

Mestrado Profissional Associado à Residência Médica

**MEPAREM**



**FATORES PREDITORES PARA EFICÁCIA DA RADIOIODOTERAPIA EM  
HIPERTIREOIDISMO**

Ma. Rafaela Colombini dos Santos  
Profa. Dra. Katia Hiromoto Koga



**Programa de Pós-Graduação em Medicina**  
Mestrado Profissional Associado à Residência Médica  
FMB - UNESP

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA FILHO”**  
**FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU**  
**Programa de Pós-Graduação em Medicina**  
**MESTRADO PROFISSIONAL ASSOCIADO À RESIDÊNCIA MÉDICA-**  
**MEPAREM**

**Título:**

**Fatores preditores para eficácia da radioiodoterapia em hipertireoidismo**

**Autores:**

**Mestranda:** Rafaela Colombini dos Santos

**Orientadora:** Profa. Dra. Katia Hiromoto Koga

**Demais autores:** Leonardo Haber Campana

Nathan Moraes Rabêlo Nobre

Daniel Molena Seraphim

Nilton Massaki Hanaoka

Dilma Mariko Morita

Sonia Marta Moriguchi

**Editoração e diagramação:**

Ana Carolina de Souza Lopes – **STAEPE/FMB**

**Coordenação do MEPAREM:**

**Coordenadora:** Profa. Associada Silméia Garcia Zanati Bazan

**Vice-coordenadora:** Profa. Associada Maria Regina Bentlin

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.  
DIVISÃO DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP  
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: **MARIA CAROLINA A. CRUZ E SANTOS – CRB 8/10188**

Fatores preditores para eficácia da radioiodoterapia em hipertireoidismo [recurso eletrônico] / Rafaela Colombini dos Santos ... [et al.]. - Botucatu : FMB/UNESP, 2025  
55 p.: il.

Ebook

ISBN: 978-65-5067-099-3

1. Doença de Graves. 2. Hipertireoidismo. 3. Radioterapia – Iodo. 4. Radioterapia - Resultado do tratamento. I. Santos, Rafaela Colombini dos. II. Koga, Katia Hiromoto. III. Campana, Leonardo Haber. IV. Nobre, Nathan Moraes Rabêlo. V. Seraphim, Daniel Molena. VI. Hanaoka, Nilton Massaki. VII. Morita, Dilma Mariko. VIII. Moriguchi, Sonia Marta. IX. III. Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Medicina, Botucatu.

CDD 616.443

## AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente aos meus preceptores, Dra. Dilma Mariko Morita, Dr. Nilton Massaki Hanaoka, Dra. Sanja Dragosavac, Dr. Paulo Henrique Silva Monteiro e Dra. Patrícia Ferreira Alves Modena, meus mais sinceros agradecimentos por me apresentarem ao fascinante mundo da Medicina Nuclear. A paixão de vocês pela área, dedicação em compartilhar conhecimento e constante incentivo foram fundamentais para despertar em mim o interesse e a admiração por esta especialidade. Sou profundamente grata pelos ensinamentos e orientações e foram uma fonte de inspiração ao longo desta jornada.

À Profa. Dra. Katia Hiromoto Koga, minha orientadora, por sua orientação sábia, dedicação e incentivo constante. Sua confiança no meu potencial e seu comprometimento com este trabalho foram essenciais para que ele se concretizasse.

À Eloisa Elena Paschoallinote pela criteriosa análise estatística.

À Elisa, por todo apoio e suporte durante toda esta jornada. Sua força e amor foram elementos fundamentais para que eu pudesse chegar até aqui.

À minha mãe Miriam e meu pai Geraldo, pelo exemplo de dedicação, pelo amor incondicional e pelos valores que me transmitiram, que guiam minha vida hoje e sempre.

Aos meus irmãos, Carolina e Victor e meu sobrinho César, pelo apoio, carinho e pela força que sempre demonstraram em cada etapa da minha vida.

A todos vocês, minha mais profunda gratidão. Este trabalho é, em parte, reflexo de tudo o que recebi de cada um ao longo deste percurso.

## RESUMO

A Doença de Graves (DG) é uma afecção autoimune que causa hiperfunção tireoidiana, frequentemente tratada com radioiodoterapia com iodo-131(RIT). A RIT produz uma tireoidite intensa, resultando em fibrose intersticial, atrofia glandular e destruição do tecido glandular. Fatores como tireotoxicose severa, grande volume tireoidiano, sexo masculino e baixa captação tireoidiana estão associados ao risco de falha terapêutica. Este estudo avaliou fatores preditores de eficácia da RIT em pacientes com DG e RIT de 2013 a 2021. Foi realizada coleta retrospectiva de dados clínicos, demográficos, de imagem, da atividade radioativa, da dose absorvida e laboratoriais antes e após um ano da RIT. Os pacientes foram divididos em dois grupos: baixa atividade (BA até 555 MBq) e alta atividade (AA, acima de 555 MBq). Foram avaliados 177 pacientes, com predominância feminina (79,66%) e 86,44% atingiram sucesso na RIT e 13,56% falência. Não houve diferença significativa no desfecho entre os grupos de AA e BA. A análise de regressão logística multivariada da amostra total identificou como fatores independentes associados ao sucesso terapêutico a dose absorvida, o volume tireoidiano e a captação tireoidiana de 2 horas. Com base nesses achados, foi desenvolvido um nomograma preditivo que integra essas variáveis, com potencial para otimizar a estratificação dos pacientes, individualizar a RIT e auxiliar a tomada de decisão clínica com base em parâmetros objetivos e funcionais. Este estudo contribui para o entendimento dos fatores preditores de resposta à RIT e propõe uma ferramenta prática com aplicação clínica, passível de validação em estudos prospectivos multicêntricos.

Palavras-chave: Doença de Graves, radioiodoterapia, fatores preditores, iodo-131

## ABSTRACT

Graves' disease (GD) is an autoimmune disorder that causes thyroid hyperfunction and is frequently treated with radioiodine therapy (RAI) using iodine-131. RAI induces intense thyroiditis, leading to interstitial fibrosis, glandular atrophy, and destruction of glandular tissue function. Factors such as severe thyrotoxicosis, large thyroid volume, male sex, and low iodine uptake are associated with an increased risk of treatment failure. This study aimed to evaluate predictive factors for the effectiveness of RAI in patients with GD treated between 2013 and 2021. A retrospective collection of clinical, demographic, laboratory, and imaging data were performed, before and one year after RAI, including administered radioactive activity and absorbed dose. Patients were stratified into two groups: low activity (LA, up to 555 MBq) and high activity (HA, above 555 MBq). A total of 177 patients were evaluated, with a predominance of females (79.7%) and 86.4% achieved therapeutic success and 13.6% experienced treatment failure. No significant difference in outcomes was observed between the LA and HA groups. Multivariate logistic regression analysis of the total sample identified absorbed dose, thyroid volume, and 2-hour iodine uptake as independent predictors of therapeutic success. Based on these findings, a predictive nomogram was developed integrating these variables, with potential to optimize patient stratification, personalize RAI, and support clinical decision-making based on objective and functional parameters. This study contributes to understanding the predictors of RAI response and proposes a practical clinical tool that can be validated in future prospective multicenter studies.

Keywords: Graves' disease, radioiodine therapy, predictive factors, iodine-131

## LISTA DE FIGURA

Figura 1 - Fluxograma da análise de dados dos pacientes do estudo .....	23
Figura 2 - Curva ROC.....	30
Figura 3 - Gráfico de calibração.....	31
Figura 4 - Nomograma clínico.....	32
Figura 5 - Modelo interativo para probabilidade de sucesso terapêutico .....	33

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Análise descritiva das variáveis numéricas.....	27
Tabela 2 – Associação do resultado da RIT com variáveis categóricas .....	28
Tabela 3 – Comparação de médias das variáveis contínuas e o resultado da RIT .....	28
Tabela 4 - Regressão logística univariada para o status sucesso terapêutico da RIT .....	29
Tabela 5 – Regressão logística multivariada para o status sucesso terapêutico da RIT .....	29
Tabela 6 – Análise descritiva das variáveis numéricas nos Grupo BA e AA	36
Tabela 7 – Associação do resultado da RIT com variáveis categóricas nos Grupo AA .....	37
Tabela 8 – Associação do resultado da RIT com variáveis categóricas nos Grupo BA .....	38
Tabela 9 – Comparação de médias das variáveis contínuas e o resultado da RIT no Grupo AA.....	39
Tabela 10 – Comparação de médias das variáveis contínuas e o resultado da RIT no Grupo BA.....	39
Tabela 11 – Regressão logística univariada para o status sucesso terapêutico da RIT nos Grupos.....	40

## LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Distribuição dos sintomas .....	25
Gráfico 2 - Tempo de início dos sintomas.....	25
Gráfico 3 - Distribuição do TRAb encontrado em 76 pacientes .....	26
Gráfico 4 - Distribuição do Anti-TPO encontrado em 161 pacientes.....	26
Gráfico 5 - Distribuição dos sintomas nos grupos BA e AA .....	34
Gráfico 6 - Tempo de início dos sintomas nos grupos BA e AA.....	34
Gráfico 7 - Distribuição do TRAb encontrado em pacientes dos grupos BA e AA	35
Gráfico 8 - Distribuição do anti-TPO encontrado em pacientes dos grupos BA e AA .....	35

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AA	Alta atividade
Anti-TG	Anticorpo antitireoglobulina
Anti-TPO	Anticorpo antiperoxidase tireoidiana
ATA	<i>American Thyroid Association</i>
AUC	<i>Area Under the Curve</i>
BA	Baixa atividade
DAT	Drogas antitireoidianas
DG	Doença de Graves
ETA	<i>European Thyroid Association</i>
HCFMB	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu
<sup>131</sup> I	Iodo-131
IAEA	<i>International Atomic Energy Agency</i>
IC	Intervalo de Confiança
JTA	<i>Japan Thyroid Association</i>
MBq	Megabecquerel
mCi	Millicurie
RAIU	<i>Radioactive Iodine Uptake</i>
RIT	Radioiodoterapia
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic</i>
SAS	<i>Statistical Analysis System</i>
SLAT	Sociedade Latino-Americana de Tireoide
SMN	Serviço de Medicina Nuclear
T3	Triiodotironina
T4	Tiroxina

TG	Tireoglobulina
TPO	Tireoperoxidase
TRAb	Anticorpo antirreceptor de TSH
TSH	<i>Thyroid-Stimulating Hormone</i>
Unesp	Universidade Estadual Paulista
VPN	Valor preditivo negativo
VPP	Valor preditivo positivo

## SUMÁRIO

<b>1.</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	13
1.1.	RADIOIODOTERAPIA (RIT).....	16
1.1.1.	Iodo-131.....	16
1.1.2.	Grandezas radiológicas .....	16
1.1.3.	Abordagens para Cálculo da Atividade Administrada e Dose Absorvida na RIT 18	
1.1.4.	Efeito do Iodo-131.....	18
<b>2.</b>	<b>OBJETIVO</b> .....	20
2.1.	OBJETIVO PRINCIPAL .....	20
2.2.	OBJETIVOS SECUNDÁRIOS.....	20
<b>3.</b>	<b>MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	20
3.1.	CASUÍSTICA E MÉTODOS .....	20
3.1.1.	Características do estudo .....	20
3.1.2.	Métodos para cálculo da atividade administrada e dose absorvida. 22	
3.1.3.	Avaliação do desfecho da RIT .....	22
3.2.	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	23
3.2.1.	Regressão logística.....	24
3.2.2.	Avaliação do modelo de regressão logística multivariada .....	24
3.2.3.	Ferramentas práticas .....	24
<b>4.</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	25
4.1.	GRUPO TOTAL .....	25
4.2.	GRUPOS BA E AA .....	33
<b>5.</b>	<b>DISCUSSÃO</b> .....	40
<b>6.</b>	<b>CONCLUSÃO</b> .....	45
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	46
	<b>ANEXO A - PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP</b> .....	51

## 1. INTRODUÇÃO

A Doença de Graves (DG) é uma afecção autoimune, de etiologia desconhecida que afeta a glândula tireoide. É órgão-específica e difere das outras doenças autoimunes por estar associada mais frequentemente ao aumento de função do órgão alvo. Essa patologia, descrita inicialmente por *Robert Graves* em 1835<sup>1</sup>, é a causa mais comum de hipertireoidismo em indivíduos abaixo de 50 anos, sendo mais prevalente em mulheres, com uma proporção de 5-10:1 em relação aos homens<sup>1</sup>.

Clinicamente, os pacientes acometidos costumam apresentar um quadro de instalação insidiosa, com sintomas relacionados ao aumento da taxa metabólica e à hiperatividade adrenérgica<sup>1,2</sup>. Entre as manifestações mais frequentes descritas na literatura estão perda ponderal não intencional, intolerância ao calor, sudorese excessiva, taquicardia, palpitações, tremores finos, nervosismo, ansiedade, insônia, aumento do trânsito intestinal e alterações menstruais, especialmente em mulheres. Em homens, podem ocorrer ginecomastia e disfunção erétil<sup>1,2</sup>. Os sinais físicos incluem uma ou mais das três entidades: hipertireoidismo associado à hiperplasia difusa da tireoide (bócio difuso tóxico), oftalmopatia infiltrativa (oftalmopatia de Graves) e dermopatia infiltrativa (mixedema pré-tibial)<sup>2</sup>. A oftalmopatia de Graves, em particular, é uma complicação significativa, decorrente da infiltração de fibroblastos e linfócitos nos tecidos orbitais, levando a exoftalmia e restrições na motilidade ocular.

Fisiopatologicamente, a DG é mediada por uma disfunção imunológica complexa, caracterizada por infiltração linfocitária da glândula tireoide e ativação do sistema imune com elevação dos linfócitos T circulantes e aparecimento de autoanticorpos causando, assim, a hiperfunção glandular<sup>1,3</sup>. Esses linfócitos ativam as células B, que produzem autoanticorpos como o antiperoxidase (anti-TPO), anticorpo antitireoglobulina(anti-TG) e principalmente os anticorpos dirigidos contra o receptor do TSH, conhecidos como TRAb (*Thyrotropin Receptor Antibody*)<sup>4</sup>. O TRAb mimetiza os efeitos do TSH nas células foliculares estimulando a produção exagerada de T3 e T4 e, conseqüentemente, a hiperplasia da glândula e a secreção excessiva dos hormônios tireoidianos. A elevação dos hormônios T3 e T4 resulta em um *feedback* negativo sobre a hipófise, reduzindo os níveis séricos de TSH, um marcador diagnóstico importante.

O diagnóstico de hipertireoidismo baseia-se na avaliação clínica e de exames

laboratoriais, sendo confirmado laboratorialmente por supressão do TSH concomitante à elevação do T4 total, T4 livre e T3. A análise do TRAb revela a presença destes anticorpos em cerca de 95% a 99% dos casos e, podem estar diminuídos pelo tratamento da doença e, quando persistem, podem predizer uma recidiva<sup>5</sup>.

A avaliação por imagem também desempenha papel fundamental no manejo da DG, a ultrassonografia permite estimar o volume glandular com boa acurácia e identificar alterações estruturais associadas, como heterogeneidade parenquimatosa e vascularização aumentada, características comuns na doença ativa. A cintilografia de tireoide com captação de iodo radioativo fornece dados funcionais importantes, possibilitando quantificar a captação do radioisótopo pela glândula, além de avaliar a distribuição do radiotraçador, o que auxilia na exclusão de causas alternativas de hipertireoidismo, como bócio multinodular tóxico ou adenoma tóxico. Essas modalidades contribuem para a definição da dose terapêutica e têm sido utilizadas como variáveis preditoras de resposta à radioiodoterapia (RIT) em diversos estudos<sup>6,7,8</sup>.

O protocolo clássico para a cintilografia da tireoide consiste na administração oral de uma dose traçadora de iodo-131, com aquisição de imagens planares da região cervical aproximadamente 24 horas após a administração e, quando disponível, o iodo-123 é preferido por oferecer menor exposição à radiação ao paciente e melhor qualidade de imagem. Alternativamente, pode-se utilizar o tecnécio-99m, administrado por via intravenosa, com aquisição das imagens cerca de 20 minutos após a injeção. A interpretação do exame deve contemplar o padrão de captação, a morfologia da glândula e a presença ou ausência de nódulos tireoidianos, elementos fundamentais para o diagnóstico diferencial com outras causas de hipertireoidismo, como bócio multinodular tóxico ou adenoma tóxico<sup>9</sup>.

A captação tireoidiana de iodo radioativo pode ser estimada em múltiplos tempos (2h, 6h, 24h), fornecendo parâmetros funcionais utilizados no cálculo da dose terapêutica de iodo-131 pela fórmula de Marinelli-Quimby, além de serem variáveis potencialmente preditoras de resposta clínica à RIT<sup>6,8</sup>. A cintilografia da tireoide é um exame de imagem que contribui para a compreensão do comportamento funcional da glândula, possibilitando avaliar desde aspectos morfofuncionais<sup>10</sup> até a influência de características clínicas no desfecho terapêutico<sup>11</sup>, bem como apoiar a discussão sobre

diferentes estratégias de dose<sup>12</sup>. Por esses motivos, o exame é parte integrante do planejamento terapêutico e tem especial relevância no contexto de uma abordagem individualizada e baseada em parâmetros funcionais. A elevação dos níveis circulantes dos hormônios tireoidianos é responsável por diversos efeitos deletérios em múltiplos órgãos, principalmente no sistema cardiovascular e ósseo. O excesso de hormônios tireoidianos causa aumento da frequência cardíaca, da pressão arterial sistólica e da massa e contração ventricular esquerda<sup>13,14</sup>. A tireotoxicose pode levar ao desenvolvimento de complicações graves, como insuficiência cardíaca congestiva, cardiomiopatia e arritmias, principalmente fibrilação atrial (10-30%)<sup>15,16</sup>. O hipertireoidismo também está associado ao aumento da reabsorção óssea, elevação da excreção de cálcio e fósforo na urina e fezes, com consequente diminuição na densidade mineral óssea e risco de fraturas em mulheres idosas<sup>17</sup>.

O tratamento ideal para o hipertireoidismo secundário à DG seria a correção dos distúrbios autoimunes para restaurar a função tireoidiana normal. Entretanto, atualmente, a compreensão dos processos imunológicos envolvidos na DG ainda não permite esse tratamento. Assim, as opções terapêuticas utilizadas são as drogas antitireoidianas (DAT), como metimazol e propiltiouracil, RIT com iodo-131 (<sup>131</sup>I) e cirurgia (tireoidectomia parcial)<sup>18</sup>. A escolha da modalidade terapêutica é influenciada por diferentes fatores, como idade do paciente, volume da tireoide, severidade do hipertireoidismo, preferência do paciente e do médico, recursos disponíveis e prática médica local<sup>1</sup>.

Há uma variação quanto ao tratamento de primeira linha, diferindo entre os países. As DAT são mais frequentemente usadas na Europa e Japão, utilizado por 77% e 88% dos especialistas membros da *European Thyroid Association* (ETA)<sup>19</sup> e da *Japan Thyroid Association* (JTA)<sup>20</sup>, respectivamente. Na América do Sul, 73% dos membros da Sociedade Latino-Americana de Tireoide (SLAT) utilizam as DAT como tratamento de primeira escolha, sendo a RIT escolhido por apenas 26% desses profissionais<sup>21</sup>. A RIT tem sido cada vez mais utilizada, principalmente na América do Norte e, nos EUA, 69% dos membros da *American Thyroid Association* (ATA), utilizam como tratamento de primeira escolha, devido à alta recorrência da doença após utilização de DAT<sup>22</sup>. A cirurgia é cada vez menos utilizada, mas permanece uma alternativa válida em casos selecionados.

## 1.1. RADIOIODOTERAPIA (RIT)

### 1.1.1. Iodo-131

O iodo radioativo foi empregado pela primeira vez em 1941 no *Massachusetts General Hospital*, quando *Hertz e Roberts* trataram pacientes com hipertireoidismo, marco histórico posteriormente descrito por Sawin e Becker<sup>23</sup>. Desde então o <sup>131</sup>I vem sendo empregado como uma das formas de tratamento do hipertireoidismo, pois é considerada de fácil administração, de baixo custo, seguro e efetivo.

O <sup>131</sup>I tem uma meia-vida física de 8,05 dias e decai por emissão de fótons gama de alta energia (364 keV), utilizados para fins diagnósticos e de partículas beta, responsáveis pelo efeito terapêutico<sup>24</sup>. A radiação beta apresenta alto poder de ionização e baixo alcance tecidual, o que permite sua absorção quase exclusiva pela glândula tireoide, promovendo destruição seletiva das células foliculares. Já a radiação gama, embora apresente baixo poder de ionização, possui maior alcance e capacidade de penetração, sendo detectável por equipamentos de imagem, mas com impacto terapêutico desprezível.

### 1.1.2. Grandezas radiológicas

A compreensão das grandezas radiológicas é essencial para o adequado planejamento e monitoramento da RIT, permitindo a otimização da eficácia terapêutica e o cumprimento dos princípios de proteção radiológica. As principais grandezas incluem:

- **Atividade administrada:** representa a quantidade total do radionuclídeo (Iodo-131) administrado ao paciente, expressa em megabecquerel (MBq), no Sistema Internacional ou em milicurie (mCi), no Sistema Americano. Essa grandeza reflete o número de desintegrações radioativas por segundo e está diretamente relacionada à intensidade da radiação emitida<sup>6,24</sup>.
- **Dose Absorvida:** quantidade de energia ionizante depositada por unidade de massa de tecido, expressa em Gray (Gy). Na RIT a dose absorvida pela glândula tireoide constitui um dos principais preditores de sucesso terapêutico no

tratamento de DG, sendo influenciada por fatores como a atividade administrada, a captação glandular e o volume tireoidiano<sup>6,8,25</sup>.

- Captação Tireoidiana (%): corresponde à fração da atividade administrada que é efetivamente absorvida pela glândula tireoide, medida em diferentes tempos (geralmente 2 horas, 6 horas e 24 horas após administração do radioisótopo). Este parâmetro funcional reflete a avidéz da glândula pelo Iodo-131 sendo influenciado por mecanismos celulares como transporte ativo de iodeto, organificação intrafolicular e síntese de hormônios tireoidianos<sup>6,26</sup>. A curva de captação normalmente apresenta uma ascensão progressiva até um pico em torno de 24 a 48 horas, seguido por declínio, caracterizando a cinética fisiológica do iodo. Alterações neste padrão podem indicar disfunção glandular, *turnover* acelerado ou bloqueio iatrogênico.

A análise da captação em múltiplos tempos permite não apenas estimar a meia-vida efetiva, mas também identificar perfis funcionais distintos. Pacientes com captação elevada nas primeiras horas e queda abrupta nas medidas subsequentes tendem a apresentar eliminação precoce do radioiodo, configurando um *turnover* glandular acelerado, o que pode comprometer a eficácia terapêutica, em contrapartida, perfis com captação sustentada ao longo do tempo ou mesmo com incremento tardio sugerem maior retenção intraglandular do iodo, associando-se a melhor resposta à radioiodoterapia<sup>27</sup>.

- Meia-vida física: refere-se ao tempo necessário para que metade da atividade radioativa de um radionuclídeo decaia por desintegração nuclear espontânea<sup>27</sup>.
- Meia-vida biológica: é o tempo necessário para que metade do radionuclídeo seja eliminado do organismo por vias fisiológicas, como metabolismo, excreção ou redistribuição, independentemente do decaimento radioativo<sup>24</sup>.
- Meia-vida efetiva: é a combinação da meia-vida física e biológica, calculada pela fórmula:

$$\frac{1}{T_{efetiva}} = \frac{1}{T_{física}} + \frac{1}{T_{biológica}}$$

Esse parâmetro reflete o tempo real durante o qual o radionuclídeo permanece funcionalmente ativo no organismo ou no tecido-alvo, sendo crucial para o cálculo da dose absorvida e, conseqüentemente, da eficácia da terapia<sup>22,25</sup>.

O domínio desses conceitos permite uma abordagem terapêutica individualizada, baseada nas características anatômicas e funcionais de cada paciente. Além disso, reforça o cumprimento dos princípios de proteção radiológica, em especial o conceito ALARA (*As Low As Reasonably Achievable*), que visa minimizar a exposição desnecessária ao paciente e à equipe multiprofissional<sup>24,25</sup>.

### 1.1.3. Abordagens para Cálculo da Atividade Administrada e Dose Absorvida na RIT

A atividade captada pela glândula tireoide após a administração do <sup>131</sup>I varia individualmente, dependendo de fatores como: grau de captação do <sup>131</sup>I, massa de tecido captante, meia-vida efetiva do radioiodo na tireoide, distribuição da radioatividade no parênquima tireoidiano e radiosensibilidade das células<sup>26</sup>.

Para a administração do <sup>131</sup>I existem dois métodos comumente empregados, o da atividade fixa e da atividade calculada. Estudos indicam que a atividade fixa ou calculada tem eficácia similar sobre a taxa de cura do hipertireoidismo<sup>8,27</sup>. O método da atividade fixa utiliza doses de 370 MBq (10 mCi) a 555MBq (15 mCi). A atividade calculada ou individualizada pode ser estimada utilizando a captação tireoidiana de <sup>131</sup>I de 24 horas e o volume tireoidiano.

Contudo, a atividade administrada por si só não reflete com precisão a quantidade de radiação efetivamente absorvida pela glândula. Para estimar essa variável, utiliza-se o cálculo da dose absorvida, expressa em Gray (Gy), que representa a energia ionizante depositada por unidade de massa do tecido alvo. A dose absorvida pode ser obtida pela fórmula de Marinelli-Quimby<sup>25</sup>, que integra variáveis como a atividade administrada, a captação em 24 horas, o volume glandular e a meia-vida efetiva do radioiodo<sup>28</sup>.

### 1.1.4. Efeito do Iodo-131

O efeito terapêutico ocorre pela radiólise induzida pelas partículas beta emitidas pelo

Iodo-131, que interagem com moléculas intracelulares, gerando espécies reativas de oxigênio, como radicais hidroxila, capazes de provocar danos ao DNA, proteínas e membranas celulares. Essa lesão leva à destruição das células foliculares, desencadeando uma tireoidite radiogênica, seguida de fibrose e atrofia glandular<sup>6,24</sup>. A intensidade dessa destruição tecidual está fortemente correlacionada à dose absorvida, tornando essa variável um dos principais preditores de sucesso terapêutico.

A eficácia desta terapia depende diretamente da dose absorvida pela glândula tireoide, ou seja, da quantidade de energia liberada pela radiação ionizante por unidade de massa de tecido tireoidiano (Gray). Essa variável atua como elo entre o planejamento terapêutico e o efeito clínico, sendo influenciada por fatores como a atividade administrada, o volume da glândula, a captação do radioisótopo e a meia-vida efetiva do Iodo-131 na tireoide<sup>8,25</sup>.

Allahabadia *et al.*<sup>11</sup> cita em seu estudo que fatores como tireotoxicose bioquimicamente severa, volumes tireoidianos grandes, sexo masculino e baixos valores de captação tireoidianos foram identificados como preditores de falência a RIT. Nesses casos, a recidiva da doença pode estar associada a desvantagens clínicas importantes, como necessidade de repetidas dietas com restrição de iodo para preparo para as RIT, episódios de hipertireoidismo transitório<sup>26</sup> e curto tempo de remissão, o que pode prolongar o período sintomático do paciente, exigir controle medicamentoso temporário e aumentar o risco de complicações clínicas<sup>11,8</sup>.

As taxas de cura do hipertireoidismo após administração do iodo radioativo variam de 60-90% e são dependentes da atividade utilizada<sup>1</sup>. Em pacientes com DG, a taxa de resposta satisfatória a RIT, com desenvolvimento de hipotireoidismo ou eutireoidismo é de 80 a 90%<sup>26,29</sup>. Quando o hipertireoidismo persiste seis meses após o tratamento, deve ser considerada uma nova dose de Iodo-131<sup>11</sup>.

As contraindicações absolutas ou relativas para radioiodoterapia são gestação, lactação, baixos níveis de captação tireoidiana de <sup>131</sup>I, nódulo tireoidiano maligno ou suspeito.

Diante da variabilidade de resposta à radioiodoterapia e da importância de identificar preditores confiáveis de sucesso terapêutico, este estudo propôs avaliar, de forma

retrospectiva, fatores demográficos, clínicos, laboratoriais e parâmetros de imagem associados à eficácia da RIT em pacientes com Doença de Graves, atendidos no Serviço de Medicina Nuclear da Faculdade de Medicina de Botucatu – Unesp

## **2. OBJETIVO**

### **2.1. OBJETIVO PRINCIPAL**

Identificar os fatores preditores de eficácia da radioiodoterapia em pacientes com Doença de Graves.

### **2.2. OBJETIVOS SECUNDÁRIOS**

- Comparar a eficácia do tratamento entre dois grupos de atividade administrada (baixa e alta).
- Investigar os parâmetros demográficos, clínicos, laboratoriais e de imagem associados ao sucesso da RIT em cada grupo.
- Desenvolver um nomograma, como produto técnico aplicável à prática assistencial, com potencial para auxiliar na estratificação de pacientes candidatos à radioiodoterapia.

## **3. MATERIAIS E MÉTODOS**

Este trabalho foi desenvolvido no Serviço de Medicina Nuclear (SMN) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (SMN-HCFMB), com coleta retrospectiva de dados de 2013 a 2021, após a aprovação no CEP local sob parecer número 6.236.926.

### **3.1. CASUÍSTICA E MÉTODOS**

#### **3.1.1. Características do estudo**

Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo, observacional e analítico, desenvolvido no SMN-HCFMB. Foram incluídos pacientes com diagnóstico compatível com Doença de Graves, que receberam tratamento com radioiodoterapia entre janeiro de 2013 e

dezembro de 2021.

Os critérios de inclusão foram:

- idade  $\geq$  12 anos;
- confirmação diagnóstica de Doença de Graves com base em parâmetros laboratoriais (TSH reduzido ou supresso, com T4 livre elevado) e de imagem (ultrassonografia de tireoide, com aumento difuso do volume glandular e sem nodulações detectáveis e cintilografia de tireoide, com padrão de bócio difuso hipercaptante);
- seguimento de até um ano após a RIT, com exames laboratoriais e consultas médicas.

Os critérios de exclusão foram:

- pacientes sem exames de imagem (ultrassonografia e/ou captação de iodo-131 e cintilografia de tireoide) e laboratoriais antes da RIT;
- perda de seguimento após a RIT;
- pacientes que realizaram retratamento durante o período de coleta de dados.

A seleção dos pacientes foi realizada por meio da consulta ao banco de dados do SMN-HCFMB dos pacientes submetidos a RIT com diagnóstico de DG. Após a seleção foram coletados: dados demográficos (idade e gênero), clínicos (sintomas de hipertireoidismo e uso de medicações antitireoidianas), laboratoriais (hormônios tireoidianos e anticorpos antitireoidianos), volume da tireoide obtido por ultrassonografia, captação de iodo com 2, 6 e 24 horas e cintilografia de tireoide, dados da dose terapêutica (atividade administrada e dose absorvida) e desfecho clínico até um ano após a RIT, com análise dos exames laboratoriais (hormônios tireoidianos) e uso de medicações (antitireoidianas ou levotiroxina).

Todos os pacientes foram submetidos à orientação para dieta restrita em iodo por 21 dias antes da administração do radioisótopo, conforme protocolo interno do serviço. A suspensão de medicamentos antitireoidianos, como metimazol ou propiltiouracil, foi

realizada, geralmente com antecedência de 3 a 7 dias, a depender do estado clínico do paciente. Eventuais exceções foram avaliadas caso a caso, sempre com supervisão médica especializada, visando garantir a segurança do procedimento e a eficácia da radioiodoterapia.

### 3.1.2. Métodos para cálculo da atividade administrada e dose absorvida

O método para cálculo da atividade administrada ao paciente adotado neste serviço é o da atividade calculada ou individualizada, por meio da fórmula<sup>28</sup>:

$$\text{Atividade I131(mCi)} = \frac{\text{volume tireoide(ml)}}{\text{RAIU 24 hs}/100} \times (0,2 \text{ a } 0,3\text{mCi/ml})$$

Onde, RAIU: captação de 24 horas.

A dose absorvida foi calculada pela fórmula de *Marinelli-Quimby*<sup>27,28</sup>.

$$\text{Dose absorvida(Gy)} = \frac{135 * A(\text{Mbq}) * \text{RAIU 24hs}(\%) * \text{EHL}(\text{dia})}{3.7 * V(\text{ml}) * 8 * 100}$$

Onde, A: atividade administrada em MBq; RAIU 24hs: captação de 24 horas em porcentagem; EHL: meia-vida efetiva em dias; V: volume da tireoide em mililitros.

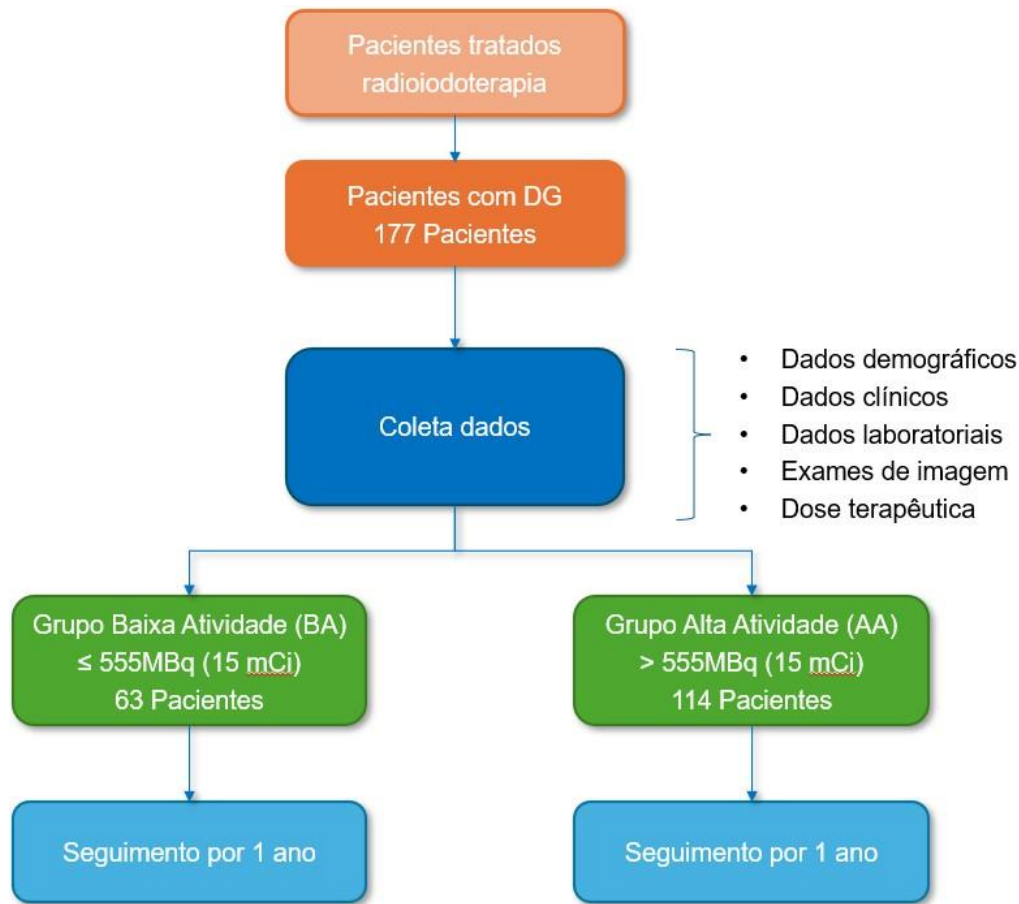
Baseados em estudos anteriores<sup>26,27,29</sup> o valor de EHL foi definido como 5,5 dias.

A partir da seleção de pacientes, estes foram distribuídos em dois grupos, denominados de baixa atividade (BA) para aqueles que receberam uma atividade  $\leq$  555MBq (15 mCi) e alta atividade (AA) para os que receberam atividade superior a 555MBq (15mCi), a fim de avaliarmos os fatores preditores, assim como, o desfecho.

### 3.1.3. Avaliação do desfecho da RIT

Após o período de até um ano da RIT foram avaliados os exames laboratoriais de hormônios tireoidianos (T4 livre e TSH) e o uso de medicações antitireoidianas ou levotiroxina dos pacientes para avaliarmos a resposta a esta terapia, ou seja, aqueles que atingiram o sucesso terapêutico, com normalização dos níveis hormonais ou instalação do estado hipotireoideo ou, aqueles que ainda permaneciam em estado hipertireoideo.

Figura 1 - Fluxograma da análise de dados dos pacientes do estudo



### 3.2. ANÁLISE ESTATÍSTICA

As análises estatísticas foram realizadas com o programa *The SAS System* versão 9.4. Foi realizada uma estatística descritiva dos dados com frequência e porcentagens para as variáveis qualitativas e média, mediana, desvio padrão e valores de mínimo e máximo para as variáveis quantitativas.

Para verificar a associação do resultado da RIT após 1 ano e as variáveis explanatórias categorizadas de interesse, foi realizado o teste qui-quadrado ou Exato de Fisher quando necessário.

As variáveis contínuas foram submetidas a um teste de Normalidade para verificar a distribuição dos dados e, para as variáveis que apresentaram uma distribuição simétrica, foi realizado o Teste *tStudent* para compará-las em relação ao resultado da RIT e para aquelas que apresentaram uma distribuição assimétrica, foi ajustado um Modelo linear generalizado com distribuição gama. Considerou-se  $p < 0,05$  como nível de significância.

### 3.2.1. Regressão logística

Para verificar os fatores potencialmente associados ao sucesso do tratamento foi realizado um modelo de regressão logística univariada. Após identificar os fatores associados ao sucesso e com relevância clínica, foi ajustado um modelo de regressão logística multivariada. O modelo foi expresso pela seguinte equação:

$$P(\text{sucesso}) = \frac{1}{1 + \exp [-(\beta_0 + \beta_1 * F1 + \beta_2 * F2 + \beta_3 * F3 \dots)]}$$

Onde, P(sucesso): probabilidade de sucesso em porcentagem;  $\beta$ : coeficientes; F1: fator 1; F2: fator 2; F3: fator 3.

### 3.2.2. Avaliação do modelo de regressão logística multivariada

O desempenho do modelo foi avaliado por meio da curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) e da respectiva área sob a curva AUC (*Area Under the Curve*), com o objetivo de verificar sua capacidade discriminativa. A calibração do modelo foi analisada por meio do gráfico de calibração e do teste de *Hosmer-Lemeshow*. Determinou-se um ponto de corte ideal para estimar as medidas de desempenho do modelo incluindo sensibilidade, especificidade, acurácia, valor preditivo negativo (VPN) e positivo (VPP).

### 3.2.3. Ferramentas práticas

Com base nos coeficientes estimados, foi construído um nomograma clínico, no qual cada variável contribui com uma determinada pontuação proporcional ao seu coeficiente. A soma total dos pontos permite estimar a probabilidade individual de sucesso terapêutico.

Além disso, foi desenvolvida uma versão interativa em *Excel* que permite calcular automaticamente essa probabilidade com base nos dados individuais dos pacientes.

## 4. RESULTADOS

### 4.1. GRUPO TOTAL

Foram avaliados 177 pacientes com diagnóstico de DG, sendo 141(79,66%) do sexo feminino e 36(20,34%) masculino.

O Gráfico 1 apresenta a distribuição dos sintomas relatados pelos pacientes, sendo palpitações o sintoma mais frequente. O Gráfico 2 demonstra o tempo de sintomatologia, com predominância dos casos com início dos sintomas entre 1 e 5 anos da RIT. Em relação ao uso de DAT, 16 pacientes (9,04%) não fizeram uso de medicação antitireodiana, 158(89,27%) utilizaram metimazol e 3(1,69%) propiltiouracil.

Gráfico 1 - Distribuição dos sintomas

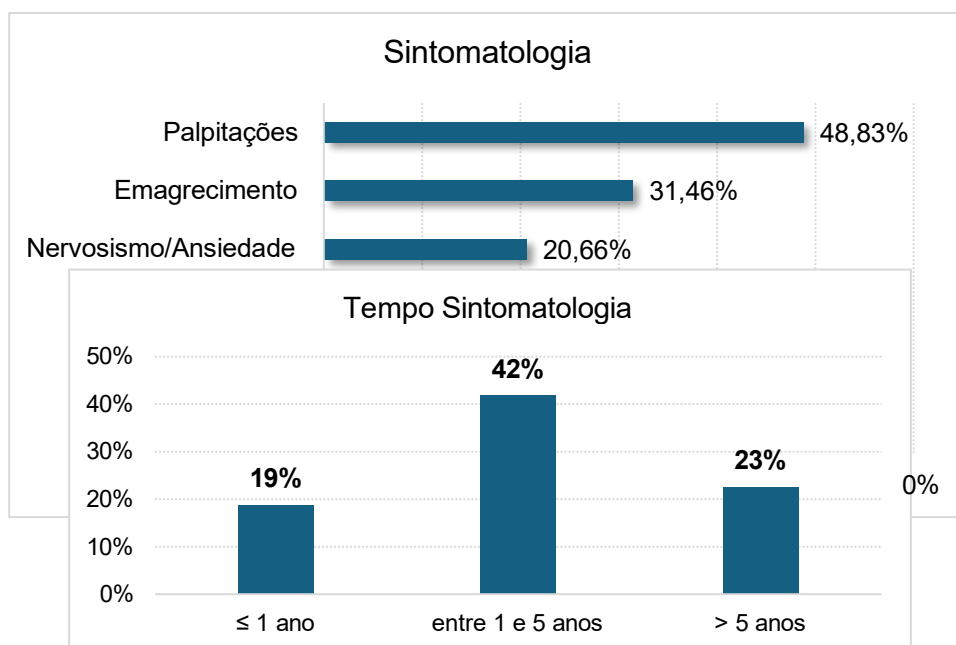
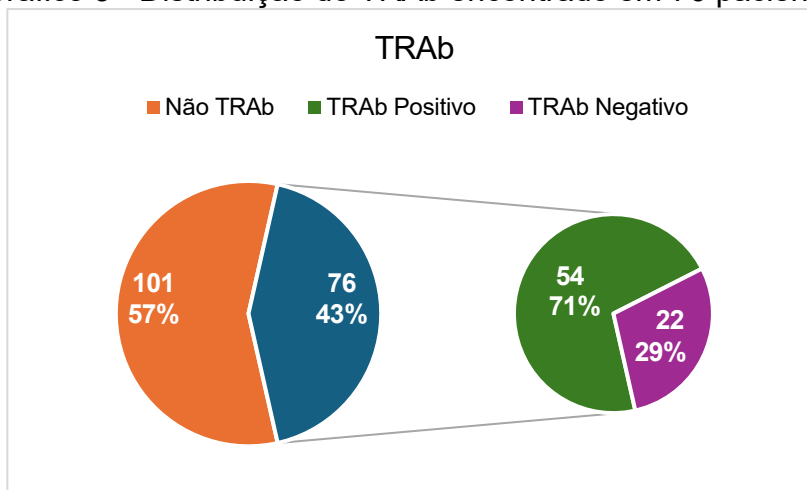


Gráfico 2 - Tempo de início dos sintomas

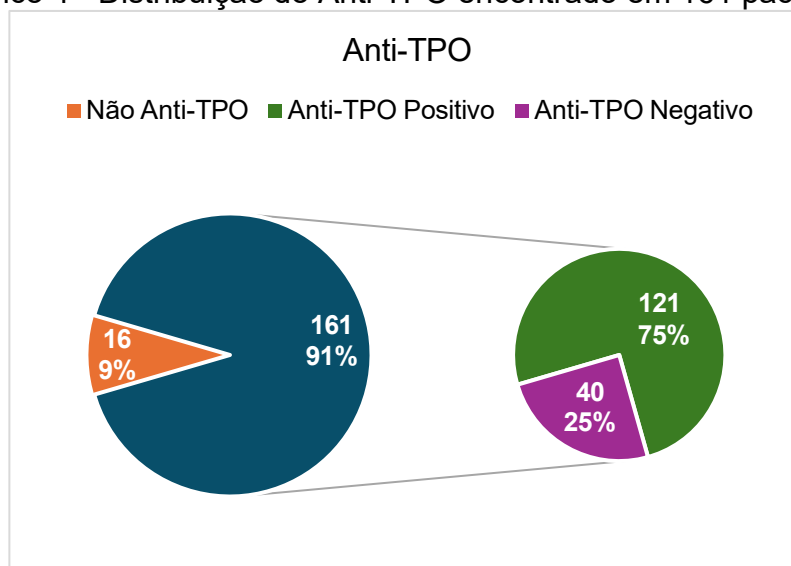
Os Gráficos 3 e 4 representam a distribuição dos resultados de TRAb e anti-TPO dos pacientes. Até 2017, a coleta do TRAb não era realizada neste hospital, sendo realizada apenas externamente mediante solicitação médica e com custeio do paciente.

Gráfico 3 - Distribuição do TRAb encontrado em 76 pacientes



TRAb: *Thyrotropin Receptor Antibody*; Não TRAb: exames não realizados; TRAb positivo: com resultado positivo; TRAb negativo: com resultado negativo

Gráfico 4 - Distribuição do Anti-TPO encontrado em 161 pacientes



Anti-TPO: antiperoxidase; Não Anti-TPO: exames não realizados; Anti-TPO positivo: com resultado positivo; Anti-TPO negativo: com resultado negativo

A Tabela 1 apresenta a análise descritiva das variáveis numéricas de todos os pacientes estudados.

Tabela 1 – Análise descritiva das variáveis numéricas

Variáveis	Média ± DP	Mediana	Mínimo	Máximo
Idade (anos)	43,24±13,89	43,00	12,00	81,00
Volume (cm <sup>3</sup> )	28,08±16,76	24,90	3,20	107,00
Captação 2 horas (%)	27,42±16,47	24,20	3,10	74,90
Captação 6 horas (%)	40,11±20,19	37,10	5,40	89,00
Captação 24 horas (%)	47,71±19,03	44,90	8,90	98,40
Captação 24h/6h	1,31±0,37	1,19	0,47	2,36
Captação 24h/2h	2,21±1,23	1,82	0,48	9,61
Atividade (MBq)	737,80±334,72	703,00	185,00	1850,00
Dose absorvida (Gy)	312,57±79,63	282,63	156,13	510,34

cm<sup>3</sup>: centímetros cúbicos; DP: desvio padrão; Gy: Gray; MBq: Megabecquerel; %: porcentagem

O resultado da RIT até 1 ano após, foi avaliado por meio de exames laboratoriais de T4 livre e TSH, assim como, uso de DAT ou reposição hormonal com levotiroxina.

Cento e cinquenta e três (86,44%) pacientes atingiram sucesso na terapia definido como a normalização dos níveis hormonais (estado eutireoideo) ou a instalação de hipotireoidismo clínico/laboratorial. Vinte e quatro (13,56%) apresentaram falência da RIT, caracterizada pela persistência do estado hipertireoideo laboratorialmente.

Foi verificada a associação do resultado da RIT após 1 ano e as variáveis categorizadas, apresentados na Tabela 2.

Tabela 2 – Associação do resultado da RIT com variáveis categóricas

Variáveis	Falência RIT	Sucesso RIT	pvalor
Número pacientes	24(13,56%)	153(86,44%)	
Sexo	19(F):5(M)	122(F):31(M)	1,000
Emagrecimento	14(-):10(+)	96(-):57(+)	0,6787
Palpitações	8(-):16(+)	65(-):88(+)	0,3972
Diarreia	19(-):5(+)	142(-):11(+)	<b>0,0465</b>
Sudorese	21(-):3(+)	110(-):43(+)	0,1051
Insônia	17(-):7(+)	129(-):24(+)	0,1444
Nervosismo/Ansiedade	19(-):5(+)	114(-):39(+)	0,6236
Tempo início dos sintomas	4(A):16(B):4(C)	36(A):73(B):44(C)	0,2195
DAT	1(X):23(Y):0(Z)	15(X):135(Y):3(Z)	0,8078
TRAb	4(-):14(+)	18(-):40(+)	0,4714
Anti-TPO	7(-):16(+)	33(-):105(+)	0,5028
AA/BA	14AA:10BA	100AA:53BA	0,5039

A: <1ano; AA: Alta atividade; B: entre 1 e 5 anos; BA: Baixa atividade; C: >5 anos; DAT: drogas antitireoidianas; F: feminino; M: Masculino; RIT: radioiodoterapia TRAb: *Thyrotropin Receptor Antibody*; Anti-TPO: antiperoxidase; X: sem medicação; Y: metimazol; Z: propiltiouracil; (-): negativo; (+): positivo

Para as variáveis contínuas foi realizada a comparação de médias em relação ao resultado da RIT, apresentadas na Tabela 3.

Tabela 3 – Comparação de médias das variáveis contínuas e o resultado da RIT

Variáveis	Falência RIT Média±DP	Sucesso RIT Média±DP	Pvalor
Idade (anos)	42,71±13,38	43,33±14,01	0,836
Volume (cm <sup>3</sup> )	30,10±16,04	27,76±16,90	0,5000
Captação 2 horas (%)	40,16±18,00	25,42±15,34	<b>&lt;0,0001</b>
Captação 6 horas (%)	50,84±20,30	38,43±19,72	<b>0,0081</b>
Captação 24 horas (%)	56,55±20,82	46,33±18,43	<b>0,0309</b>
Captação 24h/6h	1,18±0,37	1,33±0,36	0,0504
Captação 24h/2h	1,62±0,73	2,30±1,27	<b>0,0023</b>
Atividade (MBq)	678,33±355,93	747,13±331,53	0,3815
Dose absorvida (Gy)	304,27±85,84	313,87±78,83	0,0759

cm<sup>3</sup>: centímetros cúbicos; DP: desvio padrão; Gy: Gray; MBq: *Megabecquerel*; %: porcentagem

De forma a verificar os fatores potencialmente associados ao sucesso do tratamento foi ajustado um modelo de regressão logística univariada que pode ser observada na Tabela 4.

Tabela 4 - Regressão logística univariada para o status sucesso terapêutico da RIT

Variáveis	Coefficiente (β)	OR	IC	Pvalor
Idade (anos)	0,00324	1,0032	0,9724-1,0351	0,8389
Volume (cm <sup>3</sup> )	-0,0078	0,9922	0,9686-1,0164	0,5239
Captação 2 horas (%)	-0,0520	0,9493	0,9241-0,9752	<b>0,0001</b>
Captação 6 horas (%)	-0,0303	0,9702	0,9492-0,9916	<b>0,0066</b>
Captação 24 horas (%)	-0,0282	0,9722	0,9502-0,9949	<b>0,0167</b>
Captação 24h/6h	1,3501	3,8579	0,9098-16,3589	0,0670
Captação 24h/2h	0,9557	2,6005	1,2785-5,2892	<b>0,0083</b>
Atividade (MBq)	0,0006	1,0017	0,9993-1,0020	0,3494
Dose absorvida (Gy)	0,0016	1,0016	0,9959-1,0073	0,5825

cm<sup>3</sup>: centímetros cúbicos; OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confiança; MBq: *Megabecquerel*; Gy: *Gray*, %: porcentagem

Foi realizada um modelo de regressão logística multivariada que apresentou significância estatística global e bom ajuste, conforme demonstrados na Tabela 5.

Tabela 5 – Regressão logística multivariada para o status sucesso terapêutico da RIT

Variáveis	Coefficiente (β)	OR	IC	Pvalor
Constante	0,6907	1,9951	0,1526-26,0855	0,5985
Volume (cm <sup>3</sup> )	0,0531	1,0545	1,0117-1,0992	<b>0,0121</b>
Captação 2 horas (%)	-0,0868	0,9169	0,8819-0,9531	<b>&lt;0,0001</b>
Dose absorvida (Gy)	0,0080	1,0080	1,003-1,0158	<b>0,0414</b>

cm<sup>3</sup>: centímetros cúbicos, Gy: *Gray*, %: porcentagem

A regressão logística multivariada identificou três variáveis preditoras independentes associadas ao sucesso terapêutico da radioiodoterapia em pacientes com Doença de Graves: dose absorvida (Gy), captação de 2 horas (%) e volume tireoidiano (cm<sup>3</sup>).

O ajuste do modelo foi avaliado pelo Pseudo-R<sup>2</sup> de *McFadden*, que foi de 0,172,

indicando ajuste modesto, porém aceitável. A AUC da curva ROC (Figura 2) foi de 0,79, evidenciando boa capacidade discriminativa. O gráfico de calibração (Figura 3) demonstrou boa concordância entre as probabilidades previstas e as proporções observadas de sucesso terapêutico e o teste de *Hosmer-Lemeshow* apresentou  $p=0,719$ , confirmando a boa calibração do modelo.

O ponto de corte ideal da curva ROC foi identificado em 0,887, com acurácia de 70,6%, sensibilidade de 69,9%, especificidade de 75,0%, valor preditivo positivo (VPP) de 94,7% e valor preditivo negativo (VPN) de 28,1%. Esses resultados indicam que o modelo é especialmente eficaz em identificar corretamente os pacientes que alcançarão sucesso terapêutico, embora apresente menor capacidade de exclusão de falhas, como evidenciado pelo VPN reduzido.

Figura 2 - Curva ROC

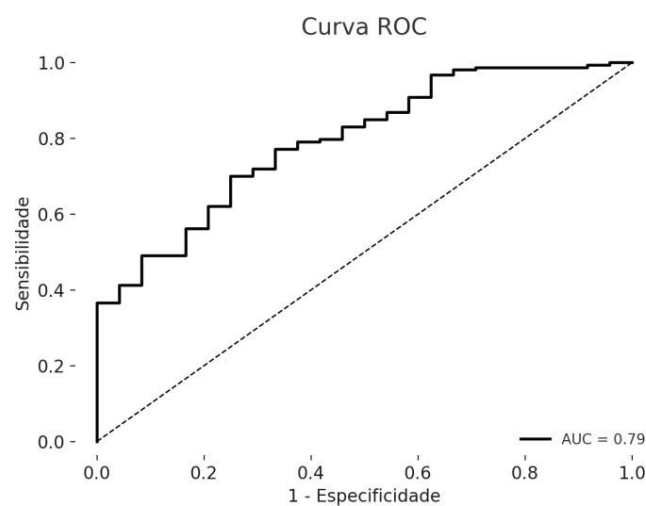
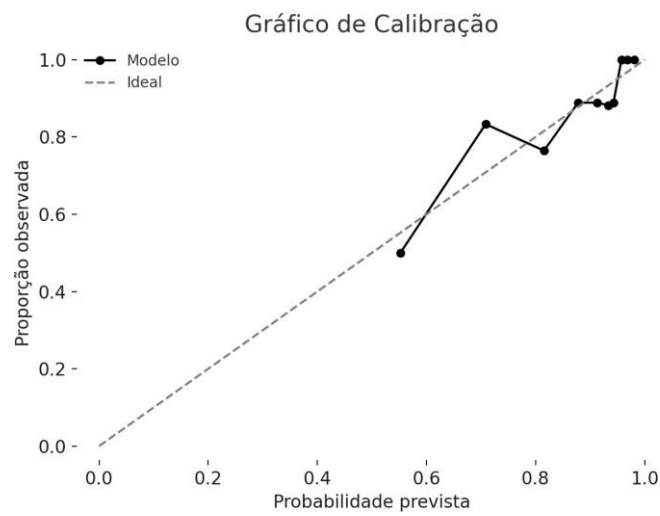


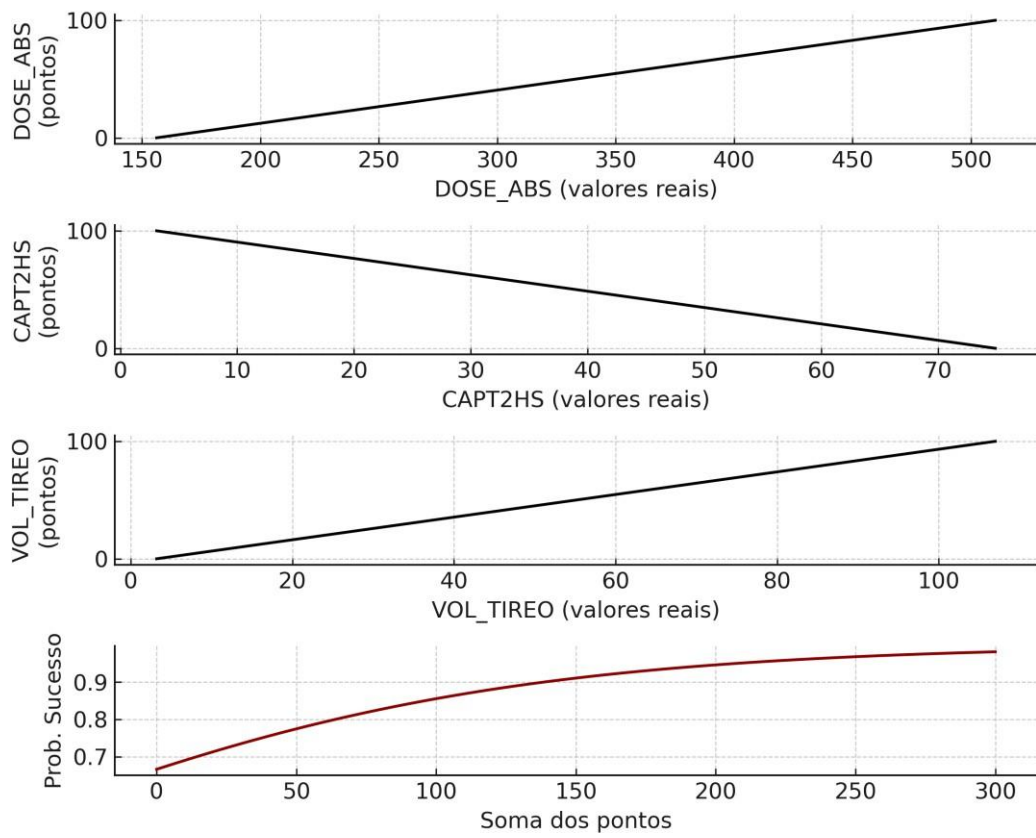
Figura 3 - Gráfico de calibração



Com base nesse modelo, foi desenvolvido um nomograma com escalas reais baseados nos valores encontrados em nosso estudo (Figura 4), no qual cada variável contribui com uma pontuação proporcional ao seu peso no modelo. A soma dos pontos permite estimar, de forma prática e individualizada, a probabilidade de sucesso terapêutico.

Figura 4 - Nomograma clínico

Nomograma Clínico com Escalas Reais - Modelo Final



Para uso prático, foi construído um modelo interativo, no formato *Excel* (Figura 5), para inserção dos valores de dose absorvida, captação de 2 horas e volume tireoidiano com resultado imediato da probabilidade de sucesso.

Figura 5 - Modelo interativo para probabilidade de sucesso terapêutico  
A fórmula empregada para o cálculo da probabilidade de sucesso utiliza os valores de coeficientes ( $\beta$ ) correspondentes a cada variável, referidos na Tabela 5:

Variável	Valor
Volume da tireoide (mL)	40
Dose absorvida (Gy)	300
Captação em 2 horas (%)	10
Probabilidade de sucesso terapêutico	98,72%

$$P(\text{sucesso}) = \frac{1}{1 + \exp [-(0,6907 + 0,008 * D + 0,0868 * RAIU\ 2hs + 0,0531 * V)]}$$

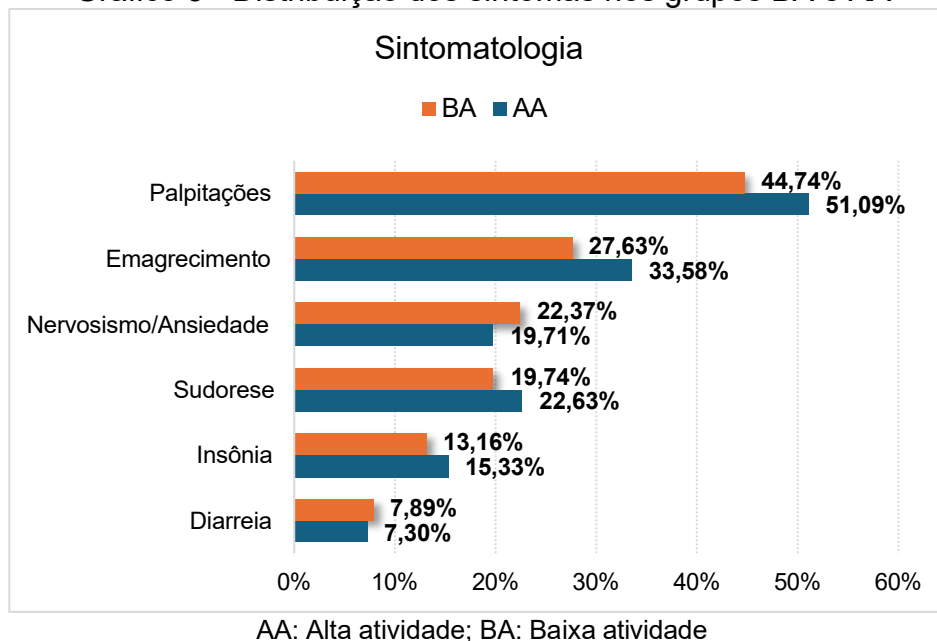
Onde, P (sucesso): probabilidade de sucesso em porcentagem; D: dose absorvida em Gy; RAIU 2h: captação de 2 horas em porcentagem e V: volume da tireoide em mililitros.

#### 4.2. GRUPOS BA E AA

O grupo de BA foi composto de 63 pacientes sendo, 57(90,48%) do sexo feminino e 6 (9,52%) masculino. O grupo de AA foi composto de 114 pacientes, sendo 84 (73,68%) do sexo feminino e 30 (26,32%) masculino.

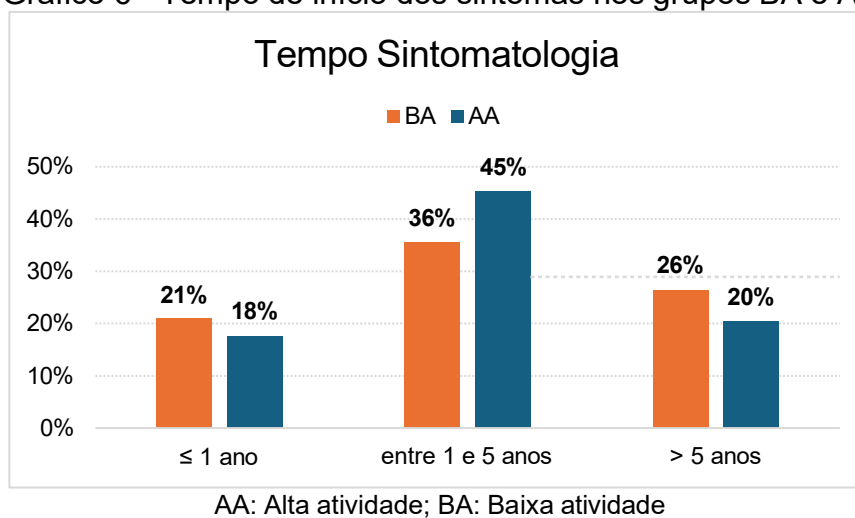
No Gráfico 5 é apresentada a sintomatologia nos grupos, com predominância de palpitações nos dois grupos. Quanto ao uso de DAT, no grupo BA, 4 (6,35%) negaram uso de medicação antitireodiana, 57 (90,48%) relataram uso de metimazol e 2 (3,17%) propiltiouracil e no grupo AA, 12 (10,53%) negaram uso de medicação antitireodiana, 101 (88,60%) relataram uso de metimazol e 1 (0,88%) propiltiouracil.

Gráfico 5 - Distribuição dos sintomas nos grupos BA e AA



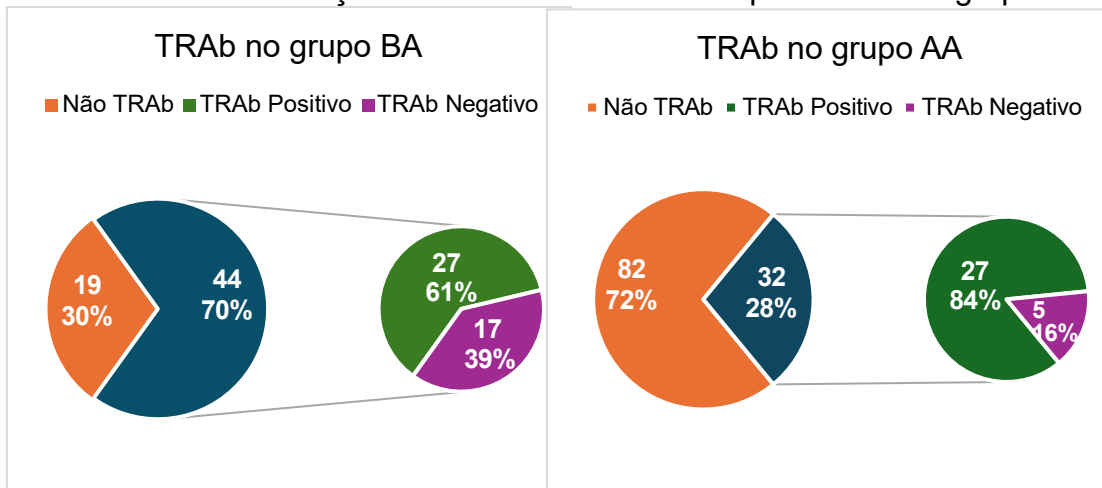
Em relação ao tempo de sintomatologia nos grupos, foi observado maior frequência entre 1 e 5 anos de sintomatologia antes da RIT, conforme demonstrado no Gráfico 6.

Gráfico 6 - Tempo de início dos sintomas nos grupos BA e AA



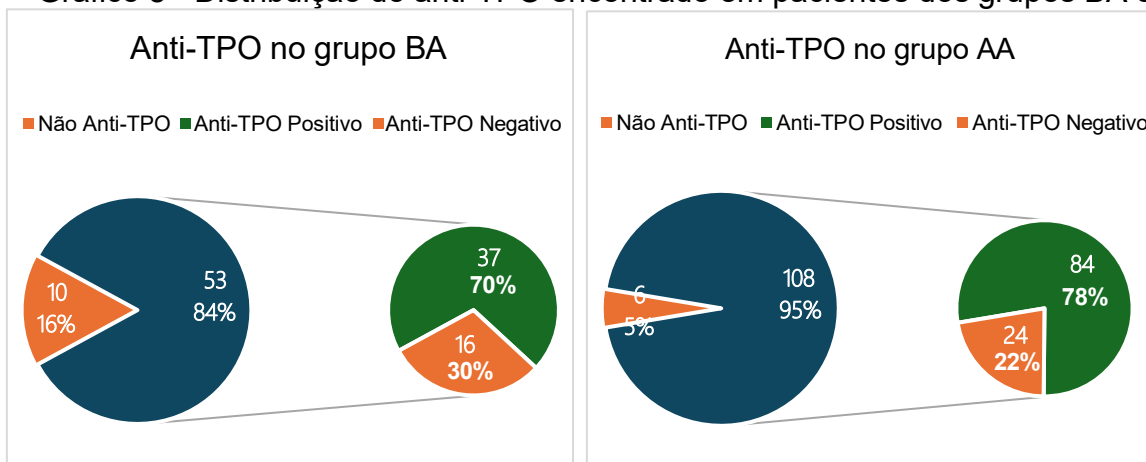
Nos Gráficos 7 e 8, são apresentados os resultados obtidos dos anticorpos TRAb e anti-TPO, nos grupos, respectivamente.

Gráfico 7 - Distribuição do TRAb encontrado em pacientes dos grupos BA e AA



AA: Alta atividade; BA: Baixa atividade; TRAb: *Thyrotropin Receptor Antibody*; Não TRAb: exames não realizados; TRAb positivo: com resultado positivo; TRAb negativo: com resultado negativo

Gráfico 8 - Distribuição do anti-TPO encontrado em pacientes dos grupos BA e AA



AA: Alta atividade; BA: Baixa atividade; Anti-TPO: antiperoxidase; Não Anti-TPO: exames não realizados; Anti-TPO positivo: com resultado positivo; Anti-TPO negativo: com resultado negativo

No grupo BA, 53(84,13%) pacientes atingiram sucesso terapêutico, com remissão dos sintomas e/ou instalação do hipotireoidismo, enquanto 10(15,87%) pacientes não apresentaram remissão dos sintomas. Já no de AA, o sucesso terapêutico foi observado em 100(87,72%) pacientes, enquanto 14(12,28%) evoluíram com falência da RIT.

Na Tabela 6 é apresentada a análise descritiva das variáveis numéricas nos grupos BA e AA.

Tabela 6 – Análise descritiva das variáveis numéricas nos Grupo BA e AA

Variável	BA				AA			
	$\bar{x}\pm DP$	$\tilde{M}$	Mín.	Máx.	$\bar{x}\pm DP$	$\tilde{M}$	Mín.	Máx.
Idade (anos)	44,90±15,30	47,00	12,00	77,00	42,32±13,03	42,00	17,00	81,00
Volume (cm <sup>3</sup> )	17,44±8,17	16,00	3,20	46,40	33,95±17,40	30,00	5,00	107,0
Captação 2 horas (%)	27,00±15,25	24,20	4,50	64,60	27,66±17,17	24,25	3,10	74,90
Captação 6 horas (%)	42,70±19,71	45,10	6,70	78,60	38,68±20,40	34,95	5,40	89,00
Captação 24 horas (%)	53,32±19,33	51,70	10,00	98,40	44,61±18,22	43,50	8,90	86,70
Captação 24h/6h	1,35±0,32	1,25	0,97	2,29	1,29±0,39	1,17	0,47	2,36
Captação 24h/2h	2,35±0,98	2,07	1,26	5,81	2,13±1,34	1,64	0,48	9,61
Atividade (MBq)	400,77±112,96	407,00	185,00	555,00	924,05±263,02	925,00	558,70	1850,00
Dose absorvida (Gy)	311,67±76,26	284,18	188,41	506,25	313,07±81,76	281,20	156,13	510,34

AA: Alta atividade; BA: Baixa atividade cm<sup>3</sup>: centímetros cúbicos; DP: desvio padrão; Gy: Gray; MBq: *Megabecquerel*;  $\tilde{M}$ : mediana; %: porcentagem;  $\bar{x}$ : média

Para verificar a associação do resultado da RIT após 1 ano e as variáveis categorizadas para cada grupo, foi realizado o teste Qui-quadrado ou Exato de Fisher quando necessário (Tabelas 7 e 8).

Tabela 7 – Associação do resultado da RIT com variáveis categóricas nos Grupo AA

Variáveis	Falência RIT	Sucesso RIT	Pvalor
<b>Número pacientes</b>	14(12,28%)	100(87,72%)	
<b>Sexo</b>	9(F):5(M)	75(F):25(M)	0,5168
<b>Emagrecimento</b>	7(-):7(+)	61(-):39(+)	0,4320
<b>Palpitações</b>	5(-):9(+)	39(-):61(+)	0,8130
<b>Diarreia</b>	10(-):4(+)	94(-):6(+)	<b>0,0199</b>
<b>Sudorese</b>	11(-):3(+)	72(-):28(+)	0,7552
<b>Insônia</b>	9(-):5(+)	84(-):16(+)	0,1318
<b>Nervosismo/Ansiedade</b>	11(-):3(+)	76(-):24(+)	1,0000
<b>Tempo início dos sintomas</b>	3(A):8(B):3(C)	21(A):54(B):25(C)	1,0000
<b>DAT</b>	1(X):13(Y):0(Z)	11(X):88(Y):1(Z)	1,0000
<b>TRAb</b>	2(-):7(+)	3(-):20(+)	0,6042
<b>Anti-TPO</b>	1(-):13(+)	23(-):71(+)	0,1859

A: <1ano; B: entre 1 e 5 anos; C: >5 anos; DAT: drogas antitireoidianas; F: feminino; M: Masculino; RIT: radioiodoterapia TRAb: *Thyrotropin Receptor Antibody*; Anti-TPO: antiperoxidase; X: sem medicação; Y: metimazol; Z: propiltiouracil; (-): negativo; (+): positivo

Tabela 8 – Associação do resultado da RIT com variáveis categóricas nos Grupo BA

Variáveis	Falência RIT	Sucesso RIT	Pvalor
<b>Número pacientes</b>	10(15,87%)	53(84,13%)	
<b>Sexo</b>	10(F):0(M)	47(F):6(M)	0,5776
<b>Emagrecimento</b>	7(-):3(+)	35(-):18(+)	1,0000
<b>Palpitações</b>	3(-):7(+)	26(-):27(+)	0,3191
<b>Diarreia</b>	9(-):1(+)	48(-):5(+)	1,0000
<b>Sudorese</b>	10(-):0(+)	38(-):15(+)	0,1000
<b>Insônia</b>	8(-):2(+)	45(-):8(+)	0,6533
<b>Nervosismo/Ansiedade</b>	8(-):2(+)	38(-):15(+)	0,7152
<b>Tempo início dos sintomas</b>	1(A):8(B):1(C)	15(A):19(B):19(C)	0,0598
<b>DAT</b>	0(X):10(Y):0(Z)	4(X):47(Y):2(Z)	1,0000
<b>TRAb</b>	2(-):7(+)	15(-):20(+)	0,4450
<b>Anti-TPO</b>	6(-):3(+)	10(-):34(+)	<b>0,0159</b>

A: <1ano; AA: Alta atividade; B: entre 1 e 5 anos; BA: Baixa atividade; C: >5 anos; DAT: drogas antitireoidianas; F: feminino; M: Masculino; RIT: radioiodoterapia TRAb: *Thyreotropin Receptor Antibody*; Anti-TPO: antiperoxidase; X: sem medicação; Y: metimazol; Z: propiltiouracil; (-): negativo; (+): positivo

Para as variáveis contínuas foi realizada a comparação de médias em relação ao resultado da RIT para o grupo AA (Tabela 9) e grupo BA (Tabela 10).

Tabela 9 – Comparação de médias das variáveis contínuas e o resultado da RIT no Grupo AA

Variáveis	Falência RIT Média±DP	Sucesso RIT Média±DP	Pvalor
Idade (anos)	40,36±12,06	42,60±13,19	0,5486
Volume (cm <sup>3</sup> )	37,98±14,46	33,39±17,76	0,3345
Captação 2 horas (%)	45,72±16,08	25,13±15,81	<b>&lt;0,0001</b>
Captação 6 horas (%)	52,36±18,75	36,77±19,97	<b>0,0093</b>
Captação 24 horas (%)	54,94±19,31	43,17±17,68	<b>0,0229</b>
Captação 24h/6h	1,09±0,37	1,32±0,39	<b>0,0348</b>
Captação 24h/2h	1,26±0,42	2,25±1,38	<b>0,0008</b>
Atividade (MBq)	910,20±276,17	925,99±262,52	0,8345
Dose absorvida (Gy)	325,37±94,79	311,34±80,16	0,5278

cm<sup>3</sup>: centímetros cúbicos; DP: desvio padrão; Gy: Gray; MBq: megabecquerel; %: porcentagem

Tabela 10 – Comparação de médias das variáveis contínuas e o resultado da RIT no Grupo BA

Variáveis	Falência RIT Média±DP	Sucesso RIT Média±DP	Pvalor
Idade (anos)	46,00±15,05	45,06±15,42	0,8074
Volume (cm <sup>3</sup> )	19,08±11,12	18,50±8,88	0,4837
Captação 2 horas (%)	32,38±18,42	23,87±13,93	0,2386
Captação 6 horas (%)	48,71±23,16	37,41±19,83	0,3354
Captação 24 horas (%)	58,79±23,65	49,66±19,49	0,3335
Captação 24h/6h	1,30±0,35	1,36±0,32	0,5771
Captação 24h/2h	2,12±0,78	2,39±1,01	0,3742
Atividade (mBq)	353,72±113,44	417,73 ± 109,89	0,1525
Dose absorvida (Gy)	274,73±64,73	283,30±33,39	0,0710

cm<sup>3</sup>: centímetros cúbicos; DP: desvio padrão; Gy: Gray; MBq: megabecquerel; %: porcentagem

Para verificar os potenciais fatores associados ao sucesso do tratamento nos Grupos BA e AA foi ajustado um modelo de regressão logística univariada, observada na Tabela 11.

Tabela 11 – Regressão logística univariada para o status sucesso terapêutico da RIT nos Grupos

Variável	BA				AA			
	Coefficiente (β)	OR	IC	Pvalor	Coefficiente (β)	OR	IC	Pvalor
Idade (anos)	-0,00566	0,994	0,951-1,040	0,8037	0,0139	1,014	0,969-1,061	0,5452
Volume (cm <sup>3</sup> )	-0,0276	0,973	0,900-1,052	0,4892	-0,0137	0,986	0,958-1,016	0,3577
Captação 2 horas (%)	-0,0266	0,974	0,933-1,017	0,2281	-0,0703	0,932	0,898-0,968	<b>0,0002</b>
Captação 6 horas (%)	-0,0189	0,981	0,947-1,017	0,2947	-0,0365	0,964	0,938-0,992	<b>0,0106</b>
Captação 24 horas (%)	-0,0179	0,982	0,948-1,018	0,3300	-0,0351	0,965	0,936-0,996	<b>0,0280</b>
Captação 24h/6h	0,6205	1,860	0,178-19,449	0,6044	1,9720	7,185	0,972-53,115	0,0534
Captação 24h/2h	0,3401	1,405	0,599-3,294	0,4339	2,2026	9,048	2,055-39,841	<b>0,0036</b>
Atividade (MBq)	0,00442	1,004	0,998-1,011	0,1564	0,000235	1,000	0,998-1,022	0,8327
Dose absorvida (Gy)	0,0105	1,011	0,998-1,024	0,1092	-0,00202	0,998	0,991-1,005	0,5649

AA: Alta atividade; BA: Baixa atividade; OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confiança; MBq: megabecquerel; Gy: Gray

## 5. DISCUSSÃO

A escolha do ponto de corte em 555MBq para estratificação dos grupos baseou-se no protocolo de atividade fixa, no qual os pacientes recebem 555MBq, independente das características ultrassonográficas ou dos valores de captação tireoidiana. Essa abordagem permitiu comparar os fatores associados ao sucesso terapêutico entre os pacientes tratados com 555MBq e aqueles que receberam atividades superiores. No entanto, em nosso estudo, não foi observada diferença significativa no desfecho terapêutico entre os grupos de baixa e alta atividade, possivelmente em função do tamanho amostral reduzido. Além disso, a análise isolada dos grupos demonstrou que os achados do grupo de alta atividade foram semelhantes aos observados na amostra total, reforçando sua representatividade frente à pequena amostra do grupo de baixa atividade. Dessa forma, a discussão dos resultados foi conduzida considerando a amostra total.

Os achados quanto a distribuição em relação ao sexo dos pacientes, estão em consonância com a literatura, que demonstra uma prevalência significativamente maior da DG em mulheres, com taxas estimadas de 2 a 2,5% no sexo feminino, comparadas a 0,2 a 0,6% no masculino<sup>3,27,29</sup>. A predominância em mulheres pode estar associada a fatores genéticos e imunológicos que favorecem a ocorrência de doenças autoimunes neste grupo.

A predominância de pacientes com tempo de sintomas entre 1 e 5 anos reflete o comportamento clínico típico da DG, caracterizado por recidivas após períodos de controle com antitireoidianos. Esse perfil prolongado é comum em pacientes que demoram a optar pela RIT, muitas vezes após múltiplas fases de tratamento clínico.

Com relação à sintomatologia, os sintomas mais frequentes são diarreia, insônia, sudorese, nervosismo/ansiedade, palpitações e emagrecimento<sup>3</sup>. Conforme os resultados apresentados, nos 177 pacientes avaliados, a maior prevalência de sintoma observado foi de palpitações e emagrecimento.

Embora diversos estudos indiquem o volume da tireoide como um fator de risco para falha da RIT, especialmente em pacientes com DG e glândulas volumosas<sup>1,8,30</sup>, esse padrão não se repetiu integralmente no estudo. Na análise univariada, o volume não se mostrou preditor significativo de sucesso terapêutico. No entanto, na análise multivariada, ajustada pela captação precoce e dose absorvida, volumes maiores estiveram associados a maior chance de remissão. Esse achado sugere que o efeito do volume glandular depende da sua interação com outros fatores funcionais, especialmente quando se utiliza a atividade administrada ajustada pelo volume, que pode ter neutralizado ou revertido o impacto negativo do volume sobre o desfecho. Dessa forma, o volume da tireoide não deve ser interpretado isoladamente, mas sim no contexto de parâmetros funcionais do paciente, como captação e dose absorvida, que podem modificar seu efeito sobre o desfecho.

Sheremeta *et al.*<sup>31</sup> identificaram o volume glandular como o principal preditor de remissão do hipertireoidismo após RIT, inclusive em populações pediátricas. Nesse estudo, volumes menores estiveram associados a maior taxa de remissão do hipertireoidismo.

Outro aspecto relevante deste estudo foi a identificação das captações tireoidianas em diferentes tempos (2, 6 e 24 horas) e, principalmente, da razão 24 horas/2 horas como potenciais preditores isolados significativos de sucesso terapêutico. Observou-se que valores mais baixos de captação precoce (2 horas), associados a razões 24 horas/2 horas mais elevadas, estiveram significativamente relacionados à resposta favorável ao tratamento. Esse perfil sugere uma retenção sustentada do radioiodo na glândula tireoide, característica de pacientes com *turnover* glandular mais lento e metabolismo intrafolicular mais eficiente, favorecendo maior dose absorvida ao longo do tempo.

Esse achado reforça a importância de avaliar não apenas a captação de 24 horas, comumente utilizada na prática clínica, mas também o comportamento dinâmico da captação ao longo do tempo como ferramenta adicional para estimar a eficácia da RIT em pacientes com DG, conforme demonstrado em nossos resultados com a análise da captação de 2 horas.

Do ponto de vista fisiopatológico, esse padrão funcional pode refletir um metabolismo glandular reduzido, caracterizado por menor captação inicial e maior retenção do radioiodo, favorecendo o efeito terapêutico desejado. Por outro lado, glândulas com *turnover* acelerado, evidenciado por captação inicial elevada seguida de queda acentuada, apresentam maior liberação precoce do radioiodo, o que tende a comprometer a eficácia terapêutica<sup>26,32</sup>. Esses achados estão em concordância com estudos como os de Zhang *et al.*<sup>26</sup>, Park *et al.*<sup>32</sup> e Chen *et al.*<sup>33</sup> que demonstraram que a meia-vida efetiva do iodo e o padrão de captação sequencial são fundamentais para estimar a dose absorvida e prever a resposta clínica. Além disso, os dados do presente estudo corroboram a tendência observada na literatura de que o comportamento funcional da glândula, e não apenas fatores anatômicos ou laboratoriais isolados, desempenha papel determinante no sucesso terapêutico. Nesse sentido, Meng *et al.*<sup>34</sup> e Zhao *et al.*<sup>35</sup> reforçaram a importância de variáveis relacionadas à cinética do iodo, como a captação de 24 horas, a meia-vida efetiva e a dose administrada por grama de tecido tireoideano, como determinantes do desfecho clínico. Dessa forma, a presente análise contribui para o entendimento de que variáveis funcionais como a captação precoce e a relação entre os diferentes tempos de captação devem ser consideradas no planejamento da RIT. Além disso, reforça a proposta de que a integração dessas variáveis em modelos preditivos pode representar

uma estratégia promissora para a personalização do tratamento na DG, conforme sugerido na literatura recente<sup>30,33,35</sup>.

Nossa taxa de sucesso terapêutico foi de 86,44%, consistente com os dados da literatura. Estudos prévios, como os de Lu *et al.*<sup>36</sup>, Xing *et al.*<sup>37</sup> e Kuanrakcharoen *et al.*<sup>38</sup>, relatam taxas de cura aos 12 meses de 66,3% e 62,2%, respectivamente, ambos considerando exclusivamente pacientes com DG. Adicionalmente, Brito *et al.*<sup>30</sup> encontraram uma taxa de sucesso em DG de 93% ao definirem a necessidade de tratamento complementar dentro de dois anos como critério para falha terapêutica.

Lu *et al.*<sup>36</sup> acrescentam que características clínicas como idade, presença de anticorpos e tabagismo podem influenciar a duração do estado eutireoideo após a terapia com iodo-131, reforçando a importância de uma avaliação individualizada no planejamento terapêutico.

Não demonstramos associação entre os níveis de anti-TPO e TRAb com o desfecho, destacando a complexidade na avaliação dos fatores imunológicos envolvidos na RIT. Em relação ao anti-TPO, nossos achados estão alinhados com os de Zöphel *et al.*<sup>39</sup>, que também não encontraram valor preditivo desse anticorpo no desenvolvimento de hipotireoidismo após a terapia. Segundo os autores, mesmo em pacientes que evoluíram para hipotireoidismo, não houve uma relação consistente entre os níveis iniciais de anti-TPO e o desfecho terapêutico, sugerindo que sua presença pode refletir apenas um marcador de atividade autoimune, sem impacto direto na eficácia da RIT. Entretanto, Dong *et al.*<sup>40</sup> sugeriram que altos níveis de anti-TPO podem estar associados a maior incidência de hipotireoidismo após a RIT, possivelmente devido à influência imunológica desse anticorpo.

Quanto ao TRAb, embora seja reconhecido como um elemento crítico para a fisiopatologia da DG e um potencial preditor de resposta terapêutica, devido ao seu impacto na atividade funcional da glândula tireoide, nossos resultados não demonstraram associação entre os níveis desse anticorpo e o desfecho. Esses achados contrastam com os achados de Zöphel *et al.*<sup>39</sup> e Dong *et al.*<sup>40</sup>, que associaram níveis elevados de TRAb a um maior risco de falência terapêutica e a um tempo prolongado de tireotoxicose. Essa divergência pode ser atribuída a diversos fatores, como a variações metodológicas, heterogeneidade no comportamento imunológico da

DG e à influência de fatores individuais, como variáveis genéticas e ambientais. Além disso, estudos como o de Zöphel *et al.*<sup>39</sup> também questionam o papel preditivo do TRAb, sugerindo que sua relevância pode variar entre diferentes contextos.

Nesse contexto, destaca-se que conduzimos uma análise de regressão logística multivariada, considerando como variáveis independentes o volume tireoidiano, a dose absorvida e a captação de 2 horas. A literatura destaca a relevância da dose absorvida como fator determinante da eficácia da RIT, especialmente em casos graves ou com glândulas volumosas. Leslie *et al.*<sup>8</sup> e Dobyns *et al.*<sup>10</sup> evidenciaram que doses absorvidas mais elevadas estão associadas a maiores taxas de hipotireoidismo, frequentemente interpretadas como sucesso terapêutico, enquanto Watanabe *et al.*<sup>12</sup> apontaram que, em perfis específicos, doses inferiores podem ser suficientes para alcançar o controle do hipertireoidismo, sem necessidade de hipotireoidismo deliberado.

Com base nesses resultados, foi desenvolvido nomograma preditivo que integra essas variáveis-chave, com potencial para otimizar a estratificação dos pacientes, aprimorar a individualização da RIT e contribuir para a tomada de decisão clínica baseada em parâmetros objetivos e funcionais. Portanto, este estudo não apenas contribuiu para o entendimento dos fatores preditores da RIT, como também propõe uma ferramenta objetiva para aplicação clínica, que poderá ser validada em estudos prospectivos multicêntricos.

## **6. CONCLUSÃO**

A eficácia da radioiodoterapia na Doença de Graves está associada a múltiplos fatores, que devem ser avaliados de forma integrada. Nesse estudo, o volume tireoidiano, a captação precoce de iodo-131 e a dose absorvida foram identificados como preditores independentes de sucesso terapêutico na análise multivariada. A análise integrada dessas variáveis permite uma abordagem mais precisa e individualizada, contribuindo para otimizar a resposta ao tratamento e reduzir falhas terapêuticas.

O nomograma desenvolvido a partir dos achados deste estudo representa uma ferramenta clínica promissora, com potencial para auxiliar na estratificação de pacientes e no planejamento personalizado da radioiodoterapia. Estudos adicionais serão necessários para validar essa ferramenta e contribuir para aprimoramento de estratégias terapêuticas individualizadas na Doença de Graves.

## REFERÊNCIAS

1. Andrade VA, Gross JL, Maia AL. Iodo radioativo no manejo do hipertireoidismo da Doença de Graves. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2004;48(1):159-65.
2. Lopes MHC. Terapia com <sup>131</sup>I para a Resolução do Hipertireoidismo da Doença de Graves: Seleção da Dose. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2007;51(7):1031-3.
3. Antonelli A, Fallahi P, Elia G, Ragusa F, Paparo SR, Ruffilli I, *et al.* Graves' disease: clinical manifestations, immune pathogenesis (cytokines and chemokines) and therapy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2020;34(6):101388.
4. Melmed S, Auchus RJ, Goldfine AB, Koenig RJ, Rosen CJ. *Williams Textbook of Endocrinology.* 14th ed. Philadelphia: Elsevier; 2019.
5. Nyström E, Berg GEB, Jansson SKG, Tarring O, Valdemarsson SV. Thyroid disease in adults. In: Nyström E, Berg GEB, editors. *Thyroid disease in adults.* Berlin: Springer-Verlag; 2011. p. 155-66.
6. Solomon B, Glinoe D, Lagasse R, Wartofsky L. Current trends in the management of Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990;70:1518-24.
7. Jarlov AE, Hegedüs L, Kristensen LO, Nygaard B, Hansen JM. Is calculation of the dose in radioiodine therapy of hyperthyroidism worth while? *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995;43(3):325-9.
8. 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(3):978-83.
9. Sociedade Brasileira de Medicina Nuclear. *Diretrizes clínicas em medicina nuclear: cintilografia da tireoide.* São Paulo: SBMN; 2022.
10. Dobyms BM, Vickery AL, Maloof F, Chapman EM. Functional and histologic effects of therapeutic doses of radioactive iodine on the thyroid of man. *J Clin Endocrinol Metab.* 1953;13:548-66.

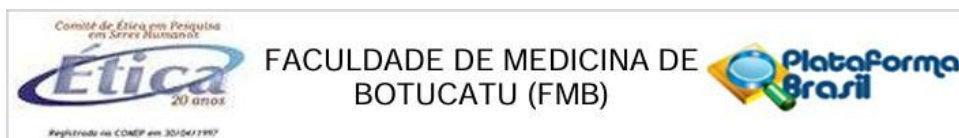
11. Allahabadia A, Daykin J, Sheppard MC, Gough SC, Franklyn JA. Radioiodine treatment of hyperthyroidism-prognostic factors for outcome. *J Clin Endocrinol Metab United States*. 2001; 86:3611-7.
12. Watanabe S, Okamoto S, Akikawa K, Miyamoto N, Okamura-Kawasaki M, Uchiyama Y, *et al*. Identification of patients with Grave's disease who benefit from high-dose radioactive iodine therapy. *Annals of Nuclear Medicine*. 2022; 36:923-30.
13. Klein I, Ojama K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med*. 2001; 344:501-9.
14. Polikar R, Burger AG, Scherrer U, Nicod P. The thyroid and the heart. *Circulation*. 1993; 87:1435-41.
15. Koshiyama H, Sellitti DF, Akamizu T, Doi SQ, Takeuchi Y, Inoue D, *et al*. Cardiomyopathy associated with Graves' disease. *Clin Endocrinol*. 1996; 45:111-6.
16. Gross JL, Caramori ML, Ribeiro JP. Hipertireoidismo com fibrilação atrial: é necessário tratar o hipertireoidismo antes de tentar reversão? *Arq Bras Cardiol*. 2000;74(5):445-8.
17. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, Stone K, Fox KM, Ensrud KE, *et al*. Risk factors for hip fracture in white women. *N Engl J Med*. 1995; 332:767-73.
18. Maia AL, Scheffel RS, Meyer ELS, Mazeto GMFS, Carvalho GA, Graf H, *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 Metab*. 2013;57(3):205-32.
19. Bartalena L, Burch HB, Burman KD, Kahaly GJ. 2016 European Thyroid Association/European Group on Graves' Orbitopathy guideline for the management of Graves' disease. *Eur Thyroid J*. 2016;5(2):79-131.
20. Laurberg P, Okamura K, Campion L, Brix TH, Takamatsu J. Geographic differences in the choice of therapy for Graves' hyperthyroidism: a survey of ATA and JTA members. *Thyroid*. 2005;15(5):463-72.

21. Benvenga S, Paz-Filho G, Maia AL, *et al.* Treatment of Graves' disease in Latin America: results of a survey of members of the Latin American Thyroid Society (LATS). *Thyroid*. 2019;29(4):529-36.
22. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, *et al.* 2016 American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. *Thyroid*. 2016;26(10):1343-421.
23. Sawin CT, Becker DV. Radioiodine and the treatment of hyperthyroidism: the early history. *Thyroid*. 1997; 7:163-76.
24. International Atomic Energy Agency (IAEA). Radiation protection in nuclear medicine. Safety Reports Series No. 40. Vienna: IAEA; 2020.
25. Marinelli LD, Quimby EH, Hine GJ. Dosage determination with radioactive isotopes; practical considerations in therapy and protection. *Am J Roentgenol Radium Ther*. 1948; 59:260-81.
26. Zhang R, Zhang G, Wang R, Tan J, He Y, Meng Z. Prediction of thyroidal <sup>131</sup>I effective half-life in patients with Graves' disease. *Oncotarget*. 2017; 8:80934-40.
27. Valente O, Martins AM, Valente F, Atallah A. Hipertireoidismo. *Rev Bras Med*. 2001;58(11):806-18.
28. Araujo F, Melo RC, Rebelo AMO, Dantas ALA, Lucena EA. Proposta de metodologia para tratamento individualizado com iodo-131 em pacientes portadores de hipertireoidismo da Doença de Graves. *Radiol Bras*. 2007;40(6):389-95.
29. Hegedus L. Treatment of Graves' hyperthyroidism: evidence-based and emerging modalities. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2009;38(2):355-71.
30. Brito JP, Schilz S, Singh Ospina N, Rodriguez-Gutierrez R, Maraka S, *et al.* Treatment of Graves' disease with radioactive iodine: assessment of outcomes and factors affecting prognosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(2): e420-31.

31. Sheremeta L, Binns HJ, Milstein L, Dorobantu C, Szmuiłowicz E, Hayman D. Thyroid volume is the key predictor of hyperthyroidism remission after radioactive iodine therapy in pediatric patients. *Eur J Pediatr.* 2022;181(3):1089-96.
32. Park SH, Hwang S, Han S, Shin DY, Lee EJ. Thyroid Isthmus Length and Iodine Turnover as Predictors of Successful Radioactive Iodine Therapy in Patients with Graves' Disease. *Int J Endocrinol.* 2017;2017:7354673.
33. Chen L, Zeng X, Li X, *et al.* Influence of thyroid iodine turnover on the efficacy of radioiodine therapy in Graves' disease: a prospective cohort study. *Eur J Endocrinol.* 2022;186(2):233-42.
34. Meng Z, Zhao Y, Tian X. Effect tracking of <sup>131</sup>I treatment in Graves' disease patients within 1 year and analysis of the factors that may influence the cure. *Hell J Nucl Med.* 2023;26(1):35-40.
35. Zhao Y, Wang H, Meng Z, *et al.* Kinetics of thyroid iodine uptake and its impact on treatment outcome in Graves' hyperthyroidism. *Clin Nucl Med.* 2023;48(4):312-8.
36. Lu Y, Duan J, Zhang H, Jin H, Sun W. Predictors of prolonged euthyroidism after radioactive iodine treatment for Graves' disease: a pilot study. *Endocr Pract.* 2023;29(2):105-11.
37. Xing YZ, Ji QH, Zuo W, Wang Y, Shi F, Huang CP, *et al.* Clinical efficacy and influencing factors of <sup>131</sup>I treatment for Graves' disease. *Chin J Nucl Med Mol Imaging.* 2020;40(3):184-90.
38. Kuanrakcharoen S, Buranasinsup S, Benjapibal M, Chailurkit LO, Ongphiphadhanakul B. Cure rate of hyperthyroidism in Graves' disease after radioactive iodine therapy: a single-center study in Thailand. *J Med Assoc Thai.* 2017;100(6):767-74.
39. Zöphel K, Wunderlich G, Kopprasch C, Koch R, Franke WG, Kotzerke J. Predictive value of thyrotropin receptor antibodies using the second generation TRAb human assay after radioiodine treatment in Graves' disease. *Nuklearmedizin.* 2003;42(2):63-70.

40. Dong Q, Fu J, Wang Y, Huang H, Zhai L, Zhang L, *et al.* Dynamic changes of TPOAb and TRAb in Graves' disease patients treated with radioactive iodine: association with early hypothyroidism. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:141.

## ANEXO A - PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Fatores preditores para eficácia da radioiodoterapia em hipertireoidismo

**Pesquisador:** KATIA HIROMOTO KOGA

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 69610923.8.0000.5411

**Instituição Proponente:** Faculdade de Medicina de Botucatu/UNESP

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 6.236.926

#### Apresentação do Projeto:

As informações descritas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas dos documentos e arquivo - Informações Básicas da Pesquisa. A Doença de Graves (DG) é uma afecção autoimune, de etiologia desconhecida e trata-se da causa mais comum de hipertireoidismo/tireotoxicose em pacientes com menos de 50 anos. A DG é caracterizada por infiltração linfocitária da glândula tireoide e ativação do sistema imune com elevação dos linfócitos T circulantes e aparecimento de autoanticorpos causando, assim, a hiperfunção glandular. Os autoanticorpos presentes são: antiperoxidase, anticorpo anti-tireoglobulina e principalmente os anticorpos dirigidos contra o receptor do TSH, conhecidos como TRAb. O tratamento ideal para o hipertireoidismo secundário à DG seria a correção dos distúrbios autoimunes, entretanto, o entendimento destes processos imunológicos ainda não permite esse tratamento. Assim, as opções terapêuticas utilizadas neste tratamento são as drogas antitireoidianas (DAT), radioiodoterapia (RIT) com iodo-131 (I131) e cirurgia. A RIT produz uma tireoidite intensa secundária à radiação, seguida por progressiva fibrose intersticial e atrofia glandular, resultando em destruição da capacidade de síntese da glandular. A atividade captada pela glândula tireoide após sua administração é variável, dependendo de vários fatores como: grau de captação do I131, massa de tecido captante, meia-vida efetiva do I131, distribuição da radioatividade no tecido e radiosensibilidade das células. As taxas de cura após administração do iodo radioativo variam de 60-90% e são dependentes da dose

**Endereço:** Chácara Butignolli, s/n  
**Bairro:** Rubião Junior **CEP:** 18.618-970  
**UF:** SP **Município:** BOTUCATU  
**Telefone:** (14)3880-1609 **E-mail:** cep@fmb.unesp.br

utilizada. Alguns fatores como tireotoxicose bioquimicamente severa, volumes tireoidianos grandes, sexo masculino e baixos valores de captação tireoidianos foram identificados como preditores de falência a RIT. Dada a importância do controle clínico do hipertireoidismo e da radioiodoterapia ser um método de baixo custo e efetivo, propusemos este estudo para avaliar os fatores preditores para a eficácia da RIT nos pacientes com Doença de Graves. Trata-se de um estudo transversal, observacional descritivo, com coleta retrospectiva de dados clínicos, demográficos, laboratoriais, de exames de imagens e seguimento após um ano da RIT de pacientes com DG tratados no período de 2013 a 2021. A partir desta seleção de pacientes, serão divididos em dois grupos denominados de baixa dose (BD) para aqueles que receberam uma atividade até 15 mCi (555MBq) e alta dose (AD) para os que receberam atividade superior a 15mCi (555MBq) e nestes grupos serão avaliados a eficácia da RIT e os fatores associados a este sucesso.

**Objetivo da Pesquisa:**

Identificar os fatores preditores para a eficácia da RIT em pacientes com Doença de Graves.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Riscos: Existem riscos mínimos para os participantes referentes aos dados que serão tratados de forma sigilosa e sob responsabilidade do pesquisador com base na LGPD.

Benefícios: Os pacientes não terão nenhum benefício neste estudo, pois o tratamento já foi realizado, uma vez que se trata apenas de coleta retrospectiva. No entanto, após o conhecimento dos resultados deste estudo, muitos pacientes que serão submetidos a esta terapia no futuro, poderão se beneficiar.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Trata-se de um estudo transversal, observacional descritivo, com coleta retrospectiva de dados clínicos, demográficos, laboratoriais, de exames de imagens e seguimento após um ano da RIT de pacientes com DG tratados no período de 2013 a 2021. A partir desta seleção de pacientes, serão divididos em dois grupos denominados de baixa dose (BD) para aqueles que receberam uma atividade até 15 mCi (555MBq) e alta dose (AD) para os que receberam atividade superior a 15mCi (555MBq) e nestes grupos serão avaliados a eficácia da RIT e os fatores associados a este sucesso. O número de participantes será de 100 e financiamento próprio no valor de R\$ 2.100,00.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Os termos obrigatórios foram apresentados: folha de rosto, anuência institucional, projeto de pesquisa, cronograma, o TCLE e pedido de dispensa de TCLE para pacientes que não estiverem em

**Endereço:** Chácara Butignolli , s/n  
**Bairro:** Rubião Junior **CEP:** 18.618-970  
**UF:** SP **Município:** BOTUCATU  
**Telefone:** (14)3880-1609 **E-mail:** cep@fmb.unesp.br

Continuação do Parecer: 6.236.926

acompanhamento pelo serviço onde ocorrerá a pesquisa.

**Recomendações:**

Não há.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Após análise em REUNIÃO ORDINÁRIA, o Colegiado deliberou APROVAÇÃO do PROJETO de Pesquisa apresentado.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Conforme deliberação do Colegiado, em REUNIÃO ORDINÁRIA do Comitê de Ética em Pesquisa FMB/UNESP, o PROJETO de Pesquisa apresentado encontra-se APROVADO.

O projeto de pesquisa deverá ter início somente após aprovação deste CEP.

Ao final da execução da pesquisa, o Pesquisador deverá enviar o Relatório Final de Atividades, na forma de Notificação, via Plataforma Brasil.

Atenciosamente,

Comitê de Ética em Pesquisa FMB/UNESP

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2139879.pdf	02/07/2023 15:50:21		Aceito
Outros	CARTA_RESPOSTA.pdf	02/07/2023 15:48:33	KATIA HIROMOTO KOGA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Rafaela_corrigido.pdf	02/07/2023 15:47:36	KATIA HIROMOTO KOGA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Rafaela_corrigido.pdf	02/07/2023 15:46:43	KATIA HIROMOTO KOGA	Aceito
Outros	Dispensa_TCLE.pdf	14/05/2023 17:35:23	KATIA HIROMOTO KOGA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de	TCLE_Rafaela.pdf	14/05/2023 17:35:04	KATIA HIROMOTO KOGA	Aceito

**Endereço:** Chácara Butignolli, s/n  
**Bairro:** Rubião Junior **CEP:** 18.618-970  
**UF:** SP **Município:** BOTUCATU  
**Telefone:** (14)3880-1609 **E-mail:** cep@fmb.unesp.br

Continuação do Parecer: 6.236.926

Ausência	TCLE_Rafaela.pdf	14/05/2023 17:35:04	KATIA HIROMOTO KOGA	Aceito
Cronograma	Cronograma_Rafaela.pdf	14/05/2023 17:34:52	KATIA HIROMOTO KOGA	Aceito
Outros	anuencia_Rafaela.pdf	14/05/2023 17:34:39	KATIA HIROMOTO KOGA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Rafaela_Final.pdf	14/05/2023 17:34:19	KATIA HIROMOTO KOGA	Aceito
Orçamento	Orcamento_Rafaela.pdf	14/05/2023 17:34:04	KATIA HIROMOTO KOGA	Aceito
Outros	TermoDeAnuencialInstitucional_rafaela.pdf	14/05/2023 17:33:42	KATIA HIROMOTO KOGA	Aceito
Outros	AnaliseDeViabilidadeDoProjetoDePesquisaSipe_Rafaela.pdf	14/05/2023 17:32:47	KATIA HIROMOTO KOGA	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	AnuenciaHcSipe_rafaela.pdf	14/05/2023 17:32:14	KATIA HIROMOTO KOGA	Aceito
Folha de Rosto	FolhaDeRostoAssinada_Rafaela.pdf	14/05/2023 17:31:35	KATIA HIROMOTO KOGA	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

BOTUCATU, 14 de Agosto de 2023

---

**Assinado por:**  
**SILVANA ANDREA MOLINA LIMA**  
**(Coordenador(a))**

**Endereço:** Chácara Butignolli , s/n

**Bairro:** Rubião Junior

**CEP:** 18.618-970

**UF:** SP

**Município:** BOTUCATU

**Telefone:** (14)3880-1609

**E-mail:** cep@fmb.unesp.br



**CAPES**

**Coordenação de  
Aperfeiçoamento de  
Pessoal de Nível Superior**

ISBN: 978-65-5067-099-3

**BR**



9 786550 670993

**unesp**  
UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA  
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"



**Programa de Pós-Graduação em Medicina**  
Mestrado Profissional Associado à Residência Médica  
FMB-UNESP