

HOSPITAL DO SERVIDOR PÚBLICO MUNICIPAL

ARIANE CANTARELLA

**“AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DO I¹³¹ NO TRATAMENTO DE
PACIENTES COM BÓCIO NODULAR TÓXICO”**

São Paulo

2015

ARIANE CANTARELLA

**“AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DO I¹³¹ NO TRATAMENTO DE
PACIENTES COM BÓCIO NODULAR TÓXICO”**

Trabalho de Conclusão de Curso Apresentada
À Comissão de Residência Médica do
Hospital Do Servidor Público Municipal, para
obter o Título De Residência Médica

Área: Clínica Médica

Orientadora: Dra Leila Guastapaglia

São Paulo

2015

FICHA CATALOGRÁFICA

Cantarella, Ariane

Avaliação da eficácia do i^{131} no tratamento de pacientes com bócio nodular tóxico / Ariane Cantarella. São Paulo: HSPM, 2015.

25 f.: il.

Orientadora: Dr^a. Leila Guastapaglia.

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Comissão de Residência Médica do Hospital do Servidor Público Municipal de São Paulo, para obter o título de Residência Médica, na área de Clínica Médica.

1. Tireóide 2. Bócio multinodular tóxico 3. Adenoma tóxico I. Hospital do Servidor Público Municipal II. Título.

AUTORIZO A REPRODUÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTA TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO OU PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

São Paulo, 31/08/2015.

Assinatura do Autor: _____

ARIANE CANTARELLA

**“AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DO I¹³¹ NO TRATAMENTO DE
PACIENTES COM BÓCIO NODULAR TÓXICO”**

Trabalho de Conclusão de Curso Apresentada À Comissão de Residência Médica do Hospital Do Servidor Público Municipal, para obter o Título De Residência Médica

Área: Clínica Médica

Orientadora: Dra Leila Guastapaglia

AVALIADOR 1

AVALIADOR 2

AVALIADOR 3

RESUMO

Introdução: O Bócio Multinodular Tóxico e o Adenoma Tóxico constituem, depois da doença de Graves, nas principais causas de hipertireoidismo. As modalidades terapêuticas são terapia ablativa com I^{131} e cirurgia. A escolha do tratamento depende da idade, comorbidades e sintomas compressivos. O tratamento ablativo com I^{131} é um método não invasivo, seguro e com alta eficácia na resolução do hipertireoidismo.

Objetivos: Avaliar retrospectivamente a eficácia das doses do I^{131} administradas no tratamento do hipertireoidismo de pacientes com BMNT e AT do Serviço de Endocrinologia do HSPM.

Métodos: Foram revisados 27 prontuários de pacientes que receberam I^{131} e foram acompanhados por 6 meses. Analisamos o tempo de normalização do TSH, o status tireoidiano, a redução do volume do bócio ou nódulo e a necessidade de 2^a dose de radioiodo.

Resultados: O tempo médio para normalização do TSH foi de $56,3 \pm 19,6$ dias no grupo BMNT e $59,7 \pm 14$ no grupo AT. Houve redução de 36,5% no volume tireoidiano no grupo BMNT e 45,9% no diâmetro do nódulo no grupo AT. 100% dos pacientes entraram em remissão e nenhum paciente necessitou de segunda dose de radioiodo ao 6^o mês. Apenas 5% dos pacientes com BMNT e nenhum com AT evoluíram para hipotireoidismo.

Conclusão: A terapia com I^{131} na dose média de 30,35 mCi (BMNT) e 32,4 mCi (AT) é eficaz, levando 100% dos pacientes à remissão ao final de 6 meses, além de apresentar benefício na redução do bócio ou nódulo.

Palavras chave: Tireóide, Bócio Multinodular Tóxico, Adenoma Tóxico, I^{131} .

ABSTRACT

Introduction: Toxic multinodular goiter and Toxic Adenoma are, after Graves' disease, the leading cause of hyperthyroidism. There are two therapeutic modalities: ablative therapy with ¹³¹I or surgery. Choosing the best treatment depends on the analysis of various factors, such as age, comorbidities or compressive symptoms. The ablative treatment with ¹³¹I is a noninvasive, safe and high rate of efficiency in hyperthyroidism remission induction.

Objectives: To retrospectively evaluate the effectiveness of ¹³¹I of doses administered in the treatment of hyperthyroidism patients diagnosed with BMNT and AT at the Endocrinology Service of HSPM.

Methods: We reviewed 27 medical records of patients which received ablative therapy with ¹³¹I and were followed for six months. The following topics were analyzed: the time of normalization of TSH, the thyroid status, the reduction of goiter volume or lump and the need for a second dose of radioiodo.

Results: The median time to normalization of TSH was 56.3 ± 19.6 days in the group with BMNT and 59.7 ± 14 days in group AT. At the end of the study, there was a reduction of 36.5% in thyroid volume in the group with BMNT and a reduction of 45.9% in nodule diameter in the group with AT. 100% of patients went into remission and no patient required a second dose of radioiodine. Only 5% of patients with AT and no patient with BMNT evolved to hypothyroidism.

Conclusion: Treatment with ¹³¹I in the mean dose of 30.93 mCi is effective, taking nearly 100% of patients (92.5%) with progression to euthyroidism or hypothyroidism and presents effective in reducing goiter or nodule.

Key words: Thyroid, goiter multinodular toxic, toxic adenoma, ¹³¹I

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS E GRÁFICOS	9
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	100
INTRODUÇÃO	11
OBJETIVO	13
CASUÍSTICA E MÉTODOS	144
RESULTADOS	166
DISCUSSÃO	20
CONCLUSÃO	24
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	25

LISTA DE TABELAS E GRÁFICOS

Tabela 1: Características dos pacientes de cada grupo _____ 17

Gráfico 1: Tempo de Normalização do TSH _____ 15

Gráfico 2: Status Tireoidiano Pós I¹³¹ _____ 16

Gráfico 3: Redução do Volume da Tireoide no BMNT _____ 17

Gráfico 4: Redução do Diâmetro do Nódulo no AT _____ 17

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AT	ADENOMA TÓXICO
BMNT	BÓCIO MULTINODULAR TÓXICO
HSPM	HOSPITAL DO SERVIDOR PÚBLICO MUNICIPAL
TA	TOXIC ADENOMA
TMNG	TOXIC MULTINODULAR GOITER
TSH	HORMÔNIO TIREOESTIMULANTE

INTRODUÇÃO

O Bócio Multinodular Tóxico (BMNT) e o Adenoma Tóxico (AT) constituem, depois da doença de Graves, nas principais causas de hipertireoidismo¹. O AT apresenta uma prevalência variável no Brasil (2,4 a 6%)¹⁴ e acomete em média 6 mulheres para cada homem². O AT costuma ocorrer em pacientes mais jovens do que o BMNT, na terceira ou quarta década de vida¹. O BMNT é mais comum em mulheres com idade superior a 50 anos, sendo mais prevalente em áreas com carência de iodo, podendo ser uma evolução tardia do bócio multinodular atóxico^{1,5}.

Segundo Maia AL, Vaisman M², cerca de 20% dos nódulos tóxicos apresentam mutações somáticas nas células foliculares, as quais causam aumento na produção de T3 e T4, sendo que 80% dessas mutações ocorre no receptor do TSH e o restante na estrutura da subunidade α das proteínas G de membrana.

Na anamnese dos pacientes podemos identificar sintomas compressivos (dor, rouquidão, disfagia e dispneia)¹, sintomas adrenérgicos (palpitações, sudorese excessiva, diarreia, hiperatividade, perda de peso) ou o paciente pode se apresentar assintomático. As manifestações mais temidas são as decorrentes do comprometimento cardíaco, como insuficiência cardíaca e arritmias (principalmente taquicardia sinusal e fibrilação atrial). À palpação, podemos encontrar um ou mais nódulos de consistência firme e mobilidade preservada¹.

As alterações nos exames laboratoriais incluem: TSH suprimido, T4 e T3 totais e livres normais ou elevados¹¹, anticorpos anti-tireoidianos negativos. A

cintilografia evidencia múltiplos nódulos hipercaptantes ou normocaptantes no BMNT e nódulo único hipercaptante ou normocaptante no adenoma tóxico¹.

O tratamento definitivo tanto do BMNT quanto do AT pode ser feito através da ablação tireoidiana com I¹³¹ ou cirurgia. O tratamento com drogas antitireoidianas e betabloqueadores é paliativo e realizado no preparo dos pacientes para o tratamento definitivo com o objetivo de controlar o hipertireoidismo e seus sintomas associados¹. É realizado principalmente em idosos portadores de cardiopatias visando evitar ou minimizar as possíveis complicações cardíacas. A cirurgia, quando indicada, pode ser lobectomia no adenoma tóxico e tireoidectomia total ou subtotal no bócio multinodular tóxico³. Em geral, nos pacientes com idade avançada e comorbidades associadas opta-se por terapia com radioiodo. Previamente à ablação com I¹³¹ são necessários, além dos exames laboratoriais, ultrassonografia de tireoide para aferir o volume da glândula e diâmetro do(s) nódulo(s); punção aspirativa com agulha fina para análise citológica se houverem nódulos hipocaptantes na cintilografia (nódulos frios). A dose terapêutica de I¹³¹ fica na faixa de 30 a 50 mCi. Pode ser calculada com base no tamanho do nódulo ou bócio (150 a 200 uCi de I¹³¹ por grama de tecido tireoidiano corrigida para captação nas 24h)¹. Após a sua administração, os pacientes podem evoluir para eutireoidismo, hipotireoidismo ou permanecerem em hipertireoidismo. Se após 6 meses permanecer com hipertireoidismo, considera-se falência do tratamento e é recomendada nova dose de radioiodo. É esperado que haja redução do volume do bócio e/ou do diâmetro do nódulo. O I¹³¹ é contraindicado nos casos de gestação atual ou pretensão de engravidar nos próximos 4 a 6 meses, lactação e câncer coexistente^{1,12}.

OBJETIVO

O objetivo deste estudo foi avaliar retrospectivamente a eficácia das doses do I¹³¹, administradas no tratamento do hipertireoidismo de pacientes com diagnóstico de Bócio Multinodular Tóxico e Adenoma Tóxico do Serviço de Endocrinologia do Hospital do Servidor Público Municipal (HSPM).

CASUÍSTICA E MÉTODOS

No presente estudo foram revisados prontuários de 27 pacientes com diagnóstico de Bócio Multinodular Tóxico ou Adenoma Tóxico, totalizando 26 mulheres e 1 homem, no período de 2008 a 2015. Todos os pacientes faziam seguimento no ambulatório de Endocrinologia do HSPM e foram contemplados para terapia com I^{131} .

Foram excluídos os pacientes com outras causas de hipertireoidismo: Doença de Graves, ingestão excessiva de iodo, tireoidite subaguda e superdosagem de hormônio tireoidiano, além dos pacientes com contraindicação à terapia com I^{131} .

Os exames laboratoriais e a ultrassonografia de glândula tireoide foram feitos no Laboratório e Serviço de Diagnóstico por Imagem do Hospital do Servidor Público Municipal, respectivamente. Os valores de referência considerados foram: TSH (0,35 – 4,94 mU/L), T4 livre (0,7 – 1,48 ng/dl) e T3 total (58 – 159 ng/dl).

Os pacientes incluídos nesse estudo foram acompanhados mensalmente por 6 meses após receber a dose ablativa de I^{131} . Nesse período foram analisados os seguintes parâmetros: a média de tempo de normalização do TSH, a evolução para eutireoidismo, hipotireoidismo ou manutenção do hipertireoidismo, a necessidade de uma segunda dose de I^{131} , o volume do bócio ou o diâmetro do nódulo pré e pós dose, médias de idade, sexo e da dose recebida de I^{131} . O paciente foi considerado em remissão quando evoluiu para eutireoidismo ou hipotireoidismo até o 6º mês. Foram considerados eutireoideos aqueles cujos níveis de TSH, T3 total e T4 livre estavam dentro da

faixa de normalidade. Já aqueles cujos níveis de TSH estavam aumentados e os níveis de T4 livre estavam baixos ou normais, foram classificados como hipotireoideos.

Este estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HSPM. Todos os dados foram tabulados em planilhas do programa Microsoft Excel[®] e analisados comparativamente em forma de estatísticas, médias, desvios-padrões e medianas.

RESULTADOS

Dos 27 pacientes incluídos nas análises, 19 pacientes (70,3%) apresentavam diagnóstico de Bócio Multinodular Tóxico e 8 pacientes (29,6%) apresentavam diagnóstico de Adenoma Tóxico. A média de idade dos pacientes no momento do diagnóstico foi de 64 ± 11 anos no grupo com BMNT, sendo 1 paciente do sexo masculino (5%) e 18 pacientes do sexo feminino (95%). No grupo com AT, a média de idade foi de $48,3 \pm 7$ anos, sendo todos os pacientes do sexo feminino (100%) - Tabela 1.

Analisando cada grupo separadamente temos os seguintes resultados:

- No grupo do BMNT a dose média de I^{131} administrada aos pacientes foi de $30,35 \pm 5,61$ mCi. O tempo médio para normalização do TSH foi de $56,3 \pm 19,6$ dias – Gráfico 1.

- No grupo com AT a dose média de I^{131} administrada foi de $32,4 \pm 3,30$ mCi. O tempo médio para normalização do TSH foi de $59,7 \pm 14$ dias – Gráfico 1.

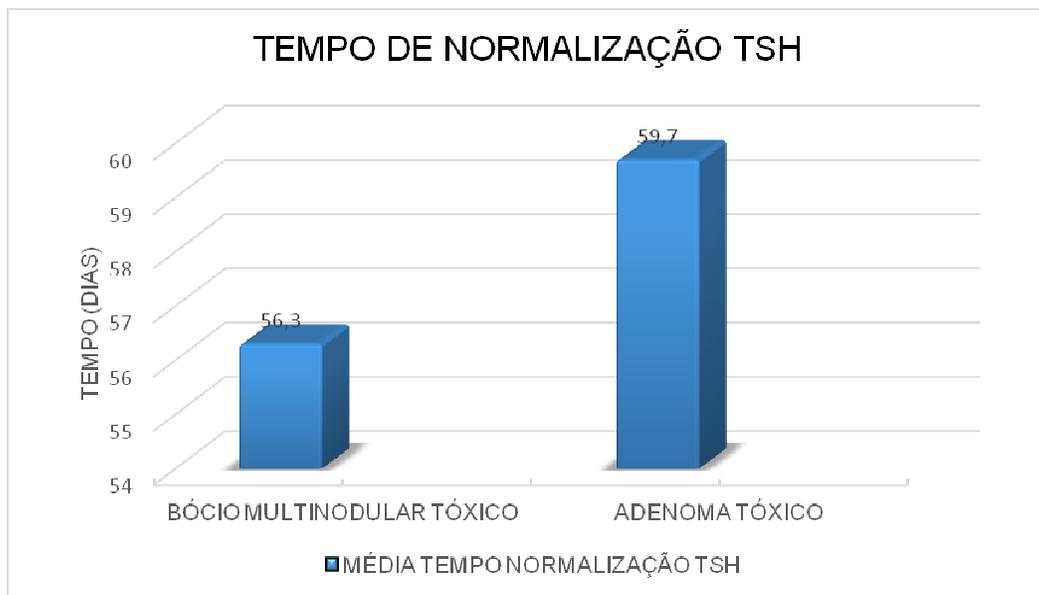


GRÁFICO 1: TEMPO DE NORMALIZAÇÃO TSH

Após 6 meses de seguimento, no grupo com BMNT apenas um paciente (5% do total do grupo) evoluiu para hipotireoidismo, sendo que os demais (19 pacientes) foram classificados como eutireoideos (95% do total do grupo). Em relação ao grupo com AT, dois pacientes (25% do total do grupo) evoluíram para hipotireoidismo, sendo que os demais (6 pacientes) foram classificados como eutireoideos (65% do total do grupo) – gráfico 2.

Apenas 2 pacientes do grupo BMNT e nenhum do AT necessitaram de novas doses de I^{131} , porém isso aconteceu apenas alguns anos após a primeira dose. Ao final do sexto mês, nenhum paciente manteve o hipertireoidismo.

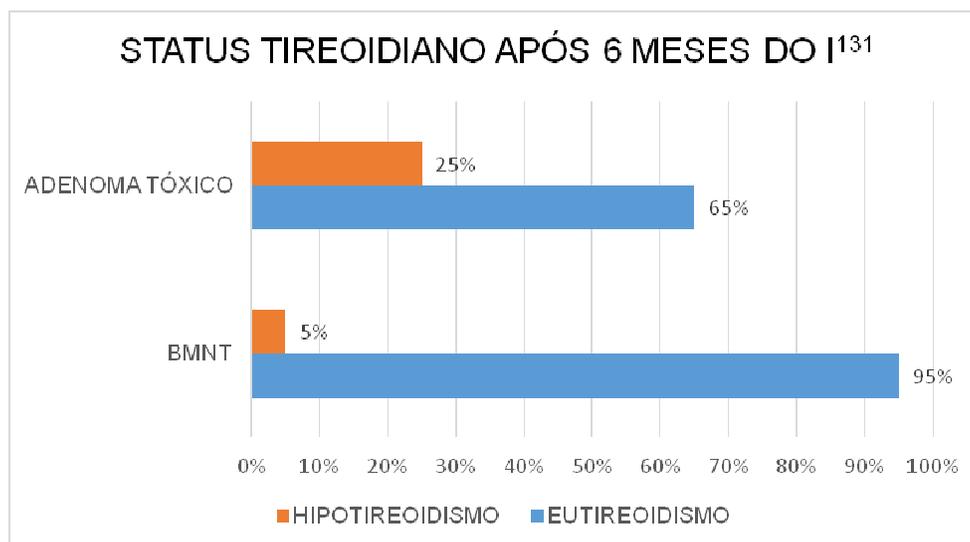


GRÁFICO 2: STATUS TIREOIDIANO APÓS 6 MESES DO I^{131}

Com relação ao volume do bócio pré ablação dos pacientes com BMNT encontramos uma mediana de $31,2 \text{ cm}^3$ (11,5 a $80,1 \text{ cm}^3$). A análise realizada após 6 meses de terapia ablativa revelou redução para uma mediana de $19,8 \text{ cm}^3$ (1,8 a 71 cm^3) – gráfico 3. Isso equivale à redução de 36,5% em relação ao volume inicial. Considerando o grupo com AT, temos uma redução da mediana do diâmetro do nódulo pré ablação de 24 mm (12 a 58 mm) para 13 mm (8 a 50

mm) pós terapia ablativa – gráfico 4, representando uma redução de 45,9% em relação ao tamanho inicial.

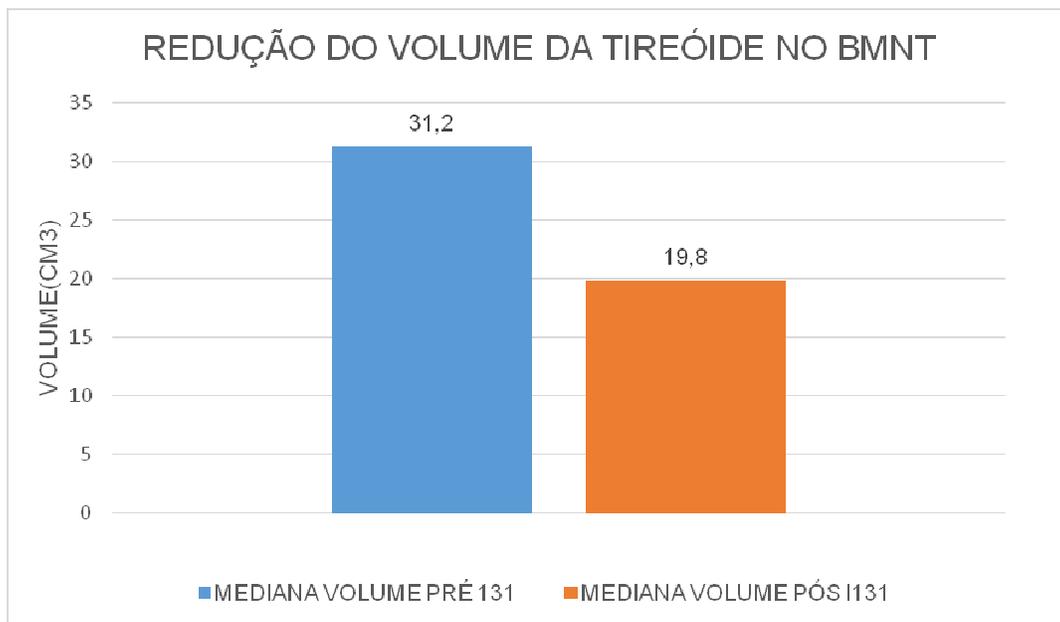


GRÁFICO 3: REDUÇÃO DO VOLUME DA TIREÓIDE NO BMNT

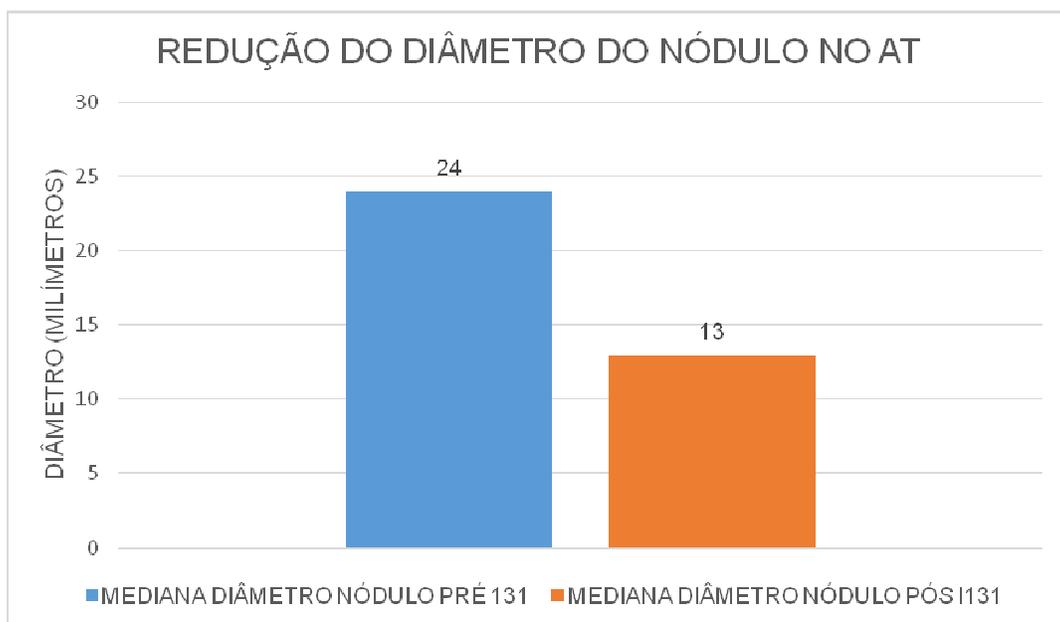


GRÁFICO 4: REDUÇÃO DO DIÂMETRO DO NÓDULO NO AT

	Pacientes com BMNT (n= 19)	Pacientes com AT (n= 8)
Idade (anos)	64±11	48±7
Nº de homens/mulheres	1/19	0/8
Média de tempo normalização TSH (dias)	56,3±19,6	59,7±14
Média dose I¹³¹ (mCi)	30,3±5,6	32,4±3,3
Mediana volume tireoide pré I¹³¹ (cm³) ou diâmetro nódulo pré I¹³¹ (mm)	31,2 cm ³	24 mm
Média volume tireoide pós I¹³¹ (cm³) ou diâmetro nódulo pós I¹³¹ (mm)	19,8 cm ³	13 mm
Nº de pacientes que necessitaram de 2ª dose de I¹³¹ ao final do 6º mês	0	0

Legenda: n = número

TABELA 1: CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES DE CADA GRUPO

DISCUSSÃO

Analisando os nossos dados, temos a média de idade dos pacientes no momento do diagnóstico de 64 ± 11 anos no grupo com BMNT, sendo um paciente do sexo masculino (5%) e 19 pacientes do sexo feminino (95%). No grupo com AT a média de idade foi de 48 ± 7 anos, sendo todos os pacientes do sexo feminino (100%). Na literatura¹⁻⁵ podemos encontrar dados compatíveis com nosso estudo, com importante predomínio no sexo feminino e idade acima de 50 anos, tanto no BMNT, como no AT. No estudo Abós MD⁶, foram incluídos 119 pacientes com BMNT, sendo 111 mulheres (93%) e 8 homens (7%). Podemos perceber que apesar do estudo Abós MD⁶ apresentar um número maior de pacientes, as estatísticas são semelhantes ao nosso estudo, demonstrando a predominância de BMNT no sexo feminino.

Podemos notar dados semelhantes em outros estudos em relação a dose terapêutica de I^{131} . No grupo com Adenoma Tóxico a dose média de I^{131} foi de $32,4 \pm 3,30$ mCi. No estudo de Tzavara I¹⁰, a dose média administrada aos 126 pacientes incluídos na análise foi de $33,9 \pm 0,6$ mCi, sendo bastante similar ao nosso estudo. Já no grupo com BMNT a dose média de radioiodo foi de $30,3 \pm 5,6$ mCi. No estudo Nygaard⁹ foram avaliados 130 pacientes com BMNT e a dose média de radioiodo foi de 370 MBq (equivalente à 10 mCi), sendo usado um algoritmo para o cálculo da dose. Apesar de a dose média de I^{131} no estudo Nygaard⁹ ser menor em relação ao nosso estudo, ela mostrou-se menos eficaz, pois 41 pacientes necessitaram de 2 doses e 11 pacientes de 3 a 5 doses para entrarem em remissão.

Na nossa casuística, a média de tempo de normalização do TSH foram de 56,3 dias para BMNT e 59,7 dias para AT. Comparando com os dados de Szumowski P, o qual demonstra um tempo médio para normalização do TSH de 4 meses no grupo com AT e de 7 meses no grupo com BMNT, notamos um tempo mais prolongado em relação ao nosso estudo. Essa diferença deve ter ocorrido pela menor dose de I131 utilizada nesse estudo, demonstrando que a dose fixa mínima de 30 mci parece ser superior à dose calculada (utilizada no estudo de Szumowski P).

Em relação ao status tireoidiano, no grupo com BMNT 95% dos pacientes evoluíram para eutireoidismo, *versus* 5% que evoluíram para hipotireoidismo. Esses dados foram semelhantes aos encontrados no estudo de Abos MD⁶, onde 71,8% dos pacientes evoluíram para eutireoidismo e 8,4% para hipotireoidismo. No estudo Szumowski P¹⁵, em relação aos pacientes com BMNT temos uma taxa de 89% de eutireoidismo e 4% de hipotireoidismo em 1 ano. Considerando o grupo com AT de nossa casuística temos: 2 pacientes (25%) que evoluíram para hipotireoidismo e 6 pacientes que foram classificados como eutireoideos (65%) após 6 meses da administração de I¹³¹. O estudo de Szumowski P¹⁵ constatou que 94% dos pacientes com AT evoluíram para eutireoidismo e 3% para hipotireoidismo após 1 ano da terapia com radioiodo. Dessa maneira, considerando o seguimento em curto prazo, temos estatísticas semelhantes nos estudos avaliados, os quais demonstraram que a maioria dos pacientes entram em remissão em um curto período de acompanhamento. Já no estudo realizado por Holm e col.⁷ envolvendo 2.123 pacientes com bócios tóxicos, uni ou multinodulares, foi constatada a ocorrência do hipotireoidismo em 3% dos pacientes estudados no primeiro ano,

31% em 8 anos e 64% em 24 anos, calculando-se uma taxa anual de 2,7%. Outros dados da literatura ^{1,2,13,15} também sugerem que, no acompanhamento a longo prazo, há aumento estatístico significativo na taxa de hipotireoidismo (até 72% com 26 anos de seguimento). Esse dado não pôde ser analisado em nosso estudo devido ao curto período de seguimento.

Ao analisarmos a necessidade da segunda dose de radioiodo, temos 100% dos em remissão ao final do 6^o mês com apenas uma dose da terapia ablativa com I¹³¹. Vilar L et al¹ relata que em média 93% dos pacientes necessitam de uma única dose de radioiodo para entrarem em remissão. Apenas 2 pacientes com BMNT e nenhum paciente com AT necessitaram de uma segunda dose de I¹³¹, o que ocorreu anos após a primeira dose e por isso não foram contemplados na nossa estatística como hipertireoideos. Se recalcularmos a necessidade de segunda dose considerando esses 2 pacientes como hipertireoideos teremos 89,5% de resolução com apenas uma dose, número bem semelhante ao de Vilar et al¹. Esse viés deve ter ocorrido pelo pequeno número de pacientes do nosso estudo.

Outro dado interessante em nossa casuística foi a redução da mediana calculada referente ao volume da tireoide dos pacientes com BMNT de 31,2 cm³ para 19,8 cm³ (36,5%) em 6 meses de seguimento. Também ocorreu redução da mediana do diâmetro do nódulo dos pacientes com AT de 24 mm para 13 mm (45,9%) no mesmo período estudado. Esses dados podem ser comparados com o estudo de Gómez AN⁸, o qual analisou 14 pacientes com adenoma tóxico e 15 pacientes com BMNT tratados com radioiodo e seguidos por 2 anos. No final do estudo, o grupo com AT apresentou diminuição do volume do nódulo de 20 ± 8.5ml para 10.4 ± 8,1 ml e os pacientes do grupo

com BMNT apresentaram redução no volume da tireoide de 66.5 ± 28 ml para 39.8 ± 13.5 ml. Em relação ao estudo de Nygaard⁹, foram contemplados pacientes com diagnóstico de BMNT submetidos a ablação com I^{131} . Após 2 anos de seguimento a média de volume da tireoide passou de 44ml (variando de 16 a 430 ml) para 25 ml (variando de 8 a 120 ml), representando uma redução de 43% (vs 36,5% no nosso estudo) em relação à média de volume inicial. Podemos perceber que os estudos citados evidenciaram dados semelhantes ao nosso em relação à de redução do volume tireoidiano ou bócio com o tratamento ablativo com I^{131} .

CONCLUSÃO

Baseado nos resultados do nosso estudo e, em comparação com os dados da literatura, concluímos que a terapia com I^{131} na dose média de 30,93 mCi é eficaz, levando 100% dos pacientes estudados à evolução para eutireoidismo ou hipotireoidismo ao final de 6 meses. O tratamento com radioiodo também apresentou benefício na redução do bócio ou nódulo nesse período.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. VILAR, LUCIO. **Endocrinologia Clínica**. 5^aed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan LTDA. 2013; 339-346.
2. MAIA AL, VAISMAN M. Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. **Projeto Diretrizes: Hipertireoidismo**. 2006.
3. MAIA AL, SCHEFFEL RS, MEYER ELS et al. Consenso Brasileiro para diagnóstico e tratamento do hipertireoidismo: Recomendações do departamento de Tireoide da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. **Arq Bras Endocrinol e Metab** 2013; 57/3.
4. KNAPSKA-KUCHARSKA M, OSZUKOWSKA L, LEWIŃSKI A. Analysis of demographic and clinical factors affecting the outcome of radioiodine therapy in patients with hyperthyroidism. Archives of Medical Science: **AMS**. 2010; 6(4): 611-616.
5. KRONENBERG, HENRY M. et al. **Williams: Tratado de Endocrinologia**. 11^aed. Rio de Janeiro. Elsevier.2010; 308-310.
6. ABÓS MD, J BANZO, P RAZOLA, F GARCÍA, E PRATS. Tratamiento con ¹³¹I del bocio multinodular tóxico. Valoración de un protocolo de dosis fijas. **Revista Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular**, Vol. 19. Núm. 3. Junio 2000.
7. HOLM LE, LUNDELL G, ISRAELSSON A, DAHLQVIST I. Incidence of hypothyroidism occurring long after iodine-131I therapy for hyperthyroidism. **J Nucl Med** 1982;23:103-7.
8. GÓMEZ-AN, MARAVALL J, GÓMEZ JM, et al. The efficacy of the radioiodine treatment of toxic thyroid adenoma and multinodular goiter. **Rev Clin Esp**. 1999 Oct;199(10):637-40.

9. NYGAARD B, HEGEDUS L, ULRIKSEN P E COLS. "Radioiodine Therapy for Multinodular Goiter". **Arch. Intern. Med.** June 28, 1999, vol 159: 1364-1369.
10. TZAVARA I, TZANELA M, VLASSOPOULOU B. Long term thyroid function after ¹³¹I treatment for toxic adenoma. **Hormones.** 2002, 1(2):99-103.
11. TAMBASCIA MA. Bócio Multinodular Tóxico: Aspectos Clínicos e Conduta. **Arq Bras Endocrinol Metabol** vol 42 número 4 1998.
12. PEZHMAN FARD-ESFAHANI, DAVOOD BEIKI, BABAK FALLAHI. Radioiodine therapy for hyperthyroidism. **Iran J Nucl Med** 2011 Vol 19, No 2 (Serial No 36).
13. LIMA JG, NÓBREGA LHC, NÓBREGA MLC et al. Fatores Associados Com Recidiva Precoce do Hipertireoidismo Após Tratamento com Radioiodoterapia. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2003; 47/6: 701-704.
14. MACIEL LMZ. Adenoma Tireoidiano Tóxico: Aspectos Clínicos e Conduta. **Arq Bras Endocrinol Metab** 1998; 42/4: 277-82.
15. Szumowski P, Rogowski F, Abdelrazek S et al. Iodine isotope ¹³¹I therapy for toxic nodular goitre: treatment efficacy parameters. **Nucl Med Rev Cent East Eur.** 2012 Apr 24;15(1):7-13.