

Fatores Associados Com Recidiva Precoce do Hipertireoidismo Após Tratamento com Radioiodoterapia

artigo original

RESUMO

Objetivos: Avaliar os fatores associados com persistência ou recorrência do hipertireoidismo após tratamento com ^{131}I . **Metodologia:** Análise retrospectiva de prontuários de todos os pacientes com hipertireoidismo tratados com dose fixa de 400MBq de ^{131}I em um centro especializado (1992 a 1997). Dos 104 pacientes tratados nesse período, seis tinham bócio multinodular e um adenoma tóxico; 96 estavam usando tionamidas que foram descontinuadas 7 dias antes da administração do iodo. **Resultados:** Progressão precoce para hipotireoidismo ocorreu em mediana de 88 dias (22-214) em 60 pacientes (57,7%). Persistência ou recorrência do hipertireoidismo ocorreu em 13 pacientes (12,5%) e foram relacionadas positivamente com a idade ($p < 0,007$), embora não relacionadas com o diagnóstico. Houve maior prevalência de doença persistente nos pacientes tratados com propiltiouracil previamente ao radioiodo do que naqueles tratados com carbimazol (35% vs. 8%; $p < 0,006$). **Conclusões:** O efeito bloqueador das tionamidas na captação do radioiodo parece ser mais prolongado em idosos. O efeito radioprotetor do propiltiouracil parece ser mais duradouro que o do carbimazol. (Arq Bras Endocrinol Metab 2003;47/6:701-704)

Descritores: Iodo; Radioiodo; Hipertireoidismo; Graves; Recidiva

ABSTRACT

Factors Associated to Early Recurrence of Hyperthyroidism Following ^{131}I Therapy.

Objective: To examine the factors associated with persistence or recurrence of hyperthyroidism following an initial therapy dose of ^{131}I . **Methods:** Retrospective case-note review of all patients with hyperthyroidism treated with a fixed dose of 400 MBq ^{131}I at a single reference centre (1992 to 1997). From the 104 patients treated during that period, six had a multinodular goitre and one, a toxic adenoma; 96 were taking thionamide preparations, which were discontinued 7 days prior to radioiodine administration. **Results:** Early progression to hypothyroidism was observed at a median of 88 days (22-214) in 60 patients (57.7%). Persistence or early recurrence of hyperthyroidism was observed in 13 (12.5%) and was positively correlated with age ($p < 0.007$), although unrelated to underlying diagnosis. There was a higher prevalence of persistent disease in those treated with propylthiouracil rather than carbimazol prior to radioiodine (35% vs. 8%; $p < 0.006$). **Conclusions:** This study suggests that the blocking effect of thionamides on radioiodine uptake may be more prolonged in older people. It also suggests that the effect of propylthiouracil may last longer than that of carbimazol. (Arq Bras Endocrinol Metab 2003;47/6:701-704)

Keywords: Iodine; Radioiodine; Hyperthyroidism; Graves; Recurrence

ADMINISTRAÇÃO ORAL de ^{131}I é largamente aceita como um tratamento simples, efetivo e aparentemente seguro para hipertireoidismo. Doses menores, tituladas e repetidas têm sido advogadas para reduzir a incidência de hipotireoidismo (1), entretanto têm-se discutido seu baixo custo-benefi-

Josivan Gomes de Lima
Lucia Helena C. Nóbrega
Maria Lúcia C. Nóbrega
Marília T.M. de Paiva
Renee Page
Nigel Sturrock
William Jeffcoate

Centro de Endocrinologia de Natal (CEN), Natal, RN, Brasil (JGL,LHCN,MLCN,MTMP) e Department of Diabetes and Endocrinology, City Hospital, Nottingham NG5 1PB, UK (RP,NS,WJ).

Recebido em 22/04/03
Revisado em 26/08/03
Aceito em 27/08/03

cio (2). Além disso, uma vez que a prevalência final de hipotireoidismo após 10-15 anos é de 50-70% (2,3), independentemente da dose de tratamento utilizada, muitos agora usam uma dose de radioiodo maior e fixa para: a) reduzir a necessidade de tratamento repetido e, b) assegurar que a progressão para hipotireoidismo seja mais provável de ocorrer no início, quando o paciente está sob maior acompanhamento. Carbimazol pré-tratamento, em comparação a radioiodo sem uso prévio de tionamidas, não parece ter efeito nos níveis séricos dos hormônios tireoidianos depois do tratamento com radioiodo (4), no tempo requerido para cura nem na taxa de sucesso um ano após terapia com I^{131} (5).

Em Nottingham, desde 1981 nós seguimos com uma política onde todas as pessoas com hipertireoidismo e com indicação para tratamento com ^{131}I recebem uma dose fixa de 10mCi (até 1987) ou 400MBq (10,8mCi, desde 1987). Prévia revisão retrospectiva dos resultados revelou que em 558 pacientes tratados dessa forma, hipotireoidismo desenvolveu-se em 45% destes em 6 meses, em 51% em um ano e em 78% em 10 anos, enquanto 15% necessitaram de uma segunda dose de radioiodo por hipertireoidismo persistente ou recorrente (6).

Para determinar quais fatores poderiam estar associados com o evidente fracasso da dose inicial terapêutica, nós conduzimos uma revisão retrospectiva de registro de casos de um subgrupo de pacientes provenientes de um único centro.

MATERIAL E MÉTODOS

Todos os pacientes com hipertireoidismo que estavam sob os cuidados do Departamento de Diabetes e Endocrinologia do City Hospital, Nottingham, e que receberam doses fixas de radioiodo entre janeiro de 1992 e outubro de 1997, tiveram seus registros revistos. Aqueles que tinham sido submetidos à terapia ablativa prévia para a tireóide por cirurgia ou radioiodo foram excluídos. Aqueles que foram tratados com carbimazol ou propiltiouracil foram advertidos a suspender os comprimidos 7 dias antes da administração de radioiodo, e aqueles que estavam para reiniciar tal medicação não o fizeram por mais 7 dias. Todos receberam a dose oral padrão de 400MBq de ^{131}I . Os testes de função tireoidiana foram realizados aproximadamente um mês depois do tratamento e os pacientes foram revistos em clínicas especializadas com os resultados uma ou duas semanas depois. Nova avaliação clínica e laboratorial foi realizada após um ou dois meses ou mais precocemente se houvesse indicação clínica.

Para o propósito deste estudo, o diagnóstico de doença de Graves (DG) foi baseado na presença de aumento simétrico e homogêneo da glândula, na presença de doença ocular tireoidiana e/ou na positividade sérica de anticorpos anti-tireoidianos. O diagnóstico de bócio multinodular foi baseado na presença clínica óbvia de nodularidade da glândula, com ou sem confirmação por ultra-sonografia, e ausência de marcadores de DG. Aqueles com bócio difuso mas sem sinais oculares nem anticorpos positivos foram rotulados como "diagnóstico desconhecido", embora seja provável que a maioria destes tivesse doença auto-imune. TRAb não foi medido. A suspeita clínica de adenoma tóxico foi confirmada por cintilografia. Os cálculos de idade e duração da doença foram feitos considerando a data de administração do radioiodo.

As dosagens de rotina de T3 e T4 livres usando o Amerlex foram feitas desde 1992. TSH foi medido usando o método Delfia. A partir de 1994, todos os três hormônios foram medidos usando ACS180. O diagnóstico de hipertireoidismo persistente e recorrente foi baseado em uma inequívoca elevação de T3 e T4 livres, supressão de TSH e necessidade continuada de medicação antitireoidiana. Hipotireoidismo foi definido como valores de T3 e T4 livres baixos e TSH elevado.

Stat 100-Biosoft foi usado para análises estatísticas. A comparação entre grupos foi baseada nos testes de Mann-Whitney e qui-quadrado (correção de Yates). Os dados são apresentados como média±DP ou, se não paramétricos, como mediana e intervalo. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes.

RESULTADOS

Pacientes

Dos 104 pacientes incluídos nas análises, 23 eram homens (22,1%) e 81 mulheres. A idade média foi 53 ± 12 anos e a duração da doença foi de 18 meses (3-144); 67 pacientes (64,4%) tinham DG, 6 (5,8%) tinham bócio multinodular e apenas uma tinha adenoma tóxico. O diagnóstico não foi estabelecido nos 30 pacientes (28,8%) restantes. As tionamidas foram suspensas em 96 pacientes até uma semana antes da administração de radioiodo e foram prescritas depois do radioiodo em 42 destes, começando após um intervalo de não menos que 7 dias. A duração do seguimento foi de 7 meses (1-41 meses). Os pacientes foram dispensados do seguimento quando suas condições estavam estáveis (eutireóides em uso de tiroxina ou sem tratamento).

Eutireoidismo persistente seguindo o radioiodo

Um total de 31 pacientes (29,8%), incluindo o único paciente com adenoma tóxico e 5 dos 6 com bócio multinodular, permaneceu em remissão durante o período de seguimento hospitalar (mediana de 5 meses).

Hipotireoidismo

Sessenta dos 104 pacientes (57,7%) desenvolveram hipotireoidismo depois de 88 dias (22-214 dias). A progressão para hipotireoidismo foi menos provável naqueles com adenoma tóxico ou bócio multinodular ($p < 0,01$; qui-quadrado). Comparando aqueles que progrediram para hipotireoidismo e aqueles que permaneceram eutireóides, não houve diferença na média de idade no momento da administração de radioiodo ($51,6 \pm 11,4$ vs. $51,7 \pm 12,7$ anos), sexo, duração da doença (34,5 vs. 34,9 meses), T3 livre ($5,2$ vs. $5,4$ pmol/L), T4 livre ($14,4$ vs. $14,6$ pmol/L), TSH (média $2,4$ mU/L e 55% indetectáveis vs. $0,9$ mU/L e 68% indetectáveis) ou dose média de carbimazol ($14,0 \pm 9,4$ vs. $14,8 \pm 9,5$ mg) ou propiltiouracil (150 ± 89 vs. 92 ± 19 mg) antes do tratamento com o radioiodo.

Hipertireoidismo persistente

Persistência de doença ativa, ou recidiva em 6 meses, foi observada em 13 pacientes (12,5%): 7 deles com DG e um com bócio multinodular. O diagnóstico etiológico não foi estabelecido nos 5 restantes. Não houve diferença quanto ao sexo entre aqueles que recidivaram (21,7% dos homens e 9,9% das mulheres), e nenhuma relação com duração da doença. A concentração sérica de TSH imediatamente antes da administração do radioiodo foi $< 0,8$ mU/L em todos os 13 pacientes que recidivaram, mas não foi diferente em comparação com aqueles que não recidivaram ($p > 0,05$).

Houve, no entanto, uma relação direta significativa entre recidiva e aumento da idade ($p < 0,007$; Mann-Whitney), com 8 dos 13 estando acima dos 60 anos de idade. Também foi demonstrado que nos 96 que receberam tionamidas até uma semana antes do radioiodo, houve uma maior prevalência de doença persistente naqueles que usaram o propiltiouracil (6 de 17; 35%) em relação àqueles que usaram o cabarmizol (6 de 79; 7,5%; $p < 0,006$; qui-quadrado). Não houve diferença na idade entre esses dois grupos. Naqueles que recidivaram, as doses médias diárias de propiltiouracil e carbimazol antes do tratamento com radioiodo foram equivalentes ($141,7 \pm 44,9$ e $16,7 \pm 5,5$ mg, respectivamente).

DISCUSSÃO

Essa é uma revisão não controlada e retrospectiva dos resultados terapêuticos da administração de dose fixa de radioiodo em um único centro. Não foi possível determinar a incidência precisa ou curso de tempo de evolução do hipotireoidismo seguindo o radioiodo, como também não foram identificados aqueles pacientes cujo hipotireoidismo possa ter sido transitório (7,8), porque amostras de sangue não foram colhidas em intervalos rigorosos e pré-definidos. No entanto, foi possível identificar um subgrupo de 13 pacientes nos quais o tratamento foi aparentemente ineficaz nos estágios iniciais, e que tiveram doença persistente ou recorrente. Essa falha terapêutica (12,5%), bem como os percentuais de hipotireoidismo (57,7%) e eutireoidismo (29,8%), foi semelhante à encontrada por Andrade e cols. (5) após acompanhamento de um ano pós-radioiodo.

Dois fatores foram significativamente relacionados à persistência de doença ativa: idade e tipo de tionamida utilizada antes do tratamento com radioiodo. Assim, nós encontramos que hipertireoidismo persistente foi mais provável nos mais velhos, independentemente da doença de base; não houve, por exemplo, maior prevalência de bócio multinodular. Uma vez que tem sido reportado que pacientes mais velhos são mais sensíveis aos efeitos inibitórios das tionamidas e demonstram remissão depois de menores períodos de tratamento com metimazol (9), é possível que tal aumento na sensibilidade tenha sido responsável pelas diferenças que nós observamos. Essa reduzida eficácia do radioiodo em pessoas mais velhas poderia ser explicada se as tionamidas tiverem uma maior meia vida biológica nesse grupo.

Também foi notado que hipertireoidismo persistente e recorrente foi mais prevalente naqueles que receberam tratamento inicial com propiltiouracil. No Serviço de Endocrinologia do City Hospital, Nottingham, carbimazol é o tratamento de primeira escolha e propiltiouracil é geralmente reservado para aqueles que desenvolvem efeitos colaterais. Apesar de ser possível que aqueles tratados com propiltiouracil diferiam de alguma forma dos tratados com carbimazol, é mais provável que as duas drogas tenham efeitos inibitórios quantitativamente diferentes. O menor número de pacientes em uso de propiltiouracil também é um fator limitante para as conclusões aqui sugeridas; entretanto, outros dados da literatura fortalecem os nossos achados. Tem sido sugerido que as tionamidas levam a uma radiorresistência devido à presença de um grupamento sufadril, no entanto carbimazol não apresenta tal grupamento (10). Crooks e cols. (11) mostraram, já em 1961, que metiltiouracil podia inibir a eficácia do radioiodo mesmo quando inter-

rompido mais do que sete dias antes do tratamento com radioiodo. Mais recentemente, conclusões semelhantes foram alcançadas por Hancock e cols. (12) em relação ao propiltiouracil. Imseis e cols. (13) também reportaram resultados muito similares aos nossos, notando que o uso do propiltiouracil poderia reduzir a eficácia do radioiodo, em contraste com o metimazol quando descontinuados 5-55 dias antes do tratamento.

Sabri e cols. (14), em estudo prospectivo, compararam dois grupos de pacientes com DG que pararam ou não o uso de carbimazol antes da dose de radiodo. Concluíram que o fato de não suspender a droga tireostática diminui a taxa de sucesso terapêutico para metade (93% vs. 49%). Nesse estudo, a ação do propiltiouracil não foi avaliada (14).

Veliz e cols. (15), avaliando o efeito do radioiodo após intervalo crescente (<6, 6-14, 15-30 e 31-60 dias) de descontinuação do propiltiouracil antes da administração do ¹³¹I, concluíram que a eficácia terapêutica diminui apenas quando o intervalo é menor que 6 dias.

Assim, poderia ser sugerido que aqueles pacientes em uso de propiltiouracil deveriam interromper seu uso antes de 7 dias da administração do radioiodo (possivelmente 10-14 dias) (12,15). Além disso, é possível que a terapia por radioiodo seja mais eficaz em pessoas mais idosas se todas as preparações de tionamida também forem interrompidas mais precocemente do que o atualmente recomendado (16).

AGRADECIMENTOS

Agradecemos a Andrew Prsezlak e aos profissionais do Departamento de Radioterapia Médica do City Hospital, Nottingham, pela sua ajuda.

REFERÊNCIAS

1. Goolden AW, Stewart JS. Long-term results from graded low dose radioactive iodine therapy for thyrotoxicosis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1986;24:217-22.
2. 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 Phys (Lond)* 1990;24:36-42.
3. Franklyn JA, Daykin J, Drolc Z, Farmer M, Sheppard MC. Long-term follow-up of treatment of thyrotoxicosis by three different methods. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1991;34:71-6.
4. Andrade VA, Gross JL, Maia AL. Effect of methimazole pre-treatment on serum thyroid hormone levels after radioactive treatment in Graves' hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:4012-6.
5. Andrade VA, Gross JL, Maia AL. The effect of methimazole pre-treatment 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.
6. Page RCL, Allison SP, Jeffcoate WJ, Pegg CA, Selby C, Gill J, et al. Nottingham thyroid register audit hypothyroidism after radioiodine treatment of thyrotoxicosis: does it matter and can it be decreased? *J Endocrinol* 1993;137(Suppl):OC19.
7. Yoshida K, Aizawa Y, Kaise N, Fukazawa H, Kiso Y, Sayama N, et al. Role of thyroid-stimulating blocking antibody in patients who developed hypothyroidism within one year after ¹³¹I treatment for Graves' disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998;48:17-22.
8. Aizawa Y, Yoshida K, Kaise N, Fukazawa H, Kiso Y, Sayama N, et al. The development of transient hypothyroidism after iodine-131 treatment in hyperthyroid patients with Graves' disease: prevalence, mechanism and prognosis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997;46:1-5.
9. Yamada T, Aizawa T, Koizumi Y, Komiya I, Ichikawa K, Hashizume K. Age-related therapeutic response to anti-thyroid drug in patients with hyperthyroid Graves' disease. *J Am Geriatr Soc* 1994;42:513-6.
10. Einhorn JN-ES. Anti-thyroid drugs in iodine 131 therapy of hyperthyroidism. *Acta Radiol* 1962;58:161-7.
11. Crooks J, Buchanan WW, Wayne EJ. Effect of pre-treatment with methylthiouracil on results of ¹³¹I therapy. *BMJ* 1960;151-4.
12. 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.
13. Imseis RE, Vanmiddlesworth L, Massie JD, Bush AJ, Vanmiddlesworth NR. Pre-treatment with propylthiouracil but not methimazole reduces the therapeutic efficacy of iodine-131 in hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:685-7.
14. Sabri O, Zimny M, Schulz G, Schreckenberger M, Reinartz P, Willmes K, et al. Success rate of radioiodine therapy in Graves' disease: the influence of thyrostatic medication. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1229-33.
15. Véliz J, Pineda G, Arancibia P. Tratamiento con radioyodo del bocio difuso hipertiroideo: influencia del pre-tratamiento con propiltiuracilo. *Rev Med Chil* 2000;128:609-12.
16. Vanderpump MP, Ahlquist JA, Franklyn JA, Clayton RN. Consensus statement for good practice and audit measures in the management of hypothyroidism and hyperthyroidism. The Research Unit of the Royal College of Physicians of London, the Endocrinology and Diabetes Committee of the Royal College of Physicians of London, and the Society for Endocrinology. *BMJ* 1996;313:539-44.

Endereço para correspondência:

Josivan Gomes de Lima
Rua Joaquim Fabricio, 233 - apto. 1200
59012-340 Natal, RN
Fax: (084) 211-6324
e.mail: josivan@usa.net