

## Utilização do $^{131}\text{I}$ no Tratamento da Doença de Basedow-Graves na Infância e Adolescência

**Osmar Monte**  
**Luis Eduardo P. Calliari**  
**Carlos A. Longui**

*Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, São Paulo, SP.*

*Recebido em 01/11/03  
Aceito em 16/11/03*

### RESUMO

Embora o diagnóstico da Doença de Graves (DG) na infância e adolescência seja relativamente fácil, seu tratamento ainda é controverso. Pode-se utilizar fármacos anti-tireoideanos (MMZ ou PTU), porém a incidência de efeitos adversos nessa faixa etária é maior que nos adultos e a taxa de remissão é baixa, mesmo com o uso prolongado. A cirurgia é pouco indicada como tratamento inicial, sendo realizada mais frequentemente após recidiva do tratamento medicamentoso e/ou devido aos seus efeitos adversos. A utilização da radioiodoterapia na infância e adolescência vem crescendo. Com doses adequadas, ocorre o desenvolvimento de hipotireoidismo em cerca de 90% dos casos num período de 3 a 6 meses. Os dados iniciais sugerem que o tratamento em crianças acima de 5 anos não parece estar associado a maior risco de carcinoma de tireóide. A prevalência de efeitos adversos é menor que na cirurgia. Pacientes que apresentam fatores clínicos ou laboratoriais de pior prognóstico evolutivo podem ter seu tratamento medicamentoso encurtado, sendo a indicação da radioiodoterapia realizada mais precocemente. (Arq Bras Endocrinol Metab 2004;48/1:166-170)

**Descritores:** Doença de Basedow-Graves; Hipertireoidismo; Radioiodoterapia; Fármacos antitiroidianos

### ABSTRACT

**Radioactive Iodine Therapy for Graves' Disease in Childhood and Adolescence.**

While the diagnosis of Graves' disease in childhood and adolescence is relatively straightforward, its treatment remains controversial. The first choice therapy is the use of anti-thyroid drugs, although side effects are more frequent than in adults and remission is low. Surgery is not usually indicated as initial treatment. Instead, it is generally recommended after recidive of the disease or due to side effects of medical treatment. The use of radioiodine therapy is increasing in this age group, especially in North America, and control of the hyperthyroidism is achieved in 3 to 6 months in 90% of the cases. There is no evidence that radioiodine therapy is associated with a higher risk of thyroid cancer, and the occurrence of side effects is lower than surgery. Based on the positive results obtained with this therapy, patients with poor responsiveness to medical treatment should be considered for early radioiodine therapy. (Arq Bras Endocrinol Metab 2004;48/1:166-170)

**Keywords:** Basedow-Graves disease; Hyperthyroidism; Radioiodine therapy; Anti-thyroid drugs

**A** DOENÇA DE BASEDOW-GRAVES (DG) é pouco freqüente na infância e adolescência, sendo que apenas 1 a 5% dos pacientes afetados estão compreendidos nessa faixa etária (1). Porém, a DG, uma doença autoimune caracterizada por apresentar bócio difuso, hipertireoidismo e oftalmopatia, é a

principal causa de tireotoxicose na infância (2). As outras causas, como a síndrome de McCune Albright, o adenoma tóxico, a tireoidite sub aguda, o adenoma hipofisário produtor de TSH, a resistência hipofisária aos hormônios tireoideanos e a ingestão excessiva de iodo são bem menos freqüentes (2,3). A DG tem pico de incidência entre os 11 a 15 anos, sendo rara abaixo dos 5 anos. Afeta 0,1 por 100000 crianças e 3,0 em 100000 adolescentes, e a distribuição por sexo mostra 3,5 a 6,1 meninas para cada menino (1,4,5). Uma vez desencadeada a autoimunidade, o anticorpo anti-receptor do TSH (TRAb) acarreta excessiva produção e liberação dos hormônios tireoideanos (HT), resultando em tireotoxicose (6).

A tireotoxicose não tratada acarreta sérios problemas físicos e psíquicos, afetando o crescimento tanto da criança quanto do adolescente (2) e, com freqüência, se acompanha de perda de peso, taquicardia, sudorese, polidipsia, poliúria, diminuição da mineralização do esqueleto, alterações do comportamento e diminuição do rendimento escolar (2,7). Pelo fato da DG ser de evolução longa e ter difícil remissão espontânea, em especial na infância e adolescência, o tratamento adequado do hipertireoidismo é essencial para a manutenção da saúde e o bem estar do paciente.

## TRATAMENTO

O tratamento da DG na infância e adolescência é objeto de muitas controvérsias. Não há cura específica da

doença e cada tipo de tratamento proposto pode acarretar efeitos colaterais mais ou menos graves. O objetivo do tratamento é diminuir o excesso de produção dos HT e restaurar o eutireoidismo do modo mais seguro e menos oneroso. Cada uma das três formas de tratamento (fármacos anti-tireoideanos, radioiodoterapia, cirurgia) apresenta distintas vantagens e limitações (tabela 1), porém, nenhuma delas afeta primariamente a auto imunidade, acarretando a diminuição do TRAb, embora as tiuréias tendam a diminuir a concentração do mesmo (8).

### Fármacos Anti-tireoideanos e Beta-bloqueadores

O uso de -bloqueadores (propranolol: 1mg/kg/dia) pode ser útil na fase inicial do seguimento, antes que outras formas de tratamento sejam prescritas (9). Os efeitos adversos das tionamidas como o Propiltiuracil (PTU) e Metimazol (MMZ) são mais freqüentes na infância que nos adultos, afetando de 5 a 32% (10) dos pacientes pediátricos, determinando a suspensão de seu uso em cerca de 1/3 dos casos (1,10). A dose mais comumente utilizada é de 1mg/kg/dia para o MMZ e 10mg/kg/dia para o PTU. Se o tratamento medicamentoso for suspenso, a nova opção terapêutica (cirurgia e/ou radioiodoterapia) dependerá dos estado clínico do paciente e da experiência do médico. Os principais problemas do tratamento medicamentoso são o longo tempo de uso necessário (mínimo de 1 a 2 anos

Tabela 1. Vantagens e desvantagens das diferentes formas de terapêutica na doença de Basedow-Graves.

Terapêutica	Vantagens	Desvantagens
Fármacos anti-tireoideanos	<p>Longa experiência de uso PTU bloqueia T4 T3 Metimazol = dose única</p> <p>Diminui o título dos anticorpos PTU pode ser administrado durante a gestação</p>	<p>Início lento de ação (6-8 sem) Uso crônico diminui a aderência Freqüente monitorização para manter o eutireoidismo Toxicidade Efeito colateral severo, nem sempre reversível.</p>
Radioiodoterapia	<p>Efetiva e definitiva Não requer hospitalização Risco de tumorigênese clinicamente não observado Reduz o risco de câncer ou adenomas</p>	<p>Início lento de ação Pode necessitar segunda dose Hipotireoidismo sempre*</p> <p>Teoricamente tumorigênese em idades muito jovem Disfunção da paratireóide</p>
Cirurgia	<p>Longa experiência Controle rápido do hipertireoidismo Boa indicação para bóciolos volumosos</p> <p>Risco reduzido de câncer e adenomas</p>	<p>Hospitalização Anestesia Lesão do nervo recorrente, hipoparatireoidismo Cicatriz/quelóide Hipotireoidismo sempre* Recidiva em tireoidectomia sub-total</p>

\* hipotireoidismo não é considerado por todos os autores como desvantagem, mas sim como meta a ser atingida

ou uso crônico) e a baixa taxa de remissão (25 a 50%) após a sua suspensão. Nesses dois aspectos, os relatos da literatura são muito discordantes (1,11-13). Como a maioria dos pacientes pediátricos requer períodos longos de tratamento medicamentoso, é difícil manter a aderência ao mesmo, o que pode contribuir para o insucesso terapêutico (14).

#### Tratamento Cirúrgico

A cirurgia é a terapia mais antiga para a DG. Na Europa, a tireoidectomia total ou quase total representa a terapia de escolha para a DG na infância e adolescência que tenha recidivado durante ou após a suspensão do tratamento medicamentoso, ou nos pacientes que não toleram o uso de fármacos. Poucos autores recomendam a cirurgia como primeira escolha no tratamento (1,4,15). A taxa de mortalidade peri-operatória é menor nas crianças (0,08%) que nos adultos (0,5%) (16). Em cerca de 10% dos pacientes ocorre hipocalcemia transitória, mas o hipoparatiroidismo permanente é menos freqüente e a paralisia do nervo recorrente pode acontecer em 1,7-2,8% dos operados (2,17). O hipotireoidismo pós tireoidectomia quase total aparece em praticamente todos os pacientes, enquanto ocorre em apenas 42-60% após tireoidectomia sub-total (2,17). Os efeitos benéficos do tratamento cirúrgico da DG na infância e adolescência devem ser cuidadosamente analisados frente aos riscos das complicações possíveis inerentes ao ato cirúrgico, em especial em serviços com menor experiência cirúrgica nessa faixa etária (8).

#### Tratamento com Iodo Radioativo

A radioiodoterapia para a DG foi introduzida inicialmente no *Massachusetts General Hospital* (18) e acredita-se que mais de 2 milhões de pessoas já tenham feito uso dessa forma de terapia (10). Após a administração oral do I<sup>131</sup>, a maior parte da radiação se concentra na glândula tireóide. O I<sup>131</sup> emite radiação  $\alpha$  e  $\beta$ , sendo a destruição da célula folicular devida à radiação  $\beta$  (19,20). A partícula  $\beta$  tem penetração de 1 a 2mm e destrói as células que a captam, bem como as células das áreas adjacentes (19,20). Os achados histológicos após o tratamento com radioiodo são edema e necrose das células epiteliais, e infiltrado leucocitário. O processo inflamatório agudo é seguido por fibrose da glândula (19,20).

A dose de iodo retido na tireóide depende do tamanho da glândula e da atividade da doença. A dose do radioiodo a ser administrada pode ser calculada levando-se em consideração o tamanho da glândula e a captação do iodo pela mesma, usando-se uma fór-

mula padrão [dose ( $\mu$ Ci) = ( $\mu$ Ci de I<sup>131</sup>/g de tireóide x peso estimado da tireóide)/captação do radioiodo em 24h] (21,22). O tamanho da glândula pode ser avaliado clinicamente comparando-a ao tamanho normal (0,5-1g/ano de vida; 15-20g para os adultos) ou, mais precisamente, através da ultra-sonografia (23). Mesmo que possamos determinar o tamanho da glândula, a captação do iodo, a meia vida efetiva do radioiodo e o cálculo padrão da dose a ser administrada, a eficácia do tratamento ainda é imprecisa, devido à variação individual da sensibilidade da célula folicular ao radioiodo (24). Por isso, a estimativa clínica do tamanho da glândula geralmente é suficiente para se determinar a dose (10).

A administração de 30000 a 40000cGy (centi-Grays) à tireóide é suficiente para que ocorra a ablação da glândula (25). Entretanto, a dose mais usada varia entre 10000 a 20000cGy e induz a destruição total ou parcial da glândula (19,20,25). A administração de 150 $\mu$ /Ci/g de tireóide provê uma dose de 12000cGy à glândula (20,26). A exposição dos outros órgãos à radiação é baixa: estômago 14cGy, medula 6,8cGy, fígado 4,8cGy e gônadas 2,5cGy (20,26). A meia vida efetiva do radioiodo é de 7 dias e assim, após 5 semanas do tratamento, menos de 1% da dose administrada permanece na tireóide (20). Em nosso serviço, a utilização do radioiodo na infância e adolescência na dose entre 10 e 15mCi de acordo com o volume do bócio mostra-se efetiva em cerca de 90% dos casos. O hipotireoidismo se instala num período entre 3 a 6 meses após a radioiodoterapia.

A eficácia da radioiodo terapia é dose dependente e alcança altas taxas de remissão (1,10). Após a administração de 150-200 $\mu$ Ci/g de tecido de I<sup>131</sup>, a taxa de cura do hipertireoidismo a longo prazo é de 90% ou superior. A taxa de remissão pode ser menor nos pacientes com bócio maior (> 80g) ou com altos títulos de TSI (10). Usando-se doses menores, entre 50-100mCi/g de tecido na infância, o hipertireoidismo persiste em mais de 40% dos caso no primeiro ano após o tratamento (10).

A tireóide diminui de tamanho cerca de 6 a 8 semanas após a administração do radioiodo (10), um processo que pode durar até 18 semanas (27). Se o paciente persistir em hipertireoidismo após 2 meses do radioiodo, uma segunda dose pode ser administrada num período de 6 meses após o tratamento inicial (10), ou eventualmente mais tarde (28).

Assim como em adultos, o tratamento medicamentoso antes da administração do radioiodo na infância e adolescência geralmente não é necessário, podendo-se usar apenas bloqueador  $\alpha$ -adrenérgico (1,10,29).

Há trabalhos sugerindo que o tratamento medicamentoso prévio pode reduzir a resposta ao  $I^{131}$  (10,30). Entretanto, alguns autores preferem fazer uso do tratamento medicamentoso algumas semanas antes do radioiodo, suspendê-lo uma semana antes da administração e reintroduzir o fármaco uma semana após o uso do  $I^{131}$  (28). A razão para o uso prévio seria 1) exacerbação da exoftalmopatia após o uso do  $I^{131}$ , complicação pouco freqüente na infância (10), 2) diminuir o estoque de hormônio tireoideano pré formado, o que reduziria o risco de agravamento da tireotoxicose pela tireoidite induzida pelo  $I^{131}$ , o que ocorre geralmente dentro das 2 primeiras semanas após o  $I^{131}$  e pode acarretar, raramente, crise tireotóxica (10). Esse risco pode ser maior em pacientes com bócio volumoso ou com tireotoxicose severa (8). Nos casos de exacerbação transitória do hipertireoidismo não controlado com o uso de  $\beta$ -bloqueador, pode ser usado iodeto ou ipodato (8). Raros efeitos colaterais têm sido relatados com a radioiodoterapia em crianças com DG. Dor cervical, edema e náuseas são menos freqüentes que nos adultos. Hipo ou hiperparatireoidismo são raros e transitórios e resultam de um efeito direto da exposição à radiação das glândulas paratireóides (10).

Existem poucos relatos na literatura sobre o uso do  $I^{131}$  em crianças muito jovens, sendo a mais jovem com 1 ano de idade (31). Estudos após o acidente nuclear de Chernobyl mostraram que o câncer de tireóide ocorreu em maior número em crianças que tinham menos de 1 ano de idade (32). O risco de câncer de tireóide após radiação externa é maior em crianças menores de 5 anos e declina progressivamente com a idade (33,34). Os dados acima relatados abrem a discussão sobre o possível risco carcinogênico neste grupo das crianças (35), sugerindo que seja mais seguro evitar o uso do  $I^{131}$  antes dos 5 (10) ou 6 (36) anos de idade. Deve ser enfatizada a necessidade de se usar dose suficientemente alta do  $I^{131}$  para que ocorra a ablação da glândula e, desse modo, diminuir o risco de carcinogênese induzida pelo  $I^{131}$  (10,28). Pelo fato de que os tumores induzidos pela radiação na tireóide aparecem tipicamente 10 a 20 anos após a exposição, o seguimento a longo prazo se faz necessário nesses pacientes (37).

### CONSIDERAÇÕES FINAIS

Embora o uso de fármacos anti-tireoideanos esteja associado a efeitos colaterais mais freqüentes na infância e o percentual de controle efetivo da doença seja baixo, esta forma de tratamento continua sendo a primeira escolha para muitos endocrinologistas. Entre-

tanto, quando o uso do medicamento necessita ser suspenso devido a efeitos colaterais, quando há má aderência ao seu uso ou após recidiva da doença, que pode ocorrer durante ou após a retirada do medicamento, uma terapêutica definitiva deve ser escolhida. Uma vez que a tireoidectomia necessita de hospitalização, está sujeita a complicações e tem custo elevado, atualmente cresce a indicação do uso do radioiodo como tratamento de escolha para as crianças acima de 5 anos, com o qual se atinge alta taxa de remissão. Deve-se lembrar que, tanto utilizando-se a tireoidectomia quanto a radioiodoterapia, o desenvolvimento de hipotireoidismo é muito comum, o que requer terapêutica substitutiva permanente. De acordo com os estudos publicados de seguimento à longo prazo, a radioiodoterapia em crianças e adolescentes é efetiva e de baixo custo.

Embora os estudos de crianças com doença de Graves tratadas com doses ablativas de radioiodo não revelem risco aparente de aumento da incidência de câncer de tireóide, estudos a mais longo prazo e em grandes populações são necessários para melhor se definir a incidência real de neoplasia de tireóide e outros possíveis efeitos colaterais da radioiodoterapia em crianças e adolescentes. O pequeno risco, baixo custo, e a praticidade da radioiodoterapia têm favorecido, nos Estados Unidos, sua indicação para as crianças e adultos. Sua indicação na Europa e Japão continua sendo mais restrita.

Pacientes que apresentam fatores clínicos ou laboratoriais de pior prognóstico evolutivo podem ter seu tratamento medicamentoso encurtado, sendo a indicação da radioiodoterapia realizada mais precocemente.

### AGRADECIMENTO

Agradecemos ao Núcleo de Apoio à Publicação da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo NAP-SC pelo suporte técnico-científico à publicação deste manuscrito.

### REFERÊNCIAS

1. LaFranchi S, Mandel SH. Graves' disease in the neonatal period and childhood. In: Braverman LE, Utiger RD, editors. *Werner and Ingbar's the thyroid: A fundamental and clinical text*. 7<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1996.p.1000-8.
2. Zimmerman D, Lteif AN. Thyrotoxicosis in children. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998;27:109-26.

3. Foley TP Jr. Thyrotoxicosis in childhood. *Pediatr Ann* 1992;21:43-9.
4. Gruters A. Treatment of Graves' disease in children and adolescents. *Horm Res* 1998;49:255-7.
5. Fisher DA. Graves' disease in children. *Curr Ther Endocrinol Metab* 1994;5:71-4.
6. McIver B, Morris JC. The pathogenesis of Graves' disease. *Endocrinol Metab North Am* 1998;27:73-89.
7. Saxena KM, Crawford JD, Talbot NB. Childhood thyrotoxicosis: a long-term perspective. *Br Med J* 1964;5418:1153-8.
8. Kraiem Z, Newfield RS. Graves' disease in childhood. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001;14:229-43.
9. Ventrella SM, Klein I. Beta-adrenergic receptor blocking drugs in the management of hyperthyroidism. *Endocrinologist* 1994;4:391-9.
10. Rivkees SA, Sklar C, Freemark M. Clinical review 99: The management of Graves' disease in children, with special emphasis on radioiodine treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3767-76.
11. Lippe BM, Landaw EM, Kaplan SA. Hyperthyroidism in children treated with long-term medical therapy: twenty-five percent remission every two years. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;64:1241-5.
12. Hamburger JI. Management of hyperthyroidism in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;60:1019-24.
13. Barnes HV, Blizzard RM. Antithyroid drug therapy for toxic diffuse goiter (Graves' disease): thirty years experience in children and adolescents. *J Pediatr* 1977;91:313-20.
14. Franklyn JA. The management of hyperthyroidism. *N Engl J Med* 1994;330:1731-8.
15. Perrild H, Gruters-Kieslich A, Feldt-Rasmussen U, Grant D, Martino E, Kayser L, et al. Diagnosis and treatment of thyrotoxicosis in childhood. A European questionnaire study. *Eur J Endocrinol* 1994;131:467-73.
16. Foster RS Jr. Morbidity and mortality after thyroidectomy. *Surg Gynecol Obstet* 1978;146:423-9.
17. Rudberg C, Johansson H, Akerstrom G, Tuvemo T, Kalsion FA. Graves' disease in children and adolescents. Late results of surgical treatment. *Eur J Endocrinol* 1996;134:710-5.
18. Chapman EM. History of the discovery and early use of radioactive iodine. *JAMA* 1983;250:2042-54.
19. Links JM, Wagner HN. Radiation physics. In: Braverman LE, Utiger RD, editors. *Werner and Ingbar's the thyroid: A fundamental and clinical text*. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1991.p.405-20.
20. Williams ED. Biological effects of radiation on the thyroid. In: Braverman LE, Utiger RD, editors. *Werner and Ingbar's the thyroid: A fundamental and clinical text*. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1991.p.421-36.
21. Cooper DS. Treatment of thyrotoxicosis. In: Braverman LE, Utiger RD, editors. *Werner and Ingbar's the thyroid: A fundamental and clinical text*. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1991.p.887-916.
22. de Bruin TW, Croon CD, de Klerk JM, van Isselt JW. Standardized radioiodine therapy in Graves' disease: the persistent effect of thyroid weight and radioiodine uptake on outcome. *J Intern Med* 1994;236:507-13.
23. Ueda D. Normal volume of the thyroid gland in children. *J Clin Ultrasound* 1990;18:455-62.
24. Peters H, Fischer C, Bogner U, Reiners C, Scheleusener H. Radioiodine therapy of Graves' hyperthyroidism: standard vs. calculated <sup>131</sup>I iodine activity. Results from a prospective, randomized, multicentre study. *Eur J Clin Invest* 1995;25:186-93.
25. Goolden AW, Davey JB. The ablation of normal thyroid tissue with iodine-131. *Br J Radiol* 1963;36:340-5.
26. Graham GD, Burman KD. Radioiodine treatment of Graves' disease. An assessment of its potential risks. *Ann Intern Med* 1986;105:900-5.
27. Dallas JS, Foley TP Jr. Hypertyroidism. In: Lifshitz F, editor. *Pediatric endocrinology*. New York: Marcel Decker, 1996.p.401-14.
28. Cheetham TD, Wraight P, Hughes IA, Barnes ND. Radioiodine treatment of Graves' disease in young people. *Horm Res* 1998;49:258-62.
29. Andrade VA, Gross JL, Maia AL. Effect of methimazole pretreatment on serum thyroid hormone levels after radioactive treatment in Graves' hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:4012-6.
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 (Oxf)* 1997;47:425-30.
31. Safa AM, Schumacher OP, Rodriguez-Antunez A. Long-term follow-up results in children and adolescents treated with radioactive iodine (<sup>131</sup>I) for hyperthyroidism. *N Eng J Med* 1975;292:167-71.
32. Nikiforov Y, Gnepp DR, Fagin JA. Thyroid lesions in children and adolescents after the Chernobyl disaster: implications for the study of radiation tumorigenesis. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:9-14.
33. Shore RE. Issues and epidemiological evidence regarding radiation-induced thyroid cancer. *Radiat Res* 1992;131:98-111.
34. Ron E, Lubin JH, Shore RE, Mabuchi K, Modan B, Pottern LM, et al. Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies. *Radiat Res* 1995;141:259-77.
35. Rauh V, Kujath HP, Reimers C, Hocht B. Indications, surgical treatment and after-care in juvenile hyperthyroidism. *Prog Pediatr Surg* 1991;26:28-30.
36. Foley TP Jr. Management of Graves' disease in childhood and the role of radioiodine treatment. *The Endocrine Society 82<sup>nd</sup> Annual Meeting*, Toronto, June 2000. Abst 187.
37. Dobyns BM, Sheline GE, Workman JB, Tompkins EA, McConahey WM, Becker DV. Malignant and benign neoplasms of the thyroid in patients treated for hyperthyroidism: a report of the cooperative thyrotoxicosis therapy follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab* 1974;38:976-98.

Endereço para correspondência:

Osmar Monte  
Rua Ceará 247  
São Paulo, SP  
Fax: (11) 3663-6333  
e.mail: dir.fisio@santacasasp.org.br  
fcmnaps@santacasasp.org.br