

ROBERTO BERNARDO DOS SANTOS

***O USO PRÉVIO DE DROGAS ANTI-TIROIDIANAS
INTERFERE NA EFICÁCIA DA RADIOIODOTERAPIA
NA DOENÇA DE GRAVES?***

CAMPINAS

2001

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL
SEÇÃO CIRCULANTE

ROBERTO BERNARDO DOS SANTOS

***O USO PRÉVIO DE DROGAS ANTI-TIROIDIANAS
INTERFERE NA EFICÁCIA DA RADIOIODOTERAPIA
NA DOENÇA DE GRAVES?***

*Dissertação de Mestrado apresentada à Pós-Graduação da
Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de
Campinas para obtenção do título de Mestre em Clínica
Médica, Área de Concentração Clínica Médica.*

Orientadora: Profa. Dra. Laura Sterian Ward

Co-Orientador: Prof. Dr. João Hamilton Romaldini

CAMPINAS

2001

UNIDADE	BC
Nº CHAMADA	UNICAMP
	Sa 59u
V	EX
TOMBO BC/	54059
PROC.	124103
C	☐
D	☒
PREÇO	R\$ 11,00
DATA	22/05/03
Nº CPD	

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP**

CM00183422-1

1D 290520

Sa59u

Santos, Roberto Bernardo dos

O uso prévio de drogas anti-tiroidianas interfere na eficácia da radioiodoterapia na doença de graves? / Roberto Bernardo dos Santos. Campinas, SP : [s.n.], 2001.

Orientadores : Laura Sterian Ward, João Hamilton Romaldini
Tese (Mestrado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.

1. Radioisótopos. 2. Tireóide. 3. Doença de Graves. I. Laura Sterian Ward. II. João Hamilton Romaldini. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

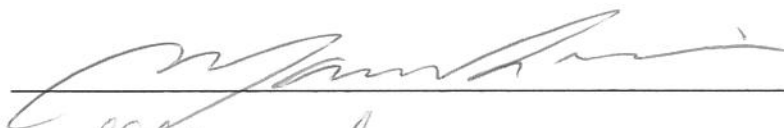
Banca Examinadora da Dissertação de Mestrado

Orientador(a): *Profa.Dra. Laura Sterian Ward*



Membros:

1.



2.



3.

Curso de Pós-Graduação em Clínica Médica, área de concentração Clínica Médica, da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Data:

19/02/01

DEDICATÓRIA

A minha esposa Mirian pelo estímulo, dedicação e carinho, me incentivando a prosseguir sempre.

A meus pais Euclides e Ivone, que possibilitaram a realização de meus sonhos.

A Deus que é a fonte da Infinita Sabedoria.

AGRADECIMENTOS

À Profa. Dra. Laura Sterian Ward, pela dedicação científica, sabedoria e disposição em ajudar sempre; pela amizade criada nestes dois anos de caminhada.

Ao Prof. Dr. João Hamilton Romaldini, pelo entusiasmo a pesquisa, pelas oportunidades e a quem estimo como amigo.

Aos meus antigos mestres Dra. Magali Zampieri, Dr. Augusto do Amaral Silveira, Profa. Dra. Maria Helena Senger e Dra. Maria Tereza Quilicci, que foram meus grandes estimuladores na endocrinologia.

A Profa. Dra. Fátima Chaves como mestra e amiga desde os tempos da graduação.

As colegas do Serviço de Endocrinologia da Pontifícia Universidade Católica de Campinas, Eliana, Valéria, Márcia e às residentes Karen, Sara, Tereza, Priscila e Mila; e aos médicos nucleares Nilton e Dilma, pela amizade e pelo apoio.

O Homem nasceu para aprender, aprender tanto quanto a vida lhe permita. O mais importante e bonito é isto: que as pessoas não estão sempre iguais, ainda não foram terminadas, elas vão sempre mudando.

João Guimarães Rosa

	PÁG.
RESUMO	xix
INTRODUÇÃO	23
A Doença de Graves.....	25
Tratamento da Doença de Graves.....	25
As DAT.....	26
Cirurgia.....	27
O Radioiodo.....	28
Radioiodo e oftalmopatia.....	29
Radioiodo e câncer.....	29
Protocolos de uso de radioiodo.....	30
Influência das DAT no tratamento com radioiodo.....	30
OBJETIVOS	33
CASUÍSTICA E MÉTODOS	37
RESULTADOS	43
DISCUSSÃO	51
Dose Utilizada e Condições Prévia dos Doentes x Evolução.....	54
Período de Retirada e Reintrodução das DAT x Evolução.....	56
Captação x Evolução.....	56
Anticorpos x Evolução.....	57

Farmacocinética das DAT.....	58
Efeito Radio-protetor do PTU.....	59
CONCLUSÃO.....	61
SUMMARY.....	65
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	69

	PÁG.
Tabela 1: Características clínicas, laboratoriais e de medicina nuclear dos 100 pacientes com hipertireoidismo por Doença de Graves tratados com dose fixa de 10 mCi de ^{131}I distribuídos pelos grupos sem drogas (S/D), metimazol (MTZ) e propiltiouracil (PTU).....	45
Tabela 2: Comparação entre as características clínicas e laboratoriais de pacientes curados e aqueles não curados após receberem dose única de 10 mCi de ^{131}I . Os resultados são apresentados como média $\pm$ desvio padrão. Foram utilizados os testes de Qui-Quadrado e de Mann-Whitney para comparar os grupos. O nível considerado como de significância foi de $p < 0,05$	46
Tabela 3: Resultados da análise de regressão logística univariada com a distribuição das variáveis em relação à evolução para cura ou não cura. A possibilidade de desigualdade entre os grupos é representada pelo razão de riscos (Odds) e o intervalo de confiança (IC 95%) indica a chance do valor verdadeiro se encontrar neste intervalo.....	48
Tabela 4: Números de doses de radioiodo administradas para obtenção de cura dos diferentes grupos: sem drogas (S/D), MTZ e PTU.....	49

PÁG.

Figura 1: Comparação entre os resultados obtidos em termos de cura para pacientes que não receberam DAT antes da dose de 10 mCi de ^{131}I (S/D; n=30), pacientes que foram previamente tratados com metimazol (MTZ; n=45) e pacientes tratados com propiltiouracil (PTU; n=25).....	47
--	----

RESUMO

O tratamento prévio com tionamidas tem sido relacionado com uma diminuição da efetividade terapêutica do radioiodo na tirototoxicose. Com a finalidade de avaliar as diferenças na evolução de portadores da Doença de Graves previamente tratados com propiltiouracil (PTU) ou com metimazol (MTZ), nós examinamos 100 pacientes aos 3, 6, 9 e 12 meses após uma dose fixa de 10 mCi de ^{131}I . Eles foram divididos em 3 grupos: sem drogas prévias ao tratamento (n=30 casos), usuários de metimazol (MTZ; n=45 casos) e usuários de propiltiouracil (PTU; n=25 casos). As drogas anti-tiroidianas foram retiradas 15 dias antes da administração da dose de ^{131}I . O tamanho da tiróide foi avaliado pela palpação. Nós dosamos os valores séricos iniciais de TSH, T4 livre (T4L) ou T4 total (T4), T3 total (T3), anticorpo anti-tiroglobulina (AcTg), anticorpo anti-peroxidase (AcTPO) e a captação de radioiodo de 24h. A cura do hipertiroidismo foi definida pela evidência de eutiroidismo ou hipotiroidismo na ausência de drogas anti-tiroidianas após 12 meses de tratamento com ^{131}I . Os 3 grupos eram semelhantes com relação a idade, sexo, duração de tratamento com drogas antitiroidianas, volume tiroidiano, T3, T4, T4L, AcTPO, AcTg, captação de $^{131}\text{I}/24\text{h}$ e dose de radioiodo administrada por grama de tecido tiroidiano. Nossos resultados mostram que o grupo sem drogas e o grupo MTZ apresentaram uma taxa de cura similar de 73,3% e 77,8% ($p = \text{n.s.}$). No entanto, o grupo PTU mostrou uma taxa de cura de somente 32% ($p < 0,05$). Nossos dados mostram que o uso de PTU mas não de MTZ diminui a efetividade da terapia com radioiodo em pacientes portadores da doença de Graves. Sugerimos que PTU não seja utilizado em pacientes com possibilidade de serem submetidos a terapia com radioiodo.

INTRODUÇÃO

A DOENÇA DE GRAVES

A Doença de Graves é o processo auto-imune responsável pela maioria dos casos de hipertiroidismo. É uma patologia que afeta vários sistemas, caracterizada pelo aumento homogêneo da glândula tiróide, isto é, pela presença de bócio, hipertiroidismo, oftalmopatia infiltrativa, dermopatia (mixedema pré-tibial) e artropatia, podendo ou não faltar um ou mais destes elementos (REIWEN *et al.*, 1988). No Brasil, acomete 0,5% das mulheres e 0,2% dos homens, predomina no sexo feminino (Mulheres: Homens = 3-10:1) e aparece preferencialmente entre a 3ª e 5ª décadas de vida (MACIEL, 1997). Do ponto de vista imunológico, verifica-se que os linfócitos B e T são sensibilizados por pelo menos quatro auto-antígenos: o receptor do TSH (KENDLER *et al.*, 1993), a tiroglobulina, a peroxidase tiroideana e o co-transportador de sódio/iodo (WEETMAN, 1991; DAÍ *et al.*, 1996). O receptor do TSH é o auto-antígeno mais importante, envolvido primariamente, enquanto os outros são envolvidos secundariamente (DAVIES, 1996). Os anticorpos estimuladores do receptor do TSH exercem uma função similar à do TSH, ativando o sinal de transdução dos sistemas adenil-ciclase (AMPC) e a proteína kinase C resultando na liberação de hormônios tiroideanos e estimulação da captação, organificação do iodo, síntese protéica e crescimento da célula folicular (UYTTERSROT *et al.*, 1997).

TRATAMENTO DA DOENÇA DE GRAVES

A terapêutica na Doença de Graves representa uma condição ímpar dentro da medicina pois existem 3 opções diferentes de tratamento: clínico, através de drogas anti-tiroideanas (DAT); radioterápico, através do iodo 131 (^{131}I) e cirúrgico, através da tireoidectomia subtotal. Todos esses métodos são efetivos mas a opção de tratamento varia consideravelmente entre países. As DAT são largamente utilizadas principalmente na Europa, Japão e América do Sul. Alguns fatores colaboram para essa escolha, como no Japão onde há fobia ao uso de radiação ionizante, em parte devido à experiência da bomba atômica associada à relutância em induzir um hipotiroidismo definitivo, além da existência de severas normas de controle de uso de substâncias radioativas (TOMINAGA *et al.*, 1997). Na América do Sul as tradicionais DAT são a terapia de primeira escolha de 83%

dos membros da Sociedade Latino Americana de Tiróide e o radioiodo de apenas 15,3% (ROMALDINI, 1997). Nos Estados Unidos a primeira escolha de tratamento é o iodo radioativo e aproximadamente 70% dos pacientes são tratados após uma consulta inicial aos clínicos. Uma fração adicional de pacientes que representa 10-15% dos casos recebe esta terapia por falha terapêutica, isto é, por não obtenção de remissão com o uso de DAT ou por recorrência de tirotoxicose após tireoidectomia (WARTOFSKY *et al.*, 1997).

AS DAT

As drogas anti-tiroidianas vem sendo utilizadas desde os anos quarenta (ASTWOOD, 1943). São indicadas como terapia primária da Doença de Graves ou para restaurar o eutiroidismo enquanto aguarda-se tratamento definitivo com radioiodo ou cirurgia. O principal objetivo de seu uso é normalizar a função tiroidiana ou obter a remissão da doença (definida como restauração do estado de eutiroidismo por pelo menos um ano após suspensão do tratamento). Três produtos químicos são utilizados: o propyl-2-thiouracil (propiltiouracil - PTU); o 1-methyl-2-mercaptoimidazole (metimazol - MTZ) e o 1-methyl-2-thio-3-carbethoxy-imidazole (carbimazol). Este último composto sofre uma clivagem durante a primeira passagem hepática transformando-se em metimazol. O PTU e MTZ são utilizados nos Estados Unidos e América do Sul; o MTZ na Europa e Japão e o carbimazol na Grã-Bretanha. As DAT inibem a ação inicial de uma enzima, a peroxidase tiroidiana. Esta enzima media a oxidação do iodo e subsequente iodinação da tiroglobulina (DAVIDSON *et al.*, 1978; TAUROG *et al.*, 1989). As DAT também inibem a reação de acoplamento realizada pela peroxidase (ENGLER *et al.*, 1982), alteram a estrutura da tiroglobulina (MONACO *et al.*, 1980) e podem ter um efeito modulador no mecanismo auto-imune da Doença de Graves (DAVIES *et al.*, 1984; ROMALDINI *et al.*, 1983). O PTU tem um efeito adicional por inibir a enzima 5'-monoiodinase tipo 1 responsável pela conversão periférica de T4 em T3 (LEONARD *et al.*, 1978).

O principal inconveniente do tratamento com DAT como terapia primária é o alto índice de recidiva, particularmente devido à baixa adesão ao tratamento, cuja duração é prolongada e custo relativamente elevado (VITTI *et al.*, 1997; BENKER *et al.*, 1998;

WARD *et al.*, 1986). Outro problema importante, que pode levar à suspensão das DAT, são os efeitos colaterais como urticária, febre e *rash* cutâneo (WING *et al.*, 1952; TROTTER, 1962). Estes ocorrem em 1% a 5% dos pacientes e se manifestam sobretudo nas primeiras semanas ou meses de tratamento principalmente quando se utilizam altas doses de medicação (CHEVALEY *et al.*, 1954; WIBERG *et al.*, 1972). As mais sérias e raras reações tóxicas são agranulocitose, anemia aplástica, hepatite, poliartrite e uma síndrome *lupus-like* que, com exceção da agranulocitose, são mais comuns com o uso do PTU do que com o MTZ (VITUG *et al.*, 1985; BAJAJ *et al.*, 1998; DOLMAN *et al.*, 1993; GUNTON *et al.*, 1999).

A CIRURGIA

A tireoidectomia talvez seja uma das mais antigas cirurgias, havendo registros de sua utilização desde a mais remota antiguidade. Foi a primeira forma de terapia utilizada para a Doença de Graves sendo que KOCHER em 1909 recebeu o prêmio Nobel pelo desenvolvimento da técnica. Realizada em bons centros e com mãos competentes, é um excelente tratamento definitivo, com uma taxa de cura superior a 90%, sobretudo quando realizada tireoidectomia total (MACIEL, 1997). No entanto, apresenta índice de complicações que podem atingir os 10%, no caso das hemorragias e supurações; 3,4% no caso de paralisia de cordas vocais (MACIEL, 1997); 1 a 2% de hipoparatiroidismo mesmo nas mãos de cirurgiões bastante experientes, já a taxa de mortalidade é próxima de zero (KLEMENTSCHITSCH *et al.*, 1979; MAIER *et al.*, 1984).

Atualmente, a cirurgia é indicada somente em circunstâncias especiais: crianças, adolescentes, pacientes com grandes bólios ou oftalmopatia severa (WINSA *et al.*, 1994), para pacientes que estão apreensivos com relação ao uso do radioiodo (PATWARDHAN *et al.*, 1993) e naqueles que apresentam nódulos suspeitos ou confirmados de neoplasia (PACCINI *et al.*, 1988).

O RADIODIODO

A terapia com radioiodo para hipertireoidismo foi inicialmente utilizada em 1941 no Hospital Geral de Massachusetts em Boston (BECKER *et al.*, 1996). O primeiro isótopo usado foi o ^{130}I que tem uma meia vida de 12 horas. Em 1946 tornou-se disponível o ^{131}I no Laboratório Nacional de Oak Ridge, no Tennessee. Seu relativo baixo custo, meia vida de 8 dias e a efetividade no tratamento do hipertireoidismo levou a rápida difusão de seu uso tanto nos Estados Unidos como mundialmente. Ele é administrado oralmente em uma única dose, em forma de cápsula ou na forma líquida. É rápida e completamente absorvido, concentrado, oxidado e organificado pelas células foliculares tireoidianas. Emite radiações beta e gama. A radiação beta é a responsável pelos efeitos ionizantes, possuindo um comprimento de onda de somente 1 a 2 mm. A radiação beta leva a uma tireoidite radioativa intensa seguida de fibrose progressiva, atrofia glandular e perda da sua capacidade de sintetizar e liberar hormônios (BERSON *et al.*, 1955). Sua indicação para terapia na Doença de Graves pode ser como primeira escolha ou após falha em obter remissão com DAT ou cirurgia. Tal indicação é clara e praticamente sem controvérsia (ROMALDINI, 1997). Seu uso é contra-indicado em gestantes ou no período de amamentação, tireoidite sub-aguda, tireoidite pós-parto, *struma ovarii*, adenoma hipofisário produtor de TSH e resistência ao hormônio tireoidiano. As mulheres em idade fértil são orientadas a evitar a concepção por um período de 4 a 6 meses após recebimento da dose pelo risco de dano a tireóide fetal e também não devem amamentar após seu uso pois ocorre passagem de iodo radioativo através do leite podendo persistir por um período de 8 a 10 semanas após tratamento. Não existe diminuição da fertilidade (SARKAR *et al.*, 1976). O risco genético de uma dose de 10 mCi de radioiodo é bastante baixo, estimado em 0,003%, em contraste com um risco espontâneo mais alto de 0,8%. (ROBERTSON *et al.*, 1976). As complicações do tratamento com radioiodo são pouco comuns. Entre elas podemos destacar: a tireoidite que ocorre dentro da primeira semana de tratamento com a presença de dor local, edema e disfagia. Esses pacientes são tratados com analgésicos e anti-inflamatórios com fácil resolução (SOBEL *et al.*, 1997). Quando um grande bócio estende-se para o tórax, a radiação aguda pode induzir uma tireoidite resultando em edema, compressão vascular e obstrução aérea. Entretanto estudos recentes sugerem que isso não ocorra e que de fato haveria uma redução no volume (NYGAARD *et al.*, 1994; KABADI *et*

al., 1994). De qualquer forma para pacientes com bócio mergulhante e compressão de estruturas a melhor opção seria a cirurgia desde que apresentem condições para tal. A crise tiorotóxica é uma severa exacerbação da tirotoxicose resultante da liberação de quantidades excessivas de hormônio tiroídiano para circulação proveniente da glândula lesada cursando com febre, taquicardia ou taquiarritmia e alteração do estado mental (BURCH *et al.*, 1993).

RADIOIODO E OFTALMOPATIA

A relação entre terapia com radioiodo e desenvolvimento ou piora da oftalmopatia de Graves é uma área de contínua controvérsia (MARCOCCI *et al.*, 1992; TALLSTEDT *et al.*, 1997). Dois grandes estudos retrospectivos não mostraram relação entre o tipo de terapia utilizada (DAT, radioiodo e cirurgia) e alterações oculares (GWINUP *et al.*, 1982; SRIDAMA *et al.*, 1989) enquanto que outros estudos mostram o desenvolvimento ou piora da oftalmopatia (BARTALENA *et al.*, 1989), possivelmente devido a liberação de antígenos tiroidianos e aumento na concentração sérica do TRAB (anticorpo contra o receptor do TSH). Alguns trabalhos preconizam o uso preventivo de glicocorticoide (0,4-0,5 mg/Kg prednisona/dia), iniciado imediatamente após administração de radioiodo, e com duração de 3 meses (BARTALENA *et al.*, 1989).

RADIOIODO E CÂNCER

Após mais de 50 anos de uso de radioiodo para diagnóstico e tratamento de hipertiroidismo não foi encontrada associação em estudos epidemiológicos entre sua administração e câncer de tireóide. Similarmente não há evidência de que terapia com radioiodo para hipertiroidismo aumente o risco de leucemia ou tumores sólidos (DOBYNS *et al.*, 1974; GRAHAM *et al.*, 1985; HOFFMAN *et al.*, 1984; SAENGER *et al.*, 1968). Não há também associação do tratamento com a ocorrência de anomalias congênitas. Estima-se que a dose capaz de influenciar ovários seja de aproximadamente 0,2 rad/mCi de ¹³¹I. A dose com influência sobre ovários para pacientes recebendo 10 mCi de radioiodo é similar aquela de enema baritado ou pielografia endovenosa. Tem sido calculado que, se um risco

genético induzido pelo ^{131}I realmente existe, estaria em torno de 0,003% por rad de exposição gonadal, dessa forma, com mínima incidência de doenças genéticas (ROBERTSON *et al.*, 1976).

PROTÓCOLOS DE USO DE RADIOIODO

Para pacientes tratados com radioiodo, diferentes protocolos tem sido descritos por vários centros, com objetivo de reduzir a incidência de falência tireoidiana e manter uma taxa aceitável de controle do hipertireoidismo. Dessa forma, alguns autores tem preferido o uso de baixas doses fixas de ^{131}I (LOWDELL *et al.*, 1985; WATSON *et al.*, 1988) enquanto outros grupos preferem uma dose baseada no tamanho tireoidiano e na captação de radioiodo de 24h administrada em mCi e dada segundo a fórmula: dose administrada (em miliCuries) = 80 a 120 μCi ^{131}I por grama de tiróide x peso da glândula tiróide (g)/captação de radioiodo de 24h (BEIERWALTES, 1978). A escolha de microCuries por grama de tecido tireoidiano é empírica: doses mais altas deveriam ser administradas a pacientes com uma captação de radioiodo de 24h mais baixas (menor que 50%), grandes bócijs, àqueles com severa tirotoxicose (associado com *turnover* de iodo intratireoidiano mais rápido). Outros ainda preferem o uso de altas doses fixas de ^{131}I com objetivo ablativo e indução de um hipotireoidismo precoce (KENDALL *et al.*, 1984). A secreção de hormônios tireoidianos declina gradualmente dentro de semanas a meses após o tratamento (HOLM *et al.*, 1981). Os sintomas podem ser controlados durante este período com o uso de bloqueadores beta adrenérgicos. Se houver necessidade de reintroduzir as drogas anti-tireoidianas dentro de um período de 8 dias pode haver uma diminuição da eficácia do radioiodo (VELKENIERS *et al.*, 1988).

INFLUÊNCIA DAS DAT NO TRATAMENTO COM RADIOIODO.

A influência das DAT na evolução do tratamento com radioiodo ainda é controversa. Alguns estudos tem observado maior taxa de falha em pacientes tratados com Doença de Graves após terapia com radioiodo quando pré-tratados com DAT em comparação àqueles submetidos ao ^{131}I (CROOKS *et al.*, 1960; HANCOCK *et al.*, 1997).

Outros autores não observaram nenhuma influência das DAT na taxa de cura (KUNG *et al.*, 1995; MARCOCCI *et al.*, 1990). O tipo de DAT utilizada e o período de sua descontinuação antes do radioiodo pode explicar essas diferenças. Mais recentemente, Imseis sugeriu que o pré-tratamento com PTU mas não MTZ poderiam reduzir a efetividade da terapia com radioiodo mesmo quando o PTU era retirado algumas semanas antes da administração do radioiodo (IMSEIS *et al.*, 1998). Por outro lado, Sabri demonstrou que carbimazol também diminui a efetividade do radioiodo quando não é interrompido antes da administração do ^{131}I (SABRI *et al.*, 1999). Esses dados controversos levaram-nos a realizar este estudo prospectivo não randomizado para avaliar os efeitos do pré-tratamento com MTZ e PTU na efetividade de uma dose fixa de radioiodo na Doença de Graves.

OBJETIVOS

Nossos objetivos no presente estudo foram:

1. Comparar prospectivamente a evolução de pacientes portadores de Doença de Graves tratados por radioterapia com ^{131}I :
 - a) na ausência do uso prévio de qualquer medicação anti-tiroidiana
 - b) após uso de MTZ
 - c) após uso de PTU

2. Avaliar a influência de condições prévias do paciente sobre sua evolução pós-radioterapia com ^{131}I :
 - a) fatores de gênero e idade
 - b) tamanho da glândula
 - c) valores hormonais e níveis de anticorpos anti-tiróide
 - d) captação prévia de 24h
 - e) dose administrada de radioiodo por grama de tecido tiroidiano

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Nós avaliamos 100 pacientes portadores de hipertireoidismo por Doença de Graves consecutivamente examinados e tratados entre janeiro de 1995 e junho de 1999 em nossas instituições: na Medicina Interna – Hospital das Clínicas da UNICAMP; na Endocrinologia - Hospital Celso Pierro da PUCC e no Centro de Medicina Nuclear em Campinas, São Paulo. Os grupos de estudo foram constituídos de forma a congregar pacientes de características clínico-laboratoriais similares. Assim, designamos prospectivamente os pacientes para acompanhamento após o tratamento com radioiodo de acordo com a sua forma de terapia prévia.

O primeiro grupo, denominado Grupo Sem Drogas (S/D), era composto por 30 pacientes em hipertireoidismo (25 mulheres, 5 homens) que não receberam nenhum tipo de droga anti-tiroidiana previamente a terapia com radioiodo.

Setenta pacientes tinham recebido drogas anti-tiroidianas. Estes pacientes foram selecionados por não estarem obtendo remissão do quadro clínico-laboratorial ($n=67$) ou devido a efeitos colaterais ($n=3$). Eles foram distribuídos em outros dois grupos: o segundo grupo, denominado Grupo Metimazol (MTZ) foi composto por 45 pacientes (35 mulheres, 10 homens) que receberam MTZ por cerca de 1 ano ($347,43 \pm 251,16$ dias; mediana = 210 dias); o terceiro grupo, denominado Grupo Propiltiouracil (PTU) consistia de 25 indivíduos (21 mulheres, 4 homens) tratados com PTU também por cerca de 1 ano ($316,81 \pm 297,45$ dias; mediana = 210 dias).

Todos os pacientes apresentavam evidência clínica de tirotoxicose com TSH sérico suprimido, níveis séricos aumentados de T3, tiroxina (T4) livre e/ou tiroxina total e valores de captação de radioiodo de 24h aumentados com distribuição de traçador compatível com Doença de Graves no momento de administração de radioiodo. O tamanho da glândula tiróide foi avaliado pela palpação e quantificado em gramas. Os dados clínicos e laboratoriais dos pacientes dos três grupos são mostrados na tabela 1.

Foram excluídos deste estudo pacientes com menos de 18 anos de idade, gestantes ou mulheres que estavam amamentando, pacientes que já tinham sido submetidos ao tratamento com ^{131}I ou a cirurgia tiroidiana e todos aqueles usando algum tipo de droga que pudesse interferir na avaliação do metabolismo tiroidiano, como usuários de amiodarona, lítio ou corticóides.

Todos os pacientes receberam uma dose única padrão (fixa) de 10mCi de ^{131}I . As DAT foram suspensas 15 dias antes da radioterapia com base nos dados de Turton *et al.* que mostram altas taxas de falha terapêutica quando se suspende o PTU com menos de 14 dias antes da dose de ^{131}I (TURTON *et al.*, 1998). Quando houve necessidade de reintrodução das DAT (seis casos) após terapia, foi respeitado um intervalo de no mínimo 15 dias. Todos os pacientes foram examinados no 3º, 6º, 9º e 12º meses após receberem a dose do radioiodo.

O critério estabelecido de cura do hipertireoidismo foi a presença de eutireoidismo ou hipotireoidismo clínico e laboratorial na ausência de DAT após um período mínimo de 12 meses da terapia com ^{131}I . Os pacientes que evoluíram para hipotireoidismo receberam reposição hormonal com T4.

AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO TIROIDIANA

Nós avaliamos os valores séricos de tirotrófina (TSH), tiroxina (T4) total e/ou T4 livre (T4l), triiodotironina (T3) total, anticorpo anti-tiroglobulina (AcTg) e anti-tiroperoxidase (AcTPO) em todos os pacientes antes da administração do radioiodo. A seguir, a cada retorno 3, 6, 9 e 12 meses após a dose, eram avaliados TSH e T4l.

TSH: foi medido por ensaios sensíveis (sensibilidade de 0,02 $\mu\text{UI/mL}$): Stratus II System - enzimoimunofluorescente - Baxter Diagnostics Inc. IL, EUA, valores normais entre 0,38 a 4 $\mu\text{UI/mL}$. O coeficiente de variação intra e inter-ensaio foi de 3,51 e 10,1% para os controles mais baixos; 3,2 e 5,7% para os controles médios; 3,0 e 5,0% para os controles mais elevados; Immulite - quimioluminescente - DPC, Los Angeles, CA, EUA, valores normais entre 0,38 e 4 $\mu\text{UI/mL}$.

T4 I: foi medido com o Stratus II System - enzimoimunofluorescente - Baxter Diagnostics Inc. IL, EUA, valores normais entre 0,74 e 2,1 ng/dL. O coeficiente de variação intra e inter-ensaio foi de 5,5 e 9,4% para os controles mais baixos; 3,0 e 3,8% para os controles médios; 2,1 e 4,02% para os valores mais elevados.

T3 e T4 totais: foram dosados usando kits Immulite-DPC Los Angeles, CA, EUA, quimioluminescentes. Sensibilidade funcional de 35 ng/dL e 1,0 µg/dL respectivamente. Os valores normais dos métodos são entre 82 e 200 ng/dL para T3 e 4,5 e 12,5 µg/mL para T4.

AcTPO : Immulite - quimioluminescente - EURO-DPC, Llanberis, Gwynedd, UK, valores positivos acima de 35 U/mL .

AcTg: Biodata - ensaio imuno-radiométrico - Serono Diagnostics, Roma, IT, valores positivos acima de 500 U/mL.

A captação de radioiodo foi avaliada 24h após administração de dose traçadora de 100 µCi de ¹³¹I. São considerados normais para nossa região valores de captação entre 15 e 41% do traçador administrado.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

O Teste de Kruskal-Wallis foi usado para comparar a idade, volume tiroidiano, valores séricos de TSH, T4, T4L, T3, captação de 24h de radioiodo e valores da dose de radioiodo por grama de tecido tiroidiano entre os diferentes grupos. O teste de Qui-Quadrado foi usado na comparação das variáveis sexo e AcTg e o teste exato de Fisher para AcTPO nos três grupos de pacientes. Os dados de cura vs. falha terapêutica, isto é, não cura, foram comparados usando o teste de Mann-Whitney. O teste de Qui-Quadrado foi usado na comparação para sexo, AcTg e AcTPO entre os grupos cura e não-cura. A influência das variáveis idade, volume tiroidiano, captação de radioiodo de 24h, dose por grama de tecido tiroidiano, níveis hormonais basais e uso de MTZ ou PTU no sucesso terapêutico foi avaliada através de análise de regressão logística. Todos os testes foram conduzidos a um nível de significância de $p < 0,05$.

RESULTADOS

A tabela 1 mostra as características clínicas, laboratoriais e de medicina nuclear de cada grupo de pacientes do total de 100 indivíduos que preencheram os critérios de inclusão. Os resultados são apresentados como média $\pm$ desvio padrão. Foram utilizados os testes de Qui-quadrado, Kruskal-Wallis e o teste exato de Fisher. O nível considerado como de significância foi de $p < 0,05$.

Os 3 grupos de pacientes eram semelhantes, não havendo diferença estatística com relação às variáveis: idade, sexo, volume tirodiano, níveis séricos de TSH, T4 livre, T4 total, T3 total; presença de anticorpos anti-tiroglobulina e/ou anti-peroxidase, captação de 24 horas com ^{131}I e dose de radioiodo administrada por grama de tecido tirodiano

Tabela 1: Características clínicas, laboratoriais e de medicina nuclear dos 100 pacientes com hipertiroidismo por Doença de Graves tratados com dose fixa de 10 mCi de ^{131}I distribuídos pelos grupos sem drogas (S/D), metimazol (MTZ) e propiltiouracil (PTU).

CARACTERÍSTICAS	S/D N=30	MTZ N=45	PTU N=25	P
Sexo (M/F)	5/25	10/35	4/21	0,75
Idade Média (anos)	42,3	40,2	39,68	0,68
Mínimo-máximo (anos)	27-71	18-66	23-61	
Volume tirodiano (g)	41 $\pm$ 11,17	48,64 $\pm$ 15,6	42,8 $\pm$ 14	0,06
TSH ($\mu\text{UI/mL}$)	0,04 $\pm$ 0,1	0,02 $\pm$ 0,04	0,02 $\pm$ 0,03	0,37
T4 livre (ng/dL)	5,23 $\pm$ 1,7	5,73 $\pm$ 1,5	5,36 $\pm$ 1,2	0,5
T4 total ($\mu\text{g/dL}$)	21,81 $\pm$ 4,46	23,29 $\pm$ 9,4	16,25 $\pm$ 7,8	0,10
T3 total (ng/dL)	473,5 $\pm$ 176,8	543,4 $\pm$ 250,1	402,5 $\pm$ 225,5	0,13
AcTg e/ou AcTPO positivo	12/22	18/38	10/18	0,9/0,4
Captação ^{131}I / 24horas (%)	57,89 $\pm$ 20,72	66,92 $\pm$ 24,2	57,11 $\pm$ 19,86	0,24
Dose de ^{131}I administrada (MBq/g)	9,79 $\pm$ 3,8	8,35 $\pm$ 2,94	9,67 $\pm$ 3,7	0,07

A tabela 2 compara os dados clínicos e laboratoriais dos pacientes que foram curados após uma dose de 10 mCi de ^{131}I comparados com aqueles que permaneceram tiorotóxicos (não curados). Não havia diferença significativa com relação a: sexo, idade, volume tiroidiano, níveis séricos de TSH, T4 livre, T4 total, T3 total; presença de anticorpos anti-tiroglobulina e/ou anti-peroxidase; captação de 24 horas de ^{131}I e dose de radioiodo administrada por grama de tecido tiroidiano entre os grupos curado e não-curado.

Tabela 2: Comparação entre as características clínicas e laboratoriais de pacientes curados e aqueles não curados após receberem a dose única de 10 mCi de ^{131}I . Os resultados são apresentados como média $\pm$ desvio padrão. Foram utilizados os testes de Qui-Quadrado e de Mann-Whitney para comparar os grupos. O nível considerado como de significância foi de $p < 0,05$.

Características	Curados N=65	Não Curados N=35	P
Sexo (M/F)	12/53	7/28	0,85
Idade (anos)	40,21 $\pm$ 10,45	41,6 $\pm$ 12,7	0,66
Vol. tiroidiano (g)	42,73 $\pm$ 11,91	48,71 $\pm$ 17,37	0,11
TSH ($\mu\text{UI/mL}$)	0,03 $\pm$ 0,1	0,02 $\pm$ 0,03	0,31
T4 livre (ng/dL)	5,51 $\pm$ 1,62	5,46 $\pm$ 1,33	0,98
T4 total ($\mu\text{g/dL}$)	22,55 $\pm$ 7,83	19,67 $\pm$ 9,67	0,18
T3 total (ng/dL)	512,5 $\pm$ 229,9	450,4 $\pm$ 218,9	0,24
AcTg e/ou AcTPO positivo	26/48	14/25	0,06/0,27
Captação ^{131}I / 24horas (%)	57,48 $\pm$ 20,69	63,77 $\pm$ 22,13	0,22
Dose de ^{131}I administrada (MBq/g)	9,39 $\pm$ 3,19	8,56 $\pm$ 3,23	0,19

Na figura 1 mostramos graficamente a comparação entre os resultados obtidos, considerados com cura ou não-cura nos 3 grupos de pacientes.

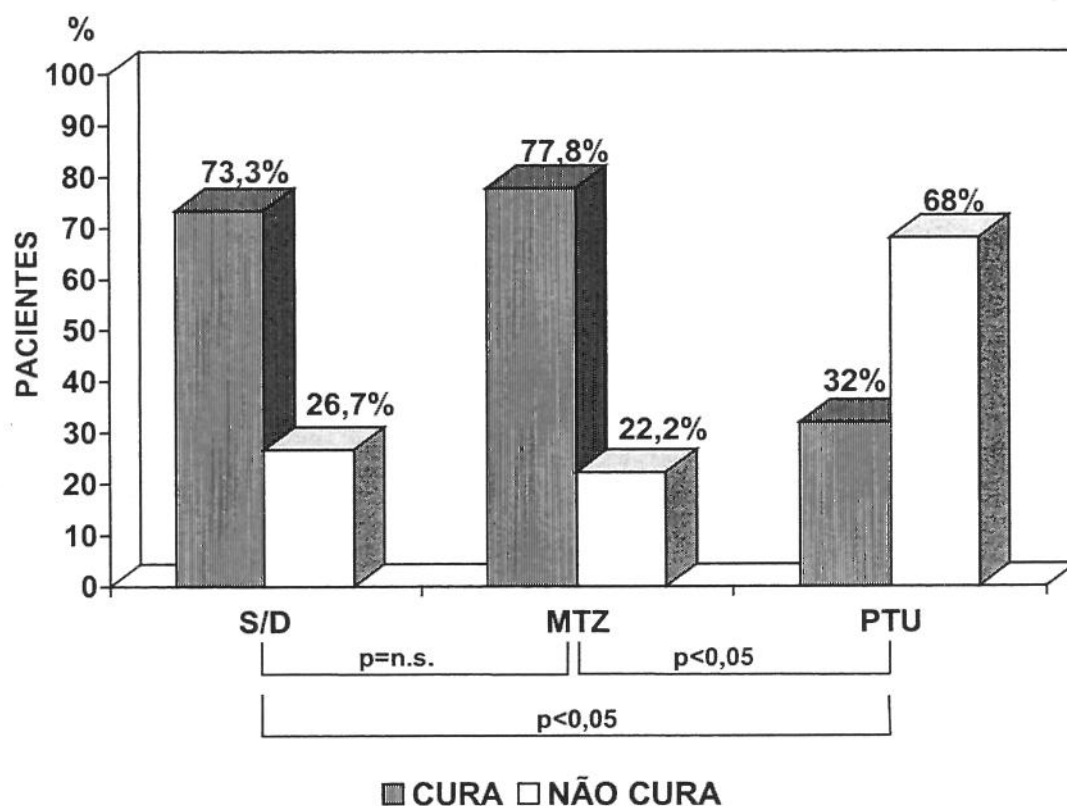


Figura 1: Comparação entre os resultados obtidos em termos de cura para pacientes que não receberam DAT antes da dose de 10 mCi de ^{131}I (S/D; n=30), pacientes que foram previamente tratados com metimazol (MTZ; n=45) e pacientes tratados com propiltiouracil (PTU; n=25).

Do total de 100 pacientes, 65 (65%) necessitaram somente uma dose de iodo radioativo para obter cura e 35 (35%) mais de uma dose. A cura de pacientes do grupo sem drogas foi de 73,3% (n=22) e do grupo metimazol foi de 77,8% (n=35), não diferentes do ponto de vista estatístico (p = n.s.). Entretanto, no grupo PTU somente 32% (n=8) dos casos obtiveram sucesso terapêutico (p<0,05).

Uma comparação entre os grupos, buscando os fatores envolvidos na diferença observada na evolução para cura ou não foi realizada utilizando-se análise de regressão logística univariada. Esta análise mostra que a falha terapêutica foi relacionada com a administração de PTU previamente a terapia com radioiodo ($p < 0,003$) mas não se relacionou a outras variáveis como características de gênero ou idade dos pacientes, sua função tiroídiana ao diagnóstico (TSH, T4L, T4 e T3 totais), presença de anticorpos anti-tiroglobulina e anti-peroxidase, volume tiroídiano, sexo, captação de 24h, dose de radioiodo administrada por grama de tecido tiroídiano e uso prévio de metimazol. Apresentamos estes dados na tabela 3. Os pacientes que receberam drogas anti-tiroídianas previamente apresentavam duração de tratamento semelhantes estatisticamente ($p = \text{n.s.}$). O número de dias de tratamento com PTU foi similar ao número de dias de uso do MTZ ($p = \text{n.s.}$).

Tabela 3: Resultados da análise de regressão logística univariada com a distribuição das variáveis em relação à evolução para cura ou não cura. A possibilidade de desigualdade entre os grupos é representada pelo razão de riscos (Odds) e o intervalo de confiança (IC 95%) indica a chance do valor verdadeiro se encontrar neste intervalo.

VARIÁVEIS	P	Odds	IC 95%
Sexo	0,8517	0,906	0,321 - 2,559
Idade	0,5557	1,011	0,975 - 1,049
Volume tiroídiano	0,0524	1,030	1,000 - 1,062
TSH	0,55	0,137	0,000 - 92,421
T4L	0,9058	0,979	0,685 - 1,399
T4	0,3025	0,957	0,879 - 1,041
T3	0,2905	0,999	0,996 - 1,001
Anticorpo anti-tiroglobulina	0,7948	1,132	0,444 - 2,889
Anticorpo anti-tiroperoxidase	0,2765	0,551	0,183 - 1,613
Captação de 24h	0,2566	1,015	0,989 - 1,040
Dose de radioiodo administrada /g	0,20	0,910	0,787 - 1,052
Grupo MTZ	0,6592	0,786	0,269 - 2,295
Grupo PTU	0,0030	5,844	1,820 - 18,765

Todos os pacientes obtiveram cura com administração de, no máximo, 3 doses de radioiodo. Na tabela 4 está representado o uso de radioiodo especificado em relação ao número de doses necessárias para atingir a cura nos diferentes grupos. Não houve diferença estatística entre a necessidade de uma ou mais doses de radioiodo entre os grupos ($p = n.s.$).

Tabela 4: Números de doses de radioiodo administradas para obtenção de cura dos diferentes grupos: sem drogas (S/D), MTZ e PTU.

GRUPO S/D		1 dose	2 doses	3 doses
PACIENTES	(N)	22	8	0
PACIENTES	(%)	73,3	26,7	0

GRUPO MTZ		1 dose	2 doses	3 doses
PACIENTES	(N)	35	7	3
PACIENTES	(%)	77,8	15,5	6,7

GRUPO PTU		1 dose	2 doses	3 doses
PACIENTES	(N)	8	15	2
PACIENTES	(%)	32	60	8

Quarenta e um pacientes foram mantidos com propranolol (40 a 240 mg) não havendo diferença entre seu uso e o tipo de tratamento prévio instituído ($p = n.s.$). As doses médias diárias utilizadas de PTU e MTZ foram de 400 mg e de 40 mg respectivamente, não havendo associação entre a dose necessária para manter o eutiroidismo e os níveis de TSH, T4L, T3 ou T4 totais ou com o tempo de doença estimado em meses ($p = n.s.$).

Houve exacerbação sintomática da tirotoxicose em 3 pacientes submetidos à terapia com ^{131}I , os 3 pertencentes ao grupo MTZ, sendo necessária reintrodução da droga anti-tiroidiana. Um deles apresentou taquicardia supra-ventricular revertida com

metoprolol. Todos evoluíram satisfatoriamente. Houve relato de epigastralgia em um paciente e dor em região cervical anterior em outro após recebimento da terapêutica. Foi necessário reintroduzir a droga anti-tiroídiana em 12 casos já no primeiro retorno ambulatorial, 3 meses após a administração do radioiodo. Em todos eles, foi respeitado o intervalo mínimo de 15 dias após a dose .

Nenhuma paciente engravidou imediatamente após a dose terapêutica de ^{131}I obedecendo nossas recomendações para evitar gestação por um período de 1 ano.

Aqueles pacientes que apresentavam quadro de oftalmopatia auto-imune de grau moderado a severo, foram excluídos do trabalho, já que é nossa conduta utilizar prednisona conjuntamente à administração da dose de ^{131}I (BARTALENA, 1989). Nos demais pacientes com oftalmopatia discreta ou sem oftalmopatia, observamos piora em 3 pacientes sem sinais clínicos anteriormente (oftalmometria e escore de atividade clínica normais). Os 3 casos foram tratados com corticóides havendo pronta reversão do quadro.

Em relação a sua evolução, 28 pacientes entraram em hipotireoidismo nos primeiros 3 meses após a terapia com radioiodo sendo tratados com reposição hormonal - levotiroxina (T4 exógeno) - já que apresentavam níveis elevados de TSH e sintomatologia característica. Em nenhum deles houve necessidade de suspensão do T4 ou recidiva do hipertireoidismo.

DISCUSSÃO

Em levantamento realizado nos Estados Unidos, a Associação Americana de Tiróide identificou o uso de radioiodo como sendo a primeira escolha para tratamento da Doença de Graves (WARTOFSKY, 1997). Na opção por tratamento medicamentoso, o PTU foi a droga mais utilizada (WARTOFSKY, 1997). Em questionário similar proposto pela Sociedade Latino Americana de Tiróide na América do Sul, as opções terapêuticas escolhidas foram: DAT - 83%; ^{131}I - 15,3% e cirurgia - 1,7%. No geral houve maior preferência por PTU (65%) do que por metimazol (35%) e 70% dos indivíduos que responderam o questionário usaram betaloqueadores no início do tratamento (ROMALDINI, 1997). Assim, uma possível influência do uso prévio de DAT no curso evolutivo de portadores de Doença de Graves submetidos a radioiodo adquire importância fundamental também em nosso meio.

Nossos dados mostram uma maior prevalência de mulheres em idade fértil (3ª e 4ª décadas de vida), compatível com o clássico perfil do paciente portador de Doença de Graves. Observamos uma clara influência do uso prévio de drogas anti-tiroidianas sobre a evolução após terapêutica com radioiodo.

Alguns aspectos do uso de ^{131}I , possivelmente envolvidos na evolução dos pacientes merecem comentários.

O hipotireoidismo pode ser considerado mais como uma consequência da terapia com radioiodo do que seu efeito colateral (GRAHAM *et al.*, 1986). Sua frequência tem aumentado e ele tem surgido mais precocemente devido ao uso de doses mais altas de ^{131}I e de métodos sensíveis para detecção de hipotireoidismo, além de fatores imunológicos como concentrações séricas elevadas de anticorpo anti-peroxidase (LUNDELL *et al.*, 1981).

Um período de hipotireoidismo transitório ocorre aproximadamente após dois meses da terapia e dura de 1 a 4 meses, cursando caracteristicamente com concentração sérica de TSH baixa, indicando hipotireoidismo central (GOMEZ *et al.*, 1995; AIZAWA *et al.*, 1997). Espera-se que o paciente, após este período, retorne a um equilíbrio, com produção normal de hormônios tiroidianos pelo restante do parênquima glandular, sob estímulo do eixo hipotálamo-hipófise-tiróide. Se o hipotireoidismo se desenvolve com 2 meses da radioiodoterapia e, particularmente, se há bócio persistente (SAWERS *et al.*,

1980), a terapia com levotiroxina pode ser retardada por 1 a 2 meses, enquanto se espera o restabelecimento do eixo hipotálamo-hipófise-tiróide, a menos que o paciente esteja extremamente sintomático. No presente estudo, 42 pacientes que entraram em hipotireoidismo foram tratados com terapia de reposição com T4 já que apresentavam níveis elevados de TSH e sintomatologia característica. Em nenhum deles houve necessidade de suspensão do T4 ou recidiva do hipertireoidismo.

DOSE UTILIZADA – CONDIÇÕES PRÉVIAS DOS DOENTES X EVOLUÇÃO

Existe na literatura uma persistente controvérsia com relação à melhor dose de radioiodo administrada para tratamento da Doença de Graves. Os métodos mais usados para cálculo da dose envolvem fórmulas em que se estima o tamanho da glândula e a captação tireoidiana, com objetivo de levar o paciente ao eutireoidismo. Mais recentemente, vários pesquisadores tem sugerido o uso de dose única ablativa, justificada pelo objetivo premente de eliminar o hipertireoidismo, pois sabe-se que a evolução para hipotireoidismo é inevitável (ALEVIZAKI *et al.*, 1985; KENDALL *et al.*, 1984; ERIKSSON *et al.*, 1985). Além disso, enquanto o hipertireoidismo é uma doença altamente deletéria a todo metabolismo (ao osso, miocárdio, músculos e a vários órgãos e sistemas), o hipotireoidismo é muito mais fácil de manejar e controlar (KLEIN *et al.*, 1992).

Nordyke analisou 605 pacientes portadores de hipertireoidismo com Doença de Graves tratados com doses que variavam de 3-10 mCi de ^{131}I , dos quais 461 tornaram-se eutireoidianos ou ficaram em hipotireoidismo com uma taxa de cura total de 76,2% (NORDYKE *et al.*, 1991). Quando os pacientes foram agrupados de acordo com a quantidade de iodo administrada, observou-se que não havia aumento na proporção de cura ao se utilizar 3 a 5 mCi. No entanto, a taxa de cura passava de 70% (com 5 mCi) para 87% quando a dose atingia 10 mCi. A cura entre 5 e 10 mCi aumentou de 3,5% por mili Curie acrescentado (NORDYKE *et al.*, 1991).

Watson, analisando a evolução de 199 pacientes com Doença de Graves tratados com uma dose fixa de 5 mCi, obteve um índice de cura de 72,4% e taxa de evolução para hipotireoidismo de 2-3% ao ano (WATSON *et al.*, 1988). Realizando um seguimento de 5 anos, observou que pacientes com bólios grandes e grave hipertireoidismo pré-tratamento (T3 sérico > 10 nmol/l) necessitavam de doses mais altas de radioiodo (WATSON *et al.*, 1988).

O uso de dose fixa é uma alternativa simples para decidir a quantidade de ^{131}I a ser administrada, por permitir economia de tempo e baratear o custo terapêutico (JARLOW *et al.*, 1995). Para pacientes em hipertireoidismo tratados com dose de 10 mCi de ^{131}I , a taxa de absorção da dose administrada é <0,005 rad/h numa distância $\geq 0,5\text{m}$ imediatamente após o tratamento. A meia vida do ^{131}I é de 8 dias. Por causa dessa meia vida e efetividade longas dentro da glândula tireóide, a taxa de absorção em pacientes hipertireóides tratados com ^{131}I diminui muito vagarosamente (CULVER *et al.*, 1991).

A cura do hipertireoidismo é o objetivo principal do tratamento e isso tem induzido a utilização de doses mais elevadas. Entretanto a maioria dos tireoidologistas - 100% no Japão, 80% na Europa e 66% na América - ainda preferem atingir o estado de eutireoidismo (ROMALDINI, 1997). A quantidade administrada para ablação de maneira geral, está em torno de 15mCi (SCOOT *et al.*, 1984; KENDAL *et al.*, 1984). Esta dose cura a maioria dos pacientes mas é desnecessariamente alta. A dose de 10 mCi, em nossa opinião, fornece uma significativa taxa de cura sem ser no entanto ablativa.

Os pacientes em nosso estudo tinham níveis séricos de T3 total, T4 total ou livre similares nos 3 grupos, significando que eram portadores da Doença de Graves com graus semelhantes de intensidade. Analisando o volume da glândula também houve semelhança quando comparados os 3 grupos entre si e quando avaliados entre curados e não curados. Os demais fatores: gênero e idade foram similares nos 3 grupos estudados. Assim, essas variáveis não influenciaram nossos achados em relação à influência do uso prévio de DAT na evolução dos pacientes.

PERÍODO DE RETIRADA E REINTRODUÇÃO DAS DAT X EVOLUÇÃO

O intervalo de tempo em que as DAT são retiradas antes do tratamento com radioiodo varia entre os clínicos. De uma forma geral, recomenda-se que elas sejam suspensas 4 a 7 dias antes do ^{131}I a fim de que uma captação eficiente seja restabelecida (BURCH *et al.*, 1994). Se houver necessidade de reintroduzir as DAT isso não deve ocorrer antes do 8º dia da administração do ^{131}I e preferencialmente 12 dias após, para que o paciente possa se beneficiar dos efeitos da recirculação do isótopo (VELKENIERS *et al.*, 1988). No presente estudo as DAT foram suspensas 15 dias antes da radioiodoterapia pois nos baseamos na padronização do Serviço de Medicina Nuclear de Campinas onde foram administradas as doses de radioiodo. TURTON *et al.* encontraram altas taxas de falha terapêutica quando se suspendia o PTU com menos de 14 dias antes da dose de ^{131}I (TURTON *et al.*, 1998).

Os betabloqueadores que são rotineiramente prescritos na tirotóxicose não tem efeito adverso no tratamento com ^{131}I , dessa forma, podem ser continuados sem interferir na efetividade e foram utilizados em nosso estudo na medida de sua necessidade.

CAPTAÇÃO X EVOLUÇÃO

Basicamente, quanto mais elevada a captação, maior a eficácia do ^{131}I pois quanto maior a dose efetivamente absorvida pela glândula, maior a extensão da ação do iodo radioativo captado sobre o parênquima glandular. Alguns clínicos tem utilizado DAT previamente em pacientes com Doença de Graves para reduzir os riscos de exacerbação do hipertiroidismo após tratamento com ^{131}I (MECHANICK *et al.*, 1997; FRANKLYN, 1994). O risco de desenvolver crise tirotóxica varia nos diferentes relatos da literatura de 0 a 3%, não havendo critérios estabelecidos para definir o conceito de exacerbação (McDERMOTT *et al.*, 1983). Assim, aconselha-se maiores cuidados em pacientes de risco, como cardiopatas, portadores de doenças sistêmicas severas ou de condições que possam ser agravadas pela liberação hormonal produzida pela destruição folicular pós-radioiodo.

Burch *et al.* observaram rápida diminuição na concentração sérica de hormônios tireoidianos totais e livres em um grupo de pacientes não tratados com DAT e submetidos ao tratamento com radioiodo quando comparado com um grupo que as utilizava (BURCH *et al.*, 1993). Andrade *et al.* sugerem que pacientes tratados com ^{131}I isoladamente apresentam estabilização ou redução nos níveis séricos dos hormônios tireoidianos durante um período de 30 dias após o tratamento e a utilização das DAT antes da administração do ^{131}I não modifica as alterações hormonais precoces do tratamento com radioiodo na Doença de Graves (ANDRADE *et al.*, 1999).

Kabadi *et al.* observaram que as DAT causavam diminuição no tamanho da glândula e dentro de alguns dias após sua retirada poderia haver aumento na captação de ^{131}I em 24 horas comparada com a captação prévia ao tratamento. Esses autores sugerem que o uso de DAT logo após administração do radioiodo possibilitaria prescrição de menor dose do composto radioativo (KABADI *et al.*, 1994).

Nós observamos exacerbação da tirotoxicose em 3 pacientes. Uma paciente apresentou arritmia supra-ventricular controlada com betabloqueadores. Os 3 pacientes evoluíram satisfatoriamente mas foram excluídos da nossa casuística. Nenhum dos 100 casos restantes necessitou de maiores cuidados.

ANTICORPOS X EVOLUÇÃO

Os dados a respeito da relação entre a presença de anticorpos anti-tireoidianos e a incidência de hipotireoidismo em pacientes portadores da Doença de Graves tratados com ^{131}I são contraditórios. Alguns estudos mostram uma maior incidência de hipotireoidismo em pacientes com anticorpos anti-tireoidianos (LATAPIE *et al.*, 1980; LUNDELL *et al.*, 1973), enquanto outros falham nesta confirmação (NOFAL *et al.*, 1966; SRIDAMA *et al.*, 1984). Lundell *et al.* estudou 191 pacientes com hipertireoidismo tratados com ^{131}I em relação à presença de anticorpos anti-tireoidianos (antiperoxidase e anti-tiroglobulina) antes e após terapia e durante 12 anos de seguimento. Aqueles que apresentavam anticorpos positivos pré-terapia tinham uma maior incidência de hipotireoidismo. Marcocci também sugere que altos títulos de anticorpos anti-tiroglobulina influenciariam na evolução do hipotireoidismo após dose de radioiodo (MARCOCCI *et al.*, 1990).

Em nosso estudo a presença de anticorpos anti-tiroidianos era similar entre os 3 grupos, dessa forma não influenciando na evolução.

FARMACOCINÉTICA DAS DAT

A escolha do tipo de droga anti-tiroidiana a ser utilizada é baseada principalmente na experiência pessoal do médico. Os efeitos do PTU e MTZ são diferentes quantitativa e qualitativamente. Somente o PTU inibe a conversão periférica de T4 para T3 (ABUID *et al.*, 1947; SABERI *et al.*, 1975; GEFFNER *et al.*, 1975). O MTZ não está ligado de forma importante nas proteínas séricas, enquanto o PTU está fortemente ligado a albumina (COOPER *et al.*, 1984).

O metabolismo dessas drogas é particularmente complexo porque os componentes são ativamente concentrados pela glândula tiróide (MARCHANT *et al.*, 1972). Ambas são bem absorvidas no trato gastrointestinal (ALEXANDER *et al.*, 1969; KAMPMANN *et al.*, 1974). O pico dos níveis séricos varia linearmente com a dose e são atingidos 1 a 2 horas após a ingestão da droga. O pico do nível sérico atingido após administração de 300 mg de PTU é aproximadamente 6 mcg/ml e o nível após 30 mg de MTZ é de aproximadamente 0,5 mcg/ml (COOPER *et al.*, 1982; COOPER *et al.*, 1984). Níveis séricos de 3mcg/ml de PTU são suficientes para reduzir a função tiroidiana pela metade, enquanto 0,2 mcg/ml de MTZ são suficientes para inibir quase totalmente a organificação do iodo tiroidiano (COOPER *et al.*, 1982; COOPER *et al.*, 1984). A meia vida sérica do PTU e MTZ em pessoas normais é de 1 e 5 horas, respectivamente, e não se altera em indivíduos com hipertireoidismo (COOPER *et al.*, 1982; COOPER *et al.*, 1984). O PTU e seus metabólitos concentram-se e ficam retidos na tiróide humana numa maior extensão do que MTZ e seus metabólitos. Os efeitos dessa diferença na evolução da terapia com ¹³¹I são desconhecidos (MARCHANT *et al.*, 1971; MARCHANT *et al.*, 1972; JANSSEN *et al.* 1983). As duas drogas são efetivas no controle da tirotoxicose na Doença de Graves, mas há maiores razões para preferir o uso do MTZ (COOPER, 1986):

1) a adesão ao tratamento é maior com o MTZ por ser utilizado em dose única (GREER *et al.*, 1965) enquanto que o PTU é usualmente administrado a cada 8 horas (GWINUP, 1978);

2) pacientes tratados com MTZ atingem normalização mais rápida das concentrações séricas de T4 e de T3 do que com PTU, efeito provavelmente relacionado com a maior potência ou duração de ação mais longa do MTZ (OKAMURA *et al.*, 1987);

3) baixas doses de MTZ podem ser mais seguras do que baixas doses de PTU por causarem menos efeitos colaterais severos (agranulocitose) (COOPER *et al.*, 1983);

4) apesar de somente o PTU inibir a conversão extra-tiroidiana de T4 em T3 levando a um declínio rápido da concentração sérica de T3, não há evidências clínicas de que esse declínio seja importante, exceto em pacientes com crise tirotóxica (BURCH *et al.*, 1993; NICOLOFF, 1985).

EFEITO RADIOPROTETOR DO PTU

Nossos dados, corroborando outros da literatura, sugerem que o PTU possa exercer um efeito radio-protetor sobre a glândula tiróide.

Há cerca de 35 anos, Eihorn e Saterborg propuseram que as tiouréias conferiam radio-resistência devido a seu grupo sulfidril (EIHORN, 1962). O MTZ não contém o grupo sulfidril, razão pela qual não seria capaz de conferir radio-resistência (EINHORN, 1962; GOOLDEN *et al.*, 1969). Em 1960, Crooks *et al.* estudaram os efeitos do metil-tiouracil na terapia com radiodo em pacientes tirotóxicos e encontraram uma significativa radio-resistência produzida pelo uso dessa droga quando era descontinuada 7 dias antes da dose de ^{131}I (CROOKS *et al.*, 1960). Turton *et al.* acreditam que a resistência induzida pelo PTU possa ser mais longa do que previamente documentado (TURTON *et al.*, 1998).

CONCLUSÃO

Nossos resultados mostram claramente que o uso prévio de PTU diminui significativamente a taxa de cura em pacientes tratados com ^{131}I e esse efeito persiste por um período de, no mínimo, 15 dias. Pudemos observar que uso prévio de MTZ não diminuiu a eficácia terapêutica quando comparado com o grupo sem drogas.

Alguns autores tem recomendado o aumento da dose de ^{131}I para tratamento de pacientes que fizeram uso prévio de DAT (TUTLE *et al.*, 1995, PETERS *et al.*, 1995). No entanto, o período de radio-resistência do PTU é muito mais longo do que sua ação, que é de 12 a 24 horas. Dessa forma, tal aumento de dose será provavelmente ineficaz.

Sugerimos que o metimazol deva ser a droga anti-tiroidiana preferencialmente usada no tratamento da Doença de Graves evitando-se o propiltiouracil e desse modo uma segunda dose de ^{131}I .

SUMMARY

Pretreatment with thionamides has been implicated in a reduced therapeutic effectiveness of radioiodine in thyrotoxicosis. In order to assess a difference between propylthiouracil (PTU) and methimazole (MTZ) over patient's outcome, we examined 100 Graves' disease patients 3, 6, 9 and 12 months after a 10 mCi standard single dose of ^{131}I . They were assigned to one of 3 groups: no drugs treatment (n=30 cases), methimazole (n=45 cases) and propylthiouracil (n=25 cases). Antithyroid drugs were withdrawn 15 days before ^{131}I . Goiter size was evaluated by palpation. We measured initial TSH, free T4 (fT4) or T4, T3, TgAb, TPOAb, and 24 hours radioiodine uptake. Cure of hyperthyroidism was defined by evidence of euthyroidism or hypothyroidism in the absence of antithyroid drugs 12 months after treatment with ^{131}I . The 3 groups were similar concerning age, sex, antithyroid drugs pretreatment duration, goiter size, T3, T4, fT4, TPOAb, TgAb, 24h-radioiodine uptake and RAI dose administered per gram of thyroid tissue. Our results show that no drugs and MTZ groups present a similar rate of cure of 73,3% and 77,8% (p= n.s.). Conversely PTU group showed a rate of cure of just 32% (p< 0,05). Our data agree with Imseis *et al.* indicating that the use of PTU, but not MTZ, impairs the effectiveness of subsequent radioiodine therapy in Graves' disease patients.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABUID, J.; LARSEN, P.R. - Triiodothyronine and thyroxine in hyperthyroidism. Comparison of the acute changes during therapy with antithyroid agents. **J Clin Invest** 54: 201-208, 1974.
- AIZAWA, Y.; YOSHIDA, K.; KAISE, N.; et al. - The development of transient hypothyroidism after iodine-131 treatment in hyperthyroid patients with Graves' disease : prevalence, mechanism, and prognosis. **Clin Endocrinol** 46: 1-5, 1997.
- ALEVIZAK, C.C.; ALEVIZAK, H.M.C.; IKKOS, D.G. - Radioiodine-131 treatment of thyrotoxicosis : dose required for and some factors affecting the early induction of hypothyroidism. **Eur J Nucl Med** 10: 450-454, 1985.
- ALEXANDER, W.D.; EVANS, V.; MACAULAY, A.; GALLAGHER, T.F. JR; LONDONO, J. - Metabolism of 35 S-labeled antithyroid drugs in man. **Br Med J** 2: 290-291, 1969.
- ANDRADE; V.A.; GROSS, J.L.; MAIA, A.L. - Effect of methimazole pretreatment on serum thyroid hormone levels after radioactive treatment in Graves' hyperthyroidism. **J Clin Endocrinol Metab** 84: 4012-4016, 1999.
- ASTWOOD, E.B. - Treatment of hyperthyroidism with thiourea and thiouracil. **JAMA** 122: 78, 1943.
- BAJAJ, S.; BELL, M.J.; SHUMAK, S. - Antithyroid arthritis. **J Rheumatol** 25: 1235-1239, 1998.
- BARTALENA, L.; MARCOCCI, C.; BOGAZZI, F.; et al. - Use of corticosteroids to prevent progression of Graves' ophthalmopathy after radioiodine therapy for hyperthyroidism. **N Engl J Med** 321: 1349-1352, 1989.
- BARTALENA, L.; MARCOCCI, C.; BOGAZZI, F.; et al. - Relation between therapy for hyperthyroidism and the course of Graves ophthalmopathy. **N Engl J Med** 338: 73-78, 1998.

- BECKER, D.V.; SAWIN, C.T. - Radioiodine and thyroid disease: The beginning. **Semin Nucl Med** 26: 155-164, 1966.
- BEIERWALTES, W.H. - The treatment of hyperthyroidism with ^{131}I . **Semin Nucl Med** 8: 95-103, 1978.
- BENKER, G., REINWEIN, D.; KAHALY, G.; et al. - Is there a methimazole dose effect on remission rate in Graves' disease? Results from a long-term prospective study. The European Multicentre Trial Group of the Treatment of Hyperthyroidism with Antithyroid Drugs. **Clin Endocrinol (Oxf)** 49 (4): 451-457, 1998.
- BERG, G.E.B.; MICHANEK, A.M.K.; HOLMBERG, E.C.V.; FINK, M. - Iodine-131 treatment of hyperthyroidism: significance of effective half-life measurements. **J Nucl Med** 37: 228-232, 1996.
- BERSON, S.A.; YALOW, R.S. - The iodine trapping and binding functions of the thyroid. **J Clin Invest** 34: 186-204, 1955.
- BOCKISCH, A.; JAMITZKY, T.; DERWANZ, R.; et al. - Optimized dose planning of radioiodine therapy of benign thyroidal diseases. **J Nucl Med** 34: 1632-1638, 1993.
- BURCH, H.B.; WARTOFSKY, L. - Life-threatening thyrotoxicosis. **Endocrinol Metab Clin North Am** 22: 263-277, 1993.
- BURCH, H.B.; SOLOMON, B.L.; WARTOFSKY, L.; BURMAN, K.D. - Discontinuing antithyroid drug therapy before ablation with radioiodine in Graves' disease. **An Int Med** 121: 553-559, 1994.
- CHEVALLEY, J.; MCGRVACK, T.H.; KENIGSBERG, S.; PEARSON, S. - A four year study of the treatment of hyperthyroidism with methimazole. **J Clin Endocrinol Metab** 14: 948-960, 1954.
- CONNELL, J.M.C.; HILDITCH, T.E.; ALEXANDER, W.D. - Treatment of hyperthyroidism with radioiodine. **Lancet** 2: 165, 1988.

- COOPER, D.S.; SAXE, V.C.; MESKELL, M.; MALOOF, F.; RIDGWAY, E.C. - Acute effects of propylthiouracil (PTU) on thyroidal iodide organification and peripheral iodothyronine deiodination: correlation with serum PTU levels measured by radioimmunoassay. **J. Clin Endocrinol Metab** **54**: 101-107, 1982.
- COOPER, D.S.; GOLDMINZ, D.; LEVIN, A.A.; et al. - Agranulocytosis associated with antithyroid drugs. **Ann Intern Med** **98**: 26-29, 1983.
- COOPER, D.S.; BODE, H.H.; NATH, B.; SAXE, V.; MALOOF, F.; RIDGWAY, E.C. - Methimazole pharmacology in man: studies using a newly developed radioimmunoassay for methimazole. **J Clin Endocrinol Metab** **58**: 473-479, 1984.
- COOPER, D.S. - Which antithyroid drug? **Am J Med** **80**: 1165-1168, 1986.
- COOPER, D.S. - Treatment of thyrotoxicosis. In: Braverman, L.E.; Utiger, R.D., eds. **Werner & Ingbar's The thyroid** 7th ed. New York: Lippincott-Raven; 731-734, 1996.
- CROOKS, J.; BUCHANAN, W.W.; WAYNE, E.J.; MACDONALD, E. - Effect of pretreatment with methylthiouracil on results of ¹³¹I therapy. **Br Med J** **16**: 151-154, 1960.
- CULVER, C.M.; DWORKIN, H.J. - Radiation safety considerations for post-iodine-131 hyperthyroid therapy. **J Nucl Med** **32**: 169-173, 1991.
- CUNNIEN, A.J.; HAY, I.D.; GORMAN, C.A.; et al. - Radioiodine-induced hypothyroidism in Graves' disease: factors associated with the increasing incidence. **J Nucl Med** **23**: 978-983, 1982.
- DAI, G.; LEVY, O.; CARRASCO, N. - Cloning and characterization of the thyroid iodide transporter. **Nature** **23**, 379-458, 1996.

- DAVIDSON, B.; SOODAK, M.; NEARY, J.T.; et al. - The irreversible inactivation of thyroid peroxidase by methylmercaptoimidazole, thiouracil, and propylthiouracil in vitro and its relationship to in vivo findings. **Endocrinology** 103 (3): 871-882, 1978.
- DAVIES, T.F. - The pathogenesis of Graves' disease In: Braverman, L.E.; Utiger, R.D., eds. **The thyroid: a fundamental and clinical text**, 7th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 525, 1996.
- DAVIES, T.F.; WEISS, I.; GERBER, M.A. - Influence of methimazole on murine thyroiditis. evidence for immunosuppression in vivo. **J Clin Invest.** 73(2): 397-404, 1984.
- DEGROOT, L.J.; GORMAN, C.A.; PINCHERA, A.; et al. - Therapeutic controversies: Radiation and Graves' ophthalmopathy. **J Clin Endocrinol Metab** 80: 342-345, 1995.
- DOBYNS, B.M.; SHELINE, G.E.; WORKMAN, J.B.; et al. - Malignant and benign neoplasms of the thyroid in patients treated for hyperthyroidism: A report of the Cooperative Thyrotoxicosis Therapy Follow-up Study. **Clin Endocrinol Metab** 38: 976-998, 1974.
- DOLMAN, K.M.; GANS, R.O.; VERVAAT, T.J. - Vasculitis and antineutrophil cytoplasmic autoantibodies associated with propylthiouracil therapy. **Lancet** 342: 651-652, 1993.
- EINHORN, J.; SÄTERBORG, N.E. - Antithyroid drugs in ¹³¹I therapy of hyperthyroidism. **Acta Radiol** 58: 161-167, 1962.
- ENGLER, H.; TAUROG A.; DORRIS, M.L. - Preferential inhibition of thyroxine and 3,5,3-triiodothyronine formation by propylthiouracil and methylmercaptoimidazole in thyroid peroxidase-catalyzed iodination of thyroglobulin. **Endocrinology** 110(1): 190-197, 1982.

- ERIKKSON, E.; ERIKSSON, K.; WAHLBERG, P. - Treatment of hyperthyroidism with standard doses of radioiodine aimed at ablation. **Acta Med Scand** 217: 55-60, 1985.
- FRANKLYN, J.A. - The management of hyperthyroidism. **N Engl J Med** 130: 1731-1738, 1994.
- GEFFNER, D.L.; AZUKIZAWA, M.; HERSHMAN, J.M. - Propylthiouracil blocks extrathyroidal conversion of thyroxine to triiodothyronine and augments thyrotropin secretion in man. **J Clin Invest** 55: 224-229, 1975.
- GOMEZ, N.; GOMEZ, J.M.; ORTIZ, A.; et al. - Transient hypothyroidism after ¹³¹I therapy for Graves' disease. **J. Nucl Med** 36: 1539-1542, 1995.
- GOOLDEN, A.W.; FRASER, T.R. - Effect of pretreatment with carbimazole in patients with thyrotoxicosis subsequently treated with radioactive iodine. **Br Med J** 23: 443-444, 1969.
- GRAHAM, G.D.; BURMAN, K.D. - Radioiodine treatment of Graves' disease: An assessment of its potential risks. **Ann Intern Med** 105: 900-905, 1986.
- GREER, M.A.; MEIHOFF, W.C.; STUDER, H. - Treatment of hyperthyroidism with a single daily dose of propylthiouracil. **N Engl J Med** 272: 888, 1965.
- GREIG, W.R.; CROOKS J.; MACGREGOR, A.G.; MCINTOSH, J.A.R. - The radioprotective effect of methylthiouracil on the thyroid gland of the rat. **Br J Radiol** 38: 72-74, 1965.
- GUNTON, J.E.; STIEL, J.; CATERSON, R.J.; et al. - Anti-thyroid drugs and anti-neutrophil cytoplasmic antibody positive vasculitis: a case report and review of the literature. **J Clin Endocrinol Metab** 84: 13-16, 1999.
- GWINUP, G. - Prospective randomized comparison of propylthiouracil. **JAMA** 239: 2457-2459, 1978.

- GWINUP, G.; ELIAS, A.N.; ASCHER, M.S. - Effect on exophthalmos of various methods of treatment of Graves' disease. **JAMA** **247**: 2135-2138, 1982.
- HALL, P.; HOLM, L.E. - Late consequences of radioiodine for diagnosis and therapy in Sweden. **Thyroid** **7**: 205-208, 1997.
- HANCOCK, L.D.; TUTTLE, R.M.; LEMAR, H.; BAUMAN, J.; PATIENCE, T. - The effect of propylthiouracil on subsequent radioactive iodine therapy in Graves' disease. **Clin Endocrinol** **47**: 425-430, 1997.
- HOFFMAN, D.A. - Late effects of ^{131}I therapy in the United States. In Boice J.D., Fraumeni J.F. Jr (eds): **Radiation Carcinogenesis: Epidemiology and Biological Significance**. New York, Raven Press, 273-280, 1984.
- IMSEIS, R.E.; VANMIDDLESWORTH, L.; MASSIE, J.D.; BUSH, A.J.; VANMIDDLESWORTH, N.R. - Pretreatment with propylthiouracil but not methimazole reduces the therapeutic efficacy of ^{131}I in hyperthyroidism. **J Clin Endocrinol Metab** **83**(2) 685-687, 1998.
- JANSSON, R.; DAHLBERG, P.A.; JOHANSSON, H.; LINDSTRÖM, B. - Intrathyroidal concentrations of methimazole in patients with Graves' disease. **J Clin Endocrinol Metab** **57**: 129-132, 1983.
- JARLOW, A.E.; HEGEDÜS, L.; KRISTENSEN, L.O.; NYGAARD, B.; HANSEN, J.M. - Is calculation of the dose in radioiodine therapy of hyperthyroidism worthwhile? **Clin Endocrinol** **43**: 325-329, 1995.
- KABADI, U.; CECH, R. - Therapeutic ^{131}I dose in hyperthyroidism; role of pretreatment with thionamide. **Thyroidology** **6**: 87-92, 1994.
- KAMPMANN, J.; SKOVSTED, L. - The pharmacokinetics of propylthiouracil. **Acta Pharmacol Toxicol** **35**: 361-369, 1974.

- KAMPMANN, J.P.; HANSEN, J.M. - Clinical pharmacokinetics of antithyroid drugs. **Clin Pharmacokinet** 6: 401-428, 1981.
- KENDALL, P.; KEIKR, M.J.; ROSS, W.M. - Ablative radioiodine therapy for hyperthyroidism: long-term follow-up study. **Br Med J** 289: 361-363, 1984.
- KENDLER, D.L.; DAVIES, T.E. - Immunological mechanisms in Graves' disease In: Bona, K.; Siminovitch, N.A.; Theofilopoulos, M., et al., eds. **The molecular pathology of autoimmunity**. New York: New York Academic, 511:, 1993.
- KLEIN, I.; OJAMAA, K. - Cardiovascular manifestations of endocrine disease. **J Clin Endocrinol Metab** 75: 339-342, 1992.
- KLEMENTSCHITSCH, P.; SHEN, K.; KAPLAN, E.L. - Reemergence of thyroidectomy as treatment for Graves' disease. **Surg Clin North Am** 59: 35-44, 1979.
- KUNG, A.W.; YAU, C.C.; CHENG, A.C. - The action of methimazole and L-thyroxine in radioiodine therapy: a prospective study on the incidence of hypothyroidism. **Thyroid** 5(1): 7-12, 1995.
- LATAPIE, J.L.; LEFORT, G.; COMMENGES, M.; ROGER, P.; RIVIERE, L.J.; MAURIAC, L. - Traitement de la maladie de Basedow par petites doses répétées d'iode 131. **Ann. Endocrinol.** 41: 601-605, 1980.
- LEONARD, J.L.; ROSEMBERG, I.N. - Thyroxine 5 - deiodinase activity of rate kidney : Observations on activation by thiols and inhibition by propylthiouracil. **Endocrinology** 103: 2137-2144, 1978.
- LOWDELL, C.P.; DOBBS, H.J.; SPATHES, D.G.S.; et al. - Low -dose ¹³¹I treatment of Graves' disease. **Journal of the Royal Society of Medicine** 78: 197-202, 1985.
- LUNDELL, G.; JONSSON, J. - Thyroid antibodies and hypothyroidism in ¹³¹I therapy for hyperthyroidism. **Acta Radiol.** 12: 443-453, 1973.

- LUNDELL, G.L.; HOLM, E.J. - Hypothyroidism following ^{131}I therapy for hyperthyroidism in relation to immunologic parameters. **Acta Radiol Oncol** 19: 449-454, 1980.
- MACIEL, R.M.B. - Tratamento do hipertireoidismo. **Atualização Terapêutica. Manual Prático de Diagnóstico e Tratamento 18ª Edição**: 478-482, 1997.
- MAIER, W.P.; DERRICK, B.M.; MARKS, A.D.; et al. - Long-term follow-up of patients with Graves' disease treated by subtotal thyroidectomy. **Am J Surg** 147: 266-268, 1984.
- MARCHANT, B.; ALEXANDER, W.D.; ROBERTSON, J.W.K.; LAZARUS, J.H. - Concentration of 35S propylthiouracil by the thyroid gland and its relationship to anion trapping mechanism. **Metab Clin Exp** 20: 989-999, 1971.
- MARCHANT, B.; ALEXANDER, W.D.; LAZARUS, J.H.; LEES, J.; CLARK, D.H. - The accumulation of 35 S-antithyroid drugs by the thyroid gland. **J Clin Endocrinol Metab** 34: 847-851, 1972.
- MARCOCCI, C.; GIANCHECCI, D.; MASINI, I.; et al. - A reappraisal of the role of methimazole and others factors on the efficacy and outcome of radioiodine therapy of Graves hyperthyroidism. **J Endocrinol Invest** 13: 513-520, 1990.
- MARCOCCI, C.; BARTELENA, L.; BOGAZZI, F.; et al. - Relationship between Graves' ophthalmopathy and type of treatment of Graves' hyperthyroidism. **Thyroid** 2: 171-178, 1992.
- McDERMOTT, M.T.; KIDD, G.S.; DODSON, L.E.; et al. - Radioiodine induced thyroid storm. Case report and literature review. **Am J Med** 75: 353-359, 1983.
- MECHANICK, J.I.; DAVIES, T.F. - Medical management of hyperthyroidism: Theoretical and practical aspects. *In* Falk SA (ed): **Thyroid Disease, ed 2** . Philadelphia, Lippincott-Raven 253-296, 1997.

- MONACO, F.; SANTOLAMAZZA, C.; DE ROS, I.; ANDREOLI, A. - Effects of propylthiouracil and methylmercaptoimidazole on thyroglobulin synthesis. **Acta Endocrinol (Copenh)** 93(1): 32-36, 1980.
- NICOLOFF, J.T. - Thyroid storm and myxedema coma. **Med Clin North Am** 69: 1005-1017, 1985.
- NOFAL, M.M.; BEYERWALTES, W.H.; PATNO, M.E. - Treatment of hyperthyroidism with sodium iodide ^{131}I . **JAMA** 197: 605-610, 1966.
- NORDYKE, R.A.; GILBERT, F.I. - Optimal ^{131}I dose for eliminating hyperthyroidism in Graves' disease. **The Journ Nucl Med** 32: 411-416, 1991.
- NYGAARD, B.; FABER, J.; HEGEDUS, L.; Acute changes in thyroid volume and functions following ^{131}I therapy of multinodular goitre. **Clin Endocrinol** 41: 715-718, 1994.
- O'DOHERTY, M.J.; KETTLE, A.G.; EUSTANCE, C.N.P.; et al. - Radiation dose rates from adult patients receiving ^{131}I therapy for thyrotoxicosis. **Nucl Med Com** 14: 160-168, 1993.
- OKAMURA, K.; IKENOUE, H.; SHIROOZU, A.; et al. - Reevaluation of the effects of methylmercaptoimidazole and propylthiouracil in patients with Graves' hyperthyroidism. **J Clin Endocrinol Metab** 65: 719-723, 1987.
- PACINI, F.; DICOSCIO, G.C.; ANELLI, S.; et al. - Thyroid carcinoma in thyrotoxicosis patients treated by surgery. **J Endocrinol Invest** 11: 107-112, 1988.
- PATWARDHAN, N.A.; MORONT, N.; RAO, S.; et al. - Surgery still has a role in Graves' hyperthyroidism. **Surgery** 114: 1108-1112, 1993.
- PEDEN, N.R.; HART, I.R. - The early development of transient and permanent hypothyroidism following radioiodine therapy for hyperthyroid Graves' disease. **Can Med Assoc J** 130: 1141-1144, 1984.

- PETERS, H.; FISCHER, C.; BOGNER, U.; et al. - Radioiodine therapy of Graves' hyperthyroidism: standard vs. calculated ^{131}I activity. Results from a prospective, randomized, multicentre study. **Eur J Clin Invest** 25: 186-193, 1995.
- REIWEN, D.; BENKER, G.; LAZARUS, J.H.; ALEXANDER, W.D. - The European multicenter study group on antithyroid drug treatment. A prospective randomized trial of antithyroid drug dose in Graves' disease therapy. **J Clin Endocrinol Metab** 76: 1516-1521, 1993.
- ROBERTSON, J.S.; GORMAN, C.A. - Gonadal radiation dose and its genetic significance in radioiodine therapy of hyperthyroidism. **J Nucl Med** 17: 826-835, 1976.
- ROMALDINI, J.H.; BROMBERG, N.; WERNER, R.S.; et al. - Comparison of effects of high and low dosage regimens of antithyroid drugs in the management of Graves hyperthyroidism. **J Clin Endocrinol Metab** 57(3): 563-70, 1983.
- ROMALDINI, J.H. - Case selection and restrictions recommended to patients with hyperthyroidism in South America. **Thyroid** 7 (2) 225-228, 1997.
- SABERI, M.; STERLING, F.H.; UTIGER, R.D. - Reduction in extrathyroidal triiodothyronine production by propylthiouracil in man. **J Clin Invest** 55: 218-223, 1975.
- SABRI, O.; ZIMNY, M.; SCHRECKENBERGER, M.; REINARTZ, P.; OSTWALD, E.; BUELL, U. - Radioiodine therapy in Graves' disease patients with large diffuse goiters treated with or without carbimazole at the time of radioiodine therapy. **Thyroid** 9(12): 1181-1188, 1999.
- SAENGER, E.L.; THOMA, G.E.; TOMPKINS, E.A. - Incidence of leukemia following treatment of hyperthyroidism: Preliminary Report of the Cooperative Thyrotoxicosis Therapy Follow-up Study. **JAMA** 205: 855-862, 1968.

- SARKAR, S.; BEIERWALTES, W.; GILL, S.; et al. - Subsequent fertility and birth histories of children and adolescents treated with ^{131}I for thyroid cancer. **J Nucl Med** 17: 460-464, 1976.
- SAWERS, J.S.A.; TOFT, A.D.; IRVINE, W.J.; et al. - Transient hypothyroidism after ^{131}I treatment of thyrotoxicosis. **J Clin Endocrinol Metab** 50: 226-229, 1980.
- SCOTT, G.R.; FORFAR, J.C.; TOFT, A.D. - Graves' disease and atrial fibrillation: the case for even higher doses of therapeutic ^{131}I . **Br Med J** 289: 399-400, 1984.
- SOBEL, H.S.; BRAMLET, R. - Iodine-131 treatment of hyperthyroidism . **Thyroid Disease: Endocrinology, Surgery, Nuclear Medicine and Radiotherapy**, 2d ed. 297-317, 1997.
- SRIDAMA, V.; MCCORMICK, M.; KAPLAN, E.L.; FAUCHET, R.; DEGROOT, L.J. - Long term follow-up study of compensated low-dose ^{131}I therapy for Graves' disease. **N. Engl. J. Med.** 311: 426-432, 1984.
- SRIDAMA, V.; DEGROOT, L.J. - Treatment of Graves' disease and the course of ophthalmopathy. **Am J Med** 87: 70-73, 1989.
- TALLSTEDT, L.; LUNDELL, G. - Radioiodine treatment, ablation, and ophthalmopathy: a balanced perspective. **Thyroid** 7: 241-245, 1997.
- TAUROG, A.; DORRIS, M.L. - A reexamination of the proposed inactivation of thyroid peroxidase in the rat thyroid by propylthiouracil. **Endocrinology** 124 (6): 3038-3042, 1989.
- TOMINAGA, T.; YOKOYAMA, N.; NAGATAKI, S.; CHO, B.Y.; et al. - International differences in approaches to ^{131}I therapy for Graves' disease : case selection and restrictions recommended to patients in Japan, Korea, and China. **Thyroid** 7: 217-220, 1997.

- TORRING, O.; TALLSTEDT, L.; WALLIN, G.; et al. - Graves' hyperthyroidism: Treatment with antithyroid drugs, surgery, or radioiodine-a prospective, randomized study. **J Clin Endocrinol Metab** 81: 2986-2993, 1996.
- TROTTER, W.R. - The relative toxicity of antithyroid drugs. **J New Drugs** 2: 333-343, 1962.
- TSURUTA, M.; NAGAYAMA, Y.; et al. - Long-term follow-up studies on ^{131}I treatment of hyperthyroid Graves' disease based on the measurement of thyroid gland volume by ultrasonography. **Ann Nucl Med** 7: 193-197, 1993.
- TURTON DB; SILVERMAN ED; SHAKIR KM. - Time interval between the last dose of propylthiouracil and ^{131}I therapy influences cure rates in hyperthyroidism caused by Graves' disease. **Clin Nucl Med** 23:(12), 810-814, 1998
- TUTTLE, R.M.; PATIENCE, T.; BUDD, S. - Treatment with propylthiouracil before radioactive iodine therapy is associated with a higher treatment failure rate than therapy with radioactive iodine alone in Graves' disease. **Thyroid** 5: 243-247, 1995.
- UYTTERSROT, N.; ALLGEIER, A.; BAPTIST, M.; et al. - The AMPc in thyroid: from the TSH receptor to mitogenesis and tumorigenesis. **Adv Second Messenger Phosphoprotein Res** 31: 125-140, 1997.
- VELKENIERS, B.; CYTRYN, R.; VANHAELST, L.; JONCKHEER, M. - Treatment of hyper thyroidism with radioiodine: Adjunctive therapy drugs reconsidered. **Lancet** 1: 1127-1129, 1988.
- VITTI, P.; RAGO, T.; CHIOVATO, L.; et al. - Clinical features of patients with Graves' disease undergoing remission after antithyroid drug treatment. **Thyroid** 7(3): 369-75, 1997.
- VITUG, A.C.; GOLDMAN, J.N. - Hepatotoxicity from antithyroid drugs. **Horm Res** 21: 229-234, 1985.

- WARD STERIAN, L.; CASTELO, F.O.A.; MENABÓ, E.; RIBEIRO, S.R.R.; LIMA, M.P.C.; MACIEL, R.M.B. - Estudo da relação custo/efetividade no tratamento da doença de Basedow-Graves. **Rev Ass Méd Bras** 32 (9-10): 147-154, 1986.
- WARTOFSKY, L.; GLINOER, D.; SOLOMON, D.; et al. - Differences and similarities in the diagnosis and treatment of Graves' disease in Europe, Japan, and the United States. **Thyroid** 1(2) 129-135, 1991.
- WARTOFSKY, L. - Radioiodine therapy for Graves' disease: Case selection and restrictions recommended to patients in north America. **Thyroid** 7: 213-216, 1997.
- WATSON, A.B.; BROWNLIE, B.E.W.; FRAMPTON, C.M.; TURNER, J.G.; et al. - Outcoming following standardized 185 MBq dose ¹³¹I therapy for Graves' disease. **Clin Endocrinol** 28: 487-496, 1988.
- WEETMAN, A.P. - Autoimmune endocrine disease. Cambridge: **Cambridge University Press**, 1991.
- WIBERG, J.J.; NUTTAL, F.Q. - Methimazole toxicity from high doses. **Ann Intern Med** 77: 414-416, 1972.
- WING, E.S. JR.; ASPER, S.P. JR. - Observations on the use of propylthiouracil in hyperthyroidism with especial reference to long term treatment. **Bull Johns Hopkins Hosp** 90: 201-227, 1952.
- WINSA, B.; RASTAD, J.; LARSSON, E.; et al. - Total thyroidectomy in therapy-resistant Graves' disease. **Surgery** 116: 1068-1074, 1994.