

# Terapia com $^{131}\text{I}$ para a Resolução do Hipertireoidismo da Doença de Graves: Seleção da Dose

A DOENÇA DE GRAVES, DE ETIOLOGIA desconhecida, é uma doença auto-imune caracterizada por uma ou mais das três entidades: hipertireoidismo associado à hiperplasia difusa da tireóide (bócio difuso tóxico), oftalmopatia infiltrativa (oftalmopatia de Graves), dermatopatia infiltrativa (mixedema pré-tibial).

O tratamento ideal para o hipertireoidismo da doença de Graves seria a correção dos distúrbios auto-ímunes para restaurar a função tireoidiana normal. Entretanto, no momento atual, o entendimento dos processos imunológicos envolvidos na doença de Graves ainda não permite esse tratamento adequado. Assim, as opções terapêuticas para a resolução do hipertireoidismo da doença de Graves ainda são drogas antitireoidianas, iodo radioativo ou cirurgia (1). A escolha de cada uma dessas modalidades terapêuticas vai variar de caso a caso, na dependência de vários fatores: idade do paciente, gravidade do hipertireoidismo, presença de co-morbidades, situações especiais, como é o caso da mulher na gravidez ou que deseja engravidar, treinamento e experiência do médico assistente e a própria preferência do paciente.

A introdução do iodo radioativo no tratamento do hipertireoidismo data de 1946 (2). O objetivo da administração de  $^{131}\text{I}$  é produzir, por meio da radiação beta, uma tireodite actínica. A radiação beta do iodo radioativo lesa a tireóide por dois mecanismos: tireodite aguda por radiação e atrofia crônica gradual.

As indicações para o tratamento com iodo radioativo são: (a) em pacientes idosos com doença de Graves pré-tratados com tionamidas, (b) como tratamento de primeira linha para adultos com doença de Graves com hipertireoidismo leve e bem tolerado, (c) no tratamento dos pacientes que recidivaram após remissão com tionamida, (d) em pacientes que apresentaram efeitos colaterais graves com uso das tionamidas e (e) em pacientes que apresentaram recidiva de hipertireoidismo após tratamento cirúrgico. A única contra-indicação absoluta ao tratamento com iodo radioativo é a gravidez. Mulheres em idade reprodutiva devem ser aconselhadas a não engravidar no período de 6 a 12 meses após terapia com iodo radioativo.

O isótopo mais utilizado é o iodo 131. O  $^{131}\text{I}$  é um emissor (3), com meia-vida de 8,02 dias e energia gama 364 (keV). Encontramos, na literatura, dois sistemas de unidade de radioatividade e de dose de radiação. Radioatividade é a medida do número de desintegrações do núcleo atômico por unidade de tempo, e dose de radiação é definida como a energia depositada no tecido por unidade de massa. No sistema internacional, a unidade de dose de radiação absorvida é o Gray (Gy), e a unidade de radioatividade é o Becquerel (Bq). No sistema especial, a unidade de dose absorvida é o rad., e a unidade de radioatividade é o Curie (Ci), onde 1 Gy = 100 rad e 1 mCi = 37 MBq (3).

Embora a experiência mundial com o uso do  $^{131}\text{I}$  seja vasta e considerada uma terapia segura e efetiva, não há consenso entre os tireo-

*editorial*

**MARIA HONORINA C. LOPES**

Professora Associada da  
Disciplina de Endocrinologia da  
Universidade Federal do  
Maranhão, São Luís, MA.

logistas em relação ao cálculo da dose adequada à resolução do hipertiroidismo da doença de Graves (eutiroidismo ou hipotiroidismo).

Há dois protocolos clássicos de administração de doses terapêuticas de <sup>131</sup>I para o tratamento do hipertiroidismo da doença de Graves: dose fixa e dose calculada. A dose fixa varia de 10 mCi (370 MBq) a 15 mCi (555 MBq). A dose calculada pode ser estimada por dois métodos: o primeiro não utiliza o peso em gramas da tiróide. É calculada da seguinte forma: dose <sup>131</sup>I = (8 mCi x 100)/(captação de 24 horas %) com objetivo de deixar na tiróide 8 mCi (296 MBq) (4). No segundo método, estima-se o peso da tiróide em gramas, multiplica-se por 80–120 µCi de <sup>131</sup>I e, em seguida, divide-se pela captação de 24 horas expressa em decimal (por exemplo, 80% de captação é convertida em 0,8) (5). Utilizando esta fórmula, as doses típicas variam de 5 a 15 mCi (185 a 555 MBq), rendendo uma dose de radiação de 50 a 100 Gy (5.000 a 10.000 rad).

Estudos retrospectivos e prospectivos não mostraram grandes diferenças nos resultados entre os dois métodos de determinação da dose, se fixa ou calculada (6). Uma das vantagens da utilização da dose fixa seria o custo (não precisaria da captação de 24 h, US para avaliar o volume da tiróide). Porém, na prática clínica, é geralmente solicitada a captação de iodo radioativo para documentar se a captação é suficientemente elevada para se administrar o <sup>131</sup>I. Ocasionalmente, o paciente pode ter sido exposto a contraste iodado ou medicamentos contendo iodo (por exemplo, amiodarona), que diminuem a captação do radio iodo levando à falha do tratamento e exposição desnecessária do paciente à radiação.

Neste número dos ABE&M, Canadas e cols. (7) avaliaram 164 pacientes com doença de Graves (81,1% do sexo feminino) tratados com doses fixas de <sup>131</sup>I. Dos 164 pacientes analisados, 61 (37,2%) foram submetidos a 10 mCi e 103 (62,8%), a 15 mCi de <sup>131</sup>I. A idade média dos pacientes foi de 39,8 ± 3,2 anos. A maioria dos pacientes do estudo (80,5%) foi encaminhada à radioterapia após ter obtido a “remissão” do hipertiroidismo com o uso de tionamidas (PTU e MMI) nas doses e duração preconizadas pela literatura. Vale mencionar que não sabemos se os pacientes estavam realmente em remissão ou em eutiroidismo após o uso de drogas antitiroidianas.

No estudo de Canadas e cols. (7), a taxa de sucesso da resolução do hipertiroidismo (eutiroidismo mais hipotiroidismo) foi de 82% (50/61) nos pacientes do grupo de 10 mCi de <sup>131</sup>I e de 79,5% (82/103) no grupo de 15 mCi de <sup>131</sup>I, após 12 meses

de seguimento. A taxa de sucesso da resolução do hipertiroidismo não teve associação com a idade, sexo ou uso prévio de drogas antitiroidianas. Como o estudo foi baseado na análise dos prontuários dos pacientes com doença de Graves atendidos no Serviço de Endocrinologia e Metabologia do HC-UFPE e submetidos a terapia com radioiodo, no período de 1 de janeiro de 2000 a 31 de dezembro de 2002, o critério de escolha da dose de 10 mCi ou de 15 mCi de <sup>131</sup>I não foi mencionado, mas provavelmente foi baseado na avaliação clínica da gravidade do hipertiroidismo.

Como foi utilizado o protocolo de dose fixa (independentemente do tamanho da glândula e captação de 24 horas de radioiodo), especula-se que a razão de a taxa de sucesso da resolução do hipertiroidismo ter sido praticamente igual nos dois grupos, após 12 meses de seguimento, seja que os pacientes do grupo de 10 mCi de <sup>131</sup>I tinham hipertiroidismo de menor gravidade e glândulas menores, quando comparados ao grupo de 15 mCi de <sup>131</sup>I.

Alguns estudos têm sugerido o efeito radio-protetor do PTU (8,9), levando a altas taxas de falhas do tratamento do hipertiroidismo com radioiodo. Por outro lado, outros estudos mostram que o tratamento prévio com MMI tem efeito de radio-resistência negligenciável (10-12). Nesse trabalho (7), o sucesso da resolução do hipertiroidismo não foi influenciado por tratamento prévio com tionamidas, PTU ou MMI. Porém, não foi especificado o percentual de pacientes tratados com PTU ou MMI, assim como a duração do tratamento com as referidas drogas.

Alexander e Larsen (4), em recente análise retrospectiva de 261 pacientes (219 mulheres e 42 homens) com hipertiroidismo da doença de Graves, tratados com dose altas de <sup>131</sup>I, dose média de 14,6 mCi (540 MBq), com o objetivo de deixar na tiróide cerca de 8 mCi de <sup>131</sup>I (296 MBq), observaram falha maior no tratamento (persistência do hipertiroidismo) nos pacientes mais jovens, com tirotoxicose mais grave, glândula maior, maior nível sérico de T4, maior nível de captação de 24 horas de radioiodo e oftalmo-patia mais evidente. Também, a falha do tratamento foi maior nos pacientes que fizeram uso de tionamidas por mais de 4 meses.

Recentemente, Leslie e cols. (13) avaliaram o resultado do tratamento de 88 pacientes portadores de hipertiroidismo da doença de Graves, sem tratamento prévio com radioiodo, randomizados entre 4 protocolos de cálculo de dose: 1) dose fixa baixa, 235 MBq (6,35 mCi); 2) dose fixa alta, 350 MBq (9,46 mCi); 3) dose calculada baixa, 2,96 MBq (80 µCi)/g de tiróide

ajustada para captação de 24 horas do radioiodo; 4) dose calculada alta, 4,44 MBq (120 µCi)/g de tiróide ajustada para captação de 24 horas de radioiodo. Os pacientes foram seguidos em média 63 meses (10–94 meses) e observaram que não houve vantagem da dose calculada em relação à dose fixa. Desta forma, concluíram que a dose fixa constitui-se em um tratamento com potencial economia de custo.

Na prática clínica, a escolha da dose fixa tem sido empírica. Dose alta, 15 mCi (555 MBq), é administrada a pacientes com bócios volumosos e hipertiroidismo grave (associado a *turnover* intratiroidiano do iodo mais rápido). Esta dose pode ser aumentada em 25% para os pacientes que fizeram tratamento prévio com tionamidas, principalmente o PTU. Doses altas também seriam indicadas para os pacientes com persistência do hipertiroidismo após a primeira dose do radioiodo e nos pacientes idosos ou com doenças cardíacas para minimizar o risco de persistência de hipertiroidismo.

## REFERÊNCIAS

1. Lopes MHC. Hipertiroidismo. In: Bandeira F, Macedo G, Caldas G, Griz L, Faria M. **Endocrinologia e Diabetes**. 1ª ed. Rio de Janeiro: MEDSI, **2003**. p. 213.
2. Chapman EM, Evans RD. The treatment of hyperthyroidism with radioactive iodine. **JAMA** **1946**;131:81.
3. Glenn JE. Radiation and radioactivity. In: Wartofsky L, Van Nostrand D. **Thyroid Cancer, a Comprehensive Guide to Clinical Management**. 2ª ed. Totowa: New Jersey Humana Press, **2006**. p. 399.
4. Alexander EK, Larsen PR. High dose <sup>131</sup>I therapy for the treatment of hyperthyroidism caused by Graves' disease **J Clin Endocrinol Metab** **2002**;87:1037.
5. Beierwaltes WH. The treatment of hyperthyroidism with iodine 131. **Semin Nucl Med** **1978**;8:95.
6. Peter H, Fischer C, Bogner U, Reiners C, Schleusener H. Radioiodine therapy of hyperthyroidism: standard vs. calculated <sup>131</sup>I activity. Results from a prospective, randomized, multicentre study. **Eur J Clin Invest** **1995**;25:186.
7. Canadas V, Vilar L, Moura L, Brito A, Castellar E. Avaliação da radioiodoterapia com doses fixas de 10 e 15 mCi em pacientes com doença de Graves. **Arq Bras Endocrinol Metab** **2007**;51/7:1069-76.
8. Tuttle RM, Patience T, Budd SN. 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.
9. Imseis RE, Vanmiddlesworth L, Massie JD, Bush AJ, Vanmiddlesworth NRN. Pretreatment with propylthiouracil but not methimazole reduces the therapeutic efficacy of iodine-131 in hyperthyroidism. **J Clin Endocrinol Metab** **1998**;83:685.
10. Marcocci C, Giancchetti D, Massini I, Golia F, Ceccarelli C, Bracci E, et al. A reappraisal of the role of methimazole and other factors on the efficacy and outcome of radioiodine therapy of Graves' hyperthyroidism. **J Clin Invest** **1990**;13:513.
11. Andrade VA, Cross 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.
12. Braga M, Walpert N, Burch HB, Solomon BL, Cooper DS. The effect of methimazole on cure rates after radioiodine treatment for Graves' hyperthyroidism: a randomized clinical trial. **Thyroid** **2002**;12:135.
13. 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.

### Endereço para correspondência:

Maria Honorina Cordeiro Lopes  
Disciplina de Endocrinologia  
Departamento de Medicina 1  
Universidade Federal do Maranhão — HU — UPD  
Rua Barão de Itapary 227  
65020-070 São Luís, MA  
E-mail: honorina@terra.com.br