THIAGO ADLER RALHO RODRIGUES DOS SANTOS

US-Doppler colorido da glândula tireoide, em pacientes com doença de Graves, antes e após radioiodoterapia (^{131}I): correlação com quadro clínico-laboratorial

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências

Programa de Radiologia

Orientadora: Dra. Maria Cristina Chammas

São Paulo
2017

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Santos , Thiago Adler Ralho Rodrigues dos
US-Doppler colorido da glândula tireoide, em pacientes com doenças de Graves, antes e após radioiodoterapia (^{131}I) : correlação com quadro clínico-laboratorial/ Thiago Adler Ralho Rodrigues dos Santos. -- São Paulo, 2017.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Radiologia.
Orientadora: Maria Cristina Chammas.

Descritores: 1.Glândula tireoide 2.Hipertireoidismo 3.Doença de Graves 4.Ultrassom 5.Ultrassonografia Doppler 6.Radioiodoterapia (^{131}I)

USP/FM/DBD-003/17

Esta Tese é dedicada a minha filha, minha pequena flor de Liz.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha orientadora, amiga e exemplo profissional, Dra. Maria Cristina Chammas, pela suas orientações, conselhos e broncas que foram fundamentais para o meu crescimento como pesquisador e como médico e sem os quais esse trabalho não se concretizaria.

À minha esposa Claudia Okanobo Ozaki e porque não dizer, coautora desta Tese, pelo tempo dispensado para ler e me ajudar a melhorar esse trabalho, pelo carinho e amor para estar sempre ao meu lado, entender as minhas ausências (que foram muitas) e compreender a real importância deste trabalho para mim.

Agradeço aos meus sogros, Rosa e Jorge Ozaki, por criarem uma filha tão maravilhosa e uma das mães mais carinhosas que já vi.

À minha filha Liz que, mesmo sem saber, me transmitiu força, coragem e esperança para concluir esse trabalho e com um simples olhar faz tudo valer a pena.

Ao meu querido pai Nilton Rodrigues dos Santos (*in memoriam*) que sempre fez o possível e impossível para me proporcionar a melhor educação e me transmitiu os seus principais valores como homem, além de um amor incondicional.

À minha mãe Regina Adler que soube se desdobrar para me amparar e me guiar ao final da minha caminhada como médico, esteve sempre ao meu lado em todos os momentos importantes da minha vida sendo a minha base e a grande responsável por tudo que conquistei.

À minha irmã Carol Adler, que sempre cuidou de mim como uma mãe, pelo apoio e incentivo constante durante toda a minha caminhada e pelo exemplo de coragem e alegria de encarar a vida.

Aos meus sobrinhos queridos Raul e Yumi que alegram os meus dias com as nossas brincadeiras constantes.

Aos meus avós Luiz Ralho (*in memoriam*) e Edith Julia Ralho (*in memoriam*) por me transmitirem uma enorme confiança através de um amor imensurável.

Aos meus tios Cleide e Alvaro Adler Ralho por me ampararem num dos momentos em que mais precisei de ajuda. Sem isso não teria como ter iniciado minha residência médica.

Aos meus tios Elnora e José Cruz e Edi e Luiz Alfredo Adler Ralho (*in memoriam*) e a todos os meus primos pelo incentivo constante na execução deste trabalho.

À um casal de amigos, sra. Cleuza e sr. Vimar Maddarena, que conheci durante a minha passagem por Botucatu-SP e que me acolheram como um filho, sem nem mesmo me conhecerem, contribuindo de maneira essencial para o meu bem estar e para a minha decisão de trilhar esse caminho do Doutorado.

À Dra. Tomoco Watanabe, por confiar a mim os exames dos seus pacientes, por acreditar que eu seria capaz de concluir o acompanhamento por esse longo período e principalmente pelos ensinamentos e execução dos exames de Medicina Nuclear.

À Dra. Suemi Marui por abrir as portas da Unidade de Tireoide da Disciplina de Endocrinologia e Metabologia do HCFMUSP para que eu pudesse realizar a captação dos pacientes e participasse das reuniões multidisciplinares da Unidade, que contribuíram muito para o meu aprendizado, pelas orientações e esclarecimentos sempre que necessário.

Ao Dr. Marcelo Tatit Sapienza por sempre ter uma palavra de incentivo que auxiliou muito nessa caminhada e pela solicitude em esclarecer as minhas dúvidas.

Ao Dr. Nicolau Lima Neto pelo auxilio na captação dos pacientes.

Ao Dr. Danilo Bianchini Höfling por toda ajuda na realização deste trabalho.

Aos meus colegas de turma e amigos Leandro Prado, Leopoldo Blanco de Araujo e Rogério Caixeta que foram companheiros de HCFMUSP e excelentes companhias durante esse período.

Ao meu amigo Antonio Carlos Godoy pelo constante incentivo desde os tempos de colégio até a aventura do Doutorado.

A todos os amigos que fiz durante o tempo que passei no Serviço de Ultrassonografia do HCFMUSP, em especial a Izabela Bonfim, Paula Dall Stella, Sol Ayala, Giovana Motta, Thobias Nobrega Oliveira, Julia Zavariz, Ana Carolina Monteiro (Carolzinha), Fernando Pereira, Rodrigo Pina, Mario Davila, Leandro Barreto, entre tantos outros.

Aos Médicos Assistentes do Serviço de Ultrassonografia do HCFMUSP pela paciência nos ensinamentos de ultrassonografia e pelo exemplo de profissionalismo, em especial a Dra. Ilka de Oliveira, Dra. Andrea Cavalcanti, Dr. Adriano Bresser (Super), Dr. Peter Françolin, Dr. Osmar Saito, Dr. Miguel Jose Francisco Neto, Dr. Ayrton Pastore, Dra. Maria Elena Almeida, Dra. Renata Scaion, Dra. Sandra Tocheto, entre outros.

À Carla Argueles, Carol Christovan e Enf. Carlos Lima, pela grande prestatividade e resolução dos mais diversos problemas para a execução dos exames. Vocês foram essenciais.

A todos os funcionários do Serviço de Ultrassonografia do HCFMUSP e do Serviço de Medicina Nuclear do HCFMUSP, por toda a ajuda no atendimento dos pacientes.

À Suely Campos Cardoso, pelo auxílio de editoração e formatação.

À Ana Lucia Bejarano e Mitsuco Miyadahira, pela primorosa revisão da ortografia e gramática da língua portuguesa.

A todos os pacientes e seus familiares que concordaram em participar desta pesquisa, fazendo um enorme esforço para concluir o período de seguimento do estudo.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - CAPES - pelo auxílio financeiro desta pesquisa.

"A tarefa não é tanto ver aquilo que ninguém viu, mas pensar o que ninguém ainda pensou sobre aquilo que todo mundo vê".

Arthur Schopenhauer

NORMATIZAÇÃO ADOTADA

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação: Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Serviços de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus.*

SUMÁRIO

Listas de Tabelas
Lista de Gráficos
Lista de Figuras
RESUMO
ABSTRACT
1 INTRODUÇÃO..... 1
1.1 Doença de Graves..... 2
1.2 Métodos de diagnóstico da doença de Graves..... 4
1.3 Tratamento da doença de Graves..... 5
1.4 Iodo Radioativo (^{131}I)..... 6
1.5 Métodos atuais para acompanhamento do efeito do iodo radioativo (^{131}I) no tratamento da doença de Graves (DG)..... 8
2 OBJETIVOS 10
3 MÉTODO..... 12
3.1 Desenho do estudo..... 13
3.2 Casuística..... 14
3.2.1 Critérios de elegibilidade..... 15
3.2.2 Estimativa do tamanho da amostra..... 16
3.3 Estudo ultrassonográfico..... 16
3.3.1 Equipamento..... 16
3.3.2 Técnica de exame..... 17
3.3.3 Documentação do exame..... 18
3.3.4 Modo-B (Brilho)..... 19
3.3.5 US-Doppler colorido..... 21
3.3.6 US-Doppler pulsado..... 23
3.4 Avaliação laboratorial..... 25
3.5 Avaliação por Medicina Nuclear..... 26
3.6 Ética..... 27
3.7 Análise Estatística..... 28
4 RESULTADOS..... 29
4.1 Características dos indivíduos..... 30
4.2 Mapeamento ultrassonográfico da glândula tireoide..... 30

4.2.1 Modo-B..... 30
4.2.1.1 Volume..... 30
4.2.1.2 Ecogenicidade e ecotextura..... 31
4.2.2 US-Doppler colorido..... 33
4.2.2.1 Padrão de vascularização do parênquima tireoidiano (avaliação subjetiva pela classificação modificada daquela proposta por Vitti et al.[48])..... 33
4.2.3 US-Doppler pulsado..... 36
4.3 Exames laboratoriais..... 38
4.4 Medicina Nuclear..... 40
5 DISCUSSÃO..... 41
5.1 Mapeamento ultrassonográfico da glândula tireoide..... 42
5.1.1 Modo-B..... 42
5.1.2 US-Doppler colorido..... 44
5.1.3 US-Doppler pulsado..... 45
5.2 Limitações do estudo..... 46
5.3 Perspectivas..... 47
6 CONCLUSÕES..... 49
7 ANEXOS..... 51
8 REFERÊNCIAS..... 67

Lista de Siglas

DG	Doença de Graves
^{131}I	Iodo radioativo
RIT	Radioiodoterapia
US	Ultrassonografia
modo-B	Modo-brilho
US-Doppler	Ultrassonografia Doppler
US-Doppler pulsado	Ultrassonografia Doppler pulsado
VPS	Velocidade de pico sistólica
ATIs	Artérias tireóideas inferiores
ATSs	Artérias tireóideas superiores
T3T	Triiodotironina total
T4T	Tiroxina total
T4L	Tiroxina livre
TSH	Hormônio estimulante da tireoide
TPO	Tireoperoxidase
anti-TPO	Anticorpo antitireoperoxidase
TG	Tireoglobulina
anti-TG	Anticorpo anti-tireoglobulina
BMNT	Bócio multinodular tóxico
AT	Adenoma tóxico
TRAb	Anticorpo anti-receptor de TSH
uCi	Microcuries
MBq	Megabecquereis
g	Grama
DT	Dose terapêutica
pré-DT	Pré-dose terapêutica
pós-DT	Pós-dose terapêutica
USP	Universidade de São Paulo
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
CAPPesq	Comissão de Ética do HCFMUSP
Hz	Hertz
MHz	Megahertz
PRF	Frequência de repetição de pulso
VT	Volume total da glândula tireoide
L	Eixo longitudinal
AP	Eixo anteroposterior
T	Eixo transversal
$\pi/6$	Coeficiente de correção da elipse
cm^3	Centímetros cúbicos
^{99m}Tc	Tecnécio livre

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Manifestações clínicas do hipertireoidismo..... 2

Tabela 2 - Valores de referência e métodos usados nas dosagens tireoidianas e autoimunidade..... 26

Tabela 3- Idade mínima, idade máxima, média e desvio padrão dos pacientes HCFMUSP..... 30

Tabela 4- Volume tireoidiano mínimo, volume máximo, média e desvio padrão dos pacientes HCFMUSP, antes da intervenção..... 30

Tabela 5 - Variação do volume tireoidiano, ao longo do tempo, dos pacientes HCFMUSP, submetidos ao tratamento com iodo radioativo (DT = dose terapêutica)..... 31

Tabela 6 - Variação da ecogenicidade do parênquima tireoidiano, ao longo do tempo, dos pacientes HCFMUSP, submetidos ao tratamento com iodo radioativo (DT = dose terapêutica)..... 32

Tabela 7- Variação da vascularização do parênquima tireoidiano, ao longo do tempo, dos pacientes HCFMUSP submetidos ao tratamento com iodo radioativo (DT = dose terapêutica)..... 34

Tabela 8 - Variação da VPS nas ATIDs, ao longo do tempo, dos pacientes HCFMUSP, submetidos ao tratamento com iodo radioativo..... 37

Tabela 9 - Variação da VPS nas ATIEs, ao longo do tempo, dos pacientes HCFMUSP, submetidos ao tratamento com iodo radioativo..... 37

Tabela 10 - Classificação dos pacientes submetidos ao tratamento com iodo radioativo em hipertireoidismo e não-hipertireoidismo, ao longo do tempo..... 39

Tabela 11 - Classificação dos pacientes submetidos ao tratamento com iodo radioativo em hipertireoidismo, eutireoidismo, hipotireoidismo e hipotireoidismo acentuado, ao longo do tempo..... 39

Tabela 12 - Porcentagem de queda da velocidade, em média, no primeiro mês após a intervenção, nas artérias tireóideas inferiores dos pacientes submetidos ao tratamento com iodo radioativo..... 48

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Variação do volume tireoidiano pré e pós-tratamento com radioiodo..... 31

Gráfico 2 - Variação da ecogenicidade do parênquima tireoidiano com o passar do tempo..... 32

Gráfico 3 - Variação da vascularização do parênquima tireoidiano com o passar do tempo..... 34

Gráfico 4 - Redução do pico de velocidade sistólica das artérias tireóideas inferiores direitas (ATIDs) pré e pós-tratamento com radioiodo..... 36

Gráfico 5 - Redução do pico de velocidade sistólica das artérias tireóideas inferiores esquerdas (ATIEs) pré e pós-tratamento com radioiodo..... 37

Gráfico 6 - Distribuição dos valores das doses terapêuticas de radioiodo..... 40

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Ilustração do desenho do estudo executado para os pacientes, mostrando o seguimento durante 6 meses..... 14

Figura 2 -Diagrama da seleção dos participantes para o estudo..... 15

Figura 3 - Parâmetros adequados para melhor avaliação da glândula tireoide. Maior atenção deve ser dada à escala de velocidade que deve ser sempre igual ou menor que 5,0 cm/s, para aferir a velocidade do fluxo nas artérias tireóideas..... 17

Figura 4 - Mapeamento com Doppler colorido do lobo direito da tireoide: (A) adquirido de forma adequada sem compressão e (B) inadequada sob compressão, subestimando o padrão de vascularização. Note que os parâmetros dos ajustes do aparelho são os mesmos..... 18

Figura 5 - Esquema demonstrando como deve ser a medida dos lobos tireoidianos no corte longitudinal..... 19

Figura 6 - Análise da textura: Imagens dos cortes longitudinais do lobo direito da tireoide em modo-B. Em (A), observa-se o parênquima tireoidiano normal com textura homogênea. Em (B), notam-se os contornos irregulares e a textura difusamente heterogênea do parênquima tireoidiano com áreas hipoecóicas de permeio, não se caracterizando nódulos verdadeiros..... 20

Figura 7 - Análise da ecogenicidade: Imagens dos cortes longitudinais dos lobos tireoidianos em modo-B. Em (A) observa-se o parênquima normal com ecogenicidade maior que a glândula submandibular. Em (B) o parênquima encontra-se hipoecogênico em relação à submandibular e hiperecogênico em relação à musculatura pré-tireoidiana (hipoecogenicidade discreta). Já, em (C), o parênquima encontra-se isoecogênico em relação à musculatura pré-tireoidiana (hipoecogenicidade acentuada)..... 21

Figura 8 - Exemplos dos padrões de vascularização do parênquima tireoidiano, ao Doppler colorido, segundo a classificação modificada da que foi proposta por Vitti et al.[48]: Padrão 0 – *normal*: a vascularização está limitada às artérias principais periféricas, enquanto no parênquima não existe vestígio de fluxo ou há raros pontos com traços reduzidos. Padrão I – *pouco aumentada*: discreto aumento do sinal colorido das artérias tireóideas periféricas e presença de vascularização do parênquima com distribuição desigual e em pontos focais ou, ainda, no interior dos nódulos. Padrão II – *aumentada*: evidente incremento da vascularização do parênquima com distribuição desigual e heterogênea, ou quando há proeminente vascularização na periferia de um nódulo. Padrão III – *difusamente aumentada*: aumento acentuado da vascularização com distribuições difusa e homogênea, incluindo o chamado "inferno tireoidiano"[46]..... 22

Figura 9 - Parâmetros corretos a serem utilizados na aferição da velocidade de pico sistólico (VPS) das artérias tireóideas. Volume de amostra em 1 mm, no centro do vaso, o ângulo de insonação deve ser mantido entre 0°-60° e o ângulo de correção ajustado de modo que seja paralelo à parede do vaso..... 23

Figura 10 - Ilustração da posição do paciente sobre a maca: observa-se o posicionamento do transdutor no plano sagital oblíquo, junto à traqueia, para avaliação do fluxo das artérias tireóideas inferiores..... 24

Figura 11 - Imagem do US-Doppler pulsado mostrando o posicionamento do cursor para melhor mensuração da velocidade de pico sistólico na artéria tireóidea inferior direita, logo antes de penetrar na cápsula da glândula, entre os terços médio e inferior do lobo, junto à face posterior..... 25

Figura 12 - Alterações características do parênquima tireoidiano na doença de Graves em cortes ultrassonográficos ao modo B. Ecogenicidade reduzida e textura heterogênea difusamente com traves fibróticas de permeio, no corte longitudinal do lobo direito (A), do lobo esquerdo (B) e no corte transversal da glândula (C)..... 33

Figura 13 - Mapeamento com Doppler colorido do lobo direito da tireoide em um mesmo paciente antes do tratamento com iodo radioativo, no qual foi observado o padrão III (A) e após 3 meses do tratamento, o padrão 0 (B)..... 35

Figura 14 - Mapeamento com Doppler colorido do lobo direito da tireoide em um mesmo paciente, antes do tratamento com iodo radioativo, no qual foi observado o padrão III (A), após 1 mês de tratamento, padrão II (B) e após 3 meses (C) e 6 meses (D), padrão I..... 35

Figura 15 - Avaliação com Doppler pulsado da glândula tireoide em paciente com doença de Graves, antes e depois do tratamento com radioiodo: (A) No exame, antes do tratamento, observa-se o PVS da ATID bastante aumentado; (B) com um mês após o tratamento, a velocidade apresentou uma queda importante, porém ainda encontrava-se acima dos limites da normalidade; (C) com três meses, após a dose terapêutica, observou-se normalização do PVS da ATID, que se manteve aos seis meses pós-tratamento (D)..... 38

RESUMO

Santos TARR. *US-Doppler colorido da glândula tireoide, em pacientes com doença de Graves, antes e após radioiodoterapia (^{131}I):* correlação com quadro clínico-laboratorial [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2017.

INTRODUÇÃO: A doença de Graves (DG), juntamente com a tireoidite de Hashimoto, compõe as doenças endócrinas autoimunes mais comuns, atingindo cerca de 5% da população. Entre as opções terapêuticas para o tratamento do hipertireoidismo induzido pela DG, encontram-se as drogas antitireoidianas, o iodo radioativo (^{131}I) e a cirurgia. A ultrassonografia Doppler (US-Doppler) como parâmetro de resposta ao tratamento da DG pode ser muito útil e foi pouco pesquisada no acompanhamento do tratamento por radioiodo. OBJETIVO: O objetivo do presente estudo foi avaliar a eficácia da US-Doppler no acompanhamento dos pacientes com DG que foram tratados com iodo radioativo, correlacionando com o quadro clínico-laboratorial da doença. MÉTODOS: Estudo prospectivo em que foram avaliados 97 pacientes com diagnóstico confirmado de DG e tratados com o radioiodo. O estudo foi conduzido no Instituto de Radiologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, de junho de 2011 à agosto de 2015. Todos os indivíduos foram submetidos aos testes laboratoriais e à US-Doppler pré e pós-dose terapêutica de ^{131}I, com 1, 3 e 6 meses, quando foram aferidos o volume tireoidiano e a velocidade de pico sistólico (VPS) nas artérias tireóideas inferiores (ATIs). Além disso, procedeu-se uma avaliação subjetiva da ecogenicidade, textura e vascularização difusa do parênquima tireoidiano. RESULTADOS: Nos parâmetros objetivos pós-intervenção, verificou-se correlação estatisticamente significativa ($P < 0,001$) da normalização do volume tireoidiano e das VPSs das ATIs com os dados laboratoriais. Já os parâmetros subjetivos de ecogenicidade e vascularização do parênquima, embora tenham apresentado melhora estatisticamente significativa, não tiveram correlação significativa com a normalização dos hormônios tireoidianos. A textura não apresentou alteração. CONCLUSÕES: A US-Doppler se mostrou capaz de monitorar a resposta pós-tratamento com radioiodoterapia de pacientes com DG, por meio da avaliação do volume e das VPSs nas ATIs, podendo predizer, precocemente, a boa resposta ao tratamento.

Descritores: 1. Glândula tireoide; 2. Hipertireoidismo; 3. Doença de Graves; 4. Ultrassom; 5. Ultrassonografia Doppler; 6. Radioiodoterapia (^{131}I)

ABSTRACT

Santos TARR. *Thyroid US-Doppler in patients with Graves' disease before and after radioiodine (^{131}I):* correlation with clinical and laboratory evidence. [thesis]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2017

INTRODUCTION: Graves' disease (GD), along with Hashimoto's thyroiditis (HT), are the most common autoimmune endocrine disorders, affecting about 5% of the population. Treatment options for hyperthyroidism caused by GD are: antithyroid drugs, radioiodine (^{131}I) and surgery. The use of Doppler ultrasound (US-Doppler) as a response parameter to evaluate the treatment of GD can be very useful and has been poorly researched for monitoring treatment after radioiodine therapy (RIT). AIM: The aim of this study was to assess the effectiveness of US-Doppler for monitoring patients with GD after radioactive iodine therapy, and correlate with the laboratorial diagnosis. METHODS: A prospective study which evaluated 97 patients with confirmed GD who underwent treatment with radioiodine. The study was conducted at the Institute of Radiology of the “Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo” from June 2011 to August 2015. All patients were submitted to laboratory tests, a US-Doppler evaluation before RIT and 1, 3 and 6 months after, in which were measured thyroid volume and systolic peak velocity (SPV) in the lower thyroid arteries (LTAs), and a subjective evaluation of echogenicity, texture and diffuse vascularity of the thyroid parenchyma. RESULTS: In the post-intervention objective parameters, a statistically significant correlation was found ($P < 0,001$) with the normalization of thyroid volume and SPVs of LTAs with laboratory data. Although the subjective parameters of echogenicity and vascularity of the parenchyma were statistically significant, they did not correlate with thyroid hormones normalization. The texture was not affected. CONCLUSIONS: The US-Doppler has demonstrated effectiveness for monitoring response treatment after radioiodine therapy with assessment of gland volume and SPVs in the LTAs, being able to predict, in early stages, good response to treatment.

Keywords: 1. Thyroid gland; 2. Hyperthyroidism; 3. Graves disease; 4. Ultrasonics; 5. Color-flow Doppler ultrasonography; 6. Radioiodinetherapy (^{131}I)

1 INTRODUÇÃO

1.1 Doença de Graves

A glândula tireoide está envolvida na homeostase metabólica em adultos por meio da secreção de dois hormônios, a tiroxina (T4) e a triiodotironina (T3), os quais são regulados pelo hormônio estimulante da tireoide (TSH), que é secretado pela hipófise anterior[1]. O Hipertireoidismo refere-se ao aumento da síntese e à liberação dos hormônios tireoidianos pela glândula tireoide. A tireotoxicose é uma condição clínica, decorrente do excesso de hormônios tireoidianos circulantes, que apresenta múltiplas etiologias, manifestações e possíveis terapias[2]. Portanto, hipertireoidismo é uma forma de tireotoxicose. A melhor maneira de conduzir um quadro de tireotoxicose requer, antes de tudo, um diagnóstico preciso da sua etiologia, pois o tratamento mais adequado para cada uma delas pode ser diferente[3]. Os sintomas da hiperfunção tireoidiana incluem palpitações, intolerância ao calor e sudorese, perda de peso, hiperatividade e fadiga[1] (Tabela 1).

Tabela 1 - Manifestações clínicas do hipertireoidismo[2]

Sintomas	%	Sinais	%
Nervosismo	99	Taquicardia	100
Sudorese excessiva	91	Bócio	97
Intolerância ao calor	89	Tremor	97
Palpitação	89	Pele quente e úmida	90
Fadiga	88	Sopro na tireoide	77
Perda de peso	85	Alterações oculares	71
Dispneia	75	Fibrilação atrial	10
Fraqueza	70	Ginecomastia	10
Aumento do apetite	65	Eritema palmar	8
Queixas oculares	54		
Edema de membros inferiores	35		
Hiperdefecação	33		
Diarreia	23		
Distúrbios menstruais	20		
Anorexia	9		
Ganho ponderal	2		

A justificativa para o rastreio da disfunção tireoidiana fundamenta-se na sua alta prevalência, o baixo custo dos métodos de rastreio e tratamento amplamente disponível[1]. Nos Estados Unidos da América, a prevalência de hipertireoidismo é de aproximadamente 1,2% (0,5% com clínica evidente e 0,7% subclínica)[3]. As causas mais comuns consistem na doença de Graves (DG), bócio multinodular tóxico (BMNT) e adenoma tóxico (AT)[3], sendo que a DG é responsável por cerca de 85% dos casos[4,5].

Doença de Graves (DG), como é conhecida hoje, descrita por Robert Graves em 1835[6], é uma doença crônica, autoimune e difusa da tireoide. Caracteriza-se pela presença de uma ou mais das seguintes alterações: hipertireoidismo, bócio, oftalmopatia e dermopatia infiltrativa ou mixedema pré-tibial, sendo a última menos presente, em torno de 5%, e as demais, em até 90 a 95%[4]. A incidência dessa patologia é claramente maior nas mulheres (cerca de 5-10:1)[7,8], em qualquer idade, porém mais frequente na faixa entre os 20 e 40 anos. É mais comum nos caucasianos e asiáticos, em comparação à raça negra[9]. Na DG, os linfócitos T ficam sensíveis aos antígenos existentes na glândula tireoide, e estimulam os linfócitos B a sintetizar anticorpos contra esses antígenos. Um desses anticorpos, o antirreceptor de TSH (TRAb), como o próprio nome diz, é dirigido contra o receptor do TSH na membrana das células tireóideas e tem a capacidade de estimular a função dessas células, que se manifestam como hipertireoidismo[10]. Esse anticorpo circulante está relacionado com a positividade ou com a recidiva da doença.

Um progresso considerável foi feito para promover a compreensão dos mecanismos que levam à autoimunidade da tireoide. Embora a etiologia exata ainda não seja conhecida, sabe-se que as doenças autoimunes da tireoide resultam de uma interação entre fatores genéticos de susceptibilidade e variáveis gatilhos ambientais (por exemplo, o conteúdo de iodo na dieta, medicamentos, tabagismo, infecções e stress), que levam à quebra de tolerância. Com o evoluir dos estudos, as contribuições genéticas para as doenças autoimunes da tireoide estão sendo gradualmente decifradas em um nível molecular e são agora mais claramente compreendidas. Até o momento, já foram demonstrados alguns genes que contribuem para a etiologia dessas

doenças e há evidências de que cada gene sozinho exerça efeitos discretos, mas juntos eles interagem para produzir efeitos mais fortes que causam a doença[10]. Vários genes de susceptibilidade à DG têm sido identificados e podem ser classificados em genes reguladores do sistema imunológico (HLA-DR, CTLA4, CD40 e PTPN22) e genes específicos da tireoide (tireoglobulina e TSHR)[10,11].

1.2 Métodos de diagnóstico da doença de Graves

O diagnóstico precoce da DG é de extrema importância para que o tratamento se inicie o mais rápido possível, evitando os efeitos deletérios para a saúde do indivíduo, especialmente para o sistema cardiovascular. O principal diagnóstico diferencial da DG é a tireoidite destrutiva, sendo fundamental a diferenciação rápida, pois os tratamentos dessas duas enfermidades, assim como o prognóstico, são completamente distintos.

A avaliação clínica inicial, na maioria das vezes, já é suficiente para estabelecer sua etiologia e requer uma anamnese e exame físico detalhado. Alguns sinais, como hiperemia conjuntival e palpebral, edema de pálpebra, quemose e exoftalmia, são característicos da oftalmopatia de Graves. Já a dermopatia infiltrativa (mixedema pré-tibial) é uma manifestação rara nessa enfermidade. Ao exame físico, pode-se detectar bócio de tamanho variado que é mais comum na DG e no bócio multinodular tóxico (BMNT). Dor à palpação ou à deglutição são características da tireoidite subaguda, assim como a presença de nódulo único leva à suspeita de adenoma folicular hiperfuncionante[2].

Quando existe dúvida no diagnóstico etiológico, apesar de uma avaliação clínica completa, os principais métodos de diagnóstico da DG, utilizados atualmente, são a captação de iodo radioativo (^{131}I) e as dosagens laboratoriais dos níveis séricos do TSH e dos hormônios tireoidianos. A determinação dos níveis do TSH, por meio da metodologia ultrassensível (sensibilidade funcional < 0,02 mUI/L) é o método mais sensível para diagnóstico de tireotoxicose (sensibilidade de 95%, especificidade de 92%)[12]. Espera-se que o paciente com

DG apresente T4, T4L e T3 séricos aumentados e TSH indetectável. Já a captação de ^{131}I permite diferenciar as causas de tireotoxicose associadas ao aumento da captação (hipertireoidismo) daquelas com captação baixa ou ausente, visto que, nos pacientes com DG, a captação geralmente é elevada. No entanto, o tempo necessário para a obtenção do resultado desses exames vai depender das condições locais. Ademais, a captação do radioiodo pode estar prejudicada em indivíduos que ingeriram recentemente alimentos ricos em iodo ou contrastes radiológicos iodados[13].

A cintilografia tem pouca utilidade no diagnóstico inicial da DG, demonstrando uma captação difusamente aumentada do radiotraçador, diferente do BMNT que apresenta uma distribuição heterogênea ou do adenoma folicular hiperfuncionante em que se observa um nódulo hipercaptante suprimindo a captação do restante do parênquima[2].

É nesse contexto que a ultrassonografia Doppler (US-Doppler), com medida das velocidades de pico sistólicas das artérias tireóideas, tem ganhado força como método auxiliar no diagnóstico da DG, por ser uma alternativa diagnóstica não invasiva e de baixo custo. É utilizada para obtenção de informações úteis e de forma rápida, principalmente em casos de dúvida ou quando não estão disponíveis outros métodos diagnósticos[13-22]. Além disso, a ultrassonografia (US) também pode ser solicitada de forma complementar na avaliação inicial do paciente com DG, pois traz outras informações relevantes na propedêutica desse doente, como, por exemplo, as dimensões e volume da glândula tireoide, confirmando o quadro de bócio que está presente na maioria dos casos e auxiliando no cálculo da dose de iodo radioativo para o tratamento; evidencia e caracteriza a presença de nódulos tireoidianos, avaliando a necessidade de investigação adicional com estudo citológico.

1.3 Tratamento da doença de Graves

Uma vez estabelecido que a causa do hipertireoidismo é a DG, o excesso de hormônios tireoidianos pode ser controlado de três formas principais: por meio

da inibição da síntese hormonal utilizando-se drogas antitireoidianas (propiltiouracil, metimazol e carbimazol, este último não disponível no Brasil), destruição de tecido tireoidiano com iodo radioativo (^{131}I) ou tireoidectomia total[2-5,7,23-26]. Um tratamento inicial com medicamentos antitireoidianos é recomendado em todos os pacientes para restaurar o eutireoidismo[27]. Uma vez que o eutireoidismo é alcançado, a estratégia de longo prazo é traçada, levando-se em conta a disponibilidade, as características clínicas e socioeconômicas do enfermo e, ainda, a preferência do médico-assistente e do paciente, pois os três tratamentos apresentam vantagens e desvantagens e nenhum deles é considerado ideal, visto que não atuam na etiologia da doença, sendo que os dois últimos são considerados tratamentos definitivos[2]. Além disso, verificou-se que a qualidade de vida do paciente, em longo prazo, é a mesma para as três opções de tratamento[28].

1.4 Iodo Radioativo (^{131}I)

O ^{131}I foi introduzido na prática clínica, em meados de 1940, para o tratamento do hipertireoidismo, sendo amplamente utilizado nos dias atuais por ser considerado de fácil administração, simples, seguro e a opção mais econômica quando comparada aos outros tratamentos disponíveis[29]. A radioiodoterapia (RIT) consiste na administração do ^{131}I, elemento radioativo, com satisfatórios efeitos biológicos e terapêuticos. A deposição de alta dose de radiação na glândula visa interromper, de alguma forma, o ciclo celular das células da tireoide, revertendo o quadro de hipertireoidismo[7,30].

O radioiodo é indicado como tratamento de primeira escolha em pacientes em que se deseja um controle rápido e definitivo do hipertireoidismo, pois, na grande maioria dos casos, o hipotireoidismo e atrofia glandular é o desfecho esperado. Além disso, em pacientes com contraindicações para o uso de drogas antitireoidianas e/ou cirurgia, também se deve decidir pelo radioiodo por se tratar de única opção. As principais contraindicações ao iodo radioativo são a gestação ou planos de gestação em período inferior a 6 meses, lactação e presença de

lesão suspeita ou confirmada de câncer de tireoide[30].

O tratamento com o iodo radioativo é feito por via oral, podendo ser administrado em cápsulas ou ser dissolvido em água. É rapidamente absorvido pelas células foliculares da tireoide pelo sistema de cotransporte sódio-iodo, proporcionando deposição de altas doses de radiação na glândula, pela emissão de partículas beta que apresentam alto poder de ionização e pequena penetração. Essa radiação provoca uma resposta inflamatória seguida por progressiva fibrose intersticial e atrofia glandular, mais pronunciada no primeiro ano após a dose, com o poder de reduzir a atividade funcional da glândula tireoide, revertendo o quadro de hipertireoidismo[2,5,30,32]. Além disso, o tratamento com radioiodo pode induzir a alterações de resposta imune aos antígenos tireoidianos[5]. O tratamento é seguro, tendo como único efeito colateral significativo, relatado, a indução de hipotireoidismo iatrogênico transitório ou permanente, além de ter como vantagem adicional, a importante redução do volume glandular.

A dose escolhida para o tratamento com ^{131}I pode ser administrada em uma atividade fixa ou calculada para cada paciente, levando-se em conta variáveis individuais. O cálculo dosimétrico busca melhores resultados terapêuticos com a menor dose de radiação para os demais órgãos do paciente e considera basicamente a massa glandular e o grau de captação e retenção do radioiodo no parênquima tireoidiano[7]. A dose geralmente é calculada em microcuries (uCi) ou megabecquereis (MBq) por grama (g) de tecido da tireoide, com base no volume glandular medido pela US e a captação de iodo de 24 horas. A administração de doses baixas de iodo pode ser uma tentativa de curar o hipertireoidismo sem causar hipotireoidismo, mas está mais associada com falha no tratamento[33].

Vários fatores prognósticos têm sido associados com a falência ao tratamento com radioiodo, visto que, aproximadamente, 20% dos pacientes tratados com ^{131}I apresentam falha terapêutica. As características associadas a uma maior taxa de falha são a presença de bócio volumoso (> 50 ml), captação elevada de iodo em 24 horas (> 90%) e/ou níveis séricos basais de T3 elevados (> 500 ng/ml)[34].

1.5 Métodos atuais para acompanhamento do efeito do iodo radioativo (^{131}I) no tratamento da doença de Graves (DG)

Na prática diária, uma das questões mais relevantes no manejo do paciente com DG está em fazer um eficaz acompanhamento e avaliação dos métodos terapêuticos, como prever precocemente a recidiva ou a remissão da doença. A cintilografia com pertecnetato e os níveis de anticorpos para o receptor de TSH são hoje considerados os exames de escolha para esse fim. Contudo, apresentam algumas dificuldades técnicas, não estão amplamente disponíveis e possuem contraindicações[14,15].

Após o tratamento com o iodo radioativo, o paciente pode evoluir para hipotireoidismo ou eutireoidismo ou, ainda, apresentar falha terapêutica e permanecer em hipertireoidismo. O acompanhamento desses pacientes é realizado pelo exame clínico e laboratorial e a primeira dosagem hormonal é realizada de um a dois meses após a dose terapêutica com ^{131}I. No caso de T3 total e T4L normais, mas com TSH supresso, deve ser feito um acompanhamento mais de perto[31]. Os pacientes podem ser considerados em eutireoidismo quando se encontram livres dos sintomas do hipertireoidismo e apresentam dosagens hormonais dentro dos valores da normalidade, sem a necessidade de drogas antitireoidianas. O hipotireoidismo pode ser definido por uma diminuição acentuada dos hormônios tireoidianos (abaixo dos valores de referência) e a consequente exigência de levotiroxina como tratamento permanente. Considera-se como insucesso do tratamento o hipertireoidismo recorrente, especialmente após 6 meses do tratamento, quando o ^{131}I já realizou o seu efeito máximo, e uma nova dose terapêutica deve ser considerada[35].

A utilização da US como parâmetro de resposta ao tratamento da DG pelo radioiodo seria muito útil, pois nenhum trabalho ainda o fez avaliando todos os seus parâmetros concomitantemente, ao contrário do acompanhamento da resposta pelas drogas antitireoidianas, que já foi bastante estudado e comprovou-se sua eficácia[1-4,7,10,14-17,30,36]. A US é um método simples, rápido, amplamente disponível e de baixo custo, não utiliza radiação ionizante, não é invasivo, além de altamente sensível e reprodutível[14-17,36]. Portanto, a avaliação

da eficácia do ^{131}I em pacientes com DG pela ultrassonografia, tanto ao modo B quanto ao Doppler, é pertinente, além de muito significativo como método alternativo de acompanhamento desses pacientes. A literatura apresenta poucas publicações sobre o tema, o que motivou a realização desta pesquisa. Considerou-se, especialmente, a avaliação da ecogenicidade e o mapeamento colorido do parênquima glandular ao Doppler, a análise objetiva do volume tireoidiano, bem como das velocidades de pico sistólico nas artérias tireóideas inferiores. As avaliações em conjunto das doses dos hormônios tireoidianos podem aumentar as evidências estatísticas e ratificar a US como método de acompanhamento desses pacientes.

Dessa forma, o presente estudo pretende determinar os melhores critérios de distinção entre a boa resposta ao tratamento e a resposta inadequada ao iodo radioativo, em pacientes comprovadamente portadores de DG, por meio da US-Doppler da tireoide e verificar os critérios ultrassonográficos que podem predizer precocemente (com 1 mês após a dose) a resposta ao tratamento.

2 OBJETIVOS

A proposta desta pesquisa é determinar os melhores critérios ultrassonográficos para avaliar a resposta ao tratamento com radioiodoterapia, em pacientes portadores da doença de Graves, ao longo de 6 meses. Para tanto, os objetivos deste estudo são:

1. Avaliar a correlação entre o volume da glândula tireoide e o quadro clínico-laboratorial da doença (pré e pós-tratamento);

2. Avaliar a ecogenicidade e a ecotextura, ao longo do estudo, comparando com as dosagens hormonais;

3. Correlacionar o padrão da vascularização glandular com os dados de laboratório;

4. Comparar os valores da velocidade de pico sistólico (VPS) nas artérias tireóideas com os valores laboratoriais;

5. Estudar se o US-Doppler é capaz de monitorar a resposta terapêutica e prever precocemente a recidiva, pós-tratamento com radioiodoterapia.

3 MÉTODOS

Trata-se de um estudo prospectivo, conduzido no Instituto de Radiologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade São Paulo (HCFMUSP), de junho de 2011 a agosto de 2015.

3.1 Desenho do estudo

Os pacientes incluídos no estudo foram pré-selecionados, no período de junho de 2011 a fevereiro de 2015, nos ambulatórios de endocrinologia do HCFMUSP, com o diagnóstico confirmado de hipertireoidismo por doença de Graves (clínico e/ou laboratorial, segundo os critérios de elegibilidade pré-estabelecidos) e sob tratamento prévio com drogas antitireoidianas. Porém, sem obter resposta satisfatória ou por apresentarem efeitos colaterais muito intensos de tais medicações, foram selecionados para receberem tratamento com o iodo radioativo. Tais pacientes foram, então, encaminhados para o Ambulatório de Iodo Radioativo do Serviço de Medicina Nuclear do mesmo Hospital. Após a avaliação do médico nuclear responsável e confirmada a necessidade do tratamento com radioiodo, foram encaminhados para a ultrassonografia pré-dose com o médico executante da pesquisa (T.A.R.R.S.).

Além da ultrassonografia, foram realizadas também coletas de sangue para os testes laboratoriais. As amostras de sangue foram colhidas por punção venosa da veia antecubital. As amostras de soro ou plasma, recolhidas para as medidas do TSH, T3T, T4T, T4L, anti-TPO, TG e anti-TG, foram coletadas anteriormente (pré-intervenção), aos 3 meses e aos 6 meses (após a administração da dose de iodo radiativo) em todos os pacientes. A dosagem sanguínea, com 1 mês após a intervenção, foi feita apenas em parte dos pacientes que puderam comparecer ao Serviço. Procedeu-se à ultrassonografia da tireoide em todos os pacientes, tanto na pré-dose terapêutica (pré-DT) quanto nos tempos de 1, 3 e 6 meses após a DT (Figura 1). Todos os exames de ultrassonografia foram executados pelo mesmo observador (T.A.R.R.S.) e em aparelhos similares. Todas as análises do sangue colhido foram efetuadas no Laboratório de Hormônios e Genética Molecular da Disciplina de Endocrinologia-

HCFMUSP. Antes da inclusão no estudo, os indivíduos foram entrevistados pelo médico responsável pela pesquisa (T.A.R.R.S.) e informados sobre a participação voluntária, sendo, então, solicitado que assinassem o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). O estudo se iniciou após a aprovação pela Comissão de Ética do HCFMUSP (CAPPesq).

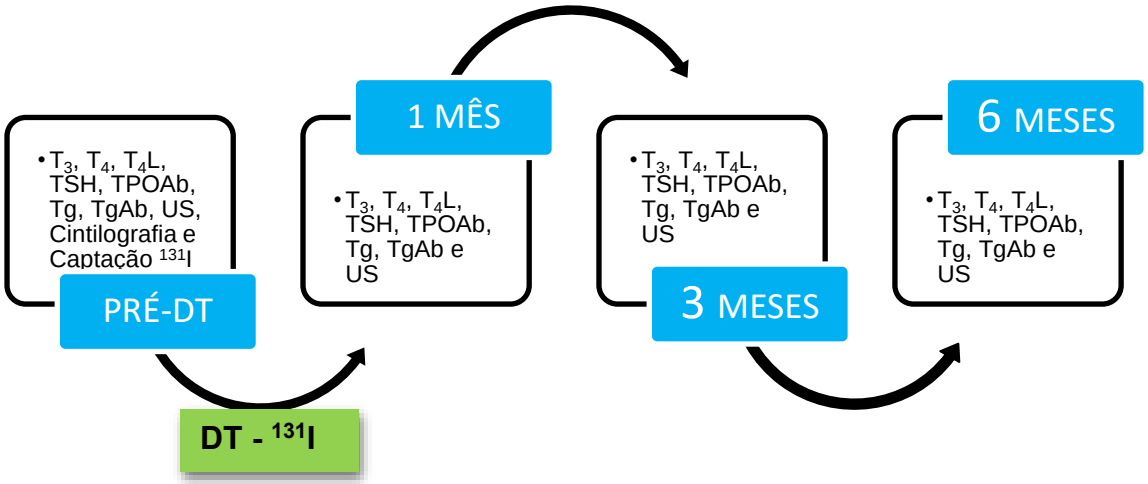


Figura 1 - Ilustração do desenho do estudo executado para os pacientes, mostrando o seguimento durante 6 meses

3.2 Casuística

Um total de 162 pacientes oriundos da zona urbana de São Paulo, de ambos os sexos, com idade entre 11 e 85 anos, foram pré-selecionados para a pesquisa. Parte desses pacientes não chegaram a receber a dose de iodo radioativo para o tratamento e foram excluídos (n = 13). Um pequeno grupo foi excluído, pois já havia feito tratamento prévio com iodo radioativo (n = 5). Além disso, grande parte deles foi excluída por falta de disponibilidade de tempo ou de transporte para comparecer ao HCFMUSP, nos dias das visitas previamente programadas, ou porque mudaram de cidade e perderam o acompanhamento (n = 47). Por último, foram considerados elegíveis e incluídos no estudo 97 indivíduos hipertireóideos, com o diagnóstico clínico e/ou laboratorial de DG, que foram submetidos à intervenção (tratamento com radioiodo) e completaram o acompanhamento por 6 meses (Figura 2).

Os parâmetros ultrassonográficos ao modo-B e ao Doppler colorido e pulsado foram obtidos em todos os indivíduos incluídos nesta pesquisa. A média de duração dos exames de US-Doppler foi de 15 minutos, aproximadamente.

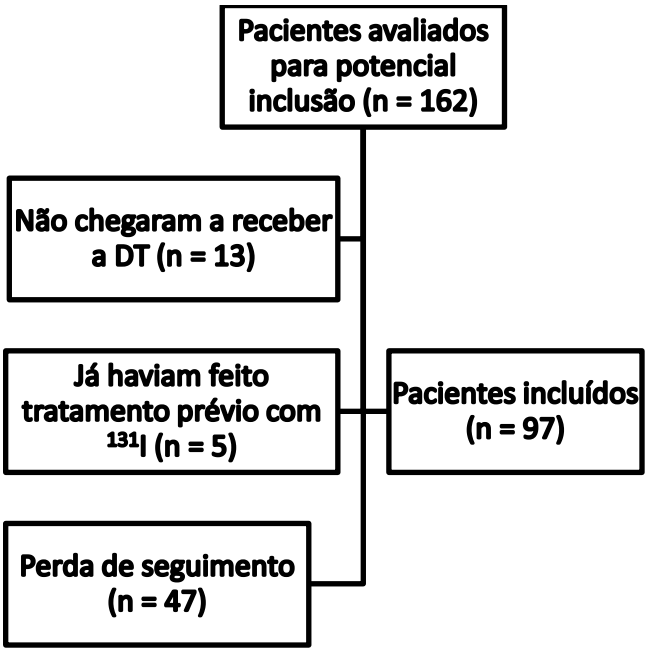


Figura 2 - Diagrama da seleção dos participantes para o estudo

3.2.1 Critérios de elegibilidade

a) Inclusão

Foram candidatos à inclusão pacientes portadores da DG, apresentando quadro clínico-laboratorial da doença, sem tratamento prévio com radioiodo (^{131}I) ou tireoidectomia, que receberam indicação de tratamento com iodo radioativo pelo médico-assistente do paciente.

b) Exclusão

Foram excluídos os pacientes que, por falta de disponibilidade de tempo ou de transporte, não conseguiram comparecer ao HCFMUSP, nos dias dos exames de controle e, por essa razão, perderam o seguimento em qualquer

etapa do protocolo (1, 3 ou 6 meses). Para os pacientes excluídos, não houve prejuízo no acompanhamento pós-tratamento com radioiodo e as condutas foram tomadas de acordo com as indicações do Departamento de origem.

3.2.2 Estimativa do tamanho da amostra

Foi baseada nos dados preliminares de 23 pacientes que foram comparados na pré-dose terapêutica e 3 meses após a dose. Ao considerar a média dos valores dos dados ultrassonográficos do volume da tireoide, do pico de velocidade sistólica da artéria tireóidea inferior direita e do pico de velocidade sistólica da artéria tireóidea inferior esquerda, comparados por meio de uma análise estatística com um teste T pareado, poder do teste de 95%, determinou-se a necessidade da participação de pelo menos 70 pacientes em acompanhamento por 6 meses.

3.3 Estudo ultrassonográfico

O estudo foi documentado antes do início do tratamento e após 1, 3 e 6 meses de tratamento com iodo radioativo (^{131}I), por um único investigador, com experiência de 5 anos em ultrassonografia (T.A.R.R.S.), que também é o investigador principal do estudo, no Instituto de Radiologia do Hospital das Clínicas da FMUSP.

3.3.1 Equipamento

Os exames foram realizados por meio de dois equipamentos similares, com os mesmos ajustes e utilizados concomitantemente, conforme sua disponibilidade, sendo um deles modelo IU 22 da marca Philips® (Bothell, Washington, USA), fabricado no ano de 2009, com sonda linear multifrequencial de 5-12 MHz, e o outro, modelo Logiq E9, da marca General Electric®

(*Milwaukee, Wiscosin, USA*), fabricado no ano de 2011, com sonda linear multifrequencial de 8-14 MHz. Com o objetivo de mensurar a tireoide nos casos de bócios volumosos, foi utilizado o recurso de composição da tela com o transdutor linear e/ou sonda convexa de 2-5 MHz.

Os aparelhos de ultrassom foram ajustados para a correta avaliação da glândula, com o protocolo específico de tireoide, com os seguintes parâmetros: *Persist Low*; 2D *Opt: Res* e *Dynamic Range*: 90. Quanto ao protocolo específico para o mapeamento colorido convencional e de amplitude, foi utilizado: Escala de velocidade ≤ 5,0 cm/s (PRF em 700 Hz); WF Low; Flow Opt: Med V (Figura 3)[37].

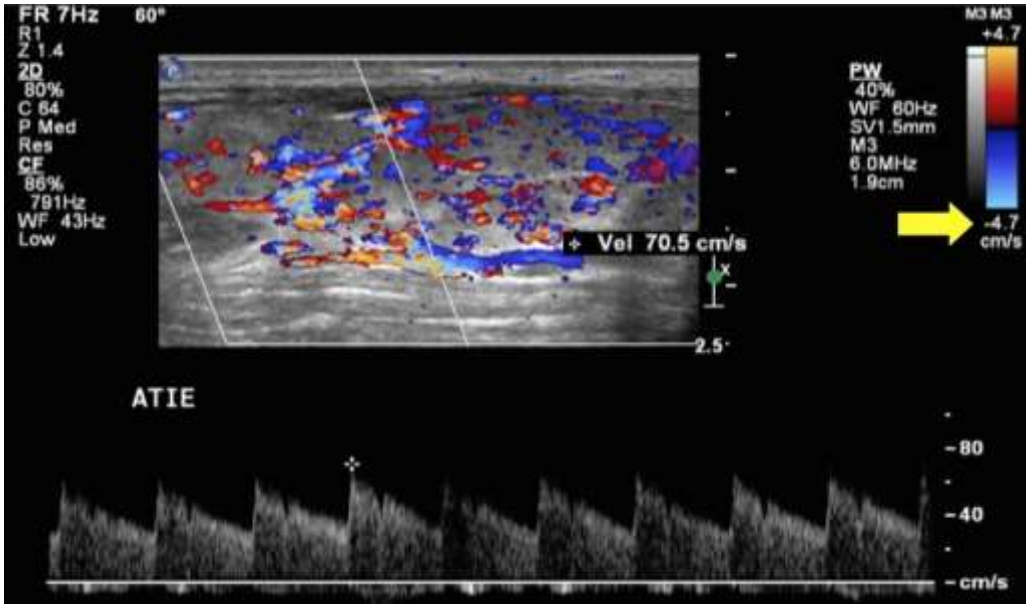


Figura 3 - Parâmetros adequados para melhor avaliação da glândula tireoide. Maior atenção deve ser dada à escala de velocidade que deve ser sempre igual ou menor que 5,0 cm/s, para aferir a velocidade do fluxo nas artérias tireóideas

3.3.2 Técnica de exame

A técnica de exame é de fundamental importância e deve sempre ser seguida minuciosamente para que se obtenha a avaliação correta da glândula e com boa reprodutibilidade.

Todo o exame foi realizado com o paciente em decúbito dorsal, em hiperextensão cervical, colocando-se, para isso, um coxim sob os ombros. O transdutor foi levemente apoiado sobre a pele, sem compressão, a fim de não

subestimar o padrão de vascularização (Figura 4). Foi utilizado um gel neutro, para uma simples aderência da pele com o transdutor. Não foi preciso nenhum preparo anterior.

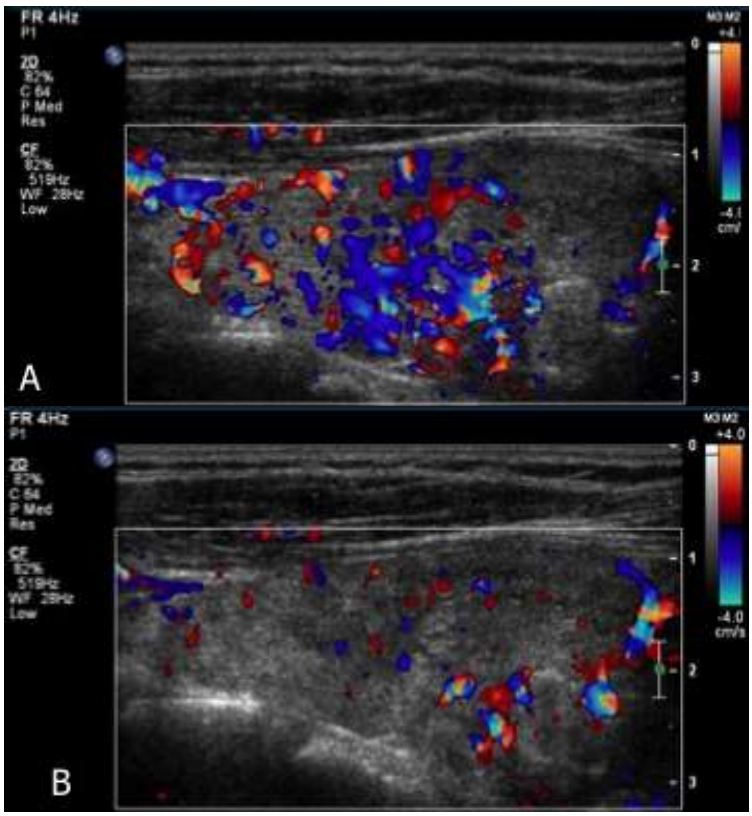


Figura 4 - Mapeamento com Doppler colorido do lobo direito da tireoide: (A) adquirido de forma adequada sem compressão e (B) inadequada sob compressão, subestimando o padrão de vascularização. Note que os parâmetros dos ajustes do aparelho são os mesmos

As imagens ultrassonográficas da glândula tireoide de cada um dos pacientes incluídos nesta pesquisa, em cada um dos tempos do exame, foram realizadas na seguinte sequência: US modo-B, US-Doppler colorido e US-Doppler pulsado.

3.3.3 Documentação do exame

As imagens foram documentadas em meio digital, com a gravação dos arquivos em discos ópticos ou em dispositivo de armazenamento de memória USB *flash drive* no formato *Joint Photographic Experts Group* - JPEG (.jpeg).

3.3.4 Modo-B (Brilho)

As variáveis analisadas ao modo–B foram o volume glandular, a textura e a ecogenicidade do parênquima tireóideo.

A. Nesta pesquisa, o volume total da glândula tireoide (VT) foi obtido pela soma dos volumes de cada lobo e do istmo, mensurados separadamente por meio das medidas máximas dos eixos longitudinal (L), anteroposterior (AP) e transversal (T), multiplicadas pelo coeficiente de correção da elipse (VT = L x AP x T x π/6). A medida transversal dos lobos foi padronizada como sendo a maior medida ortogonal ao eixo longitudinal. Foram adotados os valores de referência de 6 a 15 cm^3 para o volume total da tireoide. Foi considerado bócio à US, o volume glandular maior ou igual a 15,1 cm^3 e atrofia tireóidea, o volume menor ou igual a 5,9 cm^3 (Figura 5);

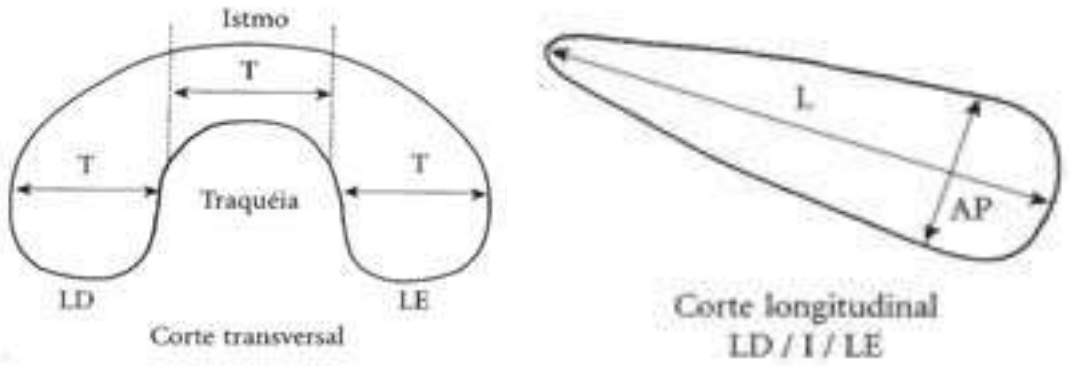


Figura 5 - Esquema demonstrando como deve ser a medida dos lobos tireoidianos no corte longitudinal e transversal (Imagem retirada de Chammas MC, Saito OC, Cerri CC. Tireoide. In: Saito OC, Cerri GG. Ultrassonografia pequenas partes. São Paulo: Sarvier; 1999. p.14-55)[38]

B. A textura do parênquima glandular foi classificada em homogênea ou difusamente heterogênea, sem considerar a presença ou não de nódulos (Figura 6);

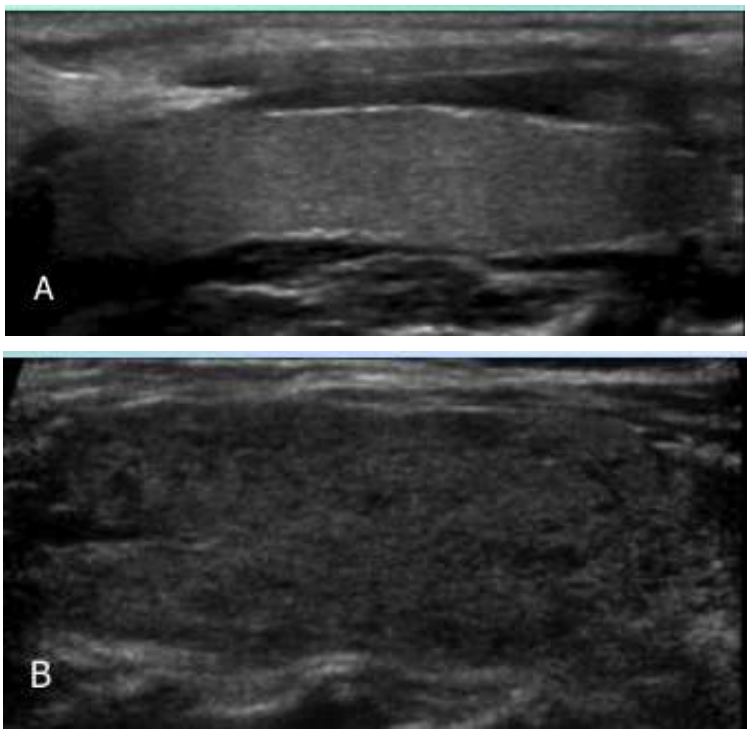


Figura 6 - Análise da textura: Imagens dos cortes longitudinais do lobo direito da tireoide em modo-B. Em (A), observa-se o parênquima tireoidiano normal com textura homogênea. Em (B), notam-se os contornos irregulares e a textura difusamente heterogênea do parênquima tireoidiano com áreas hipoecóicas de permeio, não se caracterizando nódulos verdadeiros

C. A avaliação da ecogenicidade da glândula tireoide foi feita de forma subjetiva, comparativamente à musculatura cervical adjacente (musculatura pré-tireoidiana) e às glândulas submandibulares. Foi classificada em: normal (exclui o padrão ultrassonográfico de DG); hipoecogenicidade discreta (musculatura pré-tireoidiana < tireoide < glândula submandibular) e hipoecogenicidade acentuada (tireoide ≤ musculatura pré-tireoidiana < glândula submandibular) (Figura 7).

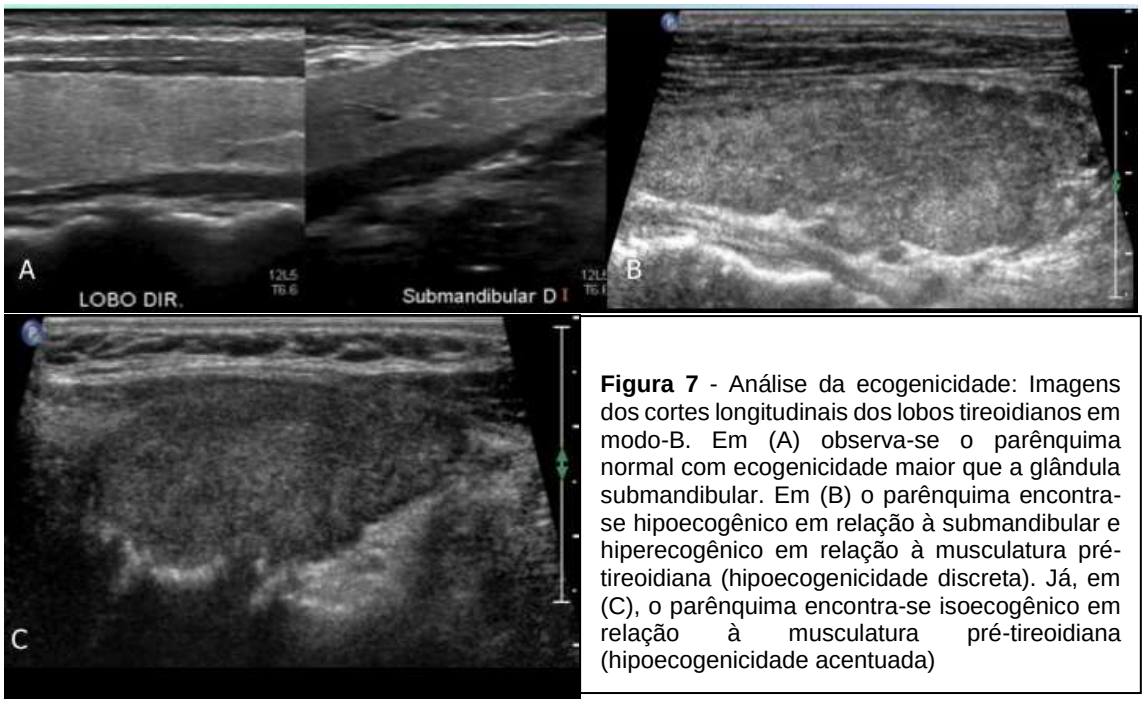


Figura 7 - Análise da ecogenicidade: Imagens dos cortes longitudinais dos lobos tireoidianos em modo-B. Em (A) observa-se o parênquima normal com ecogenicidade maior que a glândula submandibular. Em (B) o parênquima encontra-se hipoecogênico em relação à submandibular e hiperecogênico em relação à musculatura pré-tireoidiana (hipoecogenicidade discreta). Já, em (C), o parênquima encontra-se isoecogênico em relação à musculatura pré-tireoidiana (hipoecogenicidade acentuada)

3.3.5 US-Doppler colorido

A vascularização do parênquima tireoidiano foi examinada pela US-Doppler, após estudo em modo-B. Para minimizar os artefatos, foi solicitado aos pacientes que interrompessem a deglutição da saliva.

Os estudos foram realizados com o transdutor linear posicionado em corte longitudinal, com seu centro na projeção do terço médio dos lobos tireoidianos. A vascularização do istmo não foi analisada. O ganho *color* do aparelho foi ajustado para o nível máximo não associado a artefatos de saturação da imagem (ganho *color* em torno de 80). Todas as imagens bidimensionais em Doppler colorido foram gravadas no momento de maior fluxo visível, que correspondia ao pico de velocidade sistólica.

A análise das imagens foi realizada subjetivamente, utilizando-se uma classificação modificada daquela proposta por Vitti et al.[39], conforme segue:

- Padrão 0 – *normal*: a vascularização está limitada às artérias principais periféricas, enquanto no parênquima não existe vestígio de fluxo ou há raros pontos com traços reduzidos;

- Padrão I – *pouco aumentada*: discreto aumento do sinal colorido das artérias tireóideas periféricas e presença de vascularização do parênquima com distribuição desigual e em pontos focais ou, ainda, no interior dos nódulos;
- Padrão II – *aumentada*: evidente incremento da vascularização do parênquima com distribuição desigual e heterogênea, ou quando há proeminente vascularização na periferia de um nódulo;
- Padrão III – *difusamente aumentada*: aumento acentuado da vascularização com distribuições difusa e homogênea, incluindo o chamado "inferno tireoidiano"[39] (Figura 8).

Para cada um dos padrões (0, I, II e III), foram atribuídos os valores 0, 1, 2 e 3, respectivamente para possibilitar a execução da análise estatística do US-Doppler colorido.

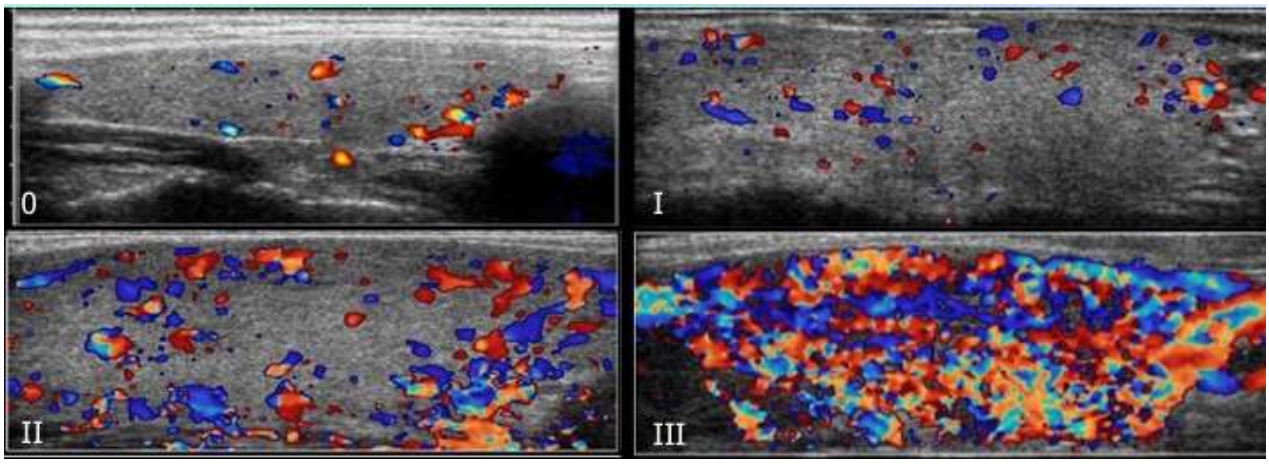


Figura 8 - Exemplos dos padrões de vascularização do parênquima tireoidiano, ao Doppler colorido, segundo a classificação modificada da que foi proposta por Vitti et al.[39]: Padrão 0 – *normal*: a vascularização está limitada às artérias principais periféricas, enquanto no parênquima não existe vestígio de fluxo ou há raros pontos com traços reduzidos. Padrão I – *pouco aumentada*: discreto aumento do sinal colorido das artérias tireóideas periféricas e presença de vascularização do parênquima com distribuição desigual e em pontos focais ou, ainda, no interior dos nódulos. Padrão II – *aumentada*: evidente incremento da vascularização do parênquima com distribuição desigual e heterogênea, ou quando há proeminente vascularização na periferia de um nódulo. Padrão III – *difusamente aumentada*: aumento acentuado da vascularização com distribuições difusa e homogênea, incluindo o chamado "inferno tireoidiano"[40]

3.3.6 US-Doppler pulsado

O exame com Doppler pulsado (US-Doppler pulsado) teve os mesmos ajustes do equipamento empregado para o mapeamento com Doppler colorido. Além disso, para a aferição das velocidades de pico sistólico (VPS) das artérias tireóideas, foi ajustado o volume de amostra em 1 mm, no centro do vaso, o ângulo de insonação foi mantido entre 0°-60° e o ângulo de correção ajustado de modo que seja paralelo à parede do vaso[15,20,21] (Figura 9). Não há diferença significativa entre as VPS das artérias tireóideas de ambos os lados da glândula tireoide[36].

Os valores de PRF foram regulados de acordo com a velocidade do fluxo sanguíneo para que, dessa forma, fosse possível obter a melhor representação gráfica da imagem.

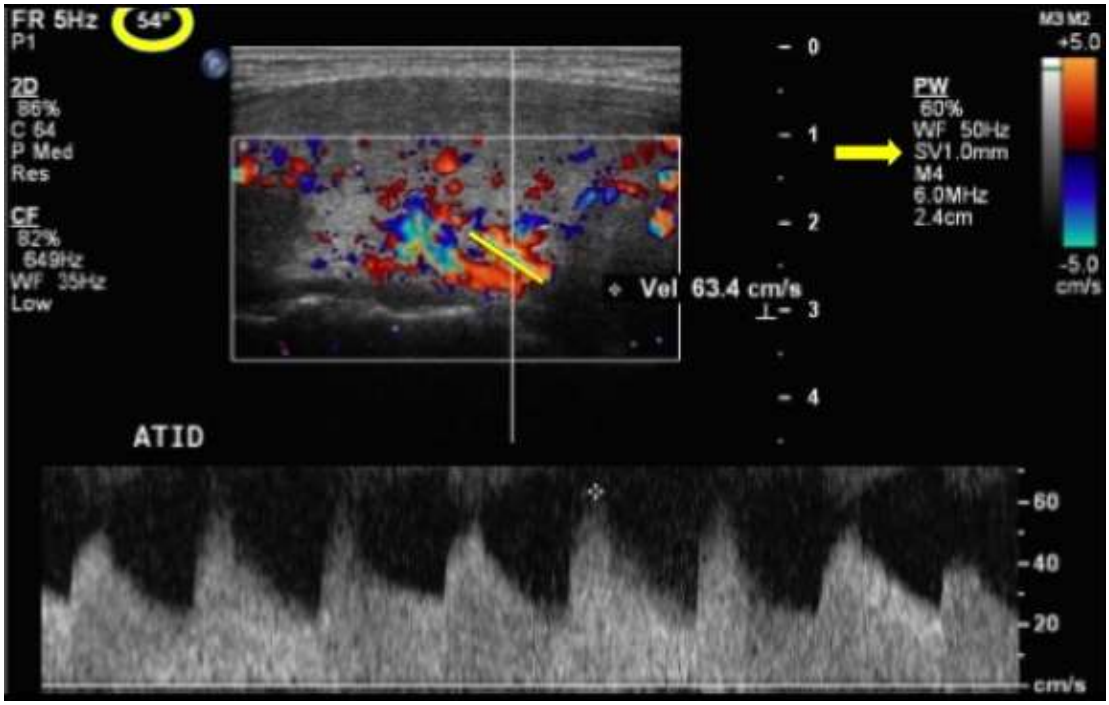


Figura 9 - Parâmetros corretos a serem utilizados na aferição da velocidade de pico sistólico (VPS) das artérias tireóideas. Volume de amostra em 1 mm, no centro do vaso, o ângulo de insonação deve ser mantido entre 0°-60° e o ângulo de correção ajustado de modo que seja paralelo à parede do vaso

Dentre as quatro artérias tireóideas, duas superiores e duas inferiores, optou-se por realizar a análise apenas das últimas (ATIs), pois elas tendem a apresentar uma velocidade de pico sistólico (VPS) menor do que as superiores (ATSs). O mecanismo para isso é incerto, mas acredita-se que possa estar relacionado às suas origens, visto que as ATIs se originam do tronco tireocervical. As ATSs têm origem nas artérias carótidas externas, que são vasos mais calibrosos, o que lhes proporciona maior aporte sanguíneo, podendo gerar um falso aumento de velocidade[41].

As ATIs no corte transversal são visualizadas atravessando as artérias carótidas comuns posteriormente, e, na varredura longitudinal, as partes ascendentes das artérias são visualizadas em paralelo às artérias carótidas comuns[15,17,42]. Essas artérias foram avaliadas com o transdutor no plano sagital oblíquo, posicionado próximo à traqueia para evitar artefatos provenientes das artérias carótidas comuns e das veias jugulares internas (Figura 10). Para medir a velocidade da artéria, o cursor foi colocado junto à face posterior do lobo tireoidiano, preferencialmente na transição do terço médio e inferior, logo antes de a artéria penetrar na cápsula da glândula, pois, no interior do parênquima, as artérias são de pequeno calibre e muito tortuosas, o que dificulta a correção do ângulo Doppler, podendo levar a erros de medida[41,43] (Figura 11).

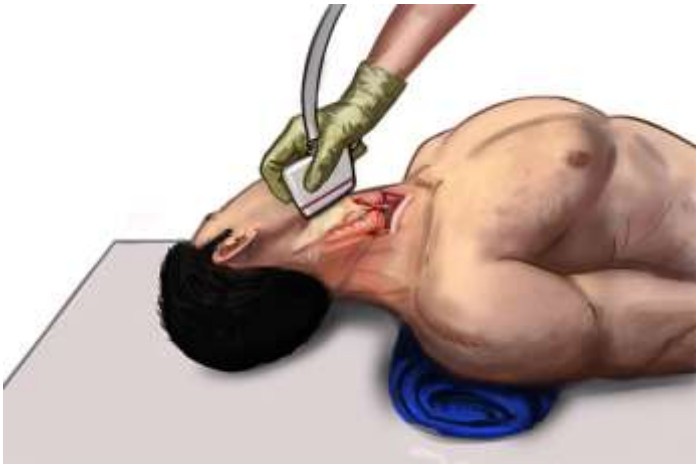


Figura 10 - Ilustração da posição do paciente sobre a maca: observa-se o posicionamento do transdutor no plano sagital oblíquo, junto à traqueia, para avaliação do fluxo das artérias tireóideas inferiores

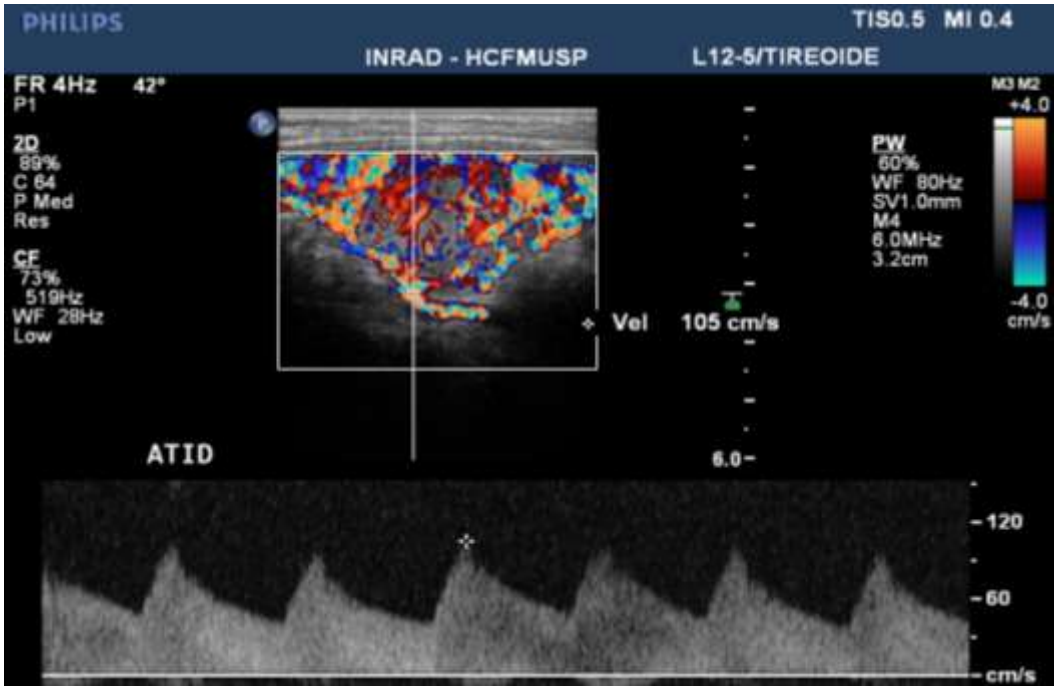


Figura 11 - Imagem do US-Doppler pulsado mostrando o posicionamento do cursor para melhor mensuração da velocidade de pico sistólico na artéria tireóidea inferior direita, logo antes de penetrar na cápsula da glândula, entre os terços médio e inferior do lobo, junto à face posterior

3.4 Avaliação laboratorial

Todos os pacientes que participaram deste estudo foram submetidos à dosagem sérica de TSH, T3 total (T3T), T4 total (T4T), T4 livre (T4L), anticorpo antiperoxidase (anti-TPO), tireoglobulina (TG), anticorpo antitireoglobulina (anti-TG) e anticorpo contra o receptor do TSH (TRAb), previamente à intervenção e no 3º e 6º mês após a administração da DT de iodo radioativo. Alguns pacientes ainda realizaram a mesma dosagem no 1º mês após o tratamento com ^{131}I.

O TSH, T3T, T4T, T4L, anti-TPO, TG e anti-TG foram dosados por método imunofluorescente (AutoDELFIA® Kits, PerkinElmer® WallacOy, Turku, Finlândia) até janeiro de 2012. A partir de fevereiro de 2012, foram dosados por método eletroquimioluminescente (EQL, BeckmanCoulter).

A anti-TG também foi dosada por método imunofluorescente (AutoDELFIA® Kits, PerkinElmer® WallacOy, Turku, Finlândia) até março de 2013. A partir de abril de 2013, foi dosada por método eletroquimioluminescente (EQL, BeckmanCoulter). Já a TG foi dosada, desde o início do estudo, por

método eletroquimioluminescente (EQL, BeckmanCoulter).

O anticorpo contra o receptor do TSH (TRAb) foi medido por meio de radioimunoensaio (RSR, Cardiff, Inglaterra) com valor de referência < 8%, até janeiro de 2012. A partir de fevereiro de 2012, o TRab foi mensurado por intermédio do dekit comercial imunoensaio por eletroquimioluminescência competitivo (ROCHE DiagnosticsGmbH, Alemanha) com valor de referência < 1,75 UI/L. As dosagens foram realizadas no Laboratório de Hormônios e Genética Molecular da Disciplina de Endocrinologia-HCFMUSP.

Dependendo dos valores das dosagens hormonais, os pacientes foram classificados em hipertireoidismo, quando o TSH estava supresso e os níveis de T3T, T4T e T4L estavam aumentados; e em não-hipertireoidismo quando os valores hormonais estavam dentro da normalidade.

Os valores normais para os testes utilizados nesta pesquisa estão descritos na Tabela 2.

Tabela 2. Valores de referência e métodos usados nas dosagens tireoidianas e autoimunidade

	TSH µU/L	T3 total ng/dL	T4 total µg/dL	T4 livre ng/dL	TRAb	ATPO IU/mL	ATG IU/mL	TG ng/mL
Valores de referência	0,5-4,4	70-200	4,5-12,0	0,7-1,5	<8%	<35	<35	
Método	IFMA	IFMA	IFMA	IFMA	RSR	IFMA	IFMA	
Valores de referência	0,27-4,20	80-200	5,1-14,1	0,93- 1,70	<1,75 UI/L	<9	<4	<35
Método	EQL	EQL	EQL	EQL	EQL	EQL	EQL	EQL

Legenda: ATPO: anticorpo anti-TPO; ATG: anticorpo antitireoglobulina; IFMA: imunofluorescência; RSR: radioimunoensaio; EQL: imunoensaio eletroquimioluminescente competitivo.

3.5 Avaliação por Medicina Nuclear

A determinação da captação de iodo radioativo (^{131}I) foi realizada em todos os pacientes antes de tomarem a dose de ^{131}I para tratamento, no serviço de Medicina Nuclear do Instituto de Radiologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. A faixa de referência adotada foi de 3-8% para captação de 2 horas e de 12-32% para captação de

24 horas; uma vez realizado o exame, a tireoide era considerada hipercaptante quando apresentava valores de captação acima da referência após 2 e 24 horas.

Além disso, foi realizado, também, o exame de cintilografia com tecnécio livre (^{99m}Tc), com o objetivo de demonstrar o aumento do volume global da tireoide e da sua concentração em relação às estruturas vizinhas, com padrão homogêneo de distribuição do radiotraçador no parênquima.

Esses exames foram realizados antes da administração da dose terapêutica de ^{131}I, após a indicação de tratamento com radioiodo pelo médico assistente do paciente, pois auxiliam na confirmação do diagnóstico de DG e determinam a captação de ^{131}I pela glândula. O último dado é utilizado para calcular a dose adequada para o tratamento em cada caso.

A dose do radioiodo para cada paciente foi calculada seguindo o protocolo do Serviço de Medicina Nuclear do Instituto de Radiologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP. O cálculo da atividade a ser administrada ao paciente é individualizado, mediante os valores de massa glandular obtida pela ultrassonografia e da captação de ^{131}I de 2, 6, 24, 48 e 96 horas. A massa glandular é corrigida pelo valor da captação de iodo-131 de 24 horas, para obter a massa efetiva. Com esses valores, é realizado um estudo dosimétrico, o qual possibilita a definição da atividade a ser administrada de iodo radioativo, considerando-se a dose de radiação absorvida na tireoide de até 350 grays (Gy), com máximo de 30 mCi (1,11 GBq) e mínimo de 15 mCi (555MBq) de ^{131}I.

3.6 Ética

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (CAPPesq), com protocolo número 0408/10. Todos os pacientes incluídos nesta pesquisa assinaram, sem nenhuma restrição, o termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo I), aprovado pelo Comitê suprarreferido.

3.7 Análise Estatística

As variáveis classificatórias foram apresentadas em tabelas contendo frequências absolutas (n) e relativas (%). A associação entre essas variáveis foi avaliada com o teste qui-quadrado ou teste da razão de verossimilhança ou teste exato de Fisher. Para a comparação entre as avaliações foi utilizado o teste de McNemar ou o teste de Friedman.

As variáveis quantitativas foram avaliadas com o teste de Kolmogorov-Smirnov para estimar a distribuição normal.

As variáveis (submetidas à transformação logarítmica) com distribuição normal foram apresentadas, descritivamente, em tabelas contendo média e desvio padrão e avaliadas com análise de variância para medidas repetidas.

Foram comparadas as velocidades direita e esquerda com o teste t pareado.

Os valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes.

4 RESULTADOS

4.1 Características dos indivíduos

Dos 97 pacientes incluídos no estudo, por atenderem os critérios de seleção, 77 eram mulheres e 20 homens, cuja idade variou de 11 a 85 anos, com média de 42 anos (desvio padrão de 15 anos) (Tabela 3).

Tabela 3. Idade mínima, idade máxima, média e desvio padrão dos pacientes HCFMUSP

	Mínima	Máxima	Média	DP
IDADE	11	85	42	15

O volume da glândula tireoide antes da intervenção variou de 7,3 cm^3 a 210,9 cm^3, com média de volume de 43,01 (desvio padrão de 31,88) (Tabela 4).

Tabela 4. Volume tireoidiano mínimo, volume máximo, média e desvio padrão dos pacientes HCFMUSP, antes da intervenção

	Mínima	Máxima	Média	DP
VOLUME	7,3	210,9	43,01	31,88

4.2 Mapeamento ultrassonográfico da glândula tireoide

4.2.1 Modo-B

4.2.1.1 Volume

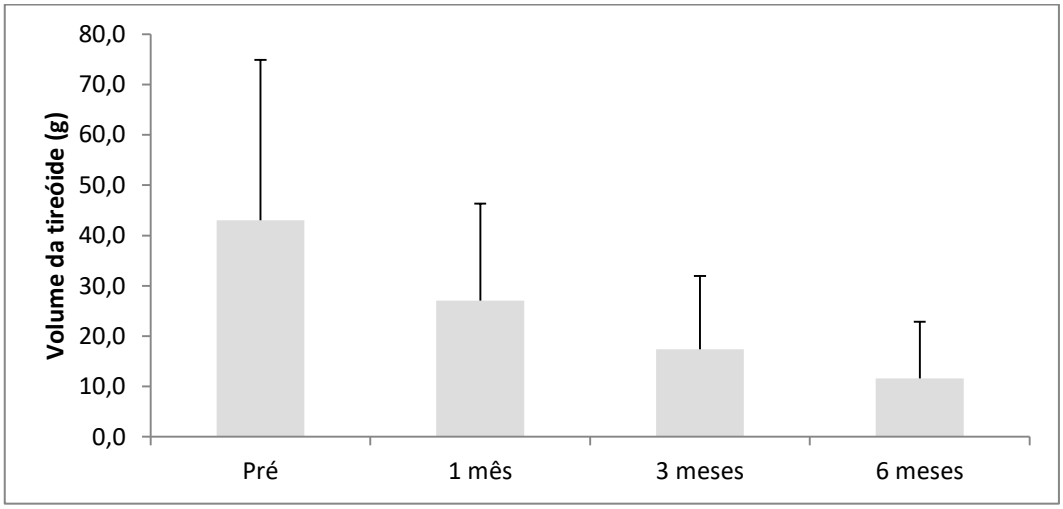
A média do volume tireoidiano (VT) pré-dose terapêutica (pré-DT) foi de 43,01 ± 31.88, sendo que 9/97 (9,3%) pacientes apresentavam volume normal e 88/97 (90,7%) tinham bócio no exame realizado antes da intervenção. Nenhum paciente apresentava volume reduzido pré-DT (0%). Com 1 mês pós-DT, 21/97 (21,7%) pacientes tinham VT normal e 76/97 (78,3%) ainda apresentavam volume aumentado. Com 3 meses, 13/97 (13,4%) pacientes exibiram volume reduzido (atrofia glandular), 41/97 (42,3%) volume normal e 43/97 (44,3%) ainda

mantinham o quadro de bócio. Ao final do acompanhamento, com 6 meses pós-DT, 26/97 (26,8%) se encontravam com atrofia glandular, 46/97 (47,4%) tinham VT normal e 25/97 (25,8%) mantiveram o volume aumentado (Tabela 5). Com isso, foi possível demonstrar uma redução significativa do volume tireoidiano no decorrer de todos os meses (P < 0,001) (Gráfico 1).

Tabela 5. Variação do volume tireoidiano, ao longo do tempo, dos pacientes HCFMUSP, submetidos ao tratamento com iodo radioativo (DT = dose terapêutica)

VOLUME (cm³)	PRÉ-DT	1 MÊS	3 MESES	6 MESES
BÓCIO	90,7%	78,3%	44,3%	25,8%
NORMAL	9,3%	21,7%	42,3%	47,4%
REDUZIDO	0,0%	0,0%	13,4%	26,8%

Gráfico 1 - Variação do volume tireoidiano pré e pós-tratamento com radioiodo



4.2.1.2 Ecogenicidade e ecotextura

Na análise pré-DT, 59/97 (60,8%) dos pacientes apresentavam glândula tireoide com hipoecogenicidade acentuada, 38/97 (39,2%), hipoecogenicidade discreta e nenhum paciente apresentava glândula normal (0,0%).

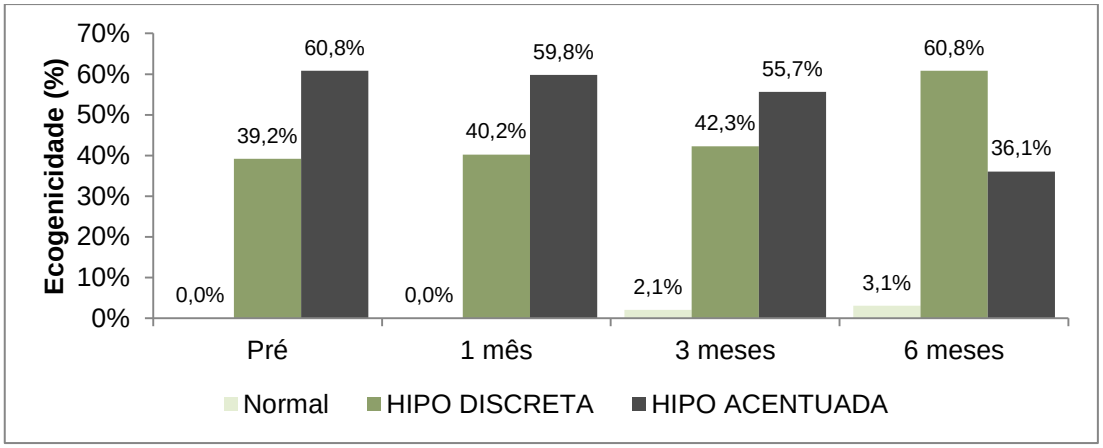
Com o passar do tempo pós-intervenção, observou-se um aumento na ecogenicidade do parênquima glandular, sendo que, aos 6 meses pós-DT, o número de pacientes que apresentava hipoecogenicidade acentuada da tireoide

caiu para 35/97 (36,1%). O número de participantes com hipoecogenicidade discreta aumentou para 59/97 (60,8%) e 3/97 (3,1%) foram considerados com ecogenicidade tireoidiana normal (Tabela 6). Ou seja, houve melhora estatisticamente significativa (P < 0,001) da ecogenicidade tireoidiana ao final de 6 meses de acompanhamento (Gráfico 2).

Tabela 6 - Variação da ecogenicidade do parênquima tireoidiano, ao longo do tempo, dos pacientes HCFMUSP, submetidos ao tratamento com iodo radioativo (DT = dose terapêutica)

ECOGENICIDADE	PRÉ-DT	1 MÊS	3 MESES	6 MESES
NORMAL	0,0%	0,0%	2,1%	3,1%
HIPO DISCRETA	39,2%	40,2%	42,3%	60,8%
HIPO ACENTUADA	60,8%	59,8%	55,7%	36,1%

Gráfico 2 - Variação da ecogenicidade do parênquima tireoidiano com o passar do tempo



Não se observou alteração da ecotextura do parênquima tireoidiano pré e pós-DT que se manteve difusamente heterogênea até os 6 meses de acompanhamento (Figura 12).

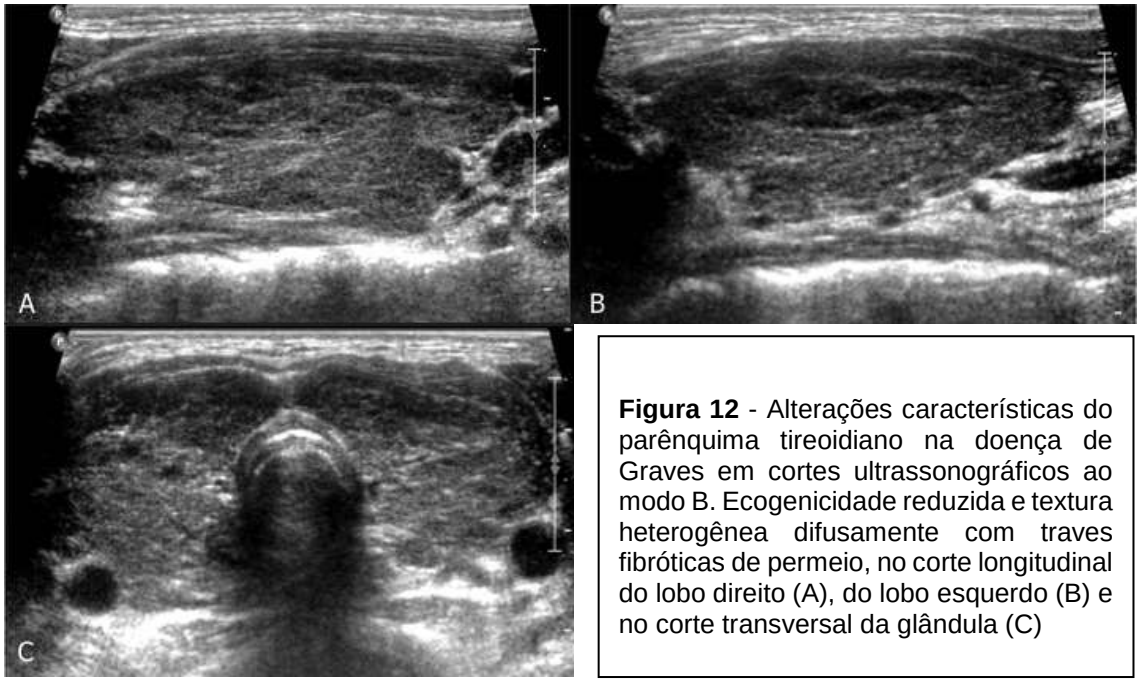


Figura 12 - Alterações características do parênquima tireoidiano na doença de Graves em cortes ultrassonográficos ao modo B. Ecogenicidade reduzida e textura heterogênea difusamente com traves fibróticas de permeio, no corte longitudinal do lobo direito (A), do lobo esquerdo (B) e no corte transversal da glândula (C)

Apesar de não ser objetivo do estudo, foi observado que, dos 97 pacientes incluídos na pesquisa, 31/97 (32%) apresentaram nódulos e/ou áreas nodulares em algum tempo do estudo. Destes, 10/31 (32,2%) tiveram a quantidade de nódulos reduzida ou, até mesmo, desaparecidos os nódulos pré-existentes; em 10/31 (32,2%) surgiram novos nódulos e 11/31 (35,6%) mantiveram a mesma quantidade de nódulos antes e depois do tratamento com radioiodo. Em 66/97 (68%) dos pacientes não foram evidenciados nódulos em nenhum tempo do estudo.

4.2.2 US-Doppler colorido

4.2.2.1 Padrão de vascularização do parênquima tireoidiano (avaliação subjetiva pela classificação modificada daquela proposta por Vitti et al.[39])

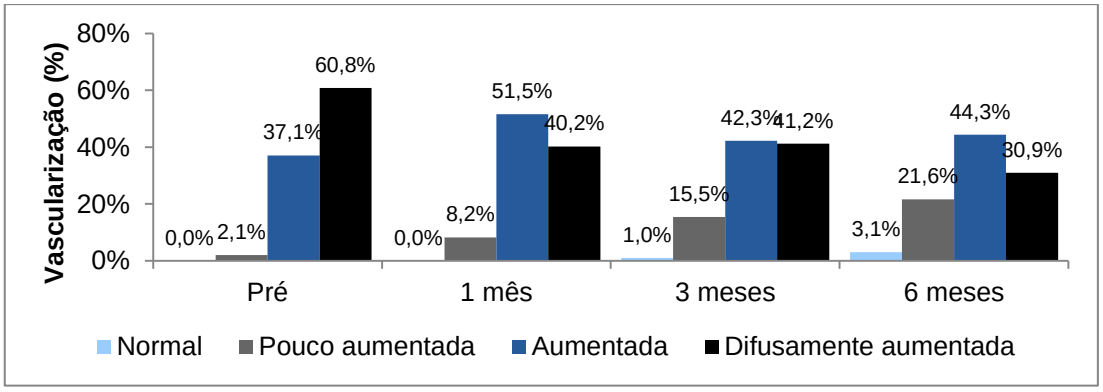
A vascularização da tireoide encontrava-se alterada (aumentada) antes do tratamento com o radioiodo, em todos (100%) os pacientes incluídos na pesquisa, sendo que 2/97 (2,1%) apresentavam vascularização pouco aumentada, 36/97 (37,1%), vascularização aumentada e 59/97 (60,8%),

vascularização difusamente aumentada. Com o passar do tempo, notou-se diminuição da vascularização do parênquima glandular em consequência do efeito do iodo radioativo, sendo que, com um mês pós-DT, a diminuição da vascularização difusa do parênquima já foi significativa (P < 0,001). Aos 6 meses pós-DT, o número de pacientes que apresentava vascularização difusamente aumentada do parênquima tireoidiano caiu para 30/97 (30,9%). Em contrapartida, o número de participantes com vascularização aumentada e pouco aumentada subiu para 43/97 (44,3%) e 21/97 (21,6%), respectivamente. Além disso, 3/97 (3,1%) pacientes tiveram o seu padrão de vascularização normalizado (Tabela 7). Ou seja, houve melhora (diminuição) estatisticamente significativa (P < 0,001) da vascularização do parênquima tireoidiano, ao final de 6 meses de acompanhamento (Gráfico 3), embora não tenha havido correlação com os dados laboratoriais. Ademais, se considerar a evolução dos pacientes individualmente, nota-se que 48/97 (49,5%) deles reduziram o grau de vascularização do parênquima, ao longo de 6 meses, 41/97 (42,3%) mantiveram o mesmo padrão de vascularização e 8/97 (8,2%) aumentaram a vascularização difusa do parênquima tireoidiano.

Tabela 7- Variação da vascularização do parênquima tireoidiano, ao longo do tempo, dos pacientes HCFMUSP submetidos ao tratamento com iodo radioativo (DT = dose terapêutica)

VASCULARIZAÇÃO	PRÉ-DT	1 MÊS	3 MESES	6 MESES
NORMAL	0,0%	0,0%	1,0%	3,1%
POUCO AUMENTADA	2,1%	8,2%	15,5%	21,6%
AUMENTADA	37,1%	51,5%	42,3%	44,3%
DIFUSAMENTE AUMENTADA	60,8%	40,2%	41,2%	30,9%

Gráfico 3 - Variação da vascularização do parênquima tireoidiano com o passar do tempo



As Figuras 13 e 14 exemplificaram resultados obtidos para o padrão de vascularização após a intervenção.

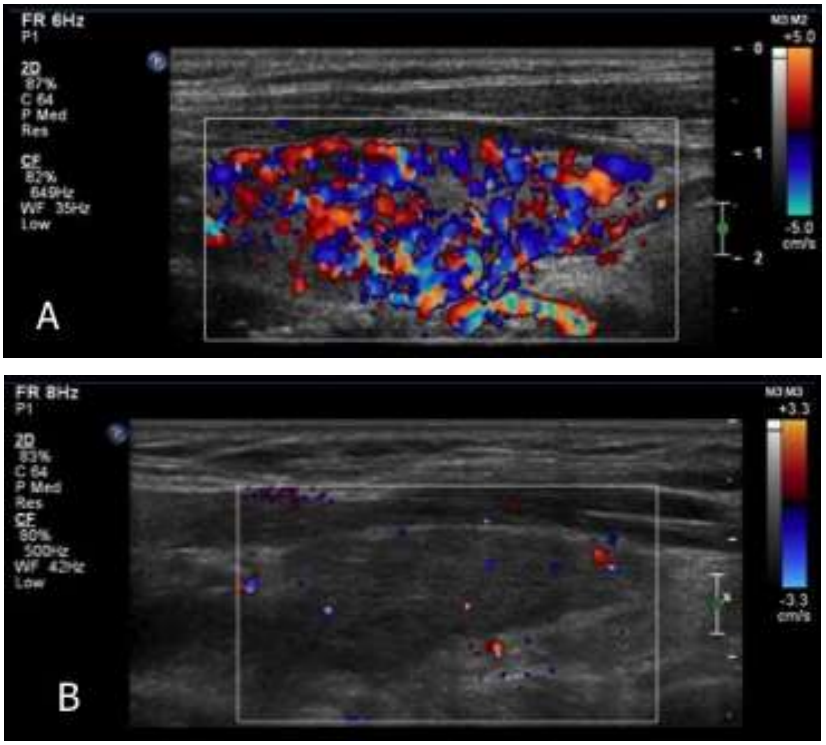


Figura 13 - Mapeamento com Doppler colorido do lobo direito da tireoide em um mesmo paciente antes do tratamento com iodo radioativo, no qual foi observado o padrão III (A) e após 3 meses do tratamento, o padrão 0 (B)

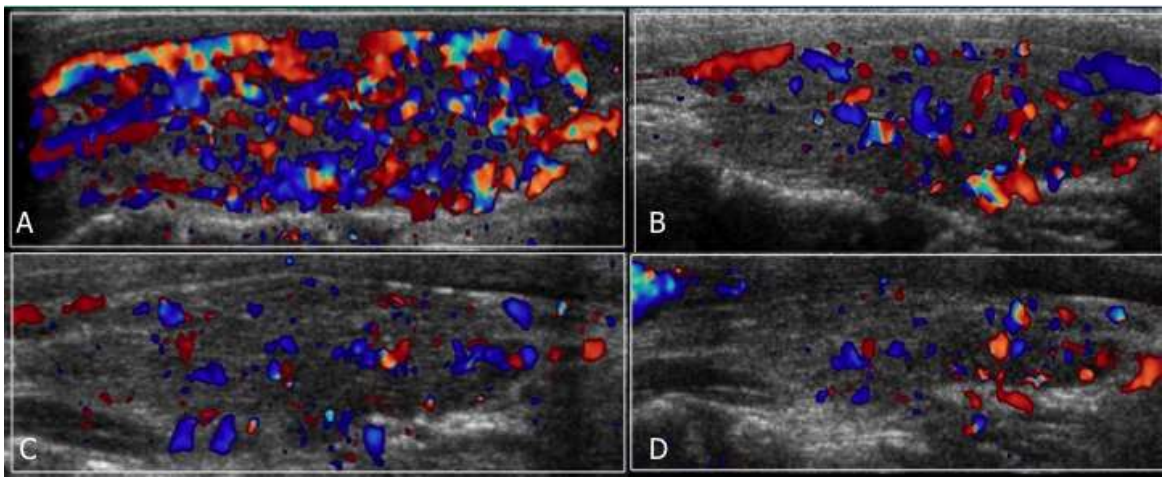


Figura 14 - Mapeamento com Doppler colorido do lobo direito da tireoide em um mesmo paciente, antes do tratamento com iodo radioativo, no qual foi observado o padrão III (A), após 1 mês de tratamento, padrão II (B) e após 3 meses (C) e 6 meses (D), padrão I

4.2.3 US-Doppler pulsado

A US-Doppler pulsado demonstrou diminuição estatisticamente significativa na velocidade de pico sistólica (VPS) das artérias tireóideas inferiores, no decorrer do tempo pós-intervenção, sendo que a média da VPS das artérias tireóideas inferiores direitas (ATIDs) caiu de 89,42 ± 43,68 pré-DT para 33,09 ± 16,34 aos 6 meses de acompanhamento (P < 0,001) (Gráfico 4) e a VPS das artérias tireóideas inferiores esquerdas (ATIEs) caiu de 90,71 ± 48,43 pré-DT para 32,80 ± 17,56 aos 6 meses (P < 0,001) (Gráfico 5). Não foi observada diferença estatisticamente significativa entre as VPSs das ATIDs e ATIEs, em nenhum dos tempos, sendo que a queda das VPSs foi significante em todos os tempos da análise. Nota-se, ainda, que no tempo de 3 meses, 60/97 (61,9%) dos pacientes envolvidos na pesquisa já haviam normalizado os valores da VPS nas ATIDs e 65/97 (67%) já tinham recuperado os valores da VPS nas ATIEs. As Tabelas 8 e 9 e a Figura 15 demonstram essa evolução, com o passar do tempo, exemplificando a queda gradual da VPS nas ATIs.

Gráfico 4 - Redução do pico de velocidade sistólica das artérias tireóideas inferiores direitas (ATIDs) pré e pós-tratamento com radioiodo

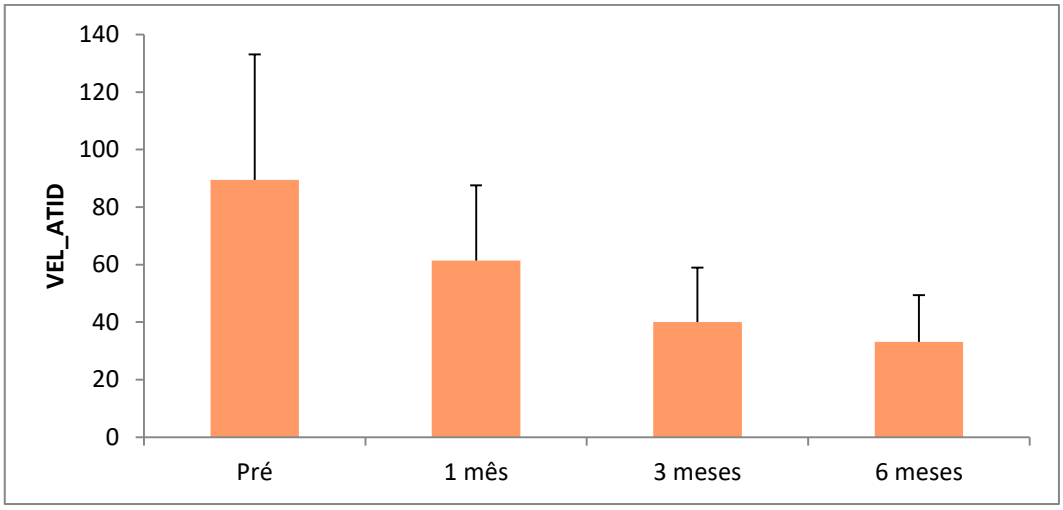


Gráfico 5 - Redução do pico de velocidade sistólica das artérias tireóideas inferiores esquerdas (ATIEs) pré e pós-tratamento com radioiodo

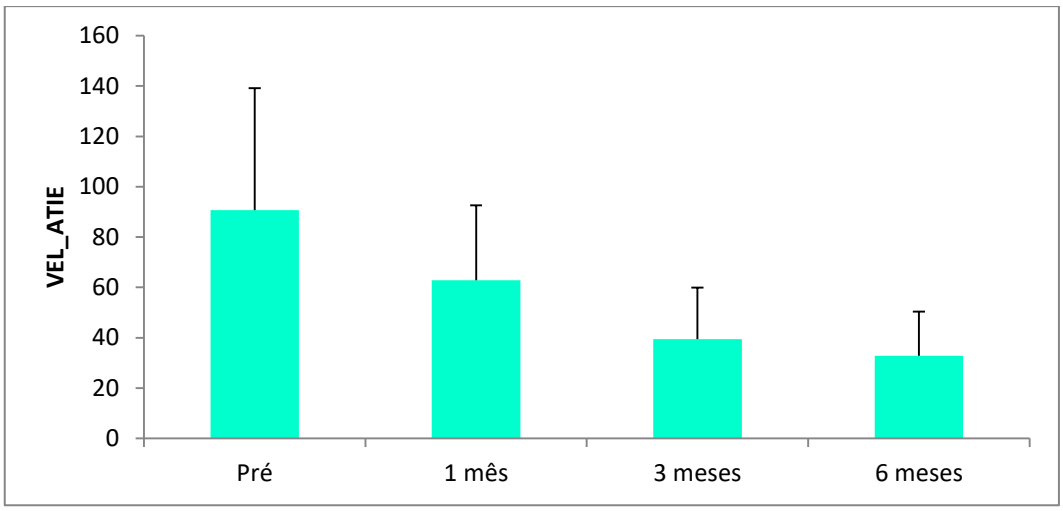


Tabela 8 - Variação da VPS nas ATIDs, ao longo do tempo, dos pacientes HCFMUSP, submetidos ao tratamento com iodo radioativo

VPS (cm/s) ATIDs	PRÉ-DT	1 MÊS	3 MESES	6 MESES
<40	6,2%	21,6%	61,9%	78,4%
40-50	7,2%	16,5%	13,4%	6,2%
>50	86,6%	61,9%	24,7%	15,5%

Tabela 9 - Variação da VPS nas ATIEs, ao longo do tempo, dos pacientes HCFMUSP, submetidos ao tratamento com iodo radioativo

VPS (cm/s) ATIEs	PRÉ-DT	1 MÊS	3 MESES	6 MESES
<40	5,2%	19,6%	67,0%	77,3%
40-50	9,3%	24,7%	7,2%	10,3%
>50	85,6%	55,7%	25,8%	12,4%

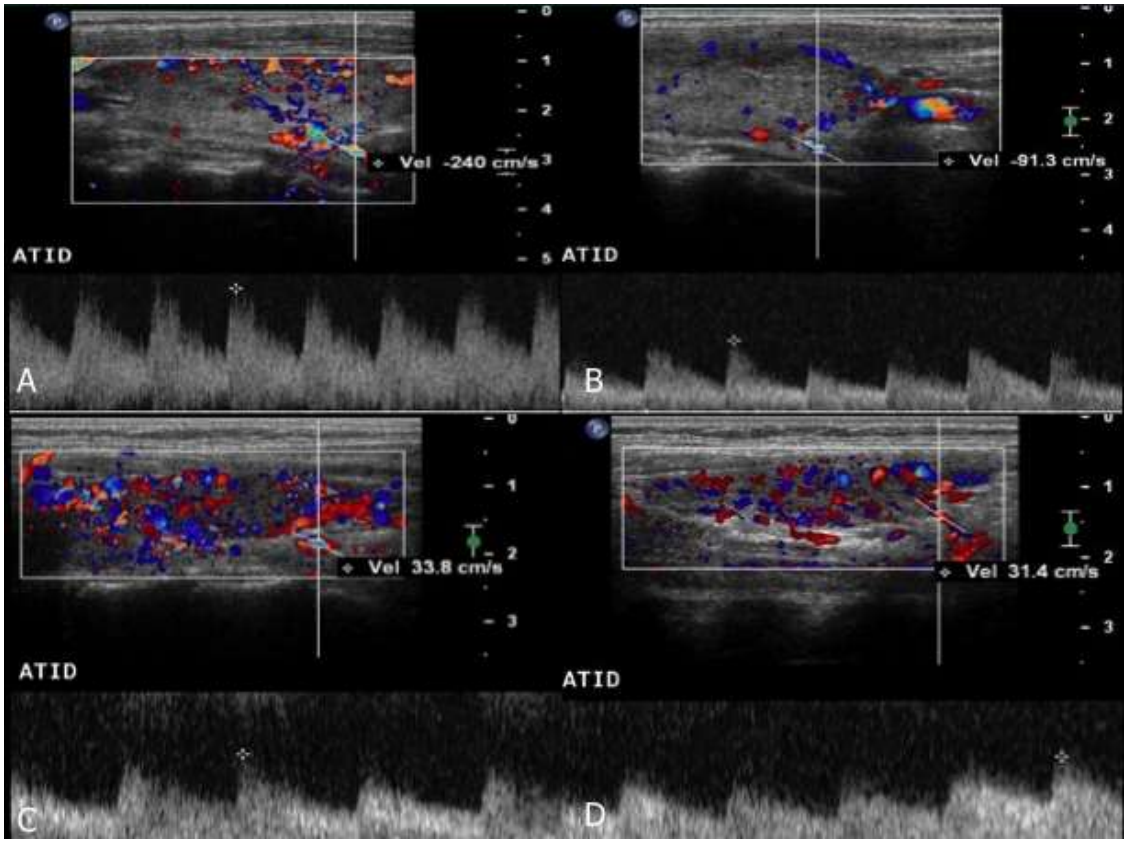


Figura 15 - Avaliação com Doppler pulsado da glândula tireoide em paciente com doença de Graves, antes e depois do tratamento com radioiodo: (A) no exame, antes do tratamento, observa-se o PVS da ATID bastante aumentado; (B) com um mês após o tratamento, a velocidade apresentou uma queda importante, porém ainda encontrava-se acima dos limites da normalidade; (C) com três meses, após a dose terapêutica, observou-se normalização do PVS da ATID, que se manteve aos seis meses pós-tratamento (D)

4.3 Exames laboratoriais

Foram utilizadas as dosagens hormonais da tireoide como método de controle, já estabelecido, do tratamento com iodo radioativo. Dessa forma, os pacientes foram classificados em hipertireoidismo quando, no pré-DT, o TSH encontrava-se supresso e os níveis de T3 e T4 livres acima dos limites da normalidade. No acompanhamento, os mesmos hormônios foram medidos, porém, deu-se preferência para a dosagem de T3 e T4 livre para definir o hipertireoidismo, visto que o TSH demora mais tempo para normalizar. No tempo de 1 mês, 28 pacientes não fizeram a dosagem hormonal. No tempo de 3 meses, um paciente não realizou a referida dosagem e, no tempo de 6 meses, outro paciente não a realizou.

No momento antes da DT de ^{131}I, 7/97 (7,2%) foram classificados em não-hipertireoidismo e 90/97 (92,8%), em hipertireoidismo. Com o acompanhamento laboratorial até os 6 meses, notou-se que 11/96 (11,5%) pacientes mantiveram o quadro de hipertireoidismo.

Aos 7 pacientes que já não se encontravam em hipertireoidismo na pré-DT, somaram-se 78 que passaram a apresentar essa classificação, totalizando 85/96 (88,5%) classificados como não-hipertireoidismo ao final do estudo (Tabela 10).

Tabela 10 - Classificação dos pacientes submetidos ao tratamento com iodo radioativo em hipertireoidismo e não-hipertireoidismo, ao longo do tempo

	PRÉ-DT	**1 MÊS**	**3 MESES**	**6 MESES**
Hipertireoidismo	92,8%	63,8%	12,5%	11,5%
Não-hipertireoidismo	7,2%	36,2%	87,5%	88,5%

No momento de 3 meses, 9/96 (9,4%) apresentavam hipotireoidismo acentuado, ou seja, a dosagem do hormônio tireoidiano (T4L) estava indetectável. Esse quadro de hipotireoidismo acentuado não foi verificado em nenhum outro tempo da análise, como mostra a Tabela 11.

Tabela 11 - Classificação dos pacientes submetidos ao tratamento com iodo radioativo em hipertireoidismo, eutireoidismo, hipotireoidismo e hipotireoidismo acentuado, ao longo do tempo

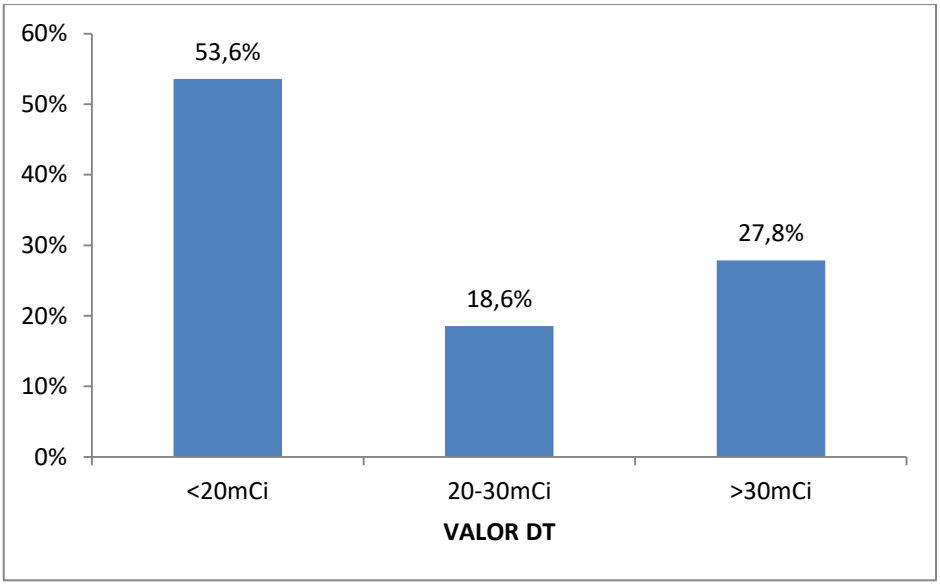
	PRÉ	**1 MÊS**	**3 MESES**	**6 MESES**
Hipertireoidismo	90/97 (92,8%)	44/69 (63,8%)	12/96 (12,5%)	11/96 (11,5%)
Eutireoidismo	7/97 (7,2%)	20/69 (29%)	17/96 (17,7%)	54/96 (56,2%)
Hipotireoidismo	--------	5/69 (7,2%)	58/96 (60,4%)	31/96 (32,3%)
Hipo acentuado	--------	--------	9/96 (9,4%)	--------

4.4 Medicina Nuclear

A captação de iodo radioativo (^{131}I) pela tireoide, realizada antes de os pacientes tomarem a dose para o tratamento, além de ser utilizada como diagnóstico confirmatório da DG, também serviu para o cálculo do valor da dose de ^{131}I dada para o tratamento. O menor valor de captação de 24 horas encontrado foi de 33% e o maior foi de 100%, ou seja, todos os pacientes estavam hipercaptantes, lembrando que a faixa de referência adotada para a captação de 24 horas foi de 12-32%.

A dose do radioiodo para cada paciente variou de 10 mCi a 33 mCi, sendo que 52/97 (53,6%) dos pacientes da pesquisa tomaram menos de 20 mCi de dose, 18/97 (18,6%), entre 20-30 mCi e 27/97 (27,8%), mais de 30 mCi (Gráfico 6).

Gráfico 6 - Distribuição dos valores das doses terapêuticas de radioiodo



5 DISCUSSÃO

A ultrassonografia com dúplex-Doppler colorido (US-Doppler) da glândula tireoide é muito utilizada como exame complementar no diagnóstico diferencial das doenças difusas e focais, especialmente, nas fases iniciais das primeiras quando a clínica e, às vezes, até os exames laboratoriais se confundem. Vários estudos já demonstraram a acurácia da US Doppler para distinguir as doenças autoimunes (DG e tireoidite de Hashimoto), bem como para avaliar a resposta ao tratamento medicamentoso na doença de Graves, porém nenhum estudo anterior avaliou todos os parâmetros concomitantes do US-Doppler no acompanhamento dos pacientes pós-tratamento com iodo radioativo. Ademais, esse exame é amplamente disponível, de baixo custo, quando comparado aos outros métodos de imagem, sem contraindicações, pois não utiliza radiação ionizante, e permite a avaliação de vários parâmetros, tanto ao modo-B, quanto ao Doppler colorido e pulsado, além de altamente sensível e reprodutível[14-17,36].

5.1 Mapeamento ultrassonográfico da glândula tireoide

5.1.1 Modo-B

a) Volume

Os valores de referência para o volume tireoidiano para a população brasileira ainda não estão definidos. Por essa razão, optou-se por utilizar um volume já estabelecido e amplamente utilizado para a população mundial de 6-15 cm^3[44]. A análise pré-intervenção demonstrou que 90,7% dos pacientes tinham volume tireoidiano aumentado (bócio), compatível com o que já é descrito na literatura[4,7,8,30,45,46]. Apenas 9,3% estavam com o volume dentro dos limites da normalidade e nenhum paciente apresentava volume reduzido.

Após a intervenção, notou-se redução gradual do volume tireoidiano com o passar do tempo. Houve queda, em 6 meses, de 73,1%, em média, sendo essa graduação compatível com o que foi observado por Peters et al.[29], que encontraram redução de 71% (mediana) do volume tireoidiano, em 1 ano de

acompanhamento, e Nygaard et al.[47], que demonstraram redução de aproximadamente 50% em 12-18 meses. Da mesma forma, English et al.[48] constataram redução de 87% do volume glandular nos pacientes com DG tratados com radioiodo.

Outros trabalhos chegaram a conclusões semelhantes no acompanhamento ultrassonográfico em pacientes com DG, porém com tratamento medicamentoso, como Castagnone et al.[46] que demonstraram que os pacientes que tiveram recaída da doença apresentavam tireoide com maior volume, de forma significante, em relação aos pacientes que tiveram remissão da doença após o fim do tratamento.

Portanto, de forma semelhante ao que foi demonstrado por Peters et al.[29], Nygaard et al.[47] e English et al.[48], observou-se, no presente estudo, que o volume é um parâmetro que pode ser utilizado como controle de resposta ao tratamento, visto que a normalização desse parâmetro ultrassonográfico (VT < 15 cm^3) teve correlação estatisticamente significativa ($P < 0,001$) com a normalização dos exames laboratoriais.

b) Ecogenicidade e ecotextura

A ecogenicidade do feixe ultrassonográfico depende, entre outros fatores, da diferença de impedância acústica entre os meios. Por essa razão, a tireoide normal, formada por grande parte de material coloide envolta por células foliculares, apresenta grande impedância acústica com intensa reflexão dos feixes sonoros que gera ecogenicidade aumentada em relação aos tecidos adjacentes[49]. Na DG, ocorre infiltração linfocítica, com redução do teor de coloide, além do aumento difuso da vascularização, fatores esses que associados contribuem para o aspecto hipoecogênico difuso da glândula tireoide nessa patologia[1,4,50-52].

Na análise prospectiva dos pacientes incluídos nesta pesquisa, a ecogenicidade foi avaliada de forma subjetiva. Observou-se que, antes da intervenção, todas as glândulas apresentavam hipoecogenicidade discreta ou acentuada em relação aos tecidos adjacentes, compatível com os achados

descritos na literatura[16,53-55], pois todos os pacientes tinham o diagnóstico confirmado para DG. Após o tratamento com o radioiodo, notou-se que houve melhora estatisticamente significativa (P < 0,001) da ecogenicidade com o passar do tempo. Isso vai de encontro ao que English et al.[48] demonstraram em seu estudo, afirmando que a tireoide pós-radioiodoterapia apresenta-se mais ecogênica do que nos pacientes com DG ainda não tratados.

Em relação à ecotextura, não se observou alteração do parênquima tireoidiano pré e pós-dose terapêutica (DT), mantendo-se difusamente heterogênea, desde o exame inicial até o fim do acompanhamento, em congruência com o estudo de English et al.[48].

5.1.2 US-Doppler colorido

a) Padrão de vascularização do parênquima tireoidiano (avaliação subjetiva pela classificação modificada de Vitti et al.[39])

A vascularização aumentada do parênquima tireoidiano foi observada em todos os pacientes, antes da intervenção terapêutica, seja em menor ou maior grau, como já havia sido demonstrado em vários estudos que comprovaram o aumento da vascularização do parênquima em pacientes com diagnóstico confirmado para DG[36,39,40,46,56,57].

Os dados da avaliação subjetiva do parênquima pré e pós-DT evidenciaram redução significativa (P < 0,001) da vascularização, porém não tiveram correlação estatisticamente significativa com a normalização dos hormônios tireoidianos. Além disso, pode-se notar que a metade dos pacientes (50,5%) não apresentaram redução da vascularização. As descobertas desta tese estão em contraste com as verificadas por Ralls et al.[40], Castagnone et al.[46], Saleh et al.[58] e Kumar et al.[36] que observaram que a diminuição da vascularização do parênquima ocorre em congruência com a remissão bioquímica e utilizaram esse parâmetro para predizer o curso da doença e a efetividade da terapia medicamentosa.

Já Eising et al.[59] tiveram resultados concordantes com este estudo, pois não notaram mudança significativa no padrão de vascularização em pacientes com DG, antes e depois do tratamento com iodo radioativo e, dessa forma, consideraram esse parâmetro ineficiente para realizar o acompanhamento pós-terapia com radioiodo. Da mesma forma, Caruso et al.[22] também consideraram que a avaliação da vascularização difusa do parênquima, no acompanhamento do tratamento, pode ser equivocada uma vez que ela pode estar aumentada em decorrência da atividade inflamatória da doença ou do mecanismo autoimune, independente da produção hormonal.

5.1.3 US-Doppler pulsado

a) Velocidade de pico sistólico

A aferição da VPS das ATIs foi realizada logo antes da penetração do vaso no parênquima tireoidiano, pois a mensuração da velocidade nas artérias intraparenquimatosas é dificultada devido ao seu pequeno calibre e tortuosidade, podendo gerar erros na correção do ângulo Doppler[23]. Além disso, pode-se interpretar que esses vasos, quando adentram o parênquima tireoidiano, tendem a apresentar uma maior resistência, visto que apresentam menor calibre e têm que percorrer os espaços entre as células foliculares, o que poderia acarretar um aumento de velocidade do fluxo sanguíneo, sem correlação com a função hormonal.

No presente estudo, a média das VPS antes da intervenção encontrava-se bem acima da normalidade (90,06 cm/s ± 44.13), compatível com o quadro de DG não tratado ou não responsivo ao tratamento, como visto na literatura[13,14,19-22,36,37,39,41,42,46,60,61]. Contudo, 3/97 pacientes (3,1%) apresentavam as velocidades normais no pré-DT, sendo que 2 tiveram aumento dessa velocidade, com o passar do tempo, e em outro caso, as VPSs se mantiveram normais.

Houve redução das VPSs estatisticamente significativa ($P < 0,001$), em cada mês do acompanhamento, com uma correlação significante entre a

normalização das VPSs e os níveis hormonais tireoidianos. Aos 6 meses, pós-DT, a média das VPS era de 32,95 cm/s ± 16,36. De forma correlata, vários estudos[22,36,46,62,63] demonstraram que a VPS é um parâmetro confiável para o acompanhamento do tratamento medicamentoso dos pacientes com DG, refletindo o estado funcional da glândula e sendo capaz de avaliar a recidiva da doença. Não foram encontrados estudos que acompanhem o resultado terapêutico do radioiodo na DG por meio da VPS.

Esse resultado demonstra que a VPS das ATIs é um parâmetro válido para o acompanhamento da resposta terapêutica, também, ao iodo radioativo em pacientes com DG, com correlação significativa com os dados laboratoriais ($P < 0,001$).

5.2 Limitações do estudo

O estudo inicial previa o acompanhamento dos pacientes incluídos na pesquisa por um período de um ano para se tentar confirmar quais deles mantiveram o quadro de remissão da doença (hipotireoidismo ou eutireoidismo), após esse período, e quais apresentaram recidiva. Porém, a maioria dos pacientes não retornou para fazer o exame de US-Doppler de controle de um ano, alguns por já haverem recebido alta do ambulatório de origem do HCFMUSP, se negando a comparecer, e outros por mudança de cidade. Apesar dessas limitações, foi possível verificar as dosagens hormonais desses pacientes com um ano após a dose terapêutica, pois esse dado foi fornecido pelo serviço de Medicina Nuclear do HCFMUSP. Verificou-se que 90 pacientes (92,8%) encontravam-se com dosagens hormonais sugestivas de cura da doença de Graves, 5 (5,1%) apresentaram recidiva da doença e 2 (2,1%) perderam o seguimento.

Outra limitação que se pode aventar é a falta de avaliação da análise subjetiva do mapeamento Doppler colorido da glândula tireoide, tanto intra-observadores quanto interobservadores. Porém, optou-se por não realizá-la, uma vez que ela já havia sido considerada na tese de Macedo[60], demonstrando

concordância intraobservadores e interobservadores muito boa e boa, com média dos coeficientes *Kappa* ponderados entre 0,78 e 0,86.

5.3 Perspectivas

Apesar do pequeno número de pacientes que recidivaram (5) e a falta de alguns dados que possam prejudicar a análise desta tese (como comorbidades, medicações utilizadas antes do radioiodo e por qual período, quantos dias de suspensão dessas medicações e por quanto tempo realizaram dieta pobre em iodo) foram avaliados os dados obtidos com esse estudo na tentativa de prever precocemente, pela US-Doppler, o desfecho do tratamento.

Dessa maneira, conseguiu-se comprovar, de forma significante, que os 5 pacientes recidivantes apresentavam, em média, um volume tireoidiano pré-DT bem maior (104,9 ± 67,6) dos que os 90 que não recidivaram (39,9 ± 25,7). Os pacientes que mantiveram o quadro de bócio, nos tempos de 3 e 6 meses, têm maior chance de recidiva em 1 ano. Além disso, aqueles que recidivaram apresentavam, no tempo de 6 meses pós-DT, velocidade de pico sistólico (VPS), em média, > 50 cm/s nas ATIs e 27,3% ainda se encontravam com hipertireoidismo nesse tempo.

De maneira mais prática, em última análise, conseguiu-se demonstrar que para não ocorrer a recidiva é necessário que se tenham, no tempo de 1 mês pós-DT, uma queda da VPS, em média, de 32,9% na ATID, e de 31,7%, na ATIE, correspondente à queda de 32,3%, em média, de ambas as artérias tireóideas inferiores (Tabela 12). Esses valores de queda das velocidades independem da velocidade inicial, visto que a velocidade no pré-DT não foi significante para determinar a recidiva em 1 ano, sendo o mais importante a rapidez de queda das velocidades no primeiro mês após a dose terapêutica.

O valor da dose terapêutica (DT), da captação de 24 horas e a idade dos pacientes não tiveram relação com a recidiva.

Tabela 12 - Porcentagem de queda da velocidade, em média, no primeiro mês após a intervenção, nas artérias tireóideas inferiores dos pacientes submetidos ao tratamento com iodo radioativo

	ATID	ATIE	VEL MÉDIA
Não recidiva	32,9%	31,7%	32,3%
Recidiva	11,1%	19,1%	14,8%

No entanto, embora tudo indique que o volume exerça maior influência na recidiva desses pacientes, para se conseguir comprovar qual variável ultrassonográfica apresenta maior valor na determinação da recidiva, seria necessário maior número de amostra para se conseguir fazer uma análise multivariada dos dados do US-Doppler.

6 CONCLUSÕES

O presente estudo possibilitou concluir que:

1. Houve correlação significativa (P < 0,001) entre a diminuição volumétrica da glândula tireoide e a normalização das dosagens hormonais, no acompanhamento evolutivo do tratamento;

2. Observou-se aumento da ecogenicidade ao longo do estudo (P < 0,001), porém sem relação estatisticamente significativa com as dosagens hormonais;

3. Ocorreu diminuição e normalização da vascularização entre o pré e pós-DT (P < 0,001), embora não tenha apresentado relação estatisticamente significativa com os dados laboratoriais;

4. Houve diminuição e normalização da VPS nas ATIs e relação estatisticamente significativa com a transição de hipertireoidismo para eu/hipotireoidismo;

5. O US-Doppler se mostrou capaz de monitorar a resposta terapêutica pós-tratamento com radioiodoterapia por meio da avaliação do volume e das VPSs nas ATIs. A redução em média de 32,3% (ou superior a esse valor) na VPSs das ATIs com 1 mês pós-DT prediz boa resposta ao tratamento.

7 ANEXOS

ANEXO 1. Modelo de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:.....:.....
.....
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: ..... SEXO: M □ F □
DATA NASCIMENTO: ...../...../.....
ENDEREÇO.....Nº.....
COMPLEMENTO:.....BAIRRO:.....
CIDADE: ..... CEP: ..... TELEFONE: (...) .....
2.RESPONSÁVEL LEGAL: .....
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.): .....
DOCUMENTO DE IDENTIDADE: .....
SEXO: M □ F □
DATA NASCIMENTO: ...../...../.....
ENDEREÇO: ..... Nº..... COMPLEMENTO: .....
BAIRRO: ..... CIDADE: .....
CEP: ..... TELEFONE: (...) .....

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. **TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA**: ULTRASSONOGRARIA DUPLEX - DOPPLER COLORIDO DA GLÂNDULA TIRÓIDE, EM PACIENTES COM DOENÇA DE GRAVES, ANTES E APÓS RADIOIODOTERAPIA (131-I).

PESQUISADOR: Dra. Maria Cristina Chammas (responsável)

CARGO/FUNÇÃO: Médico pesquisador

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº CRM 64.317

UNIDADE DO HCFMUSP: Instituto de Radiologia

PESQUISADOR: Dr. Thiago Adler Ralho Rodrigues dos Santos

CARGO/FUNÇÃO: Médico pesquisador

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº CRM 127.777

UNIDADE DO HCFMUSP: Instituto de Radiologia

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO x RISCO MÉDIO □

RISCO BAIXO □ RISCO MAIOR □

4. DURAÇÃO DA PESQUISA: 24 meses

1. Desenho do estudo e objetivo(s): o objetivo deste estudo é fazer um controle com ultrassonografia da tireoide, que é uma glândula que fica na parte da frente do pescoço, e que no seu caso, está causando algumas alterações de hormônios. Para isso, faremos um exame de ultrassom, antes do início do tratamento com radioiodo (^{131}I), e outro após 1mês, 3 meses e 6 meses, para constatar se haverá melhora dessas alterações, causadas pela doença de Graves na glândula. Talvez o senhor ou a senhora, já tenha feito algum exame de ultrassonografia antes, e já saiba que é um exame sem nenhum efeito colateral, não tem nenhuma contraindicação, não tem radiação e não precisa de nenhum preparo ou jejum. Este exame é o mesmo realizado nas grávidas, durante toda a gestação.

2. Descrição dos procedimentos que serão realizados, com seus propósitos e identificação dos que forem experimentais e não rotineiros: o exame de ultrassom será feito na parte da frente do pescoço, sendo colocado um gel neutro na região, com duração de apenas poucos minutos. É usado um aparelho chamado de transdutor, que percorrerá a região da glândula, sem causar nenhuma dor ou desconforto.

3. Relação dos procedimentos rotineiros e como são realizados: para realizar o exame, será colocado um gel neutro no pescoço, para que o aparelho de ultrassom possa deslizar com facilidade. Não há uso de agulhas, ou outros procedimentos invasivos. O exame é realizado em uma maca, com o senhor ou a senhora deitado de barriga para cima.

4. Descrição dos desconfortos e riscos esperados nos procedimentos dos itens 2 e 3: não há nenhum risco ou desconforto para a realização do exame de ultrassonografia do pescoço ou da glândula tireoide.

5. Benefícios para o participante: o senhor ou a senhora, estará participando de uma pesquisa, onde será feito um controle, principalmente da circulação sanguínea da glândula tireoide. E também, a ultrassonografia, é importante para saber se existe algum nódulo nessa glândula e em outras regiões do pescoço. Inclusive, é um exame que, atualmente, muitos médicos, pedem como parte de uma revisão ou check-up.

6. Relação de procedimentos alternativos que possam ser vantajosos, pelos quais o paciente pode optar: o exame de ultrassom é considerado o melhor método para avaliar a tireoide, uma vez que é prático, de fácil realização, não precisa de preparo, não tem contraindicação, e no mesmo exame pode-se avaliar outras partes do pescoço, como a presença de nódulos, e outras alterações.

7. Garantia de acesso: em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais

responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Dr. Thiago Adler Ralho Rodrigues dos Santos, que pode ser encontrado no endereço: Serviço de Ultrassonografia – Instituto de Radiologia, situado à Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255, 3º andar; Telefone(s) 2661-7092 /2661-6572, do Serviço de Ultrassonografia ou no telefone (67) 8177-0001. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel.: 2661-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, Fax: 3069-6442 ramal 26 – E-mail: cappesq@hcnet.usp.br

8. É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição;
9. Direito de confidencialidade – As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum paciente;
10. Direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores;
11. Despesas e compensações: não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.
12. Em caso de dano pessoal, diretamente causado pelos procedimentos ou tratamentos propostos neste estudo (nexo causal comprovado), o participante tem direito a tratamento médico na Instituição, bem como às indenizações legalmente estabelecidas.
13. Compromisso do pesquisador de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo “ULTRASSONOGRARIA DUPLEX - DOPPLER COLORIDO DA GLÂNDULA TIREOIDE, EM PACIENTES COM DOENÇA DE GRAVES, ANTES E APÓS RADIOIODOTERAPIA(131-I)”. Eu discuti com o Dr. Thiago Adler Ralho Rodrigues dos Santos, sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal Data ___/___/___

Assinatura da testemunha Data ___/___/___

para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo Data ___/___/___

ANEXO B – CAPPesq - HCFMUSP

Hospital das Clínicas da FMUSP
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CAPPesq

Nº Protocolo: 0408/10

Título: ULTRASSONOGRARIA DUPLEX - DOPPLER COLORIDO DA GLÂNDULA TIRÓIDE, EM PACIENTES COM DOENÇA DE GRAVES, ANTES E APÓS TRATAMENTO MEDICAMENTOSO.

Pesquisador Responsável: MARIA CRISTINA CHAMMAS

Pesquisador Executante: THIAGO ADLER RALHO RODRIGUES DOS SANTOS

Departamento: RADIOLOGIA E ONCOLOGIA

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, **APROVOU / TOMOU CIÊNCIA** na sessão datada de 27/07/2011, do(s) documento(s) abaixo mencionado(s):

•Carta datada de 27/04/2011-Solicitação de inclusão do Dr. Thiago Adler Ralho Rodrigues dos Santos como pesquisador executante; Relatório de Andamento.
O responsável solicita alteração no projeto que originalmente visava a inclusão de pacientes com Doença de Graves antes e após serem submetidos ao tratamento estendendo a pesquisa para aqueles submetidos à Radioiodoterapia considerando a dificuldade em se conseguir pacientes "virgens" de terapia. A pesquisadora solicita ainda a inclusão de Thiago Adler Ralho Rodrigues dos Santos e de Rodrigo Otávi Gomes Pina da Ultra, médico e R4, respectivamente, da ultrassonografia do InRad como pesquisadores executantes.

A CAPPesq em obediência à Resolução CNS 196/96, solicita ao pesquisador (a) s elaboração de relatório parcial e final.

No caso de relatório parcial é necessário informar o tempo previsto para a conclusão do protocolo e breve resumo dos resultados obtidos.

CAPPesq, 28 de Julho de 2011

PROF. DR. EUCLIDES AYRES DE CASTILHO
Coordenador
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq

Rua Dr. Ovídio Pires de Campos, 225 - Prédio da Administração - 5º andar - CEP 05403-010 - São Paulo - SP
Fone: 55 11 3069-6442 ramais 16, 17, 18 e 20 - e-mail: cappesq@hcnet.usp.br

ANEXO C – Informações de todos pacientes

Pac.	PACS	RGHC	Hipertir.	Ecogenec.	Vascul.	Vol_Tireoide	VEL_ATD	VEL_ATE	Valor DT	1M Hipertir.	1M Ecogenic.	1M Vascul.	1M Vol Tireoide	1M VEL_ATD	1M VEL_ATE	3M Hipertir.	3M Ecogene.	3M Vascul.	3M Vol Tireoide	3M VEL_ATD	3M VEL_ATE	6M Hipertir.	6M Ecogene.	6M Vascul.	6M Vol Tireoide	6M VEL_ATD	6M VEL_ATE
AHUM	3393143	13771017B	2	2	2	42,6	28,5	34,8	3		2	2	79,1	53,8	70,6	2	2	2	66,8	52	61,5	2	2	2	28,6	58,3	73,1
NSS	4489481	55727799I	1	2	2	39,5	51,4	55,3	3		2	2	27	58,7	64,3	2	2	2	17,9	52,6	74,6	2	1	1	8,8	80,5	47,3
TCSAS	4991679	13958978I	1	2	2	20,2	49,3	51,2	1		2	2	14,3	88,6	80,5	2	2	2	7,8	40,6	31,6	1	2	2	6,1	38,5	25,5
ERJ	873602	13950013I	1	2	2	50,7	46,9	45,3	3		2	2	61,3	55	73	2	2	2	56,4	43,3	58,9	2	2	2	25	56,3	91,1
SNL	175415	2131547C	1	3	1	35,1	90,4	93,7	1		3	2	24,4	55,4	41,8	2	3	2	8,5	29,2	31	2	2	1	2,7	28	18,9
JAG	4361668	13891240F	1	3	2	33,6	88,1	113,2	2		3	3	25,1	94,2	139	2	3	3	12,4	36,3	28	2	2	2	6,1	25,9	33,5
RFS	4579233	13934127A	1	3	3	69	107,2	112,5	3		3	3	62,6	105	178	2	3	3	13,7	42	123	2	2	2	9,6	20	18
CAAM	1750885	13933159	1	2	3	15,6	97,4	55	1		2	2	12,6	62,6	59,4	2	2	2	7,5	24,7	21,9	2	2	2	2,7	36,2	27,5
VLNS	1333390	3119511D	1	3	2	15,5	60,9	59,6	2		3	2	9,5	55,5	63	2	3	2	11,2	43,7	39,7	2	2	1	4,8	33,1	21
TSP	5425219	420129306200	1	3	3	32,3	157	101	1		3	2	15,1	51,8	52,4	2	3	2	8,1	29,7	35,1	2	3	2	3,8	34,8	31,3
CEB	3995055	79008883	1	3	2	17,2	49,6	51,3	1	1	3	2	13,2	41,6	38	2	2	1	5,7	24,1	31,6	2	2	1	4,2	17,4	19,8
PCR	5188378	13993686J	1	3	3	25.2	104	106	3	2	3	3	23,4	82,2	87,9	2	3	2	13,1	61,4	52,8	1	3	2	8,8	41,8	42,7
LHSS	3354165	13732030K	2	2	3	49,8	89,8	66,1	2	1	2	3	44,3	87,9	100	2	1	2	29,1	70	60,6	2	1	2	19	87,1	67,5
VRS	5230371	6187193D	1	3	3	30,9	61,5	50,6	1	2	3	3	23,1	55,4	71,6	2	3	3	21,6	33,5	33	2	2	2	11,3	18,2	19,8
AMB	5024963	13964499C	1	3	3	71,8	106	114	3	1	3	3	33,6	88,2	76,3	2	2	3	19,3	36,9	38,8	2	2	3	11,3	51	51,4

continua

ANEXO C – Informações de todos pacientes (continuação)

Pac.	PACS	RGHC	Hipertir.	Ecogenec.	Vascul.	Vol Tireoide	VEL_ATD	VEL_ATE	Valor DT	1M_Hipertir.	1M Ecogenic.	1M Vascul.	1M Vol_ Tireoide	1M VEL_ATD	1M VEL_ATE	3M Hipertir.	3M Ecogene.	3M Vascul.	3M Vol_ Tireoide	3M VEL_ATD	3M VEL_ATE	6M Hipertir.	6M Ecogene.	6M Vascul.	6M Vol_ Tireoide	6M VEL_ATD	6M VEL_ATE
NBC	4384679	13918101E	1	2	3	63,8	105	110	1	1	2	2	42,5	60	55,2	1	2	2	21,3	44	46,3	2	2	2	12,2	27,2	26,2
MLSS	3902137	55713502K	1	3	3	23,1	86	97,4	1	2	3	3	15,3	40,4	40,6	2	3	3	9,2	29,3	28,5	2	2	2	6	27	35,5
JFG	1325076	3112026G	1	2	3	114,9	123	128	3		2	2	67,3	86,1	72,9	1	2	2	51,8	38,7	42,4	2	2	2	38,7	24,4	26,7
MLCS	5531041	420139302731	1	2	3	33,1	107	111	1		2	2	20,2	66,5	85,1	2	2	2	11	25,1	25,4	2	2	2	6,9	28,3	26,3
JAA	5538191	420139302898	1	3	3	36,2	75,4	73,6	1		2	2	20,6	58,8	68,2	2	2	2	14,1	35,2	36	2	2	2	11,3	32,6	25,5
NBC	4325674	55723486C	1	2	3	36,9	71,1	99,6	3	1	2	3	24,9	67,7	84,6	2	2	3	23	55,1	59	2	2	3	12,5	29,1	27,7
CLSC	5498208	420139301778	1	2	3	26,8	70,4	84,5	1		2	3	15	31,1	29	1	2	3	14,4	27,7	27,1	2	2	3	11,7	22,8	21,3
CBSL	3482255	55375417K	1	3	3	36,2	101	101	3	1	3	3	13,6	43,6	45,9	2	3	2	12	26,6	29,3	2	3	1	7,4	25,1	27,6
ODJS	5547406	420138000095	1	2	2	26,2	40	36,1	1		2	2	23,3	31,1	27,6	1	2	3	16,8	23,6	29,7	2	2	3	13,5	33,8	27,7
MLF	1207513	3005184G	1	2	3	7,3	44,8	40,2	1	1	2	1	7,3	25,4	19,5	2	2	1	4,1	16,9	8,3	1	2	1	2,3	11	13,3
SRP	5456495	44137793D	2	3	3	38,4	105	60,8	1	1	3	3	34,5	82	52,2	2	3	3	19,3	64,1	45,1	2	3	2	20	60,6	40,4
FAG	5362092	14024098K	1	2	2	75,5	53,3	36,4	3	1	2	2	55,9	82,9	41,3	2	2	3	32,1	38,1	35,8	1	2	3	19,7	32,7	27,8
HNUA	4522152	44131004K	1	3	3	21,1	123	86,3	1	2	3	3	10,8	94,1	86,7	2	3	3	4,7	40,3	30,4	2	3	3	3,3	35,4	28,2
LGC	5567547	14061261J	2	2	2	30,7	35,2	44,8	1		2	2	27,3	34,9	40,9	2	2	3	20,7	32,5	30,2	2	2	2	13	32,8	35,9
LAS	4345059	13887713A	1	2	3	13,2	53,9	53	1	1	3	2	8,1	43,1	40	2	3	2	4,8	21,7	15,8	2	2	0	3,2	22,6	19,6

Continua

ANEXO C – Informações de todos pacientes (continuação)

Pac.	PACS	RGHC	Hipertir.	Ecogenec.	Vascul.	Vol Tireoide	VEL_ATD	VEL_ATE	Valor DT	1M_Hipertir.	1M Ecogenic.	1M Vascul.	1M Vol_ Tireoide	1M VEL_ATD	1M VEL_ATE	3M Hipertir.	3M Ecogene.	3M Vascul.	3M Vol_ Tireoide	3M VEL_ATD	3M VEL_ATE	6M Hipertir.	6M Ecogene.	6M Vascul.	6M Vol Tireoide	6M VEL_ATD	6M VEL_ATE
TMN	4363589	14031607B	1	3	3	96,6	240	153	3		3	3	44,7	91,3	144	2	3	3	16,6	31,4	29,7	2	3	3	8,8	33,8	35,9
CAN	5257119	14005916H	1	3	3	35,7	94,7	103	1	1	3	3	16	52,8	50,4	2	3	3	12,6	35	35,3	2	3	2	7,1	32,7	34,4
SPF	5562572	420138000111	1	2	2	36,2	63,4	66,3	2		2	2	32,1	51,3	66,4	1	3	3	22,2	43,5	44,8	1	3	3	16,7	41,9	42,1
MFS	2344294	33491593D	1	2	2	10,2	26,2	27,6	1		2	2	9,8	32,5	37,4	2	3	2	7,3	25,2	32,3	1	3	2	5,8	25,7	29,1
ES	679402	2557510D	1	2	2	10,8	57,2	45,2	1		2	2	8,9	39,2	34,2	2	2	2	5,6	84,4	30	2	2	2	3,6	27,9	28,5
MAJF	5620280	420139305342	1	3	2	19,4	68,6	60	1		3	2	7,5	25,9	32,4	2	3	2	6	24,1	24,8	2	2	2	4,3	24,3	23,8
FER	4585920	55730191D	1	3	3	22,2	70,9	56,7	1		3	3	20,3	54	48	2	3	3	10,7	20,4	17,7	2	3	2	8	22,3	22,2
MSC	5270883	14057866A	1	3	3	17,1	87,6	76,3	1	2	3	2	7,1	30,8	34,1	2	3	1	5,8	22,2	19,1	2	2	0	2,9	25,8	20,8
KFS	3652109	89034080I	1	2	3	30,9	77,1	66,6	2		3	3	19,2	54,7	62,4	2	3	3	8	28	27,3	2	3	3	6,2	28,8	26,1
CSA	5628280	420139305547	1	3	3	12,1	67,9	64,7	1		3	2	8,2	39,4	39,6	2	3	1	2,5	20,4	19,6	2	2	1	2,4	14,2	18,6
MFC	5117440	420119306462	1	3	3	37,1	114	200	1		3	3	18,3	71,3	88,4	2	3	3	13,5	70,8	81	2	3	3	19,2	54,6	80,9
PHGO	3108159	13480550H	1	3	3	15	74,9	66,9	1	2	3	3	7,8	40,8	46,9	2	3	2	5,3	30,8	20,2	2	3	2	3,5	26,9	15,2
BPO	4253698	6156424B	1	2	3	27,9	61,6	70,5	1		2	2	18,2	52,2	48,1	2	2	2	9,5	18	24,3	2	2	2	6,9	19,4	25,6
JRO	5025829	13965748B	1	3	3	58,9	69,6	65,9	2	1	3	3	31,8	56,6	41,6	2	3	3	24,6	33,8	34,4	2	3	3	16,5	30,5	29,1
FCA	4916672	33592812E	1	3	3	46,6	95,1	91	2		3	3	28	98,1	101,1	2	2	3	20,6	63,3	60,5	2	2	2	19,1	57,2	55,6

continua

ANEXO C – Informações de todos pacientes (continuação)

Pac.	PACS	RGHC	Hipertir.	Ecogenec.	Vascul.	Vol Tireoide	VEL_ATD	VEL_ATE	Valor DT	1M_Hipertir.	1M Ecogenic.	1M Vascul.	1M Vol_ Tireoide	1M VEL_ATD	1M VEL_ATE	3M Hipertir.	3M Ecogene.	3M Vascul.	3M Vol_ Tireoide	3M VEL_ATD	3M VEL_ATE	6M Hipertir.	6M Ecogene.	6M Vascul.	6M Vol Tireoide	6M VEL_ATD	6M VEL_ATE
DIA	5652478	14076989C	1	3	3	12,6	68,5	69,2	1	2	3	3	9,8	39,1	45,8	2	3	3	7,4	27,4	20,3	2	3	3	4,7	17	20
SFS	5373861	14026118J	1	2	3	33,4	62,7	90,3	1	1	2	3	23,3	60	93,9	2	2	3	14,6	49,7	63,9	2	2	3	12,8	38,1	47,1
JM	609393	2497589A	1	3	2	53,2	53	54,3	3	1	3	1	33,5	29,4	25,2	2	3	1	27	25	28,2	2	3	1	16,6	21,6	26,8
VN	5319299	14016339A	1	3	3	39,7	145	83,5	2		3	3	40,1	93	72,6	2	3	3	38,8	78,5	88,6	2	3	3	36,7	105	83,5
EBS	5275199	44134915K	1	2	3	28,1	39,3	64,7	1	2	2	3	18,4	60,3	51	2	3	3	15,1	36	33,1	1	3	3	11,9	30,4	38,3
VJCO	5473308	14043972B	1	3	3	33,3	121	80	1	2	3	3	26,7	40,7	42,9	2	3	3	20.8	28,7	30,8	2	3	3	17,6	25,7	27,6
JCSS	618272	2504658C	1	3	2	35,6	61,9	73,4	1	1	3	2	17,3	42,8	40,8	2	3	2	7,5	30,5	31,4	2	2	1	7,1	27	29,3
AGR	5685469	420149300794	1	3	3	15,6	68,9	60,3	1	2	3	3	12,2	44,9	46,9	2	3	2	7,8	29,7	27,3	2	2	2	6,4	30,5	25
AIBS	4514108	13922086D	2	3	2	31,8	59,1	58,8	2	2	3	1	24,1	36,3	35	2	3	1	21,3	36,7	28,2	2	3	1	16,8	18,2	17,8
SPA	5226981	14001014K	1	3	3	23,2	110,4	81	1	1	3	3	13,2	41,6	42	2	3	2	8,1	16,6	17	2	3	2	5,4	19,1	12,3
RAC	4618140	13943355G	1	2	2	41,9	76,4	60,3	2	1	2	2	32,9	51,3	48	1	2	2	23,9	86,1	71,7	2	2	1	16,7	40,3	50
IFA	5280008	14009180E	2	3	3	17,2	51,6	47,4	1	2	3	3	16,4	34,4	35,2	2	2	3	13,6	29	24,1	2	2	3	9,9	25,2	27,4
OCS	5685934	420148000021	1	2	2	66,7	101	75,8	3	2	2	2	49	67,1	41,4	2	2	2	42,8	48,9	35,5	2	2	2	32,7	32	23,5
MAS	4564979	88229436J	1	3	3	39,5	56	56,6	1	2	3	3	15,2	59,9	62,1	2	3	3	13,2	57,8	62,9	2	3	2	7,1	27,6	27,2
TRB	5707546	420149301456	1	3	3	30,7	86,1	74,4	1	1	3	3	18,6	63,9	58,6	2	3	3	12,7	39	34	2	3	3	7,9	26,3	30,5

continua

ANEXO C – Informações de todos pacientes (continuação)

Pac.	PACS	RGHC	Hipertir.	Ecogenec.	Vascul.	Vol Tireoide	VEL_ATD	VEL_ATE	Valor DT	1M_Hipertir.	1M Ecogenic.	1M Vascul.	1M Vol_ Tireoide	1M VEL_ATD	1M VEL_ATE	3M Hipertir.	3M Ecogene.	3M Vascul.	3M Vol_ Tireoide	3M VEL_ATD	3M VEL_ATE	6M Hipertir.	6M Ecogene.	6M Vascul.	6M Vol Tireoide	6M VEL_ATD	6M VEL_ATE
NEPV	5554424	14058811E	1	2	3	29,9	58,6	61,7	1	1	2	3	18,4	46,4	53,4	2	2	2	10,4	33	33,2	2	2	2	6,4	38,5	38,5
RMA	2874073	5353343J	1	3	2	9,4	45,6	43,2	1	1	3	2	7,6	36,6	40,8	2	3	2	3,3	13,8	13	2	3	2	2,1	19,1	15,5
KBL	5525203	14053595C	1	3	3	63	112,2	109,2	3	1	3	2	19,9	72,8	70,4	2	3	2	11,2	39,8	35,4	2	3	2	5,1	27,4	25,6
MSCN	3081441	13453306F	1	2	2	21,4	29,1	33,2	1	1	2	2	17	37,3	41,1	1	2	2	16,6	67,1	68,2	2	2	2	10,8	57,8	58,3
EC	1649946	3388856A	1	3	2	37,9	44,8	44,6	2	1	3	2	33	38	38,3	2	3	2	19,1	27,3	30,3	2	3	2	9,6	28,9	29,7
GNM	4444052	13908185	1	2	1	23	40,5	45,2	1	1	2	1	16,6	34,5	30,6	2	2	1	10,8	22,6	33,3	2	2	1	5,2	17,2	22,6
AMR	5426661	55744663I	1	3	2	39,8	59,2	75	2	1	3	2	26,5	36,8	39,2	2	2	1	11,4	14,3	14,6	2	2	1	7,8	14,2	18,8
MEFF	4625940	13942180E	1	3	3	100,9	161	168	3	1	3	3	38,4	113	120	1	3	3	24,2	70,6	68,9	1	3	3	17,2	54,1	54,8
PSA	5238109	15056905B	2	2	3	41,5	52,2	47,9	1	1	2	2	37,2	44,4	40	2	3	3	21,8	61,1	61	2	3	3	7,6	27,2	31,6
EAFS	5509647	14050623D	1	3	3	83,2	98,3	194	3	1	3	3	66,5	63,5	73,8	2	3	2	52,1	26,4	22,6	2	3	2	24,4	21,3	18,9
ASM	5737892	420149302356	1	3	2	50,7	166	160	3	2	3	3	19,6	64,4	60,3	2	3	3	13,7	49,6	52,8		3	3	6,6	36,2	31,8
TEAR	5582619	55542590I	1	3	3	54,2	115	141	3	2	3	3	32,5	84,2	82,7	2	3	3	25,3	56,3	59,6	2	3	3	12,7	44,6	42,4
SAS	1458683	3233098D	1	3	2	24	72	71	1	1	2	2	16,6	64,6	50,6	2	2	3	15,2	42,9	45	2	2	3	10,5	36,4	35,6
MFB	5478576	55746037F	1	3	3	36,8	71,7	73,4	3	1	3	2	22,3	52,6	43,6	2	2	2	8,3	23,7	20,9	2	2	2	6,8	18,3	11,8
CLR	5518307	14052151G	1	3	3	62,4	136	136	3	1	3	2	39,7	94,9	88,6	1	3	3	17,2	55,5	71,5	2	3	3	11,1	34,1	36,2

Continua

ANEXO C – Informações de todos pacientes (continuação)

Pac.	PACS	RGHC	Hipertir.	Ecogenec.	Vascul.	Vol Tireoide	VEL_ATD	VEL_ATE	Valor DT	1M_Hipertir.	1M Ecogenic.	1M Vascul.	1M Vol_ Tireoide	1M VEL_ATD	1M VEL_ATE	3M Hipertir.	3M Ecogene.	3M Vascul.	3M Vol_ Tireoide	3M VEL_ATD	3M VEL_ATE	6M Hipertir.	6M Ecogene.	6M Vascul.	6M Vol Tireoide	6M VEL_ATD	6M VEL_ATE
TMB	1358268	3142214H	1	3	3	14,6	75,1	105	1	2	3	2	9	46	41,8	2	3	1	5,2	23,1	22,1	2	2	1	3,8	15,3	17
AKK	5462136	77120922B	1	3	3	76,6	112	171	3	2	2	2	41,2	45,5	61,6	2	1	1	19,9	24,3	25,4	2	1	1	6,9	18,3	20
ACF	1393988	3174693G	1	2	3	39	91,8	94,6	1	2	2	1	15,8	52,6	54,5	2	2	2	12	33,7	28,8	2	2	2	7,8	30	28,1
DPL	5352353	55531991C	1	2	2	33,4	65,9	94,1	2	1	2	2	20,2	66	99,5	2	2	3	11,2	30,8	33,4	2	2	3	6,7	24	27,4
JON	5332088	14018621A	1	2	2	124,7	117	92,8	3	1	2	2	51,4	87,5	71,2	2	2	2	24,6	87,3	70,2	2	2	2	17,2	34	31,5
VTM	1580201	3339100I	1	2	2	19,5	54,3	55	1	2	2	2	16,1	32,7	31,9	2	2	2	15,4	26,4	21,5	2	2	2	11,3	29,5	25,5
MGAR	5395857	14030223J	1	3	2	24,1	61,1	59	1	2	3	2	15,2	43,1	47,3	2	3	2	9,4	32,2	30,6	2	3	2	6,3	28,2	28,6
AAM	3882721	13802697F	1	2	2	18,1	57,2	53,4	1	2	2	2	14,9	38,4	36,3	2	2	2	7,7	32,7	30,5	2	2	2	4,2	28,3	24,8
OBS	5683945	14082957F	1	3	3	81,4	211	285	3	1	3	3	48,4	139	147	2	3	3	16	80,2	53,2	2	2	3	15,2	50	44,8
MJS	1402046	3182012E	1	3	3	57,7	96,9	126	3	2	3	2	34,1	55,9	42,5	2	2	1	22,2	28,3	14,1	2	2	1	11,6	14,6	16,1
SEM	5354914	14023213D	1	2	3	11,5	82,6	89,7	1	1	2	1	8,3	29,8	40,3	2	2	0	4,5	15,6	14,4	2	2	0	4	14,7	19,6
ESLG	5816927	420149304939	1	3	2	129,2	130	110	3	1	3	1	52,8	101	77,1	1	3	1	26,2	48	45,9	1	2	1	19,4	44,1	48,4
JSj	5559727	14060002G	1	3	2	111,8	121	117	2	1	2	1	38,5	58,3	59,5	1	2	1	27,2	41	37,7	2	2	1	16,5	24,5	20,5
MGC	5519301	14052318D	1	3	2	210,9	136	132	3	1	3	3	138,9	107	104	1	3	3	103,2	93,9	98,9	1	3	3	94,8	80,2	117
AF	5832874	88507897I	1	3	2	70,4	137	134	2	1	3	3	48,2	126	108	2	3	3	29,8	80,8	73,5	2	2	3	15,9	52,6	48,9

Continua

ANEXO C – Informações de todos pacientes (continuação)

Pac.	PACS	RGHC	Hipertir.	Ecogenec.	Vascul.	Vol Tireoide	VEL_ATD	VEL_ATE	Valor DT	1M_Hipertir.	1M Ecogenic.	1M Vascul.	1M Vol_ Tireoide	1M VEL_ATD	1M VEL_ATE	3M Hipertir.	3M Ecogene.	3M Vascul.	3M Vol_ Tireoide	3M VEL_ATD	3M VEL_ATE	6M Hipertir.	6M Ecogene.	6M Vascul.	6M Vol Tireoide	6M VEL_ATD	6M VEL_ATE
APS	5832467	14110235J	1	2	3	35,2	108	125	1	2	2	2	15,8	42,6	41,2	2	2	2	8	22,9	24,3	2	2	1	4,5	16,4	15,8
PSSr	5532155	14054596H	1	3	3	61,3	279	248	2	1	3	2	23,4	114	95,4	2	3	2	12,3	38,2	37,1	2	2	2	8,3	31,6	33,3
RCF	5865097	420158000003	1	3	2	71,1	172	205	2	2	3	2	29,4	139	124	2	3	2	19,4	62,8	58,3	2	3	2	14,4	31,3	36
AA	5725200	14090490C	1	3	3	34,7	123	102	2	1	3	3	27,7	102	91,6	2	2	3	13	70,4	66,8	1	2	3	9,2	43,1	43,9
RSO	5638257	14074398B	1	2	2	18,3	130	137	1	1	3	2	16,6	57,8	76,5	2	3	1	7	20,8	23,6	2	2	1	4,1	21,7	19,2
SRS	5716994	14089048I	1	3	3	32,7	82,6	108	1	1	3	2	15,7	43,5	52,2	2	3	1	4,7	29,1	25,7	2	2	1	2,8	23,8	20,6
EFM	5808530	14106220E	1	2	3	106,2	156	236	3	1	2	2	45,4	105	114		2	3	23,7	51,1	46,4	2	2	3	18,4	56,1	50,1

Legenda: Pac.: Pacientes; Hipertir.: Hipertireoidismo; Ecogenec.: Ecogenecidade; Vascul.: Vascularização.

Hipertireoidismo: classificar em Sim (1) ou Não (2)
Ecogenicidade: classificar em NL (1) ou Hipo/Subm, Hiper Musc (2) ou Iso ou Hipo/Musc (3)
Vascularização: classificar em NL (0), Pouco Aumentada (1), Aumentada (2) ou Difusamente Aumentada (3)
Valor da DT: classificar em < 20 mCi (1), 20 ≤ X ≤ 30 mCi (2) OU > 30 mCi (3)

Anexo D. Tabela estatística recidiva dos pacientes

Pacientes	PACS	RGHC	Sexo	Idade	Captação 24 h (%)	Valor DT (mCi)	Valor DT	1A_Hipertireoidismo
AHUM	3393143	13771017B	2	50	100	32	3	2
NSS	4489481	55727799I	1	54	45	33	3	2
TCSAS	4991679	13958978I	2	43	94	15	1	2
ERJ	873602	13950013I	2	85	44	32	3	2
SNL	175415	2131547C	2	34	84	19	1	2
JAG	4361668	13891240F	2	24	90	22	2	2
RFS	4579233	13934127A	2	25	94	33	3	2
CAAM	1750885	13933159	2	61	50	17	1	2
VLNS	1333390	3119511D	2	44	59	22	2	2
TSP	5425219	420129306200	2	26	81	16	1	2
CEB	3995055	79008883	2	28	91	14	1	2
PCOR	5188378	13993686J	2	22	84	32	3	2
LHSS	3354165	13732030K	2	68	92	22	2	2
VRS	5230371	6187193D	2	11	90	16	1	2
AMB	5024963	13964499C	1	19	82	33	3	2
NBC	4384679	13918101E	2	39	98	19	1	2
MLSS	3902137	55713502K	2	51	72	16	1	2
JFG	1325076	3112026G	1	61	82	32	3	2
MLCS	5531041	420139302731	2	39	86	16	1	2
JAA	5538191	420139302898	2	32	96	16	1	2
NBC	4325674	55723486C	2	55	75	31	3	2
CSLC	5498208	420139301778	2	51	58	16	1	2
CBSL	3482255	55375417K	2	62	33	32	3	2
ODJS	5547406	420138000095	2	46	64	16	1	2
MLF	1207513	3005184G	2	60	55	16	1	2
SRP	5456495	44137793D	2	51	80	16	1	1
FAG	5362092	14024098K	1	34	78	31	3	1
HNUA	4522152	44131004K	2	58	70	16	1	2
LGC	5567547	14061261J	1	29	49	16	1	2
LAS	4345059	13887713A	2	19	91	16	1	2
TMN	4363589	14031607B	2	30	95	31	3	2
CAN	5257119	14005916H	2	31	90	16	1	2
SPF	5562572	420138000111	2	50	52	21	2	2
MFS	2344294	33491593D	2	62	42	16	1	2
ES	679402	2557510D	2	50	59	16	1	2
MAJF	5620280	420139305342	2	37	87	16,1	1	2
FER	4585920	55730191D	1	35	62	16,08	1	Perdeu seguimento
MSC	5270883	14057866A	2	39	73	16	1	2
KFS	3652109	89034080I	2	38	80	21,4	2	Perdeu seguimento
CSA	5628280	420139305547	2	34	80	10	1	2
MFC	5117440	420119306462	2	39	99	16	1	2
PHGO	3108159	13480550H	1	16	95	14	1	2
BPO	4253698	6156424B	1	16	80	16	1	2
JRO	5025829	13965748B	2	30	86	21,4	2	2

continua

Anexo D. Tabela estatística recidiva dos pacientes ..... *continuação*

Pacientes	PACS	RGHC	Sexo	Idade	Captação 24 h (%)	Valor DT (mCi)	Valor DT	1A_Hipertireoidismo
FCA	4916672	33592812E	1	36	98	20	2	2
DIA	5652478	14076989C	2	50	85	15	1	2
SFS	5373861	14026118J	2	48	53	15	1	2
JM	609393	2497589A	1	45	58	32	3	2
VN	5319299	14016339A	2	61	44	21	2	2
EBS	5275199	44134915K	1	34	68	16	1	2
VJCS	5473308	14043972B	2	40	85	17	1	2
JCSS	618272	2504658C	2	30	87	17	1	2
ACR	5685469	420149300794	2	37	65	17	1	2
AIBS	4514108	13922086D	2	52	62	22	2	2
SPA	5226981	14001014K	2	25	97	17	1	2
RAC	4618140	13943355G	2	46	39	21	2	2
IFA	5280008	14009180E	2	56	73	17	1	2
OCS	5685934	420148000021	1	55	65	31	3	2
MAS	4564979	88229436J	2	51	82	16	1	2
TRB	5707546	420149301456	2	44	81	16	1	2
NEPV	5554424	14058811E	2	28	85	16	1	2
RMA	2874073	5353343J	2	57	54	16	1	2
KBL	5525203	14053595C	2	32	75	31	3	2
MSCN	3081441	13453306F	2	52	40	16	1	2
EC	1649946	3388856A	1	60	76	21	2	2
GNM	4444052	13908185	2	29	38	16	1	2
AMR	5426661	55744663I	2	58	73	21	2	2
MEFF	4625940	13942180E	2	57	65	31	3	2
PSA	5238109	15056905B	2	31	80	16	1	2
EAFS	5509647	14050623D	2	47	86	32	3	2
ASM	5737892	420149302356	2	22	94	32	3	2
TEAR	5582619	55542590I	2	17	69	31	3	2
SAS	1458683	3233098D	1	77	45	16	1	2
MFB	5478576	55746037F	2	55	48	31	3	2
CLR	5518307	14052151G	2	40	80	31	3	2
TMB	1358268	3142214H	2	44	73	16	1	2
AKK	5462136	77120922B	1	28	95	31	3	2
ACF	1393988	3174693G	1	61	76	15	1	2
DPL	5352353	55531991C	1	56	59	21	2	2
JON	5332088	14018621A	2	28	88	31	3	2
VTM	1580201	3339100I	2	47	62	15	1	2
MMAR	5395857	14030223J	2	75	81	16	1	2
AAM	3882721	13802697F	2	36	47	16	1	2
OBS	5683945	14082957F	2	48	100	31	3	2
MJS	1402046	3182012E	2	62	92	33	3	2
SRM	5354914	14023213D	2	58	67	16	1	2
ESLG	5816927	420149304939	2	42	79	31	3	1
JSJ	5559727	14060002G	1	29	78	30	2	2
MGC	5519301	14052318D	1	27	77	31	3	1

continua

Anexo D. Tabela estatística recidiva dos pacientes

Pacientes	PACS	RGHC	Sexo	Idade	Captação 24 h (%)	Valor DT (mCi)	Valor DT	1A_Hipertireoidismo
AF	5832874	88507897I	2	41	93	20	2	1
APS	5832467	14110235J	2	36	100	15	1	2
PSSR	5532155	14054596H	2	26	88	20	2	2
RCF	5865097	420158000003	2	16	100	20	2	2
AA	5725200	14090490C	2	43	100	21	2	2
RSO	5638257	14074398B	2	25	98	15	1	2
SRS	5716994	14089048I	2	45	87	16	1	2
EFM	5808530	14106220E	1	31	90	31	3	2

Classificar em Masculino (1) e Feminino (2)
Hipertireoidismo: Classificar em Sim (1) ou Não (2)
Valor da DT: Classificar em < 20 mCi (1), 20 ≤ X ≤ 30 mCi (2) ou > 30 mCi (3)

8 REFERÊNCIAS

1. Rugge JB, Bougatsos C, Chou R. *Screening for and treatment on thyroid dysfunction*: an evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2014. Report no.: 15-05217-EF-1. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0073455/pdf/PubMedHealth_PMH0073455.pdf.
2. Maia AL, Scheffel RS, Meyer EL, Mazeto GM, Carvalho GA, Graf H, et al. The Brazilian consensus for the diagnosis and treatment of hyperthyroidism: recommendations by the Thyroid Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2013;57(3):205-32.
3. Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, Garber JR, Greenlee MC, Klein I, et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Endocr Pract*. 2011;17(3):456-520.
4. Yang H, Bi X, Tang H, Zeng J, Cong Y, Wu T, et al. Clinical efficacy of Yingliu treatment for Graves disease. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(4):6145-53.
5. Andrade VA, Gross JL, Maia AL. Tratamento do hipertireoidismo da doença de Graves. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2001;45(6):609-18.
6. Graves RJ. Newly observed affection of the thyroid. *London Med Surg J.* 1835;7:515.
7. Vieira L de O, Kubo R, Sapienza MT, Willegaignon J, Chammas MC, Coura-Filho GB, et al. Correlation between thyroid volume determined either by ultrasound or by scintigraphy and its implications in dosimetric radioiodine calculations in Graves disease treatment. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2011;55(9):696-700.
8. Weetman AP. Graves' disease. *N Engl J Med*. 2000;343(17):1236-48.
9. Davies TF. New thhinking on the immunology of Graves' disease. *Thyroid Today*. 1992;15:1-11.
10. Hasham A, Tomer Y. Genetic and epigenetic mechanisms in thyroid autoimmunity. *Immunol Res*. 2012;54(1-3):204-13.
11. Tomer Y, Huber A. The etiology of autoimmune thyroid disease: a story of genes and environment. *J Autoimmun*. 2009;32:231-9.
12. de los Santos ET, Starich GH, Mazzaferri EL. Sensitivity, specificity, and cost-effectiveness of the sensitive thyrotropin assay in the diagnosis of thyroid disease in ambulatory patients. *Arch Intern Med*. 1989;149(3):526-32.
13. Kim TK, Lee EJ. The value of the mean peak systolic velocity of the superior thyroidal artery in the differential diagnosis of thyrotoxicosis. *Ultrasonography*. 2015;34(4):292-6.
14. Chen L, Zhao X, Liu H, Wang Y, Li L, Lu B, et al. Mean peak systolic velocity of the superior thyroid artery is correlated with radioactive iodine uptake in untreated thyrotoxicosis. *J Int Med Res*. 2012;40(2):640-7.
15. Zuhur SS, Ozel A, Kuzu I, Erol RS, Ozcan ND, Basat O, Yenici FU, Altuntas Y. The diagnostic utility of color Doppler ultrasonography, Tc-99m Pertechnetate Uptake and TSH receptor antibody for diferential diagnosis between Graves' disease and silent thyroiditis: a comparative study. *Endocr Pract*. 2014;20(4):310-9.

16. Alzahrani AS, Ceresini G, Aldasouqi SA. Role of ultrasonography in the differential diagnosis of thyrotoxicosis: a noninvasive, cost-effective, and widely available but underutilized diagnostic tool. *Endocr Pract*. 2012;18(4):567-78.

17. Donkol RH, Nada AM, Boughattas S. Role of color Doppler in differentiation of Graves' disease and thyroiditis in thyrotoxicosis. *World J Radiol*. 2013;5(4):178-83.

18. Rosario PW, Santos JB, Nunes NS, da Silva AL, Calsolari MR. Color flow Doppler sonography for the etiologic diagnosis of thyrotoxicosis. *Horm Metab Res*. 2014;46(7):505-9.

19. Uchida T, Takeno K, Goto M, Kanno R, Kubo S, Takahashi S, et al. Superior thyroid artery mean peak systolic velocity for the diagnosis of thyrotoxicosis in Japanese patients. *Endocr J*. 2010;57(5):439-43.

20. Zhao X, Chen L, Li L, Wang Y, Zhou L, Zeng F, et al. Peak systolic velocity of superior thyroid artery for the differential diagnosis of thyrotoxicosis. *PloS One*. 2012;7(11):e50051.

21. Karakas O, Karakas E, Cullu N, Demir Y, Kucukyavas Y, Surucu E, et al. An evaluation of thyrotoxic autoimmune thyroiditis patients with triplex Doppler ultrasonography. *Clin Imaging.* 2014;38(1):1-5.

22. Caruso G, Attard M, Caronia A, Lagalla R. Color Doppler measurement of blood flow in the inferior thyroid artery in patients with autoimmune thyroid diseases. *Eur J Radiol*. 2000;36(1):5-10.

23. Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedus L. The American Thyroid Association/American Association of Clinical Endocrinologists guidelines for hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: a European perspective. *Thyroid*. 2011;21(6):585-91.

24. Solomon B, Glinoer D, Lagasse R, Wartofsky L. Current trends in the management of Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990;70(6):1518-24.

25. Wartofsky L, Glinoer D, Solomon B, Nagataki S, Lagasse R, Nagayama Y, et al. Differences and similarities in the diagnosis and treatment of Graves' disease in Europe, Japan, and the United States. *Thyroid*. 1991;1(2):129-35.

26. Romaldini JH. Case selection and restrictions recommended to patients with hyperthyroidism in South America. *Thyroid*. 1997;7(2):225-8.

27. Menconi F, Marocci C, Marinò M. Diagnosis and classification of Graves' disease. *Autoimmun Rev*. 2014;13:398-402.

28. Abraham-Nordling M, Torring O, Hamberger B, Lundell G, Tallstedt L, Calissendorff J, et al. Graves' disease: a long-term quality-of-life follow up of patients randomized to treatment with antithyroid drugs, radioiodine, or surgery. *Thyroid*. 2005;15(11):1279-86.

29. Peters H, Fischer C, Bogner U, Reiners C, Schleusener H. Reduction in thyroid volume after radioiodine therapy of Graves' hyperthyroidism: results of a prospective, randomized, multicentre study. *Eur J Clin Invest*. 1996;26(1):59-63.

30. Sapienza MT, Coura-Filho GB, Willegaignon J, Watanabe T, Duarte PS, Buchpiguel CA. Clinical and dosimetric variables related to outcome after treatment of Graves' disease with 550 and 1110 MBq of 131I: results of a Prospective Randomized Trial. *Clin Nucl Med*. 2015;40(9):715-9.

31. Ross DS. Radioiodine therapy for hyperthyroidism. *N Engl J Med*. 2011;364(6):542-50.

32. Prasek K, Plazinska MT, Krolicki L. Diagnosis and treatment of Graves' disease with particular emphasis on appropriate techniques in nuclear medicine. General state of knowledge. *Nucl Med Rev Cent East Eur*. 2015;18(2):110-6.

33. Boelaert K, Syed AA, Manji N, Sheppard MC, Holder RL, Gough SC, et al. Prediction of cure and risk of hypothyroidism in patients receiving 131I for hyperthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009;70(1):129-38.

34. Andrade VA, Gross JL, Maia AL. The effect of methimazole pretreatment on the efficacy of radioactive iodine therapy in Graves' hyperthyroidism: one-year follow-up of a prospective, randomized study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(8):3488-93.

35. de Jong JA, Verkooijen HM, Valk GD, Zelissen PM, de Keizer B. High failure rates after (131)I therapy in Graves hyperthyroidism patients with large thyroid volumes, high iodine uptake, and high iodine turnover. *Clin Nucl Med*. 2013;38(6):401-6.

36. Kumar KV, Vamsikrishna P, Verma A, Muthukrishnan J, Rayudu BR, Modi KD. Utility of colour Doppler sonography in patients with Graves' disease. *West Indian Med J*. 2009;58(6):566-70.

37. Santos TARR. Graves' disease Thyroid color-flow Doppler ultrasonography assessment: review article. *Health*. 2014;6:1487-96.

38. Chammas MC, Cerri CC. *Tireoide*. São Paulo: Sarvier; 1999.

39. Vitti P, Rago T, Mazzeo S, Brogioni S, Lampis M, De Liperi A, et al. Thyroid blood flow evaluation by color-flow Doppler sonography distinguishes Graves' disease from Hashimoto's thyroiditis. *J Endocrinol Invest*. 1995;18(11):857-61.

40. Ralls PW, Mayekawa DS, Lee KP, Colletti PM, Radin DR, Boswell WD, et al. Color-flow Doppler sonography in Graves disease: "thyroid inferno". *AJR Am J Roentgenol*. 1988;150(4):781-4.

41. Macedo TA, Chammas MC, Jorge PT, Pereira de Souza L, Farage L, Pegoraro BL, et al. Reference values for Doppler ultrasound parameters of the thyroid in a healthy iodine-non-deficient population. *Br J Radiol*. 2007;80(956):625-30.

42. Zuhur SS, Ozel A, Velet S, Bugdaci MS, Cil E, Altuntas Y. Is the measurement of inferior thyroid artery blood flow velocity by color-flow Doppler ultrasonography useful for differential diagnosis between gestational transient thyrotoxicosis and Graves' disease? A prospective study. *Clinics*. 2012;67(2):125-9.

43. Fobbe F, Finke R, Reichenstein E, Schleusener H, Wolf KJ. Appearance of thyroid diseases using colour-coded duplex sonography. *Eur J Radiol*. 1989;9(1):29-31.

44. Solbiati L, Rizzatto G, Charboneau JW. *Ultrasound of superficial structures-hight frequencies, Doppler and interventional procedures*. New York: Churchill Livingstone; 1995.

45. Markovic V, Eterovic D. Thyroid echogenicity predicts outcome of radioiodine therapy in patients with Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(9):3547-52.

46. Castagnone D, Rivolta R, Rescalli S, Baldini MI, Tozzi R, Cantalamessa L. Color Doppler sonography in Graves' disease: value in assessing activity of disease and predicting outcome. *AJR Am J Roentgenol*. 1996;166(1):203-7.

47. Nygaard B, Faber J, Veje A, Hansen JEM. Thyroid volume and function after ^{131}I treatment of diffuse non-toxic goiter. *Clin Endocrinol*. 1997;46:493-496.

48. English C, Casey R, Bell M, Bergin D, Murphy J. The sonographic features of the thyroid gland after treatment with radioiodine therapy in patients with Graves' disease. *Ultrasound Med Biol*. 2016;42(1):60-7.

49. Vitti P. Grey scale thyroid ultrasonography in the evaluation of patients with Graves' disease. *Eur J Endocrinol*. 2000;142(1):22-4.

50. Höfling DB. *Mapeamento dúplex-Doppler colorido na avaliação da eficácia do Laser de baixa intensidade para o tratamento da tireoidite crônica autoimune*: ensaio clínico randomizado placebo-controlado [Tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina; 2011.

51. Alswat KA. Role of cholestyramine in refractory hyperthyroidism: a case report and literature review. *Am J Case Rep*. 2015;16:486-90.

52. Vitti P, Rago T, Mancusi F, Pallini S, Tonacchera M, Santini F, et al. Thyroid hypoechogenic pattern at ultrasonography as a tool for predicting recurrence of hyperthyroidism after medical treatment in patients with Graves' disease. *Acta Endocrinol* (Copenh). 1992;126(2):128-31.

53. Höfling DB, Cerri GG, Juliano AG, Marui S, Chammas MC. Value of thyroid echogenicity in the diagnosis of chronic autoimmune thyroiditis. *Radiol Bras*. 2008;41:409-17.

54. Menconi F, Marcocci C, Marino M. Diagnosis and classification of Graves' disease. *Autoimmun Rev*. 2014;13(4-5):398-402.

55. Muller HW, Schroder S, Schneider C, Seifert G. Sonographic tissue characterisation in thyroid gland diagnosis. A correlation between sonography and histology. *Klin Wochenschr*. 1985;63(15):706-10.

56. Bogazzi F, Bartalena L, Brogioni S, Mazzeo S, Vitti P, Burelli A, et al. Color flow Doppler sonography rapidly differentiates type I and type II amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Thyroid*. 1997;7(4):541-5.

57. Bogazzi F, Bartalena L, Vitti P, Rago T, Brogioni S, Martino E. Color flow Doppler sonography in thyrotoxicosis factitia. *J Endocrinol Invest*. 1996;19(9):603-6.

58. Saleh A, Furst G, Feldkamp J, Godehardt E, Grust A, Modder U. Estimation of antithyroid drug dose in Graves' disease: value of quantification of thyroid blood flow with color duplex sonography. *Ultrasound Med Biol*. 2001;27(8):1137-41.

59. Eising EG, Gorges R, Freudenberg L, Kanja J, Bockisch A. Influence of therapy with iodine-131 on thyroid tissue pattern in colour and power Doppler sonography. *Clin Radiol*. 2002;57(7):646-51.

60. Macedo TA. *Distinção entre os tipos 1 e 2 de tireotoxicose associada à amiodarona por meio de dúplex-Doppler colorido* [Tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina; 2006.

61. Macedo TA, Chammas MC, Jorge PT, Souza LP, Farage L, Watanabe T, et al. Differentiation between the two types of amiodarone-associated thyrotoxicosis using duplex and amplitude Doppler sonography. *Acta Radiol*. 2007;48(4):412-21.

62. Nagasaki T, Inaba M, Kumeda Y, Fujiwara-Ueda M, Hiura Y, Nishizawa Y. Significance of thyroid blood flow as a predictor of methimazole sensitivity in untreated hyperthyroid patients with Graves' disease. *Biomed Pharmacother*. 2007;61(8):472-6.

63. Nagasaki T, Inaba M, Fujiwara-Ueda M, Nishio J, Kumeda Y, Hiura Y, et al. Thyroid blood flow as a useful predictor of relapse of Graves' disease after normal delivery in patients with Graves' disease. *Biomed Pharmacother*. 2009;64(2):113-7.