

Efeitos agudos laringológicos e vocais da radioiodoterapia em pacientes com hipertireoidismo por doença de Basedow Graves

Roberta Werlang Isolan-Cury ¹, Osmar Monte ², Adriano Namó Cury ³, Marta Assumpção de Andrada e Silva ⁴, André Duprat ⁵, Marília Marone ⁶, Renata de Almeida ⁷, Alexandre Iglesias ⁸

Acute effects of radioiodine therapy on the voice and larynx of basedow-graves patients

Palavras-chave: doença de graves, hipertireoidismo, radioisótopos do iodo, voz.
Keywords: graves's disease, hyperthyroidism, iodine radioisotopes, voice.

Resumo / Summary

A Doença de Graves constitui a forma mais comum de hipertireoidismo e três abordagens terapêuticas são atualmente utilizadas: uso de medicamentos antitireoideanos, cirurgia e iodo radioativo (I 131). Os efeitos do I 131 e a indução precoce de hipotireoidismo são conseqüências da destruição induzida do I131 sobre o parênquima tireoideano. São poucos relatos encontrados na literatura acerca dos efeitos da radioiodoterapia sobre a laringe e conseqüentemente na produção vocal. **Objetivo:** Avaliar os efeitos agudos sobre a voz da radioiodoterapia em pacientes com hipertireoidismo por Doença de Basedow Graves. **Material e Método:** Estudo de corte contemporâneo longitudinal, prospectivo. Procedimentos: Investigação vocal, mensuração do tempo máximo fonatório de /a/ e relação s/z, análise freqüência fundamental (Software Praat), laringoscopia e análise perceptivo-auditiva em três momentos: pré-dose, 4 dias e 20 dias pós dose. Momentos baseados no perfil inflamatório do tecido tireoideano. **Resultados:** Não houve mudanças estatisticamente significantes nos aspectos vocais e laringológicos nos três momentos avaliados. **Conclusão:** A radioiodoterapia não afeta a qualidade vocal.

G raves's disease is the most common cause of hyperthyroidism. There are three current therapeutic options: anti-thyroid medication, surgery, and radioactive iodine (I 131). There are few data in the literature regarding the effects of radioiodine therapy on the larynx and voice. The aim and the **Aim:** of this study was: to assess the effect of radioiodine therapy on the voice of Basedow-Graves patients. **Material and Method:** A prospective study was done. Following the diagnosis of Grave's disease, patients underwent investigation of their voice, measurement of maximum phonatory time (/a/) and the s/z ratio, fundamental frequency analysis (Praat software), laryngoscopy and (perceptive-auditory) analysis in three different conditions: pre-treatment, 4 days, and 20 days post-radioiodine therapy. Conditions are based on the inflammatory pattern of thyroid tissue (Jones et al. 1999). **Results:** No statistically significant differences were found in voice characteristics in these three conditions. **Conclusion:** Radioiodine therapy does not affect voice quality.

¹ Mestre em Ciências da Saúde pela Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo (FCMSCSP), Supervisora do Curso de Especialização Em Voz da Santa Casa de SP e Professora do Curso de Fonoaudiologia da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo.

² Professor Doutor Adjunto da FCMSCSP, Chefe do Depto. de Fisiologia e Chefe da Unidade de Endocrinologia e Metabologia da Santa Casa de São Paulo.

³ Pós-graduando em Endocrinologia e Metabologia pela FCMSCSP, Médico Endocrinologista da Santa Casa de São Paulo.

⁴ Doutora em Comunicação e Semiótica pela PUCSP, Adjunto da Faculdade de Fonoaudiologia da FCMSCSP e Professora Doutora da PUC-SP.

⁵ Doutor em Otorrinolaringologia, Professor Doutor do Depto. de Otorrinolaringologia da Santa Casa de São Paulo.

⁶ Chefe da Unidade de Medicina Nuclear - Nuclimagem Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo.

⁷ Especialista em Otorrinolaringologia, Otorrinolaringologista.

⁸ Especialista em Otorrinolaringologia, Otorrinolaringologista.

Unidade de Endocrinologia e Metabologia e Departamento de Otorrinolaringologia da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo.

Endereço para correspondência: Rua Gabriel dos Santos 652 apto. 601 Higienópolis 01231-010 São Paulo SP.

Este artigo foi submetido no SGP (Sistema de Gestão de Publicações) da RBORL em 7 de outubro de 2006. cod. 3441

Artigo aceito em 12 de dezembro de 2007.

INTRODUÇÃO

A Doença de Basedow Graves (BG) caracteriza-se pela presença do auto anticorpo estimulador do receptor do TSH^{1,2} (TRAb, do inglês TSH Receptor Autoantibodies)^{1,2}, determinando o característico bócio difuso, com o aparecimento ou não da oftalmopatia e em raras ocasiões, a dermatopatia de Graves³. Todas as manifestações clínicas da doença são em decorrência do aumento sistêmico dos hormônios tireoideanos e seus efeitos em órgãos e sistemas⁴. As principais queixas dos pacientes, além do bócio, são: ansiedade, tremor, taquicardia, perda de peso, diarreia, intolerância ao calor, fadiga e dispnéia³. O diagnóstico é clínico e confirmado pela presença do TRAb e níveis suprimidos de TSH e elevados da tiroxina livre (T4livre), tiroxina total (T4total) e da triiodotironina (T3)^{1,3,4}.

No hipertireoidismo há uma maior formação de dióxido de carbono, ativando todos os mecanismos que aumentam a frequência e a profundidade da respiração⁵. Este aumento do metabolismo em pacientes com hipertireoidismo promove um maior consumo de oxigênio levando à vasodilatação, e aumento do fluxo sanguíneo⁶. Além das alterações metabólicas, o aumento patológico da glândula pode pressionar a traquéia e o nervo laríngeo recorrente ocasionando disfagia, dificuldades respiratórias, e ruídos respiratórios^{7,8}.

A DG constitui a forma mais comum de hipertireoidismo e três abordagens terapêuticas são atualmente utilizadas: uso de medicamentos antitireoideanos, cirurgia em casos selecionados e iodo radioativo (I131)⁵.

Os medicamentos antitireoideanos continuam como tratamento de primeira escolha em pacientes com doença leve, bócios pequenos, crianças, adolescentes e em situações especiais como na gravidez. Por outro lado, o I131, que se apresenta na consistência líquida para ingestão via oral, tem sido cada vez mais utilizado, pois é considerado um tratamento seguro, de baixo custo, definitivo e de fácil aplicação⁹. Dentre os efeitos do I131, a indução precoce do hipotireoidismo ocorre como consequência da destruição do parênquima tireoideano pela radiação emitida pelo I131. A destruição da célula folicular devido à radiação β , que tem penetração de 1 a 2mm, destrói as células que a captam, bem como as células das áreas adjacentes^{10,11}. A tireoidite radioativa tende a se desenvolver nas primeiras semanas de tratamento, evidenciada pelo edema epitelial, necrose e rompimento da estrutura folicular além da infiltração das células mononucleares⁶. A resolução da fase aguda é seguida pela fibrose, estreitamento vascular, e mais adiante a infiltração linfocitária. São poucos relatos encontrados na literatura acerca dos efeitos da radioiodoterapia sobre a laringe e consequentemente na produção vocal.

Em 1978 foi descrito um caso de uma mulher submetida a uma dose de 7 mCi, que após uma semana

evoluiu com rouquidão e sob a laringoscopia foi constatada paresia de prega vocal direita. O autor afirma que a paresia pode ocorrer como uma complicação, pouco provável, e somente outro caso como este fora descrito em 1972¹². Em um estudo mais recente encontramos a descrição de paralisia de prega vocal após terapia com I131 em uma mulher de 75 anos que também após uma semana do tratamento evoluiu com rouquidão e cuja laringoscopia indireta constatou a paralisia de prega vocal direita. Para o autor, a hipótese é que a paralisia de prega vocal pós-radioiodoterapia é secundária ao mecanismo de alongamento mecânico do nervo laríngeo recorrente por edema focal do tecido adjacente¹³.

A relação da tireóide com o nervo laríngeo recorrente é conhecida, principalmente quando as alterações vocais ocorrem após tireoidectomia pela manipulação do nervo¹⁴.

Não existem estudos que avaliem se existe relação ou não da ação do iodo radioativo com a laringe e sobre a voz nos pacientes com hipertireoidismo. Questão apresentada principalmente por aquelas pessoas que fazem uso profissional de sua voz e preocupam-se com os efeitos de qualquer tratamento.

OBJETIVOS

Em consideração à literatura apresentada, e sendo raros os trabalhos que estudem com mais profundidade os efeitos das disfunções tireoideanas e da terapia com o iodo131 na produção vocal, objetivamos avaliar os efeitos agudos sobre a voz e as alterações laríngeas causados pela radioiodoterapia em pacientes com hipertireoidismo por Doença de Graves.

MATERIAL E MÉTODO

Este trabalho teve início após ser aprovado integralmente pelo Comitê de Ética e Pesquisa em seres humanos da Instituição onde foi realizado o estudo (projeto número 023/04).

Entre os meses de maio de 2004 e maio de 2005 foram entrevistados 45 pacientes do ambulatório de Endocrinologia e Metabologia, com o diagnóstico clínico de hipertireoidismo por DG, encaminhados a Medicina Nuclear para radioiodoterapia (I131) para a ingestão média de 20mCi. Destes 45 pacientes, 13 foram incluídos no estudo por obedecerem aos critérios de inclusão e exclusão.

Critérios de inclusão: indivíduos de ambos os sexos com idade entre 18 e 50 anos, com o diagnóstico clínico da DG. Indicados pelo ambulatório de Endocrinologia e Metabologia para radioiodoterapia pela primeira vez. Não estar, ou não ter sido submetido à terapia para a voz e comparecer em todos os momentos de avaliação pré-estabelecidos conforme a metodologia deste. Os Critérios de exclusão foram: estar acima de 50 anos de idade, estar

na menopausa; tabagistas, ex-tabagistas; não assiduidade nas avaliações, ou seja, se o paciente apresentasse uma ou mais faltas era eliminado. Pacientes que apresentaram lesões nas pregas vocais como nódulo, pólipos, edema de Reinke, cisto e/ou sulco, também foram excluídos.

Dois dias antes da data agendada para a radioiodoterapia, foi realizado o primeiro contato com cada paciente para a explicação da pesquisa, verificação de interesse e esclarecimento de dúvidas referentes ao estudo. Em caso afirmativo por parte do mesmo, era assinado o termo de consentimento livre esclarecido pós-informado e o agendamento para os momentos de avaliação. Os procedimentos foram realizados em três momentos:

Momento 1.= Pré-dose (duas horas antes de ingerir o iodo¹³¹)

Momento 2.=4-5 dias pós-dose

Momento 3.=17-18 dias pós-dose

Os procedimentos envolviam uma entrevista focando a presença de queixa vocal. Posteriormente foi realizada a análise perceptiva da voz, com a mensuração do tempo máximo de fonação da vogal sustentada /a/ e o cálculo da relação s/z. Foram considerados valores dentro da normalidade 14 segundos para mulheres e 20 segundos para homens¹⁵ e para a relação s/z o valor normal é igual ou menor do que 1.0 segundos¹⁶. A gravação das vozes foi realizada no modo digital. A partir da amostra da vogal sustentada /a/ foi analisada a frequência fundamental com o Software Praat versão 4.2.31. Foi padronizada a extração de cinco segundos da emissão, sempre do meio, ou seja: entre cinco segundos iniciais ou os cinco segundos finais da amostra de fala. Após esta seleção era realizado zoom para exibição e análise no espectro da mensuração da média da frequência fundamental (Fo) obtida.

Para os valores da frequência fundamental foram considerados para homens e mulheres respectivamente: 127,61Hz e 215,42Hz, desvio padrão de 20,26 Hz e 53,85Hz¹⁷.

Os pacientes foram submetidos à videotelelaringoscopia. Os parâmetros avaliados foram: presença de edema em pregas ariepiglóticas, epiglote, e pregas vocais; hiperemia de prega vocal; aumento da vascularização das pregas vocais e presença ou não de fenda à fonação. Em todos os momentos os pacientes realizaram a dosagem do TSH e T4L. Para estes exames os valores de referência são os seguintes: TSH 0,45 a 4,50.5 uU/mL e para T4L entre 0.7 e 1.6 uU/ml.

As vozes dos pacientes foram apresentadas para três fonoaudiólogas especialistas na área de voz, que preencheram os protocolos de avaliação perceptivo-auditiva individualmente. Para cada paciente existia um protocolo onde continha iniciais fictícias dos mesmos, sexo e idade. Para análise vocal foi utilizada a escala GRBASI. Esta escala visa à avaliação global da disfonia(G) pela identificação dos seguintes fatores: Rugosidade(R), Soprosidade

(B-breathness), astenia (A), e tensão (S-strain)¹⁶. E em 1996 foi acrescentado o fator Instabilidade (I)^{18,19} Para estes aspectos podem ser atribuídos o grau 0 (ausência), 1 (discreto), 2 (moderado) e 3 (severo).

Para a análise estatística dos resultados, da amostra, o programa selecionado foi o SPSS (Statistical Package for Social Sciences) em sua versão 13.0. Para as variáveis contínuas o teste aplicado foi ANOVA para medidas repetidas. Para a vascularização das pregas vocais por ser uma variável dicotômica foi aplicado o teste Cochran's Q. Para as variáveis ordinais: edema, hiperemia de pregas vocais, edema nas pregas ariepiglóticas, edema de epiglote ou região interaritenóidea o teste de escolha foi o Friedman, e para a correção de múltiplas correções o teste aplicado foi o de Bonferroni. Para todos os testes a significância ocorre quando p é menor ou igual do que 0,05 (5%). Para as seguintes variáveis: queixas vocais, diagnóstico e fenda glótica, a análise foi realizada de forma descritiva, pois são categóricas e com baixa variabilidade na amostra estudada. As variáveis da análise perceptivo-auditiva realizada por três juízas foram submetidas ao teste de Concordância e Confiabilidade de Krippendorff, onde para obter significância alpha deve estar entre 0.60 e 0.80 e para incondicional concordância alpha deve estar entre 0.80 e 1.00. No caso de não haver concordância entre as juízas os resultados da maioria foram citados e discutidos.

RESULTADOS

Não houve variação estatisticamente significativa para ambos os valores hormonais tireoideanos, o que confirma a não-mudança no estado inicial de hipertireoidismo até o momento 3, conforme visualiza-se nos Gráficos 1 e 2.

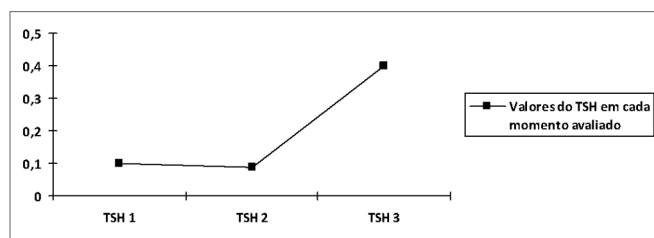


Gráfico 1. Curva de evolução com os valores médios na amostra do hormônio tireoestimulante (TSH). TSH p=0,493

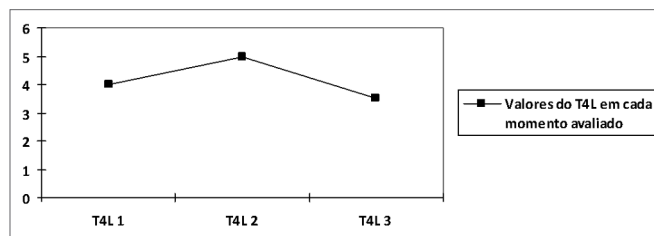


Gráfico 2. Curva de evolução com os valores médios na amostra do hormônio tiroxina livre (T4L) nos três momentos avaliados. T4L p=0,518.

Para a medida fonatória de /a/ e relação s/z não houve variações estatisticamente significantes (/a/ $p=0,711$ e para s/z/ $p= 0,199$). Para F0 (Frequência Fundamental) também não encontramos variação significativa, conforme visualiza-se no Gráfico 3.

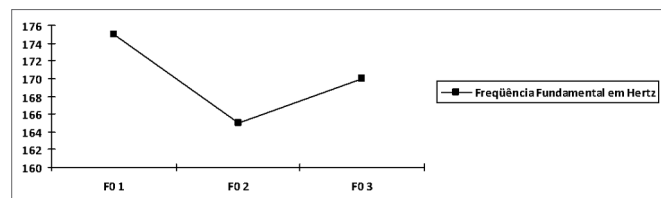


Gráfico 3. Curva de evolução da frequência fundamental (F0) em cada momento representado pela média em Hertz $p=0,400$.

Não foram encontradas variações estatisticamente significantes para todos os parâmetros avaliados na laringoscopia (edema em pregas ariepiglóticas, em epiglote, ou edema nas pregas vocais, hiperemia, vascularização e presença ou não de fenda à fonação), o que apontou a linearidade nestes achados e a não-modificação nos padrões glóticos de fonação.

Tabela 1. Caracterização dos aspectos avaliados da escala GRBASI em cada momento avaliado. Para a escala GRBASI $p>0,05$.

	Momento 1	Momento 2	Momento 3
Grau 0	2(15%)	2(15%)	3(23%)
Grau 1	8(61%)	9(70%)	8(61%)
Grau 2	3(23%)	2(15%)	2(15%)
alpha	0,13	0,36	0,11
Rugosidade 0	2(15%)	4(30%)	4(30%)
Rugosidade 1	6(46%)	7(53%)	8(61%)
Rugosidade 2	4(30%)	2(15%)	1(8%)
alpha	0,32	0,41	0,42
Soprosidade 0	5(38%)	6(46%)	5(38%)
Soprosidade 1	5(38%)	4(30%)	5(38%)
Soprosidade 2	3(23%)	3(23%)	3(23%)
alpha	0,72	0,52	0,48
Astenia 0	6(46%)	11(84%)	11(84%)
Astenia 1	6(46%)	2(15%)	2(15%)
Astenia 2	1(8%)	0	0
alpha	0,44	0,09	0,11
Tensão 0	8(61%)	9(70%)	7(53%)
Tensão 1	4(30%)	4(30%)	5(38%)
Tensão 2	1(8%)	0	1(8%)
alpha	0,06	0,07	0,09
Instabilidade 0	8(61%)	10(76%)	8(61%)
Instabilidade 1	5(38%)	3(23%)	5(38%)
Instabilidade 2	0	0	0
alpha	0,17	0,15	0,10

Para os parâmetros da escala GRBASI, apesar do abaixo índice de concordância entre os juizes da pesquisa, não houve variações estatisticamente significantes ao longo e entre os três momentos avaliados (Tabela 1).

DISCUSSÃO

Na literatura são raros os trabalhos sobre os efeitos da radioiodoterapia na qualidade vocal e os trabalhos existentes relatam episódios de parestia de prega vocal por acometimento do nervo laríngeo recorrente pós radioiodoterapia^{12,13}. Os estudos não investigam outros aspectos envolvidos, como por exemplo, os parâmetros vocais destes pacientes nos momentos agudos pós-radioiodoterapia.

Os tempos pré-estabelecidos para os momentos de avaliação dos pacientes foram escolhidos de acordo com o perfil inflamatório do tecido tireoideano dos pacientes submetidos ao I131, por meio da mensuração direta das citocinas mais envolvidas na DG20. A primeira avaliação foi no momento 1 (pré-dose de I131) a avaliação no momento 2 mostra o tempo mais precoce e agudo da infla-

mação, a avaliação no momento 3 mostra as condições das pregas vocais e da qualidade vocal no pico inflamatório. Ou seja, nestes períodos agudos inflamatórios, o paciente ainda permanece no estado inicial de hipertireoidismo sem a possibilidade de associação ao mixedema que poderia também provocar alterações laringológicas e vocais. Ainda sobre a metodologia foram incluídos os indivíduos com idade maior ou igual a 18 anos, por já terem passado pela muda vocal e após 50 devido às possíveis características da presbifonia serem mais evidentes e assim poderia mascarar nossos resultados relacionados a alterações vocais e laringológicas.¹⁵

Importante salientar que os valores dos hormônios tireoideanos, nos três momentos, foram registrados para a análise da resposta de cada paciente a radioiodoterapia a fim de detectar também a presença de possíveis variações hormonais.

O fato de os pacientes selecionados não terem alteração na dosagem do TSH e do T₄ livre reflete que possíveis variações hormonais não seriam um fator a ser considerado como causa de modificações na voz ou na laringe. As alterações hormonais desenvolvem-se por volta dos 90 dias pós-radioiodoterapia^{21,22}, fator considerado para afastar possíveis interferências nos resultados. As medidas fonatórias da vogal /a/ e da relação s/z não apresentaram variações estatisticamente significativas, e os resultados descritivos apontam que a maioria apresentou valores reduzidos o que provavelmente são efeitos secundários às manifestações características do hipertireoidismo como a respiração curta¹³ e também à fadiga e a falta de resistência vocal²³. Assim como para estas emissões, é preciso maior desempenho muscular glótico, o que está em defasagem entre os hipertireoideos devido à fraqueza muscular generalizada²⁴.

A linearidade e a baixa frequência de queixas vocais no grupo estudado pode estar atribuída, conforme a vivência clínica da Unidade de Endocrinologia, como um sintoma pouco percebido frente aos demais sintomas e desconfortos típicos desta alteração tireoideana, exceto nos casos de uso profissional da voz, onde esta queixa pode ser relatada. No hipertireoidismo ocorre intolerância ao calor, aumento de sudorese, perda de peso leve a extrema, diarreia, fraqueza muscular, nervosismo, fadiga extrema e tremor nas mãos²⁵.

A frequência fundamental vocal, mensurada em Hertz através da análise computadorizada (software Praat) não evidenciou variações estatisticamente significativas (Gráfico 3). Resultado já esperado, visto que não houve variação hormonal, ou evolução ao hipotireoidismo o que justificaria a presença de edema e, conseqüentemente, o agravamento vocal^{27,28}.

A laringoscopia teve o objetivo de analisar mobilidade, e processo inflamatório laríngeo pós-dose de I¹³¹.

Os achados laringológicos de edema e hiperemia

nas pregas vocais não apresentaram mudanças significativas ao longo dos três momentos avaliados, mesmo naqueles casos com presença de edema ou hiperemia leve não podemos atribuí-los à radioiodoterapia, mas sugere-se a hipótese sobre estas alterações estarem relacionadas a outras doenças como no caso do refluxo laringo-faríngeo. Os pacientes com refluxo laringo-faríngeo geralmente referem desconforto na garganta, rouquidão, tosse crônica e podem apresentar edema nas pregas vocais²⁹. A hiperemia difusa laríngea assim como edema interaritenóideo também pode ser um achado característico nos pacientes com refluxo laringo-faríngeo³⁰.

A configuração de fenda glótica também não se modificou ao longo dos três momentos de avaliação sem relação com a radioiodoterapia. Baseado nos resultados da laringoscopia constatou-se que a radioiodoterapia nos momentos inflamatórios agudos avaliados não afetou a mobilidade e configuração das pregas vocais, o que sugere o não-acometimento nervoso laríngeo sob esta radiação. Para os resultados da análise perceptivo-auditiva foi necessária a aplicação de teste estatístico de concordância os devido aos dados terem sido analisados por três juízas de forma independente. Na análise da escala GRBASI, constatou-se que para todos os aspectos (grau da disфония, rugosidade, sopro, astenia, tensão e instabilidade) não houve variações significativas durante os três momentos avaliados concordante com os demais achados de não variação hormonal, laríngea e vocal.

CONCLUSÃO

Os achados deste estudo sugerem que a radiação do isótopo I¹³¹ utilizado para o tratamento dos pacientes com hipertireoidismo por Doença de Graves não afeta agudamente a qualidade vocal, mobilidade e configuração das pregas vocais e não acarreta processo inflamatório na laringe.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rapoport B, Chazenbalk GD, Jaume JC, McLachlan SM. The thyrotropin (TSH) receptor: interaction with TSH and autoantibodies. *Endocr Rev* 1998;19:673-716.
2. McLachlan SM, Pegg CA, Atherton C, Middleton SL, Clark F, Rees Smith TSH receptor antibody synthesis by thyroid lymphocytes. *Clin Endocrinol* 1986;24:223-30.
3. Weetman AP. Graves' disease. *N Engl J Med* 2000;343:1236-48.
4. Volpe R. The immunoregulatory disturbance in autoimmune thyroid disease. *Autoimmunity* 1988;2:55-72.
5. Topliss D, Eastman CJ. 5: Diagnosis and management of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Med J Aust* 2004;180:4.
6. Davies T, Larsen P. Thyrotoxicosis. In: Willians RH, Larsen PR, Willians Textbook of Endocrinology. 10^a ed. Philadelphia: Saunders; 2003, p. 374-96.
7. Cotran RS, Kumar V, Robbins SL, Collins T. Patologia Estrutural e Funcional. 6^a Edição. Rio de Janeiro: Interamericana; 1999.
8. Velayos JL, Santana HD. Anatomia da Cabeça e Pescoço. 1^a Edição. Porto Alegre: ArtMed; 2004.
9. Thyroid Guidelines Committee. AACE Medical Guidelines for clinical

- practice for evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism *Endocr Pract.* 2002;8: p. 457-67
10. Links JM, Wagner HN. Radiation physics. In: Braverman LE, Utiger RD, editors. *Werner and Ingbar's the thyroid: A fundamental and clinical text.* 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1991. p.405-20.
 11. Willians ED. Biological effects of radiation on the thyroid. In: Braverman LE, Utiger RD, editors. *Werner and Ingbar's the thyroid: A fundamental and clinical text.* 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1991. p.421-36.
 12. Synder S. Vocal Cord paralysis after radiodine therapy. *J Nucl Med*; 1978;9:75-6.
 13. Coover L. Permanent iatrogenic vocal cord paralysis after I-131 therapy: a case report and literature review. *Clin Nucl Med* Sep 2000;25(7): 508-10.
 14. Coelho DH, Boey HP. Benign parathyroid cyst causing vocal fold paralysis: a case report and review of the literature. *Head and Neck* 2006;28(6):564-6.
 15. Behlau M, Madazio G, Feijó D, Pontes D. Avaliação de voz. In: Behlau M. *Voz - O livro do especialista.* São Paulo: Revinter; 2001. p. 86-120.
 16. Ferreira L, Pontes P. O valor discriminatório das provas respiratórias. In: Ferreira LP. *Um pouco de Nós sobre a voz 1.* São Paulo, Ed. Pró-Fono; 1990. p.3-26.
 17. Araújo SA, Grellet M, Pereira JC, Rosa MO. Normatização de medidas acústicas da voz normal. *Arq Bras Otorrinolaringol* 2002; 68(4):540-4.
 18. Hirano M. *Clinical Examination of Voice.* New York: Springer-Verlag, 1981.
 19. Dejonckre, Remacle, Fresnel Elbaz. Reability and Relevance of differentiated perceptual evaluation of pathological of Voice quality. In: Clemente MP. (Ed.) *Voice Update.* Amsterdam Elsevier; 1996.
 20. Jones B, Kwok C, Kung A. Effect of radioactive iodine therapy on cytokine production in Graves' disease: transient increases in interleukin-4 (IL-4), IL-6, IL-10, and tumor necrosis factor-alpha, with longer term increases in interferon-gamma production. *J Clin Endocrinol Metab* Nov 1999;84(11):4106-10.
 21. Aizawa Y, Yoshida K, Kaise N, Fukuzawa H, Kiso Y, Sayama N, Hori H, Abe K. The development of transient hypothyroidism after iodine-131 treatment patient with Graves' disease: prevalence, mechanism and prognosis. *Clin Endocrinol* 1997; 6(1):1-5.
 22. Sridama V, McCormick, Kaplan E, Fauchet R, Degroot L. Long-term follow-up study of compensated low dose 131 Iodine therapy for Graves' disease. *New England J Med* 1984;311(7):426-32.
 23. Gonzáles J. *Fonación y Alteraciones de la laringe.* Buenos Aires: Médica Panamericana; 1992.
 24. Santos K, Vaisman M, Cruz R, Barreto N, Salvador B, Souza A, Nobrega A. Disfunção muscular esquelética e composição corporal no hipertireoidismo. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2002;46(6):626-31.
 25. Guyton H. *Os Hormônios Metabólicos da Tireóide.* 10ª ed. In: *Tratado de Fisiologia Médica*; 2002. cap. 76.
 26. Stemple J, Glaze, Klaben B. *Pathologies of the Laryngeal Mechanism.* Ed. *Singular Clinical Voice Pathology Theory and Management* 3rd. ed. San Diego; 2000 p. 129-30.
 27. Bottero S, Minuto I, Modica V, Rispoli G. Le disfonie nell'ipotiroidismo conclamato. *Clin Ter* 1982;106:101-11.
 28. Ritter FN. The effects of hypothyroidism upon the ear, nose and throat. A clinical and experimental study. *Laryngoscope* 1967;77(8):1427-79.
 29. Cohen JT, Gil Z, Fliss DM. The reflux symptom index - A clinical tool for the diagnosis of laryngopharyngeal reflux. *Harefuah.* 2005;144(12):912.
 30. Eclely CA. Estudo da Concentração Salivar do fator de crescimento epidérmico em indivíduos com laringite crônica por refluxo laringofaríngeo. Tese de Doutorado - Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo; 2002.