



Artigo Original

Terapêutica da Doença de Graves com 10 mCi de ¹³¹I: Experiência de um Centro Hospitalar Terciário



Ana Filipa Martins^a, Ana Sofia Osório^a, Vânia Gomes^a, Raquel Castro Vaz^a,
Guilhermina Cantinho^b, Maria João Bugalho^a

^a Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo do Hospital de Santa Maria / Centro Hospitalar Lisboa Norte, Lisboa, Portugal.

^b Instituto de Medicina Nuclear / Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal.

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Received/ Recebido: 2018-05-02

Accepted/Aceite: 2019-02-09

Online: 2019-09-30

Palavras-chave:

Doença de Graves/radioterapia

Radioisótopos do Iodo/uso terapêutico

R E S U M O

Introdução: O objetivo do presente estudo foi avaliar a taxa de eficácia de 10 mCi de ¹³¹I no tratamento de pacientes com doença de Graves e identificar potenciais fatores preditores de cura.

Material e Métodos: Estudo retrospectivo de adultos com doença de Graves seguidos na consulta de endocrinologia, que realizaram uma primeira terapêutica com 10 mCi de ¹³¹I entre 2008 e 2015. Recorreu-se ao teste t de *student* e ao teste de Mann-Whitney para comparar variáveis com distribuição paramétrica e não paramétrica, respetivamente. Efetuou-se regressão logística para determinar quais os fatores associados à cura. Valores de $p \leq 0,05$ foram considerados significativos.

Resultados: Foram identificados e consultados 147 processos. Dos doentes, 81% eram mulheres com idade média de $44,4 \pm 14,9$ anos. Dos doentes, 99% tinham realizado anti-tiroideos (AT) previamente, 42% combinados com levotiroxina (AT+L). Dos doentes, 92% apresentavam TRAb positivos, com valor mediano de 14,94 U/L. Aos 6 meses pós terapêutica, 69% apresentavam critérios de cura (destes, 69% hipotiroideos, 31% eutiroideos). Os doentes sem critérios de cura apresentavam TRAb mais altos ao diagnóstico ($p = 0,015$), no momento em que se decidiu terapêutica com ¹³¹I ($p = 0,042$) e na primeira observação pós terapêutica (1^oOPTx) ($p = 0,003$). Apresentavam T3L superior na decisão de ¹³¹I (5,28 pg/mL vs 4,6 pg/mL; $p = 0,011$) e na 1^oOPTx (3,69 pg/mL vs 2,75 pg/mL, $p = 0,017$); T4L mais elevada na 1^oOPTx (1,42 ng/dL vs 0,98 ng/dL, $p = 0,002$); e TSH inferior na 1^oOPTx (0,01 μU/mL vs 0,95 μU/mL, $p < 0,001$). Não foram encontradas diferenças significativas na taxa de cura entre pacientes tratados previamente com AT versus AT+L, com idade ao diagnóstico ≤ 40 vs >40 anos ou entre géneros. Na análise de regressão logística multivariada nenhuma variável se mostrou preditora de cura.

Discussão e Conclusão: O tratamento com 10mCi de ¹³¹I foi efetivo no tratamento da doença de Graves com taxa de remissão em percentagem semelhante à descrita na literatura. No entanto, não se observaram associações entre fatores como género, idade, título de TRAb, gravidade do hipertiroidismo ou terapêutica prévia e resposta ao ¹³¹I, não sendo possível definir fatores preditores de resposta.

Keywords:

Graves Disease/radiotherapy

Iodine Radioisotopes/therapeutic use

Graves' Disease Treatment with Radioiodine (¹³¹I) 10 mCi: Clinical Experience of a Central Hospital

A B S T R A C T

Introduction: The aim of our study was to determine the efficacy of 10 mCi fixed-dose regimen of radioiodine (¹³¹I) in the treatment of Graves' hyperthyroidism and to identify potential cure predictors.

Material and Methods: We audited the outcome of Graves' disease adult patients followed at the outpatient endocrine department who performed a first 10 mCi fixed-dose regimen between 2008 and 2015. T *student* and Mann-Whitney tests were used to compare continuous variables normally and non-normally distributed, respectively. Logistic regression was used to determine which factors

* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-Mail: anafmartins@gmail.com (Ana Martins)

Av. Prof. Egas Moniz,

1649-035 Lisboa

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rpedm.14.1.AO180025>

1646-3439/© 2019 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

contributed to the treatment efficacy. P value ≤ 0.05 was considered significant.

Results: Clinical data from 147 patients was analyzed. A percentage of 81% were women, mean age 44.4 ± 14.9 years. A percentage of 99% were previously under anti-thyroid drugs (AT), combined with levothyroxine (AT+L) in 42%. TRAb were positive in 92% of patients (median value: 14.94 U/L). Six months after radioiodine, 69% were cured, of whom 69% were hypothyroid and 31% were euthyroid. Patients who did not achieve cure criteria presented higher TRAb levels at diagnosis ($p = 0.015$), when 131I was decided ($p = 0.042$) and at the first appointment after radioiodine ($p = 0.003$). They also presented higher FT3 when 131I was decided (5.28 pg/mL vs 4.6 pg/mL; $p = 0.011$) and at the first appointment after radioiodine (3.69 pg/mL vs 2.75 pg/mL, $p = 0.017$); higher FT4 at the first appointment after treatment (1.42 ng/dL vs 0.98 ng/dL, $p = 0.002$); and lower TSH at the first appointment after treatment (0.01 μ U/mL vs 0.95 μ U/mL, $p < 0.001$). No significant differences were found regarding cure rate in patients previously treated with AT versus AT+L, with age at diagnosis ≤ 40 vs >40 years nor between genders. Multivariate logistic regression did not identify any cure predictive factor.

Discussion and Conclusion: Radioiodine therapy was effective in the treatment of Graves' disease and remission rate was similar to that reported in the literature. However, no association was found between factors as gender, age, TRAb, hyperthyroidism severity or previous treatment and response rate to 131I, and no cure predictive factors were defined.

Introdução

A doença de Graves é a causa mais frequente de hipertiroidismo primário, afetando predominantemente mulheres jovens.¹ Os anti-tiroideos de síntese são, habitualmente, a primeira linha no tratamento desta patologia. Associam-se não só à necessidade de toma por período prolongado como também à necessidade de controlo clínico-laboratorial apertado e a alta taxa de recorrência da doença após suspensão.² A terapêutica com iodo 131 (^{131}I) ou tireoidectomia tornam-se assim alternativas atrativas, sendo a opção aceite, em alguns países, como terapêutica de primeira linha nesta forma de hipertiroidismo.^{3,4}

A terapêutica com ^{131}I é usada desde a década de 40 do século passado, com segurança e eficácia demonstradas, não só em adultos, mas também em crianças e adolescentes.^{5,6} Com o tratamento, pretende-se destruir uma quantidade de tecido tiroideu suficiente para que seja atingida a condição de eutiroidismo (idealmente) ou hipotiroidismo.^{7,8}

O objetivo do presente estudo foi avaliar a taxa de eficácia de 10 mCi (370MBq) de ^{131}I no tratamento de pacientes com doença de Graves seguidos num hospital central e identificar potenciais fatores preditores de cura.

Material e Métodos

Estudo retrospectivo, a partir dos processos clínicos, dos dados de pacientes com mais de 18 anos e diagnóstico de doença de Graves, seguidos em consulta de endocrinologia do Hospital de Santa Maria – Centro Hospitalar Lisboa Norte, que realizaram uma primeira terapêutica com ^{131}I entre 2008 e 2015. A doença de Graves foi definida pela presença de hipertiroidismo primário [tiroxina sérica livre (T4L) normal ou elevada e tirotropina (TSH) sérica abaixo do limite inferior da normalidade] associado à presença de pelo menos um de quatro: anticorpos anti recetor de TSH (TRAb) positivos, cintigrafia tiroideia com hipercaptação difusa, presença de oftalmopatia ou diagnóstico prévio de doença de Graves (nos doentes com recidiva).

Os dados recolhidos foram: idade ao diagnóstico, idade na primeira consulta, género, presença de oftalmopatia de Graves, tabagismo, terapêutica com anti-tiroideos com ou sem levotiroxina prévios ao tratamento com ^{131}I e justificação para este último. O estado e título dos anticorpos [TRAb, anticorpo anti tiroperoxidase (antiTPO) e anticorpo anti tiroglobulina (antiTg)], assim como os níveis séricos de TSH, T4L e triiodotironina livre (T3L) ao diagnóstico, imediatamente antes da terapêutica com iodo, na

primeira observação após terapêutica e aos 6 e 12 meses foram também registados.

Os doentes sob anti-tiroideos suspenderam esta terapêutica nos 5 dias anteriores ao tratamento com ^{131}I , retomando-a 5 dias após administração do radiofármaco. Os doentes foram considerados curados quando apresentaram T4 e/ou T3 livre normal ou baixa na avaliação realizada 6 meses após a terapêutica com iodo 131, na ausência de terapêutica com anti-tiroideos.

Para a análise estatística recorreu-se ao programa SPSS versão 22.0® (*Statistical Package for the Social Sciences*, Inc, Chicago, IL). Para comparar variáveis normalmente distribuídas, utilizou-se o teste t de *student* (bicaudal) para duas amostras independentes. Neste caso, os dados foram descritos pela média \pm desvio padrão. A normalidade das distribuições foi verificada por observação de histogramas. As variáveis com distribuições não normais foram avaliadas recorrendo-se a testes não paramétricos de comparação de medianas de duas amostras independentes (Mann-Whitney). Neste caso, os dados foram descritos pela mediana e respetivos intervalos interquartis.

Para testar a independência entre distribuições categóricas utilizou-se o teste do qui-quadrado para a independência. Quando o teste do qui-quadrado não cumpriu as suposições, aplicou-se o teste exato de Fisher. Para descrever variáveis categóricas utilizaram-se as frequências absolutas e relativas, N (%). Para medir a correlação linear entre variáveis com distribuição normal, apresenta-se o coeficiente de correlação de Pearson, R, considerando-se que, para valores iguais ou superiores a 0,7 a associação linear é forte. De modo a determinar quais os fatores associados à cura, efetuou-se regressão logística. Valores de $p \leq 0,05$ foram considerados significativos.

Resultados

Entre 2008 e 2015 foram realizadas 598 terapêuticas com ^{131}I em doentes com hipertiroidismo. Destas, 246 (41%) foram realizadas em contexto de doença de Graves. Desse grupo, foi possível consultar o processo de 208 pacientes, dos quais 147 realizaram primeira terapêutica com 10 mCi de ^{131}I durante o período avaliado.

As características demográficas, clínicas e laboratoriais dos 147 pacientes são apresentadas na Tabela 1. Eram maioritariamente mulheres (81%) com idade média de $44,4 \pm 14,9$ anos na primeira consulta. Todos os doentes, à exceção de um, tinham realizado terapêutica com anti-tiroideos antes de serem referenciados para ^{131}I . Quarenta e dois por cento foram submetidos a terapêutica combinada (anti-tiroideos + levotiroxina). Noventa e dois por cento apresen-

Tabela 1. Características demográficas, clínicas e laboratoriais da amostra.

Parâmetro		
Idade ao diagnóstico (N=140):		
Média ± desvio padrão, anos		42,6±15,3
Mín; Máx, anos		12; 84
≤ 40 anos, N =140:	Sim, N(%)	63 (45)
	Não, N(%)	77 (55)
Idade na 1ª consulta (N=147):		
Média ± desvio padrão		44,4±14,9 anos
Mín; Máx		17; 84 anos
Gênero (N=147):		
Feminino, N(%)		119 (81)
Masculino, N(%)		28 (19)
Tabagismo atual (N=40):		
Sim, N(%)		11 (27,5)
Não, N(%)		29 (72,5)
Oftalmopatia (N=76):		
Sim, N(%)		29 (38,2)
Não, N(%)		47 (61,8)
Antitiroideos prévios (N=140):		
Sim, N(%)		139 (99,3)
Não, N(%)		1 (0,7)
Levotiroxina prévia (N=105):		
Sim, N(%)		44 (41,9)
Não, N(%)		61 (58,1)
Estado dos anticorpos ao diagnóstico:		
AntiTPO (N=74), U/mL:	Mediana [Q ₁ ;Q ₃]	423 [53; 1300]
	Positivos, N (%)	67 (90,5)
	Negativos, N (%)	7 (9,5)
AntiTg (N=73), U/mL:	Mediana [Q ₁ ;Q ₃]	58 [20; 216]
	Positivos, N (%)	50 (68,5)
	Negativos, N (%)	23 (31,5)
TRAb (N=91), U/L:	Mediana [Q ₁ ;Q ₃]	14,94 [5,1; 55,2]
	Positivos, N (%)	84 (92,3)
	Negativos, N (%)	7 (7,7)
TSH ao diagnóstico (N = 105), µU/mL:		
Mediana [Q ₁ ;Q ₃]		0,01 [0,0065; 0,01]
T4L ao diagnóstico (N = 100), ng/dL:		
Mediana [Q ₁ ;Q ₃]		2,995 [1,63; 4,24]
T3L ao diagnóstico (N = 62), pg/mL:		
Mediana [Q ₁ ;Q ₃]		9,84 [5,97; 14,15]

tavam TRAb positivos, com valor mediano de 14,94 U/L.

As características demográficas, clínicas e laboratoriais iniciais não diferiram entre pacientes com mais ou menos de 40 anos (Tabela 2). No entanto, os níveis medianos de T3L foram tendencialmente mais altos no grupo de doentes mais jovens.

Quando comparadas as características demográficas, clínicas e laboratoriais iniciais por gênero (Tabela 3), os homens apresentaram uma percentagem mais alta de fumadores ($p = 0,015$), assim como níveis medianos de TRAb significativamente mais altos que as mulheres ($p = 0,035$).

As principais causas para terapêutica com ^{131}I foram a recidiva de doença de Graves pós terapêutica com anti-tiroideos (49,0%), refratariedade a terapêutica médica (25,9%), incumprimento de terapêutica médica (5,4%) e efeitos adversos dos anti-tiroideos (3,4%).

A mediana de tempo para a primeira observação pós ^{131}I foi de 1 mês [Q₁;Q₃:1;2].

Aos 6 meses pós terapêutica com 10 mCi de ^{131}I , foi possível

avaliar os dados de 124 doentes. Destes, 85 (69%) apresentavam critérios de cura, dos quais 59 (69%) em hipotireoidismo e 26 (31%) em eutireoidismo (Tabela 4).

Os doentes sem critérios de cura apresentavam título de TRAb significativamente mais alto ao diagnóstico ($p = 0,015$), no momento em que se decidiu pela terapêutica com ^{131}I ($p = 0,042$) e na primeira observação pós terapêutica ($p = 0,003$).

Os doentes sem critérios de cura apresentavam T3L significativamente superior na decisão de ^{131}I (5,28 pg/mL vs 4,6 pg/mL; $p = 0,011$) e na primeira observação após a mesma (3,69 pg/mL vs 2,75 pg/mL, $p = 0,017$). A T4L apresentou-se significativamente mais elevada nos doentes sem critérios de cura na primeira observação após tratamento (1,42 ng/dL vs 0,98 ng/dL, $p = 0,002$). Por outro lado, os doentes com critérios de cura apresentaram na primeira observação após tratamento um valor mediano de TSH superior (0,95 µU/mL vs 0,01 µU/mL, $p < 0,001$). A cura não foi influenciada pela presença de exoftalmia ou tabagismo ativo (Tabela 4).

Na amostra, 60 doentes realizaram terapêutica apenas com anti-tiroideos (Grupo I) e 44 doentes realizaram terapêutica combinada com anti-tiroideos e levotiroxina antes da terapêutica com ^{131}I (Grupo II). Não foram encontradas diferenças significativas na taxa de cura entre os pacientes do Grupo I versus os pacientes do Grupo II (teste do qui-quadrado, $p = 0,279$).

Dos 118 pacientes para os quais se dispõe da informação da taxa de cura e da idade ao diagnóstico, 50 pacientes tinham idade não superior a 40 anos ao diagnóstico. Não foram encontradas diferenças significativas na taxa de cura entre os pacientes com idade ao diagnóstico não superior a 40 anos versus os pacientes com idade ao diagnóstico superior a 40 anos (teste do qui-quadrado, $p = 0,449$). Ao efetuar a análise por gênero, as conclusões são as mesmas (gênero masculino: teste exato de Fisher, $p = 0,670$; gênero feminino: teste do qui-quadrado, $p = 0,844$).

De modo a determinar quais os fatores associados à cura, foi efetuada uma regressão logística (Tabela 5). A associação bivariada (curado versus não curado) e cada uma das variáveis independentes (sexo, idade ao diagnóstico, TSH na primeira avaliação, TRAb ao diagnóstico, TRAb na primeira avaliação, TRAb ao fim de 6 meses, T3L ao diagnóstico, T3L na primeira observação, T3L aos 6 meses e T4L na primeira observação) foram analisadas. Para rastrear possíveis variáveis de confundimento, foi realizada regressão logística multivariada, na qual foram incluídas como co-variáveis aquelas que incluíram valor de p inferior a 0,06 na regressão logística simples, desde que não estivessem fortemente correlacionadas linearmente umas com as outras (dados não apresentados). Nenhum par das variáveis em causa mostrou correlação forte, pelo que todos foram incluídos no modelo de regressão logística multivariada (Tabela 6). Nenhuma variável antes dos 6 meses se mostrou preditora de cura.

Os doentes com critérios de cura aos 6 meses foram seguidos em mediana por 34 meses, período que não diferiu do dos doentes sem critérios de cura, seguidos em mediana por 32 meses ($p = 0,485$). Vinte e um doentes foram perdidos para o seguimento. Na data da última observação, 26 dos 103 doentes já tinham feito mais uma terapêutica com ^{131}I ; um destes 26 doentes fez ainda uma terceira terapêutica.

Tabela 2. Características demográficas, clínicas e laboratoriais por grupo de idade (idade não superior a 40 anos versus idade superior a 40 anos).

Parâmetro		≤ 40 Anos, N = 63	> 40 Anos, M = 77	p-value
Gênero, (N=63;M=77):	Feminino, N(%)	47 (74,6)	65 (84,4)	0,149 ^a
	Masculino, N(%)	16 (25,4)	12 (15,6)	
Tabagismo atual, (N = 19; M= 21):	Sim, N(%)	6 (31,6)	5 (23,8)	0,583 ^a
	Não, N(%)	13 (68,4)	16 (76,2)	
Oftalmopatia, (N = 38; M = 37):	Sim, N(%)	17 (44,7)	11 (29,7)	0,179 ^a
	Não, N(%)	21 (55,3)	26 (70,3)	
Levotiroxina prévia, (N = 45; M =55):	Sim, N(%)	19 (42,2)	23 (41,8)	0,968 ^a
	Não, N(%)	26 (57,8)	32 (58,2)	
Estado dos anticorpos ao diagnóstico:				
AntiTPO (N = 36; M = 37), U/mL:	Mediana [Q ₁ ;Q ₃]	454,5 [95; 1300]	339 [30; 1300]	0,679 ^b
	Positivos, N (%)	34 (94,4)	32 (86,5)	0,430 ^c
	Negativos, N (%)	2 (5,6)	5 (13,5)	
AntiTg (N = 34; M = 38), U/mL:	Mediana [Q ₁ ;Q ₃]	53 [20; 123,5]	60,5 [20; 261,75]	0,390 ^b
	Positivos, N (%)	23 (67,6)	26 (68,4)	0,944 ^a
	Negativos, N (%)	11 (32,4)	12 (31,6)	
TRAb (N = 42 ; M = 48), U/L:	Mediana [Q ₁ ;Q ₃]	17,82 [6,15; 79,25]	9,6 [4,3; 43]	0,142 ^b
	Positivos, N (%)	42 (100)	44 (91,7)	0,120 ^c
	Negativos, N (%)	0 (0)	4 (8,3)	
TSH ao diagnóstico (N = 45; M = 58), µU/mL:				
Mediana [Q ₁ ;Q ₃]		0,01 [0,007; 0,01]	0,01 [0,005; 0,01]	0,936 ^b
T4L ao diagnóstico (N = 43; M = 56), ng/dL:				
Mediana [Q ₁ ;Q ₃]		3 [1,62; 4,46]	2,985 [1,63; 4,17]	0,651 ^b
T3L ao diagnóstico (N = 25; M = 36), pg/mL:				
Mediana [Q ₁ ;Q ₃]		10,99 [7,53; 18,2]	9,05 [4,63; 12,61]	0,058 ^b

*: significativo para um nível de significância de 5%. a: teste do qui-quadrado. b: teste de Mann-Whitney. c: teste Exato de Fisher.

Tabela 3. Características demográficas, clínicas e laboratoriais por gênero (feminino versus masculino).

Parâmetro		Feminino, N = 119	Masculino, M = 28	p-value
Idade ao diagnóstico:				
Média ± desvio padrão (anos)		43,33±15,45	39,71±14,57	0,265 ^a
Mín; Máx (anos)		12; 84	21; 70	
≤ 40 anos (N = 112; M = 28):	Sim, N(%)	47 (42)	16 (57,1)	0,149 ^b
	Não, N(%)	65 (58)	12 (42,9)	
Tabagismo atual, (N = 35; M = 5):	Sim, N(%)	7 (20)	4 (80)	0,015 ^{c,*}
	Não, N(%)	28 (80)	1 (20)	
Oftalmopatia, (N = 66; M = 10):	Sim, N(%)	24 (36,4)	5 (50)	0,492 ^c
	Não, N(%)	42 (63,6)	5 (50)	
Levotiroxina prévia, (N = 89; M = 16):	Sim, N(%)	38 (42,7)	6 (37,5)	0,698 ^b
	Não, N(%)	51 (57,3)	10 (62,5)	
Estado dos anticorpos ao diagnóstico:				
AntiTPO (N = 58; M = 16), U/mL:	Mediana [Q ₁ ;Q ₃]	423 [47,25; 1300]	668 [107,75; 2121,25]	0,576 ^d
	Positivos, N (%)	52 (89,7)	15 (93,8)	1,000 ^c
	Negativos, N (%)	6 (10,3)	1 (6,3)	
AntiTg (N = 58; M = 15), U/mL:	Mediana [Q ₁ ;Q ₃]	56 [20; 183,75]	58 [24; 264]	0,654 ^d
	Positivos, N (%)	38 (65,5)	12 (80)	0,361 ^c
	Negativos, N (%)	20 (34,5)	3 (20)	
TRAb (N = 73 ; M = 18), U/L:	Mediana [Q ₁ ;Q ₃]	10,3 [4,3; 50,5]	35 [16,56; 98,8]	0,035 ^{d,*}
	Positivos, N (%)	69 (94,5)	18 (100)	0,581 ^c
	Negativos, N (%)	4 (5,5)	0 (0)	
TSH ao diagnóstico (N = 84; M = 21), µU/mL:				
Mediana [Q ₁ ;Q ₃]		0,01 [0,007; 0,01]	0,01 [0,0045; 0,01]	0,722 ^d
T4L ao diagnóstico (N = 80; M = 20), ng/dL:				
Mediana [Q ₁ ;Q ₃]		3 [1,64; 4,28]	2,95 [1,62; 3,83]	0,535 ^d
T3L ao diagnóstico (N = 52; M = 10), pg/mL:				
Mediana [Q ₁ ;Q ₃]		9,4 [5; 14,61]	10,82 [9,61; 15,43]	0,138 ^d

*: significativo para um nível de significância de 5%. a: teste t para amostras independentes. b: teste do qui-quadrado. c: teste exato de Fisher. d: teste de Mann-Whitney.

Tabela 4. Características epidemiológicas e clínicas dos pacientes tratados (Eu/hipo) versus em hipertiroidismo 6 meses após terapêutica com ¹³¹I (hiper).

Parâmetro		Eu/hipo, N = 85	Hiper, M = 39	p-value
Idade ao diagnóstico (N = 80; M = 38):				
Média ± desvio padrão, anos		43,86±15,5	40,66±14,1	0,282 ^a
Mín; Máx, anos		12; 84	17; 70	
≤ 40 anos:	Sim, N(%)	32 (40)	18 (47,4)	
	Não, N(%)	48 (60)	20 (52,6)	0,449 ^b
Idade na 1ª consulta (N = 85; M = 39), anos:				
Média ± desvio padrão, anos		45,6±15,0	41,82±13,6	0,182 ^a
Mín; Máx, anos		19; 84	17; 70	
Gênero, (N = 85; M = 39):				
	Feminino, N(%)	75 (88,2)	28 (71,8)	
	Masculino, N(%)	10 (11,8)	11 (28,2)	0,023 ^{b,*}
Tabagismo atual, (N = 23; M = 13):				
	Sim, N(%)	5 (21,7)	5 (38,5)	
	Não, N(%)	18 (78,3)	8 (61,5)	0,440 ^c
Oftalmopatia, (N = 43; M = 20):				
	Sim, N(%)	13 (30,2)	10 (50)	
	Não, N(%)	30 (69,8)	10 (50)	0,129 ^b
Levotiroxina prévia, (N = 63; M = 30):				
	Sim, N(%)	25 (39,7)	15 (50)	
	Não, N(%)	38 (60,3)	15 (50)	0,347 ^b
No diagnóstico:				
TSH (N = 59; M = 32), μU/mL:	Mediana [Q ₁ ;Q ₃]	10,01 [0,005; 0,01]	0,01 [0,007; 0,01]	0,767 ^d
T4L (N = 57; M = 30), ng/dL:	Mediana [Q ₁ ;Q ₃]	3,00 [1,88; 4,14]	2,90 [1,55; 4,36]	0,704 ^d
T3L (N = 40; M = 16), pg/mL:	Mediana [Q ₁ ;Q ₃]	9,55 [4,57; 13,35]	11,09 [8,08; 18,85]	0,112 ^d
AntiTPO (N = 42; M = 23), U/mL:	Mediana [Q ₁ ;Q ₃]	373,5 [35,75; 1300]	510 [222; 1421]	0,398 ^d
AntiTg (N = 42; M = 23), U/mL:	Mediana [Q ₁ ;Q ₃]	35,5 [20; 244,25]	60 [24; 216]	0,628 ^d
TRAb (N = 47; M = 32), U/L:	Mediana [Q ₁ ;Q ₃]	8,5 [4,1; 38]	25,75 [8,46; 107,6]	0,015 ^{d,*}
Na decisão de iodo:				
TSH (N = 83; M = 38), μU/mL:	Mediana [Q ₁ ;Q ₃]	0,01 [0,01; 0,08]	0,01 [0,01; 0,011]	0,070 ^d
T4L (N = 81; M = 38), ng/dL:	Mediana [Q ₁ ;Q ₃]	1,49 [1,20; 2,22]	1,80 [1,12; 3,11]	0,284 ^d
T3L (N = 53; M = 28), pg/mL:	Mediana [Q ₁ ;Q ₃]	4,6 [3,22; 5,74]	5,28 [4,22; 10,28]	0,011 ^{d,*}
TRAb (N = 47; M = 17), U/L:	Mediana [Q ₁ ;Q ₃]	6,6 [3,1; 22,5]	20,5 [6,4; 67]	0,042 ^{d,*}
Na 1ª observação:				
TSH (N = 84; M = 39), μU/mL:	Mediana [Q ₁ ;Q ₃]	0,95 [0,02; 8,08]	0,01 [0,009; 0,33]	≤0,001 ^{d,*}
T4L (N = 79; M = 34), ng/dL:	Mediana [Q ₁ ;Q ₃]	0,98 [0,78; 1,39]	1,42 [0,97; 2,68]	0,002 ^{d,*}
T3L (N = 49; M = 27), pg/mL:	Mediana [Q ₁ ;Q ₃]	2,75 [1,92; 3,74]	3,69 [2,71; 7,3]	0,017 ^{d,*}
TRAb (N = 20; M = 9), U/L:	Mediana [Q ₁ ;Q ₃]	6,2 [3; 17,2]	28,3 [15,59; 206]	0,003 ^{d,*}
AntiTPO (N = 11; M = 7), U/mL:	Mediana [Q ₁ ;Q ₃]	481 [258; 1646]	948 [205; 1884]	0,930 ^d
AntiTg (N = 11; M = 8), U/mL:	Mediana [Q ₁ ;Q ₃]	80 [38; 445]	49 [39,75; 79,5]	0,492 ^d
Aos 6 meses pós ¹³¹I:				
TSH (N = 83; M = 39), μU/mL:	Mediana [Q ₁ ;Q ₃]	7,74 [1,49; 28,8]	0,01 [0,009; 0,26]	≤0,001 ^{d,*}
T4L (N = 79; M = 36), ng/dL:	Mediana [Q ₁ ;Q ₃]	0,96 [0,68; 1,23]	2 [1,08; 3,5]	≤0,001 ^{d,*}
T3L (N = 35; M = 27), pg/mL:	Mediana [Q ₁ ;Q ₃]	2,86 [2; 3,27]	4,13 [2,58; 7,45]	0,007 ^{d,*}
TRAb (N = 13; M = 7), U/L:	Mediana [Q ₁ ;Q ₃]	12,7 [4; 17,75]	31 [9,07; 42,5]	0,115 ^d
AntiTPO (N = 9; M = 4), U/mL:	Mediana [Q ₁ ;Q ₃]	1000 [157,5; 1516]	7442 [507,8; 13000]	0,199 ^d
AntiTg (N = 8; M = 4), U/mL:	Mediana [Q ₁ ;Q ₃]	56 [33; 940,25]	92 [42; 153,25]	0,808 ^d
Aos 12 meses pós ¹³¹I:				
TSH (N = 78; M = 34), μU/mL:	Mediana [Q ₁ ;Q ₃]	1,92 [0,22; 5,67]	0,4 [0,01; 2,91]	0,011 ^{d,*}
T4L (N = 74; M = 32), ng/dL:	Mediana [Q ₁ ;Q ₃]	1,16 [0,98; 1,56]	1,19 [0,98; 1,61]	0,967 ^d
T3L (N = 30; M = 22), pg/mL:	Mediana [Q ₁ ;Q ₃]	2,97 [2,25; 4,09]	3,34 [2,57; 4,65]	0,179 ^d
TRAb (N = 12; M = 7), U/L:	Mediana [Q ₁ ;Q ₃]	13,06 [2,76; 25,4]	9,36 [1,66; 153]	0,967 ^d
AntiTPO (N = 10; M = 2), U/mL:	Mediana [Q ₁ ;Q ₃]	663,5 [104,3; 4051,5]	943,5 [687; ND]	0,909 ^d
AntiTg (N = 10; M = 2), U/mL:	Mediana [Q ₁ ;Q ₃]	41,5 [21,5; 696]	96,5 [37; ND]	0,909 ^d
Tempo seguimento (N = 65; M = 32), meses:	Mediana [Q ₁ ;Q ₃]	34 [17,5; 54,5]	32 [21,25; 60]	0,485 ^d

* : significativo para um nível de significância de 5%. a: teste t para amostras independentes. b: teste do qui-quadrado. c: teste exato de Fisher. d: teste de Mann-Whitney.

Tabela 5. Regressão logística univariada.

Fatores		OR (95% IC)	p-value
Sexo	Masculino	Referência	-
	Feminino	2,946 (1,128-7,696)	0,027*
Idade ao diagnóstico	≤40 anos	Referência	-
	>40 anos	1,350 (0,620-2,940)	0,450
TSH na 1ª observação		1,070 (0,999-1,145)	0,053
TRAb ao diagnóstico		0,996 (0,990-1,001)	0,103
TRAb na 1ª observação		0,991 (0,981-1,001)	0,091
TRAb ao fim de 6 meses		0,942 (0,873-1,017)	0,128
T3L ao diagnóstico		0,919 (0,826-1,022)	0,119
T3L na 1ª observação		0,869 (0,755-1,000)	0,050*
T3L ao fim de 6 meses		0,683 (0,520-0,896)	0,006*
T4L na 1ª observação		0,806 (0,629-1,031)	0,086

Tabela 6. Regressão logística multivariada.

Fatores		OR	IC95%	p-value
Sexo	Masculino	Referência	-	
	Feminino	2,925	0,445-19,244	0,264
TSH na 1ª observação		1,087	0,971-1,217	0,146
T3L na 1ª observação		1,043	0,864-1,260	0,661
T3L ao fim de 6 meses		0,697	0,492-0,986	0,042*

*: significativo a um nível de 5%.

Discussão e Conclusão

A terapêutica com ^{131}I permite tratar a doença de Graves de forma segura, eficaz e não invasiva. Vários estudos tentaram identificar a atividade ótima para minimizar o risco de hipotiroidismo e maximizar a taxa de cura de hipertiroidismo após o tratamento. Esta questão é desafiadora na prática, porque inevitavelmente atividades mais altas associam-se a melhores taxas de cura mas também a uma maior frequência de hipotiroidismo.⁸⁻¹⁰

A atividade a administrar pode ser determinada por 2 estratégias diferentes: por dose calculada ou as chamadas “doses fixas”, permanecendo ainda em debate qual destes é o melhor método.⁹ No nosso hospital é utilizada a segunda estratégia.

Os doentes analisados no nosso estudo eram predominantemente mulheres (81%), com idade média de aproximadamente 43 anos ao diagnóstico da doença e de 44 na primeira consulta. Ambos os dados estão de acordo com a literatura, que descreve um rácio mulheres para homens de 5-10:1 e um pico de incidência entre os 40 e os 60 anos.¹¹

A frequência de oftalmopatia foi de 38%, em linha com descrições prévias que reportam uma prevalência de 25% a 50%.¹² No entanto, este dado pode estar enviesado pela ausência de dados relativos a este parâmetro em cerca de metade dos processos consultados. Se a ausência de informação constituísse, de facto, a inexistência de oftalmopatia, a frequência esperada da mesma no total dos 147 doentes avaliados seria de 20%. A baixa frequência deste achado pode ainda traduzir a seleção dos doentes, resultante da preocupação com a exacerbação da oftalmopatia grave pós terapêutica com ^{131}I .

As características dos doentes na avaliação inicial, incluindo

a avaliação da função tiroideia e estado dos anticorpos, não diferiram entre géneros nem entre faixas etárias superior/inferior a 40 anos, com exceção do tabagismo, mais frequente no sexo masculino ($p = 0,015$) e dos níveis de TRAb, mais altos também neste género (35 U/L vs 10,3 U/L, $p = 0,035$). Outros estudos falharam em mostrar diferenças entre géneros nos títulos de anticorpos à apresentação,¹³ embora os homens mais frequentemente apresentassem bócios de maiores dimensões e história familiar positiva para doença autoimune tiroideia, sugerindo um fundo genético para autoimunidade mais forte.

Após terapêutica com 10mCi de ^{131}I , a taxa de cura aos 6 meses foi de 69%, sendo que destes 69% ficaram em hipotiroidismo. Com o prolongamento do seguimento, a possibilidade de doentes em eutiroidismo evoluírem para hipertiroidismo ou hipotiroidismo não foi excluída. Nesta série, 103 doentes concluíram o seguimento. Destes, 49 atingiram o hipotiroidismo e 14 o eutiroidismo. Quarenta doentes (39%) permaneceram em hipertiroidismo, dos quais 26 foram submetidos a mais uma terapêutica (exceto um doente que realizou duas). Destes 26 doentes, 25 atingiram critérios de cura (21 em hipotiroidismo e 4 em eutiroidismo).

O sucesso desta terapêutica no tratamento da doença de Graves parece aumentar diretamente com a atividade administrada, com taxas de cura, 6 a 12 meses após terapêutica, na ordem dos 60%-73% com a utilização de 5mCi de ^{131}I ^{14,15} e de 79% a 100% para atividades superiores, com aumento proporcional das taxas de hipotiroidismo. No entanto, alguns autores sugerem a inexistência de diferenças na taxa de cura a longo prazo pós terapêutica com atividade de 10 ou 15mCi, sobretudo no que diz respeito à frequência de hipotiroidismo.^{16,17}

Na avaliação das diferenças de parâmetros demográficos e

bioquímicos entre o grupo de doentes curados e não curados, o primeiro grupo apresentou TRAb mais baixos no diagnóstico, imediatamente antes da primeira terapêutica e na primeira observação pós tratamento. Da mesma forma, esse grupo também apresentou hipertiroidismo menos grave imediatamente antes do primeiro tratamento (traduzido por T3L mais baixa) e na primeira observação pós tratamento (traduzido por T3L e T4L mais baixos e TSH mais alta, em mediana na faixa da normalidade).

Na análise bivariada foram encontrados como preditores de cura o género feminino, e os níveis de T3L antes e na primeira observação e aos 6 meses pós tratamento. Os TRAb não apresentaram valor preditivo. No entanto, na regressão multivariada, apenas o valor mais baixo de T3L aos 6 meses permaneceu fortemente associado à cura do hipertiroidismo.

A literatura não é consensual quanto aos preditores de cura do hipertiroidismo da doença de Graves pós ^{131}I .

O **género** parece ser dos fatores que reúne maior consenso, com vários autores a associar o género feminino a maiores taxas de cura.^{8,18,19,20} No entanto, outros não demonstraram esta associação.^{10,16,21} Os nossos dados sugeriam na análise univariada que o género feminino era preditor de cura, no entanto esta associação foi perdida na análise multivariada.

A **idade** não influenciou a taxa de cura dos doentes estudados, resultado que mais uma vez está de acordo com outros autores.^{8,16,18,21} Curiosamente, alguns autores encontraram associação entre idades mais jovens e falência da terapêutica com anti-tiroideus.¹⁸

O uso de **anti-tiroideus de síntese** previamente à terapêutica com ^{131}I foi associado a menor taxa de cura por alguns autores,²²⁻²⁴ sobretudo o uso de propiltiouracilo,^{25,26} especulando-se um efeito radio protetor desta classe de fármacos. No entanto, outros falharam em mostrar esta associação,^{15,16,27} nomeadamente quando respeitado o intervalo de suspensão de 3 a 5 dias para o metimazol antes da administração de radioiodo.²⁸ Noutro estudo este efeito foi encontrado para a atividade de 5 mas não de 10 mCi de ^{131}I .⁸ Na nossa amostra praticamente todos os doentes fizeram terapêutica com anti-tiroideus de síntese antes da terapêutica com ^{131}I , os quais foram suspensos nos 5 dias prévios e posteriores ao tratamento.

A **gravidade do hipertiroidismo** antes da terapêutica com ^{131}I foi um fator preditor de gravidade apenas na análise bivariada. No entanto, outros autores associaram a gravidade do hipertiroidismo avaliada por T4L a menor probabilidade de cura com radioiodo.^{15,29}

Não foram estudados na amostra em causa nem o **volume da glândula tiroideia** nem a **absortometria às 24 horas pós terapêutica**. O primeiro parece ser o fator preditor de cura que reúne maior consenso na literatura.^{8,10,21} O segundo foi preditor de cura em vários estudos.^{20,21,30,31} No entanto, noutros foi a menor captação que se associou a maior probabilidade de cura,³² existindo ainda autores a demonstrar que este parâmetro não teve qualquer influência no resultado final.³³

Apesar do título de TRAb em vários momentos ter sido significativamente mais alto no grupo que não atingiu a cura, a análise de regressão logística não identificou este parâmetro como preditor de cura. Outros estudos associaram TRAb mais altos a taxas significativamente mais altas de persistência de hipertiroidismo.^{10,21} Por outro lado, tanto os doentes curados como os não curados tiveram aumento do título de TRAb após a terapêutica, dado consistentemente descrito para esta modalidade e não para os doentes tratados com anti-tiroideus ou cirurgia e que parece estar na génese da exacerbação da orbitopatia tiroideia.^{10,34}

A estratégia de **bloqueio e substituição** é usada por alguns clínicos, partindo do pressuposto que doses mais altas de anti-tiroideus

terão efeito imunossupressor maior, traduzindo-se em taxas de remissão da doença maiores e menos recidivas subsequentes. Este é ainda um tema que não reúne consenso, com revisões sistemáticas com pareceres distintos.^{35,36} Tentámos perceber se esta estratégia poderia influenciar o resultado do tratamento com ^{131}I , no entanto não encontramos diferenças nas taxas de cura dos doentes tratados com esta estratégia ou com anti-tiroideus de forma isolada.

Este estudo apresenta algumas limitações: em primeiro lugar é um estudo retrospectivo realizado numa única instituição. Em segundo lugar, a avaliação da eficácia da terapêutica com ^{131}I é realizada aos 6 meses, período que poderá ser precoce em alguns casos particulares. Por último, os processos clínicos consultados apresentaram informação limitada para algumas das variáveis analisadas.

Em conclusão, este estudo mostrou que o tratamento com iodo radioactivo (10 mCi) foi efetivo no tratamento da doença de Graves com remissão de doença em percentagem semelhante à descrita na literatura. No entanto, não se observaram associações entre fatores tais como género, idade, título de TRAb, gravidade do hipertiroidismo ou tipo de terapêutica prévia e resposta ao tratamento com ^{131}I . Por isso, não foi possível definir fatores preditores de resposta. Numa percentagem de casos ainda não caracterizada esta atividade pode ser insuficiente.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram que não existe qualquer conflito de interesses na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de doentes.

Proteção de Pessoas e Animais: Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interests.

Funding Sources: No subsidies or grants contributed to this work.

Confidentiality of Data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of patient data.

Protection of Human and Animal Subjects: The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the relevant clinical research ethics committee and with those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki).

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

Referências

- Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:489-99.
- Piantanida E, Lai A, Sassi L, Gallo D, Spreafico E, Tanda ML, et al. Outcome prediction of treatment of graves' hyperthyroidism with antithyroid drugs. *Horm Metab Res.* 2015;47:767-72. doi: 10.1055/s-0035-1555759.
- Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid.* 2016;26:1343-1421. doi: 10.1089/thy.2016.0229.
- Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedüs L. The American Thyroid Association/ American Association of Clinical Endocrinologists guidelines for hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: a European perspective. *Thyroid.* 2011;21:585-91. doi: 10.1089/thy.2011.2106.ed3.
- Cury AN, Meira VT, Monte O, Marone M, Scalissi NM, Kochi C, et al. Clinical experience with radioactive iodine in the treatment of childhood and adolescent Graves' disease. *Endocr Connect.* 2012;2:32-7. doi: 10.1530/EC-12-0049.
- Barrio R, López-Capapé M, Martínez-Badás I, Carrillo A, Moreno JC, Alonso M. Graves' disease in children and adolescents: response to long-term treatment. *Acta Paediatr.* 2005;94:1583-9.
- Mumtaz M, Lin LS, Hui KC, Mohd Khir AS. Radioiodine I-131 for the therapy of graves' disease. *Malays J Med Sci.* 2009;16:25-33.
- Allahabadia A, Daykin J, Sheppard MC, Gough SC, Franklyn JA. Radioiodine treatment of hyperthyroidism-prognostic factors for outcome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:3611-7.
- Stokkel MP, Handkiewicz Junak D, Lassmann M, Dietlein M, Luster M. EANM procedure guidelines for therapy of benign thyroid disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010;37:2218-28. doi: 10.1007/s00259-010-1536-8.
- Nwatsock JF, Taieb D, Tessonnier L, Mancini J, Dong-A-Zok F, Mundler O. Radioiodine thyroid ablation in graves' hyperthyroidism: merits and pitfalls. *World J Nucl Med.* 2012;11:7-11.
- Brent GA. Clinical practice. Graves' disease. *N Engl J Med.* 2008;358:2594-605. doi: 10.1056/NEJMc0801880.
- Khoo TK, Bahn RS. Pathogenesis of Graves' ophthalmopathy: the role of autoantibodies. *Thyroid.* 2007;17:1013-8.
- Magri F, Zerbini F, Gaiti M, Capelli V, Ragni A, Rotondi M, et al. Gender influences the clinical presentation and long-term outcome of graves disease. *Endocr Pract.* 2016;22:1336-42. doi: 10.4158/EP161350.OR.
- Sanyal D, Mukhopadhyay P, Pandit K, Chatterjee J, Raychaudhuri M, Mukherjee S, Chowdhury S. Early treatment with low fixed dose (5 mCi) radioiodine therapy is effective in Indian subjects with Graves' disease. *J Indian Med Assoc.* 2008;106:360-1, 372.
- Karyampudi A, Hamide A, Halanaik D, Sahoo JP, Kamalanathan S. Radioiodine therapy in patients with Graves' disease and the effects of prior carbimazole therapy. *Indian J Endocrinol Metab.* 2014;18:688-93.
- Canadas V, Vilar L, Moura E, Brito A, Castellar E. Avaliação da Radioiodoterapia com Doses Fixas de 10 e 15 mCi em Pacientes com Doença de Graves. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2007;51:1069-76.
- Collier A, Ghosh S, Hair M, Malik I, McGarvie J. Comparison of two fixed activities of radioiodine therapy (370 vs. 555 MBq) in patients with Graves' disease. *Hormones.* 2009;8:273-8.
- Allahabadia A, Daykin J, Holder RL, Sheppard MC, Gough SC, Franklyn JA. Age and gender predict the outcome of treatment for Graves' hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:1038-42.
- Weetman AP. Graves' disease. *N Engl J Med.* 2000;26:343:1236-48.
- Cooper DS. Hyperthyroidism. *Lancet.* 2003;362:459-68.
- Szumowski P, Abdelrazek S, Kociura Sawicka A, Mojsak M, Kostecki J, Sykala M, et al. Radioiodine therapy for Graves' disease - retrospective analysis of efficacy factors. *Endokrynol Pol.* 2015;66:126-31.
- Connell JM, Hilditch TE, McCrudden DC, Robertson J, Alexander WD. Effect of pretreatment with carbimazole on early outcome following radio-iodine (131I) therapy. *Eur J Nucl Med.* 1984;9:464-6.
- Perros P. Anti-thyroid drug treatment before radioiodine in patients with Graves' disease: soother or menace? *Clin Endocrinol.* 2000;53:1-2.
- 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.
- Santos RB, Romaldini JH, Ward LS. Propylthiouracil reduces the effectiveness of radioiodine treatment in hyperthyroid patients with Graves' disease. *Thyroid.* 2004;14:525-30.
- Hancock LD, Tuttle RM, LeMar H, Bauman J, Patience T. The effect of propylthiouracil on subsequent radioactive iodine therapy in Graves' disease. *Clin Endocrinol.* 1997;47:425-30.
- Bonnema SJ, Bennedbaek FN, Veje A, Marving J, Hegedüs L. Continuous methimazole therapy and its effect on the cure rate of hyperthyroidism using radioactive iodine: an evaluation by a randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:2946-51. doi: 10.1210/jc.2006-0226.
- Andrade VA, Gross JL, Maia AL. The effect of methimazole pretreatment on the efficacy of radioactive iodine therapy in Graves' hyperthyroidism: one-year follow-up of a prospective, randomized study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:3488-93.
- Alexander EK, Larsen PR. High dose of (131)I therapy for the treatment of hyperthyroidism caused by Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:1073-7.
- Reid JR, Wheeler SF. Hyperthyroidism: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician.* 2005;72:623-30.
- Leech NJ, Dayan CM. Controversies in the management of Graves' disease. *Clin Endocrinol.* 1998;49:273-80.
- Ruchała M, Sowiński 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.
- Razvi S, Basu A, McIntyre EA, Wahid ST, Bartholomew PH, Weaver JU; Queen Elizabeth Hospital, Gateshead, UK. Low failure rate of fixed administered activity of 400 MBq 131I with pre-treatment with carbimazole for thyrotoxicosis: the Gateshead Protocol. *Nucl Med Commun.* 2004;25:675-82.
- Laurberg P, Wallin G, Tallstedt L, Abraham-Nordling M, Lundell G, Tørring O. TSH-receptor autoimmunity in Graves' disease after therapy with anti-thyroid drugs, surgery, or radioiodine: a 5-year prospective randomized study. *Eur J Endocrinol.* 2008;158:69-75. doi: 10.1530/EJE-07-0450.
- 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. doi: 10.1530/eje.1.01993.
- Razvi S, Vaidya B, Perros P, Pearce SH. What is the evidence behind the evidence-base? The premature death of block-replace antithyroid drug regimens for Graves' disease. *Eur J Endocrinol.* 2006;154:783-6. doi: 10.1530/eje.1.02169.