

Tratamento Clínico Com Drogas Antitireoidianas ou Dose Terapêutica de Iodo-131 no Controle do Hipertireoidismo na Doença de Graves: Avaliação dos Custos e Benefícios

artigo original

**Antônio Fiel Cruz Júnior
Míriam Hideco Takahashi
Cláudio Cordeiro Albino**

RESUMO

Com o objetivo de avaliar os custos e a efetividade das 2 formas de tratamento mais utilizadas em nosso meio para a Doença de Graves, iodo radioativo e tratamento clínico prolongado, analisamos pacientes submetidos a essas terapias na região de Maringá, PR. Foram estudados 23 pacientes, 7 homens e 16 mulheres, com idade média de 35,4 anos, submetidos ao tratamento clínico, e 34 pacientes, 5 homens e 29 mulheres, com idade média de 39,4 anos, submetidos à dose terapêutica com iodeto de sódio (iodo-131). Após 2 anos de tratamento clínico com tiamazol (Tapazol®), 21 pacientes atingiram o eutireoidismo e dois permaneceram hipertireóides. No grupo da dose terapêutica com iodeto de sódio (iodo-131), 21 pacientes evoluíram para o hipotireoidismo, enquanto que 13 atingiram o eutireoidismo. Para o cálculo do custo de cada modalidade de tratamento, analisamos o número de consultas necessárias durante o seguimento, exames complementares solicitados e medicações utilizadas, como tiamazol e/ou tiroxina. O grupo submetido ao tratamento clínico necessitou de maior número de consultas e exames, sendo que o custo médio foi de R\$ 1.345,81 neste período de dois anos, enquanto que no grupo com iodeto de sódio (iodo-131) o valor médio foi de R\$ 622,94. Assim, os custos da dose terapêutica com iodeto de sódio (iodo-131) foram 53,7% menores do que o tratamento clínico com drogas antitireoidianas. Este trabalho demonstra que o tratamento com dose terapêutica com iodeto de sódio (iodo-131) apresenta um menor custo, sendo bastante efetivo no controle do hipertireoidismo na doença de Graves. (Arq Bras Endocrinol Metab 2006;50/6:1096-1101)

Universidade Estadual de Londrina, PR.

Descritores: Doença de Graves; Hipertireoidismo; Anti-tireoidianos; ¹³¹Iodo; Custo-efetividade;

ABSTRACT

Anti-thyroid Drugs or ¹³¹I Therapy to Control the Hyperthyroidism of Graves Disease: A Cost-Effectiveness Analysis.

In this study, we set out to evaluate the costs and effectiveness of the 2 most used therapies in our region, ATD or RAI. 23 patients, 6 men and 16 women, with a mean age of 35.4 years, treated with ATD, and 35 patients, 5 men and 30 women, mean age of 39.4 years, treated with RAI, were studied. After 2 years receiving ATD, 21 patients achieved euthyroidism and 2 remained hyperthyroid. In the RAI group, 21 patients presented hypothyroidism and 13 became euthyroid. To calculate the costs of each therapy, we analyzed the number of visits during this period, the laboratory data and the drugs needed, such as tiamazol and/or thyroxine. The group treated only with ATD needed a higher number of visits and laboratory measurements, with the mean total cost of R\$ 1,345.81, while the RAI group spent a mean amount of R\$ 622.94. Therefore, the costs of the RAI treatment were 53.5% lower than clinical therapy with ATD. The present study demonstrates that RAI treatment has a lower cost than ATD, being very effective in controlling the hyperthyroidism of Graves' disease. (Arq Bras Endocrinol Metab 2006;50/6:1096-1101)

Recebido em 07/12/04
Revisado em 14/08/05
Aceito em 25/07/06

Keywords: Graves disease; Hyperthyroidism; Anti-thyroid drugs; ¹³¹Iodine; Cost-effectiveness

O HIPERTIREOIDISMO DA DOENÇA de Graves é uma doença comum em nosso meio, existindo divergências, entre os especialistas, sobre a melhor forma de tratamento. Clinicamente, podem ser usadas drogas antitireoidianas ou doses terapêuticas com iodeto de sódio (iodo-131). Sob o aspecto sócio-econômico, é fundamental escolher o recurso mais conveniente para a população do nosso meio, já que se trata de uma terapia de longo prazo e os pacientes têm, geralmente, mais 40 anos de sobrevida e, conseqüentemente, de tratamento a ser seguido (1).

A dose terapêutica com iodeto de sódio (iodo-131) é considerada o tratamento de escolha para a maioria dos pacientes com hipertireoidismo na doença de Graves, principalmente nas referências americanas (2,3). Entretanto, a literatura também contém referências européias e japonesas sobre o uso de drogas antitireoidianas como primeiro tratamento do hipertireoidismo (4,5).

Um dos fatores a ser considerado na escolha da terapia é o custo de cada tipo de tratamento. Poucos trabalhos têm sido publicados sobre a avaliação dos custos, comparando o tratamento clínico com drogas antitireoidianas e o com dose terapêutica com iodeto de sódio (iodo-131), no controle do hipertireoidismo na doença de Graves (1,6,7). Esses estudos mostram as vantagens e desvantagens dos dois tratamentos, ficando, assim, o médico responsável por qual conduta adotar, baseando-se na idade do paciente, peso e tamanho da glândula tireóide, aderência do paciente ao tratamento e, atualmente, nos custos de cada procedimento.

Com o intuito de discutir os custos desses tratamentos, investigamos, em nossa região, o preço das drogas antitireoidianas, os valores dos exames laboratoriais e de medicina nuclear, das consultas médicas e o custo do iodeto de sódio (iodo-131), baseado nas tabelas do Sindicato das Farmácias, da Associação Médica Brasileira (AMB) e do Brasíndice, respectivamente. O propósito deste trabalho foi investigar se a utilização da dose terapêutica com iodeto de sódio (iodo-131) resultaria em menor custo no controle da doença de Graves, quando comparado ao tratamento com drogas antitireoidianas por um tempo prolongado.

Com isso, formulamos nossos objetivos da seguinte maneira: 1) comparar os custos das duas modalidades terapêuticas, drogas antitireoidianas e iodeto de sódio (iodo-131), em pacientes com doença de Graves, acompanhados por um período mínimo de dois anos em serviços privados de Maringá, PR, su-

gerindo o esquema terapêutico menos oneroso para o tratamento do hipertireoidismo; 2) avaliar a taxa de remissão do hipertireoidismo na doença de Graves, no grupo de tratamento clínico prolongado e no grupo com iodeto de sódio (iodo-131), e 3) analisar qual a melhor conduta terapêutica, baseando-se na relação dos custos e benefícios de cada procedimento.

MÉTODO

Utilizamos, nessa investigação, um estudo retrospectivo para avaliar os resultados clínicos e as estimativas dos custos do tratamento clínico com drogas antitireoidianas e o com dose terapêutica com iodeto de sódio (iodo-131). O tempo de coleta dos dados foi de doze meses, contados de outubro de 1997 até outubro de 1998.

Foram analisados os prontuários de 23 pacientes que foram submetidos ao tratamento clínico com drogas antitireoidianas, durante o ano de 1995 e 1996, acompanhados por um período mínimo de dois anos. Além disso, foram revisadas as fichas de 33 pacientes submetidos à dose terapêutica com iodeto de sódio (iodo-131), no período de 1990 a 1997, e seguidos por um período mínimo de dois anos.

Todos os pacientes tinham doença de Graves. Foram excluídos os que não tiveram um tempo de seguimento adequado e os que não apresentaram os critérios clínicos, laboratoriais e cintilográficos diagnósticos da doença.

O tratamento clínico com drogas antitireoidianas foi realizado no consultório de uma clínica privada em Maringá, por um único médico endocrinologista. A dose terapêutica com iodeto de sódio (iodo-131) foi realizada em clínica de medicina nuclear em Maringá, sendo o procedimento realizado, em todos os casos, por um único médico nuclear.

Os prontuários e as fichas continham os dados de identificação (nome, endereço, telefone, procedência, idade e sexo), anamnese e exame físico (palpação da glândula tireóide e sinais e sintomas clínicos), resultados dos exames laboratoriais e de medicina nuclear, tratamento incluindo a dose da droga antitireoidiana prescrita ou a dose com iodeto de sódio (iodo-131) administrada, número de consultas para seguimento e reavaliação de cada tratamento, além do tempo de remissão ou recidiva da doença.

Os 23 pacientes que foram submetidos ao tratamento clínico com drogas antitireoidianas realizaram exames laboratoriais (T3, T4, TSH e dosagem de TRAb) e exame cintilográfico com captação de iodeto de sódio (iodo-131) em 2 e 24 horas. Todos os pacientes foram

tratados durante os primeiros dois meses com 40 mg de tiamazol (Tapazol®). Após esse período, os pacientes que estavam em eutireoidismo receberam 20 mg de tiamazol associado a 100 µg de levo-tiroxina (Puran T4®) durante os dois anos seguintes. Foram realizadas consultas médicas periódicas para a reavaliação dos sintomas e para a realização de exames laboratoriais (T3, T4 e TSH). Analisamos o número total de consultas, os resultados de exames laboratoriais e o resultado terapêutico alcançado nesses dois anos de seguimento.

Os 34 pacientes submetidos à dose terapêutica com iodeto de sódio (iodo-131) foram encaminhados à clínica de medicina nuclear com a confirmação clínica, laboratorial (T3, T4, TSH e dosagem de TRAb) e cintilográfica (com captação em 2 e 24 horas) de doença de Graves. Todos os pacientes foram orientados quanto à suspensão de alimentos e medicações que interferem na captação de iodo pela tireóide e, posteriormente, receberam as doses com iodeto de sódio (iodo-131), baseadas no cálculo de 80 µCi/g do peso glandular x 100 dividido pela captação do iodeto de sódio (iodo-131) de 24 horas de cada paciente. O peso da glândula tireóide foi estimado pela palpação. Analisamos o número total de consultas, os resultados de exames laboratoriais e o resultado terapêutico alcançado nesses dois anos de seguimento.

A avaliação dos custos foi baseada na consulta das tabelas oficiais de cada procedimento. Os preços das drogas antitireoidianas foram retirados da tabela do Sindicato das Farmácias, os valores dos exames laboratoriais, cintilográfico e das consultas médicas, da tabela da Associação Médica Brasileira e o custo do iodeto de sódio (iodo-131), da tabela do Brasíndice. Os custos compreenderam somente o período do início do tratamento clínico e da dose terapêutica com iodeto de sódio (iodo-131) até os dois anos de seguimento. Valores com gastos anteriores ou posteriores a esses tratamentos não foram computados.

Para comparar as variáveis idade, número de consultas, custo de consultas e o custo de medicações, nos dois grupos do estudo, utilizou-se o teste t de Student, após verificada a homogeneidade das variâncias pelo teste de Bartlett, e para o peso glandular, custos com exames laboratoriais e para o custo total utilizou-se o teste de Wilcoxon. Para verificar a homogeneidade da distribuição do sexo nos dois grupos, empregou-se o teste exato de Fisher.

O índice de significância para a rejeição da hipótese de nulidade foi fixado sempre em um valor menor ou igual a 0,05 (5%).

RESULTADOS

Dos 23 pacientes tratados com metimazol (Tapazol®), 16 eram do sexo feminino (69,6%) e sete do masculino (30,4%), e dos 33 pacientes tratados com iodeto de sódio (iodo-131), 29 eram do sexo feminino (85,3%) e cinco do masculino (14,7%). A idade variou de 15 a 55 anos (média de 35,4 anos) e 18 a 67 anos (médias de 40,4 anos), respectivamente. O peso médio da glândula dos pacientes variou de 35 a 80 g (média de 50,2 g) e de 40 a 120 g (média de 76,3 g), respectivamente.

Quanto ao resultado clínico obtido, analisamos o número de pacientes que evoluíram para eutireoidismo, hipotireoidismo ou que permaneceram em hipertireoidismo. No grupo tratado com Tapazol®, 21 pacientes (91,3%) atingiram o eutireoidismo e dois (8,7%) permaneceram hipertireóides (figura 1). O tempo para se atingir o eutireoidismo variou de 1 a 7 meses (média de 3,9 meses). No grupo com iodeto de sódio (iodo-131), 21 pacientes (61,8%) atingiram o hipotireoidismo e 13 (38,2%), o eutireoidismo (figura 1). O tempo para se atingir o hipotireoidismo variou de 1 a 10 meses (média de 4,0 meses) e para o eutireoidismo, variou de 1 a 18 meses (média de 6,6 meses).

O número de consultas variou de 4 a 20 no grupo do Tapazol® (média de 7,0 consultas) e de 1 a 12 no grupo com iodeto de sódio (iodo-131) (média de 3,4 consultas).

A tabela 1 mostra os dados estatísticos da comparação entre os dois grupos de pacientes em relação à idade, ao tamanho tireoidiano e ao número de consultas.

As tabelas 2, 3 e 4 mostram avaliação dos custos.

DISCUSSÃO

Nossos resultados mostraram uma homogeneidade na distribuição dos sexos, nos dois grupos estudados ($p=0,1935$). O sexo feminino foi predominante em ambos

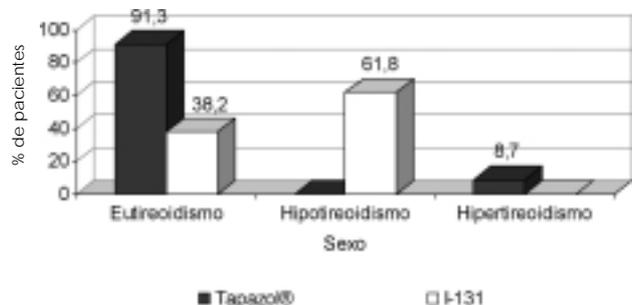


Figura 1. Distribuição dos pacientes, segundo o resultado clínico obtido, nos dois grupos de tratamento.

Tabela 1. Análise estatística da idade, peso tireoideano e número de consultas entre os dois grupos de tratamento.

| Variáveis | Grupo | Medidas descritivas | | | | | p |
|----------------------|----------------------------|---------------------|-------|---------|-------|------|-------------------------|
| | | Mín. | Máx. | Mediana | Média | DP | |
| Idade (anos) | Tapazol® | 15,0 | 55,0 | 34,0 | 35,4 | 11,0 | 0,1072 ⁽¹⁾ |
| | iodeto de sódio (iodo-131) | 18,0 | 67,0 | 38,0 | 40,4 | 11,4 | |
| Peso da glândula (g) | Tapazol® | 35,0 | 80,0 | 50,0 | 50,2 | 13,9 | < 0,0001 ⁽²⁾ |
| | iodeto de sódio (iodo-131) | 40,0 | 140,0 | 80,0 | 76,3 | 23,2 | |
| Número de consultas | Tapazol® | 4,0 | 20,0 | 7,0 | 7,0 | 3,4 | < 0,0001 ⁽¹⁾ |
| | iodeto de sódio (iodo-131) | 1,0 | 12,0 | 2,0 | 3,4 | 2,9 | |

DP= desvio-padrão; p= nível de significância.

⁽¹⁾ Valor de p para o teste t de Student; ⁽²⁾ valor de p para o teste de Wilcoxon

Tabela 2. Custo total médio do tratamento com drogas antitireoidianas.

| Itens | Valor unitário (R\$) | Valor total médio (R\$) |
|---------------------------|-----------------------|-------------------------|
| T3, T4, TSH (diagnóstico) | 18,90 + 18,90 + 24,30 | 62,10 |
| Cintilografia | 103,01 | 103,01 |
| Tapazol® (cx) | 10,84 | 390,06 |
| Puran T4® (cx) | 4,44 | 82,94 |
| Consultas médicas | 39,00 | 273,00 |
| T3, T4, TSH (controle) | 18,90 + 18,90 + 24,30 | 434,70 |
| Custo total médio (R\$) | | 1.345,81 |

Caixa de Tapazol®= 100 comprimidos de 5 mg ou 50 de 10 mg.

Caixa de Puran T4®= 30 comprimidos de 100 µg.

Tabela 3. Custo total médio do tratamento com dose terapêutica com iodeto de sódio (iodo-131).

| Itens | Valor unitário (R\$) | Valor total médio (R\$) |
|---|-----------------------|-------------------------|
| T3, T4, TSH (diagnóstico) | 18,90 + 18,90 + 24,30 | 62,10 |
| Cintilografia | 103,01 | 103,01 |
| Dose com iodeto de sódio (iodo-131) (mCi) | 18,83 | 189,96 |
| Puran T4® (cx) | 4,44 | 55,63 |
| Consultas médicas | 39,00 | 130,76 |
| TSH (controle) | 24,30 | 81,48 |
| Custo total médio (R\$) | | 622,94 |

Dose terapêutica com iodeto de sódio (iodo-131)= 80 µCi/g de peso glandular/ captação de 24 horas.

Caixa de Puran T4® = 30 comprimidos de 100 µg de levo-tiroxina.

os grupos de tratamento, corroborando com a literatura, que mostra incidência maior de mulheres acometidas pela doença de Graves (1,8,9).

A idade média dos pacientes, nos dois grupos de tratamento, não apresentou diferença estatisticamente significativa (p= 0,1072). Trabalhos realizados em países europeus e asiáticos tradicionalmente recomendam o uso da dose terapêutica com iodeto de sódio (iodo-131) como primeira opção somente em pacientes mais idosos ou com doenças associadas, e o tratamento clínico para pacientes mais jovens (8). Essa preferência é decorrente de fatores culturais e de diferenças na legislação quanto ao uso de substâncias radioativas. Entretanto, muitos au-

tores americanos têm optado pela dose terapêutica com iodeto de sódio (iodo-131) como tratamento de escolha, mesmo para pacientes mais jovens, devido à sua eficácia e disponibilidade (9). As normas de segurança quanto ao uso da dose terapêutica com iodeto de sódio (iodo-131) no Brasil são semelhantes às dos EUA, mas um inquérito feito entre os endocrinologistas no Brasil ainda mostra uma preferência pelo tratamento clínico (10). Nossos dados sugerem que, na região de Maringá, a dose terapêutica com iodeto de sódio (iodo-131) tem sido utilizada mesmo em pacientes mais jovens, provavelmente em decorrência da disponibilidade do serviço de Medicina Nuclear.

Tabela 4. Análise estatística dos custos totais médios, entre os dois grupos de tratamento.

| Custo (R\$) | Grupo | Medidas descritivas | | | | | p |
|---------------------------------------|----------------------------|---------------------|----------|----------|----------|--------|-------------------------|
| | | Min. | Máx. | Mediana | Média | DP | |
| Exames laboratoriais e cintilográfico | Tapazol® | 413,51 | 1.407,11 | 599,81 | 599,81 | 212,66 | < 0,0001 ⁽²⁾ |
| | iodeto de sódio (iodo-131) | 189,41 | 456,71 | 213,71 | 246,59 | 70,75 | |
| Medicações | Tapazol® | 433,14 | 630,20 | 458,84 | 473,00 | 51,83 | < 0,0001 ⁽¹⁾ |
| | iodeto de sódio (iodo-131) | 112,98 | 377,17 | 247,58 | 245,59 | 60,51 | |
| Consultas | Tapazol® | 156,00 | 780,00 | 273,00 | 273,00 | 133,56 | < 0,0001 ⁽¹⁾ |
| | iodeto de sódio (iodo-131) | 39,00 | 468,00 | 78,00 | 130,76 | 113,55 | |
| Custo total | Tapazol® | 1.011,21 | 2.628,81 | 1.314,51 | 1.345,81 | 355,77 | < 0,0001 ⁽²⁾ |
| | iodeto de sódio (iodo-131) | 379,05 | 1.184,46 | 596,83 | 622,94 | 195,98 | |

DP= desvio-padrão; p= nível de significância.

⁽¹⁾ Valor de p para o teste t de Student; ⁽²⁾ valor de p para o teste de Wilcoxon.

O peso médio glandular apresentou diferença estatisticamente significativa nos dois grupos de tratamento ($p= 0,0166$). Esse resultado é compatível com dados da literatura, uma vez que bócios mais volumosos parecem ter uma menor possibilidade de remissão somente com o tratamento clínico, sendo geralmente indicada dose terapêutica com iodeto de sódio (iodo-131) (11).

Os resultados clínicos nos dois grupos estudados mostraram que quando foram utilizadas drogas antitireoidianas houve uma melhora clínica em 91,3% dos pacientes, que atingiram o eutireoidismo, e uma taxa de insucesso em 8,7% dos pacientes, que permaneceram hipertireóides. Nosso estudo não avaliou especificamente a taxa de remissão a longo prazo; períodos de seguimento maiores seriam necessários para resultados definitivos.

O uso da dose terapêutica com iodeto de sódio (iodo-131) mostrou melhora clínica em todos os pacientes: 61,8% atingiram o hipotireoidismo e 38,2%, o eutireoidismo. Nossos dados mostram uma incidência de hipotireoidismo pós-dose terapêutica com iodeto de sódio (iodo-131) elevada e precoce, apesar de termos usado um cálculo de dose com iodeto de sódio (iodo-131) visando atingir o eutireoidismo. Uma possível explicação para o fato seria o erro na estimativa do peso tireoidiano feito pela palpação, uma vez que existe baixa concordância entre o método palpatório e o ultra-sonográfico no cálculo do peso.

Essa alta prevalência de hipotireoidismo confirma a importância de se saber o tamanho exato da glândula tireóide, utilizando-se o ultra-som como parâmetro ouro (*gold standard*), para se chegar a uma dose mais precisa com iodeto de sódio (iodo-131) e, assim, levar um maior número de pacientes ao eutireoidismo.

O tempo médio para se atingir os resultados clínicos satisfatórios foi considerado bom e o esperado comparando-se com a literatura (8,9).

O número médio de consultas, nos dois grupos de estudo, apresentou diferença estatisticamente significativa ($p < 0,0001$). Essas médias estão de acordo com as preconizadas nos dois tipos de tratamento, ou seja, consultas mais frequentes durante o tratamento clínico com drogas antitireoidianas e mais esparsas após a dose terapêutica com iodeto de sódio (iodo-131).

As questões dos custos são relevantes para a decisão sobre qual a melhor forma de tratamento para cada paciente. Além do valor total, deve ser levado em consideração que os medicamentos utilizados no tratamento clínico são custeados pelo próprio paciente, enquanto que a dose terapêutica com iodeto de sódio (iodo-131) já faz parte da maioria dos planos de saúde de diversos convênios, pois este procedimento está incluso na tabela da Associação Médica Brasileira (AMB).

O grupo submetido ao tratamento clínico com drogas antitireoidianas necessitou de maior número de consultas e exames, resultando num custo médio de R\$ 1.345,81 no período de dois anos, enquanto que o custo médio para o grupo da dose terapêutica com iodeto de sódio (iodo-131) foi de R\$ 622,94, 53,7% menor do que o tratamento clínico com drogas antitireoidianas.

As estimativas do custo dos tratamentos referem-se somente ao período de dois anos. Deve ser lembrado que o hipotireoidismo pós-dose terapêutica com iodeto de sódio (iodo-131) necessita de reposição de T4 de forma contínua, e o tratamento com drogas antitireoidianas tem custos adicionais relacionados com a possibilidade de recidiva do hipertireoidismo no seguimento a longo prazo; estas recidivas, relativa-

mente freqüentes, geralmente são tratadas com a dose terapêutica com iodeto de sódio (iodo-131), resultando num aumento substancial dos custos.

Poucos estudos avaliaram os custos envolvendo recidivas de hipertireoidismo e a necessidade de um segundo curso de tratamento clínico com drogas antitireoidianas ou com dose terapêutica com iodeto de sódio (iodo-131). Spencer (1) comparou os custos entre o tratamento da dose terapêutica com iodeto de sódio (iodo-131) e o com drogas antitireoidianas, incluindo-se neste último a dose com iodeto de sódio (iodo-131) para os 50% de pacientes que tiveram recidiva. O tratamento com drogas antitireoidianas foi menos oneroso do que o com iodeto de sódio (iodo-131) (US\$ 1.180,25 e US\$ 1.560,00 respectivamente).

Os prós e contras de cada forma de tratamento têm sido debatidos e contestados a cada ano. Nosso trabalho demonstrou que os custos da dose terapêutica com iodeto de sódio (iodo-131) foram 53,7% menores do que o tratamento com drogas antitireoidianas após um período de dois anos, além de extremamente efetivo no controle do hipertireoidismo na doença de Graves, uma vez que o tratamento com drogas antitireoidianas mostrou que 91,3% dos pacientes que evoluíram para eutireoidismo, e com a dose terapêutica com iodeto de sódio (iodo-131) a evolução foi de 100%.

O tratamento ideal do hipertireoidismo na doença de Graves necessita de critérios para o direcionamento ao tratamento com drogas antitireoidianas ou com iodeto de sódio (iodo-131). Os pacientes deverão ser adequados não só clinicamente, mas também do ponto de vista sócio-econômico, pois as duas formas de tratamento, aqui discutidas, apresentam custos diferenciados, mostrando que a melhor relação custo x benefício foi com a dose terapêutica com iodeto de sódio (iodo-131).

REFERÊNCIAS

1. Spencer RP. Radioiodine therapy of hyperthyroidism: socio-economic considerations. *J Nucl Med* 1985; 26:663-5.

2. Leese GP, Jung RT, Guthrie C, Waugh N, Browning MCK. Morbidity in patients on L-thyroxine: a comparison of those with normal TSH to those with a suppressed TSH. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992;37:500-3.
3. Wartofsky L, Glinoe D, Solomon B, Lagasse R. Differences and similarities in the treatment of diffuse goiter in Europe and the United States. *Exp Clin Endocrinol* 1991;97:243-51.
4. Hashizume K, Ichikawa K, Sakurai A, Suzuki S, Takeda T, Kobayashi M, et al. Administration of thyroxine in treated Graves' disease: effect on the level of antibodies to thyroid-stimulating hormone receptors and on the risk of recurrence of hyperthyroidism. *N Engl J Med* 1991;324:947-53.
5. McIver B, Rea P, Beckett G, Wilkinson E, Gold A, Toft A. Lack of effect of thyroxine in patients with Graves' hyperthyroidism who are treated with an antithyroid drug. *N Engl J Med* 1996;334:220-4.
6. Hardisty CA, Jones SJ, Hedley AJ, Munro DS, Bewsher PD, Weir RD. Clinical outcome and costs of care in radioiodine treatment of hyperthyroidism. *J R Coll Physicians Lon* 1990;24:36-42.
7. Ljunggren JG, Topping O, Wallin G, Taube A, Tallstedt L, Hamberger B, et al. Quality of life aspects and costs in treatment of Graves' hyperthyroidism with antithyroid drugs, surgery, or radioiodine: results from a prospective, randomized study. *Thyroid* 1998;8:653-9.
8. Tominaga T, Yokoyama N, Nagataki S, Cho BY, Koh C-S, Chen J-L, et al. International differences in approaches to ¹³¹I therapy for Grave's disease: case selection and restrictions recommended to patients in Japan, Korea, and China. *Thyroid* 1997;7:217-20.
9. Wartofsky L. Radioiodine therapy for Graves' disease: case selection and restrictions recommended to patients in North America. *Thyroid* 1997;7:213-6.
10. Romaldini JH. Case selection and restrictions recommended to patients with hyperthyroidism in South America. *Thyroid* 1997;7:225-8.
11. Franklyn JA. The management of hyperthyroidism. *N Engl J Med* 1994;330:1731-8.
12. Lazarus JH, Reinwein D, Benker G, Alexandrer WD. A prospective randomized trial of antithyroid drug dose in Graves' disease therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:1516-21.

Endereço para correspondência:

Antônio Fiel Cruz Júnior
Rua Santa Joaquina de Vedruna 1099, casa B
87015-150 Maringá, PR
E-mail: afile@bs2.com.br