma de antitiroideos de síntese antes do tratamento com ¹³¹I teriam menor probabilidade de desenvolvimento de hipotiroidismo, na medida em que a absorção de ¹³¹I é maioritariamente restrita a áreas autónomas hiperfuncionantes da tiróide. Os potenciais efeitos do uso de antitiroideos de síntese antes do ¹³¹I, assim como

a sua duração e sequência apropriadas antes e após o tratamento com ^{131}I são ainda matéria de debate. Estudos retrospectivos e prospectivos têm também demonstrado taxas de cura reduzidas nos doentes que realizaram antitiroideos de síntese antes e depois do tratamento com o radiofármaco⁴¹.

Em relação às doses de ^{131}I usadas, a dose empírica, função de avaliação clínica e imagiológica prévia, foi a opção, atendendo ao menor número de deslocações do doente ao hospital e uma vez que, deste modo, se ultrapassa a necessidade de realização de estudos de captação do radiofármaco e de preparação de diferentes doses de ^{131}I , o que juntaria custos adicionais ao tratamento. A dose de ^{131}I usada foi estatisticamente diferente nos três grupos estudados, tendo sido na doença de Graves de 12 mCi (mínimo 10, máximo 20), no bócio multinodular tóxico de 15mCi (mínimo 10, máximo 20) e no adenoma tóxico de 20mCi (mínimo 15, máximo 20), ($p < 0,001$). Doentes com bócio multinodular tóxico têm sido considerados como mais radioresistentes que os doentes com doença de Graves e, portanto, têm recebido maiores doses de ^{131}I ⁴⁴.

A utilização de doses fixas ou calculadas de ^{131}I tem sido estudada em alguns ensaios clínicos. O cálculo das doses de ^{131}I não tem demonstrado, em relação ao uso de doses fixas, benefícios significativos no aumento das taxas de cura ou na previsão de desenvolvimento de hipotiroidismo após o tratamento^{27,40,45-48}. Daí que muitos centros prefiram administrar por rotina doses de ^{131}I fixas no tratamento do hipertiroidismo^{11,27,35,49,50}. Okosieme et al. recomendam o cálculo da dose terapêutica a doentes hipertiroideos que mantêm etiologia incerta⁴⁰. Para além disso, actualmente aceita-se que o tratamento do hipertiroidismo possa induzir um estado de hipotiroidismo na maioria dos doentes^{51,52}. Na série estudada, o hipotiroidismo surge precocemente, com 29,5% da população com valores aumentados de TSH na avaliação ao terceiro mês após tratamento com ^{131}I .

Não foi demonstrada relação entre a dose de ^{131}I usada e o estado de função tiroideia ao fim do primeiro ano de seguimento em qualquer uma das etiologias consideradas. Noutros estudos que procuraram definir factores de prognóstico para o resultado do tratamento com ^{131}I não ficou evidente uma relação entre a dose administrada e os resultados do tratamento³². Outros estudos, porém, têm demonstrado associações entre a dose de ^{131}I e as taxas de cura e de hipotiroidismo^{18,53}. Boelaert et al. demonstraram que uma dose única e fixa de ^{131}I foi altamente efectiva na cura do

hipertiroidismo na amostra estudada e que a dose de ^{131}I administrada constitui um factor independente do sucesso da resposta ao tratamento¹⁸.

Estudos têm demonstrado que a gravidade do hipertiroidismo, dada por concentrações mais elevadas de hormonas tiroideias, está associada com menor resposta a uma única dose de ^{131}I ^{12,54-56}. Este factor tem sido considerado como um importante factor preditivo independente de probabilidade de cura^{3,18}. No presente estudo, foram consideradas as concentrações de hormonas tiroideias prévias ao tratamento, sendo que foram obtidos valores com origem em diferentes laboratórios, o que dificultou o processo de análise.

Este foi um estudo retrospectivo, limitado ao período de um ano após o tratamento com ^{131}I e com um relativo pequeno tamanho da amostra. Todavia, é provável que a amostra estudada reflecta a população com hipertiroidismo que realiza tratamento com ^{131}I .

O tratamento do hipertiroidismo não tem sofrido modificações significativas nos últimos 50 anos, tendo como objectivos a inibição, a destruição ou a remoção da tiróide. A investigação actual, baseada na genética e biologia molecular, dirige-se à etiologia dos processos auto-imunes (sobretudo na Doença de Graves), e poderá produzir opções de tratamento que possam curar a doença de modo não invasivo, sem toxicidade e sem lesão permanente da glândula tiroideia^{8,57}.

O tratamento com ^{131}I tem-se revelado como uma boa opção terapêutica para as diferentes etiologias do hipertiroidismo, surgindo como um tratamento eficaz, como foi demonstrado com este estudo, em que 87% dos doentes resolveram o hipertiroidismo. O hipertiroidismo foi resolvido em 78,7%, 95,7% e 95,8% dos casos de doença de Graves, bócio multinodular tóxico e adenoma tóxico, respectivamente. Os homens com doença de Graves apresentaram uma maior taxa de hipertiroidismo ao fim do primeiro ano de seguimento após tratamento com ^{131}I do que as mulheres. Nos doentes com bócio multinodular tóxico e com adenoma tóxico, o número de hipotiroidismos após um ano do tratamento com ^{131}I foi superior naqueles que realizaram tratamento prévio com antitiroideos de síntese.

Existe ainda uma falta de uniformidade entre as modalidades terapêuticas a oferecer aos doentes com hipertiroidismo. Há igualmente falta de estudos a avaliar o custo-eficácia dos tratamentos disponíveis. Patel et al. concluíram que o tratamento com

¹³¹I constitui a modalidade terapêutica com melhor relação custo-eficácia¹⁵. Mais estudos nesta área poderão ajudar no momento de decisão da opção terapêutica. Há também uma participação mais activa nos doentes neste processo de decisão que deve ser respeitada.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao Dr. André Carvalho, ao Dr. Jorge Dorez e à Dra. Fátima Borges pela colaboração e à Dra. Eduarda Matos pelo aconselhamento estatístico.

REFERÊNCIAS

1. Lazarus JH (1997) Hyperthyroidism. *The Lancet* 349: 339-343.
2. Parle JV, Maisonneuve P, Sheppard MC, Boyle P, Franklyn JA (2001) Prediction of all-cause and cardiovascular mortality in elderly people from one low serum thyrotropin result: a 10-year cohort study. *Lancet* 358: 861-865.
3. Sawin CT, Geller A, Wolf PA, Belanger AJ, Baker E, Bacharach P, et al. (1994) Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. *N Engl J Med* 331: 1249-1252.
4. Cappola AR, Fried LP, Arnold AM, Danese MD, Kuller LH, Burke GL, et al. (2006) Thyroid status, cardiovascular risk, and mortality in older adults. *JAMA* 295: 1033-1041.
5. Erem C, Kandemir N, Hacıhasanoglu A, Ersöz HO, Ukinc K, Kocak M (2004) Radioiodine Treatment of Hyperthyroidism: Prognostic Factors Affecting Outcome. *Endocrine* 25 (1): 55–60.
6. Singer PA et al. (1995) Treatment Guidelines for Patients With Hyperthyroidism and Hypothyroidism. *JAMA* 273: 808-812.
7. Cooper DS (2003) Hyperthyroidism. *The Lancet* 362: 459-468.
8. Vilar H, et al. (2006) Hipertiroidismo em meio hospitalar: avaliação em cinco anos. *Acta Médica Portuguesa* 19: 295-300.
9. Becker DV, Sawin CT (1996) Radioiodine and thyroid disease: the beginning. *Seminars in nuclear medicine* 26(3): 155-164.
10. Sawin CT, Becker DV (1997) Radioiodine and the treatment of hyperthyroidism: the early history. *Thyroid* 7(2): 163-176.
11. Markovic V, Eterovic (2007) Thyroid echogenicity predicts outcome of radioiodine therapy in patients with Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 92(9): 3547–3552.
12. Allahabadia A, Daykin J, Sheppard MC, Gough SCL, Franklyn JA (2001) Radioiodine Treatment of Hyperthyroidism - Prognostic Factors for Outcome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 86(8): 3611–7.
13. Ustun F, Yuksel M, Durmus-Altun G et al (2005) The incidence of recurrence and hypothyroidism after radioiodine treatment in patients with hyperthyroidism

- in Trakya, a mild iodine deficiency area, during the period 1991-2003. *Annals of Nuclear Medicine* 19(8): 737-742.
14. Cooper, DS (1996) Treatment of thyrotoxicosis. In: *The Thyroid, A Fundamental and Clinical Text* (Braverman LE, Utiger RD, ed), pp 713-734. New York: Lippincott-Raven.
 15. Patel NN, Abraham P, Buscombe J, Vanderpump MPJ (2006) The cost effectiveness of treatment modalities for thyrotoxicosis in a UK center. *Thyroid* 16: 593-8.
 16. Franklyn JA, Daykin J, Drolc Z, Farmer M, Sheppard MC (1991) Long-term follow-up of treatment of thyrotoxicosis by three different methods. *Clin Endocrinol (Oxf)* 34: 71-6.
 17. Kita T, Yokoyama K, Kinuya S, Taki J, Michigishi T, Tonami N (2004) Single dose planning for radioiodine-131 therapy of Graves' disease. *Ann Nucl Med* 18: 151-5.
 18. Boelaert K, Syed AA, Manji N, Sheppard MC, Holdert RL, Gough SC, Franklyn JA (2009) Prediction of cure and risk of hypothyroidism in patients receiving 131I for hyperthyroidism. *Clinical Endocrinology* 70:129-138.
 19. Santos RB, Romaldini JH, Ward LS (2004) Propylthiouracil Reduces the Effectiveness of Radioiodine Treatment in Hyperthyroid Patients with Graves' Disease. *Thyroid* 14(7): 525-530.
 20. Bonnema SJ, Bennedbaek FN, Veje A, Marving J, Hegedus L (2004) Propylthiouracil before 131I therapy of hyperthyroid diseases: effect on cure rate evaluated by a randomized clinical trial. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 89: 4439-4444.
 21. Imseis RE, Van Middlesworth L, Massie JD, Bush AJ, Vanmiddlesworth NR (1998) Pretreatment with Propylthiouracil But Not Methimazole Reduces the Therapeutic Efficacy of Iodine-131 in Hyperthyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 83: 685-7.
 22. Horta C, Garcia F, Castro R, Teixeira MJ, Borges F (2004) Experiência no tratamento do hipertiroidismo com iodo radioactivo no Hospital Geral de Santo António. *Arquivos de Medicina* 18(1/2): 66-71.

23. Costa AM, Correia JM, Lima E et al. (1997) Tratamento cirúrgico da doença de Graves – experiência do HGSA nos últimos sete anos. *Arquivos do Hospital Geral de Santo António* 1: 21-4.
24. Hennemann G, Krenning EP, Sankaranarayanan K (1986) Place of radioactive iodine in treatment of thyrotoxicosis. *Lancet* 325: 1369-1372.
25. Allahabadia et al. (2000) Age and Gender Predict the Outcome of Treatment for Graves' Hyperthyroidism. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 85(3): 1038-1042.
26. Metso S, Jaatinen P, Huhtala H, Luukkaala T, Oksala H, Salmi J (2004) Long-term follow-up study of radioiodine treatment of hyperthyroidism. *Clinical Endocrinology*, 61: 641–8.
27. Rivkees S (2004) Radioactive iodine use in childhood Graves' disease: time to wake up and smell the I-131. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 89: 4227–8.
28. Allanic H, Fauchet R, Orgiazzi J et al. (1990) Antithyroid drugs and Graves' disease: a prospective randomized evaluation of the efficacy of treatment duration. *J Clin Endocrinol Metab* 70: 675-9.
29. McDermott MT, Kidd GS, Dodson LE Jr, Hofeldt FD (1983) Radioiodine-induced thyroid storm. Case report and literature review. *Am J Med* 75: 353-9.
30. Neves C, Alves M, Delgado JL, Medina JL (2008) Doença de Graves. *Arquivos de Medicina*, 22(4/5): 137-146.
31. Choo YK, Yoo WS, Kim DW, Chung H (2010) Hypothyroidism During Antithyroid Drug Treatment with Methimazole is a Favorable Prognostic Indicator in Patients with Graves' Disease. *Thyroid* 20(9): 949-954.
32. Romaldini JH (1997) Case selection and restrictions recommended to patients with hyperthyroidism in South America. *Thyroid* 7: 225–8.
33. Wartofsky L (1997) Radioiodine therapy for Graves' disease: Case selection and restrictions recommended to patients in North America. *Thyroid* 7: 213–6.
34. Boelaert K (2010) Treatment of Graves' Disease with Antithyroid Drugs: Current Perspectives. *Thyroid* 20(9): 943-6.

35. Vaidya B, Williams GR, Abraham P, Pearce SH (2008) Radioiodine treatment for benign thyroid disorders: results of a nationwide survey of UK endocrinologists. *Clinical Endocrinology* 68: 814–820.
36. Weetman AP (2000) Graves' Disease. *N Engl J Med* 343: 1236-1248.
37. Weetman AP (2007) The use of radioiodine in the management of benign thyroid disease. *Clin Med* 7: 214-5.
38. Borges F, Santos A, Limbert E (1998) Relatório de consenso – tratamento da doença de Graves. *Endocrinol Metabol & Nutr* 7: 33-83.
39. Bartalena L (2005) Glucocorticoids for Graves' ophthalmopathy; how and when. *J Clin Endocrinol Metab* 90: 5497-9.
40. Okosieme OE, Chan D, Price SA, Lazarus JH, Premawardhana LDKE (2010) The utility of radioiodine uptake and thyroid scintigraphy in the diagnosis and management of hyperthyroidism. *Clinical Endocrinology* 72: 122-7.
41. Sabri O, Zimny M, Schulz G, Schreckenberger M, Reinartz P, Willmes K, Buell U (1999) Success rate of radioiodine therapy in Graves' disease: the influence of thyrostatic medication. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 84: 1229–1233.
42. Walter MA et al. (2007) Effects of antithyroid drugs on radioiodine treatment: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *British Medical Journal* 334: 514.
43. Marcocci C, Gianhecchi D, Masini I et al. (1990) A reappraisal of the role of methimazole and other factors on the efficacy and outcome of radioiodine therapy of Graves' hyperthyroidism. *J Endocrinol Invest.* 13: 513–520.
44. Farrar JJ, Toft AD (1991) Iodine-131 treatment of hyperthyroidism: current issues *Clinical Endocrinology* 35: 207–212.
45. Royal College of Physicians (2007) Radioiodine in the Management of Benign Thyroid Disease: Clinical Guidelines. Report of a Working Party. RCP, London.
46. Jarlov AE, Hegedus L, Kristensen LO, Nygaard B, Hansen, JM (1995) Is calculation of the dose in radioiodine therapy of hyperthyroidism worth while? *Clinical Endocrinology* 43: 325–9.
47. Weetman AP (2007) Radioiodine treatment for benign thyroid diseases. *Clinical Endocrinology* 66: 757–764.

48. Peters H, Fischer C, Bogner U, Reiners C, Schleusener H (1995) Radioiodine therapy of Graves' hyperthyroidism: standard vs. calculated ¹³¹I activity. Results from a prospective, randomized, multicentre study. *European Journal of Clinical Investigation* 25: 186–193.
49. Alexander, EK, & Larsen, P.R. (2002) High dose of ¹³¹I therapy for the treatment of hyperthyroidism caused by Graves' disease. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 87: 1073–7.
50. Kalinyak JE, McDougall IR (2003) How should the dose of iodine-131 be determined in the treatment of Graves' hyperthyroidism? *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 88: 975–7.
51. Metso S, Auvinen A, Salmi J, Huhtala H, Jaatinen P (2008) Increased long-term cardiovascular morbidity among patients treated with radioactive iodine for hyperthyroidism. *Clinical Endocrinology* 68: 450–7.
52. Franklyn JA, Maisonneuve P, Sheppard MC, Betteridge J, Boyle P (1998) Mortality after the treatment of hyperthyroidism with radioactive iodine. *New England Journal of Medicine* 338: 712–8.
53. Doi SA, Loutfi I, Al-Shoumer KA (2001) A mathematical model of optimized radioiodine-131 therapy of Graves' hyperthyroidism. *BMC Nuclear Medicine* 1: 1.
54. Roudebush CP, Hoyer KE, DeGroot LJ (1977) Compensated low-dose ¹³¹I therapy of Graves' disease. *Ann Intern Med.* 87(4): 441–3.
55. Watson AB, Brownlie BE, Frampton CM, Turner JG, Rogers TG (1988) Outcome following standardized 185 MBq dose ¹³¹I therapy for Graves' disease. *Clinical Endocrinology* 28: 487–496.
56. Franklyn JA, Daykin J, Holder R, Sheppard MC (1995) Radioiodine therapy compared in patients with toxic nodular or Graves' hyperthyroidism. *Quarterly Journal of Medicine* 88: 175–180.
57. Reinwein D, Benker G, König MP, Pinchera A, Schatz H, Schleusener A (1988) The different types of hyperthyroidism in Europe. Results of a prospective survey of 924 patients. *J Endocrinol Invest* 11(3): 193–200.