

NOVOS ASPECTOS DO TRATAMENTO DA DOENÇA DE GRAVES

NOVEL ASPECTS IN GRAVES' DISEASE THERAPY

Vânia Araújo Andrade, Jorge Luiz Gross, Ana Luiza Maia

RESUMO

O hipertireoidismo da doença de Graves é a forma mais comum de hipertireoidismo em pacientes entre 20-50 anos. Três abordagens terapêuticas são atualmente utilizadas, drogas antitireoidiana, cirurgia e iodo radioativo (^{131}I). O iodo radioativo tem sido cada vez mais aceito como primeira escolha terapêutica, porque é um tratamento seguro, definitivo e de fácil administração. O risco de piora do quadro de tireotoxicose após administração do ^{131}I , os fatores prognósticos de falência e o cálculo da dose administrada têm sido alguns dos aspectos discutidos na literatura recentemente, e constituem o foco desta artigo. Em pacientes com bólios pequenos (<30g), crianças e adolescentes, e em situações especiais como na gravidez, as drogas antitireoidianas ainda é a primeira escolha no tratamento para a maioria dos autores. O tratamento cirúrgico é, atualmente, quase um tratamento de exceção, com indicação restrita para os casos em que as terapias anteriores não possam ser utilizadas.

Unitermos: Doença de Graves, hipertireoidismo, drogas antitireoidianas, iodo radioativo.

ABSTRACT

Graves' disease is the most frequent cause of hyperthyroidism and current treatment options are antithyroid drugs, radioiodine (^{131}I) and surgery. Radiactive iodine is increasingly being used as definitive therapy, because it long has proven to be a safe, cheap and effective treatment. The risk of exacerbation of hyperthyroidism after ^{131}I administration, factors that may predict the response to radioiodine and the dose to be administrated have been discussed in the literature and we comment the controversies in this review. In patients with mild disease, small goiters, children, adolescents and in special situations, as pregnancy, antithyroid drugs are still the first choice of treatment for most authors. Surgery is rarely employed, and it is indicated only in cases where antithyroid drugs have not been effective and radioiodine is contraindicated or not acceptable by the patients.

Keywords: Graves' disease, hyperthyroidism, antithyroid drugs, radioactive iodine.

* Serviço de Endocrinologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil.

Correspondência: Ana Luiza Maia, Serviço de Endocrinologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos 2350, 90035-003 - Porto Alegre, RS, Brasil - Phone: 55-51-316-8127; Fax: 55-51-332-5188; E-mail: almaia@vortex.ufg.br.

INTRODUÇÃO

O hipertireoidismo da doença de Graves, a causa mais comum de hipertireoidismo entre 20-50 anos, é caracterizado por infiltração linfocitária da glândula tireóide e ativação do sistema imune com elevação dos linfócitos T circulantes, aparecimento de autoanticorpos que se ligam ao receptor do TSH (TRAb) e que estimulam o crescimento e a função glandular (1-3). Do ponto de vista clínico, a doença de Graves caracteriza-se por

aumento difuso e hiperatividade da glândula tireóide, associada ou não a oftalmopatia infiltrativa e, mais raramente, ao mixedema localizado (4).

O excesso de hormônios tireoidianos é responsável por diversos efeitos deletérios em múltiplos órgãos, principalmente no sistema cardiovascular e ósseo. Esses hormônios têm efeitos cardioestimulatórios, causando aumento da frequência cardíaca, pressão arterial sistólica (1/3 dos casos) e da massa e contração ventricular esquerda (5,6). O quadro de tireotoxicose pode levar ao

desenvolvimento de complicações graves como insuficiência cardíaca congestiva, cardiomiopatia e arritmias, principalmente fibrilação atrial (10-30%) (7,8). O hipertireoidismo também está associado ao aumento da reabsorção óssea, elevação da excreção de cálcio e fósforo na urina e fezes, com conseqüente diminuição na densidade mineral óssea e risco de fraturas em mulheres idosas (9,10). De acordo, estudos de base populacional demonstram que pacientes com hipertireoidismo apresentaram maior risco de mortalidade devido a doenças cerebrovasculares, cardiovasculares e fraturas do colo do fêmur (11).

As opções terapêuticas utilizadas no tratamento do hipertireoidismo de Graves são as drogas antitireoidianas (DAT), a cirurgia e o iodo radioativo (^{131}I). Nenhuma delas é considerada ideal, visto que não atuam diretamente etiologia/patogênese da disfunção (12). A escolha do tratamento é influenciada por fatores, como idade do paciente, volume da tireóide, gravidade do hipertireoidismo, preferência do paciente e do médico, recursos disponíveis e prática médica local (12). De acordo, o tratamento de primeira escolha difere entre os diferentes países ou regiões. Nos EUA 69% dos membros da American Thyroid Association (ATA), utilizam ^{131}I como primeira escolha (13), enquanto no Japão e na Europa, a primeira opção são as drogas antitireoidianas para os membros da European Thyroid Association (ETA) e da Japan Thyroid Association (JTA) (77% e 88%, respectivamente) (14). Na América do Sul, a utilização das drogas antitireoidianas constitui a primeira escolha para 73% dos membros da Sociedade Latino Americana de Tireóide (SLAT), sendo o ^{131}I a primeira opção para 26% desses profissionais (15).

IODO RADIOATIVO

O iodo radioativo foi empregado pela primeira vez em 1941 no Massachusetts General Hospital, quando Hertz e Roberts trataram pacientes com hipertireoidismo. Esta forma de tratamento já vem sendo utilizada há quase 60 anos. O ^{131}I é um tratamento seguro, de fácil administração, efeito rápido e de baixo custo. A administração do ^{131}I causa uma tireoidite intensa secundária à radiação, seguida de fibrose intersticial progressiva e atrofia glandular, resultando em destruição da capacidade de síntese da glândula tireóide (35). Alguns estudos demonstram também que o tratamento com iodo radioativo pode induzir a alterações de resposta imune aos antígenos tireoidianos (36).

A indução de hipotireoidismo iatrogênico transitório ou permanente, é praticamente o único efeito colateral significativo do tratamento com iodo radioativo (37,38). Ward e cols. (34), em estudo comparativo entre custo de tratamento com drogas antitireoidianas, radioterapia com ^{131}I ou cirurgia, demonstraram que o tratamento com ^{131}I apresenta menor custo, melhores índices custo/eficácia e custo/efetividade, tanto em pacientes privados como no sistema público. No nosso serviço, o número de visitas

médicas dos pacientes tratados com iodo radioativo foi de apenas 3 ± 1 , significativamente menor do que a média dos pacientes que receberam tratamento prévio com drogas antitireoidianas, 12 ± 4 ($p < 0,01$) (53). O uso do isso apresenta ainda como vantagem a redução do volume glandular, dose dependente, observada no primeiro ano de tratamento (39).

Modo de Administração vs Eficácia da Radioiodoterapia

Não existe consenso sobre a melhor forma de administração do ^{131}I (40). Os esquemas terapêuticos são múltiplos, com variação da dose (50-300 $\mu\text{Ci/g}$ de tecido tireoidiano) ou associação com drogas antitireoidianas utilizadas antes, durante ou após o ^{131}I (41-45). Estudos comparando doses variadas de ^{131}I demonstraram que doses reduzidas estão associadas a menor incidência de hipotireoidismo, porém às custas de menor taxa de cura do hipertireoidismo e que doses altas do radioisótopo aumentam a incidência do hipotireoidismo (46).

A associação de drogas antitireoidianas e ^{131}I tem sido utilizada por cerca de 20-40% dos tireoidologistas americanos (13) e por 44.5% dos membros da SLAT (15). A principal razão para o tratamento prévio com drogas antitireoidianas seria a redução da quantidade de hormônios armazenados na tireóide e a liberação dos mesmos na circulação com o uso do ^{131}I , evitando o quadro de exacerbação do hipertireoidismo conseqüente à tireoidite provocada pela radiação, ou mesmo a denominada "tempestade tireoidiana" (47). No entanto, uma criteriosa revisão da literatura nos mostra que os dados disponíveis sobre o tema são discordantes (48), alguns estudos evidenciando elevação (49), outros redução (50,51) ou mesmo não modificação nos níveis séricos dos hormônios tireoidianos após o tratamento (52).

O efeito do pré-tratamento com drogas antitireoidianas nos níveis séricos dos hormônios tireoidianos após administração do ^{131}I foi avaliado recentemente em estudo realizado no nosso Serviço (24) e concluímos que a interrupção do metimazol é responsável por aumento significativo das concentrações plasmáticas dos hormônios tireoidianos e que após administração de ^{131}I ocorre estabilização ou redução dos níveis séricos desses hormônios. De modo interessante, os pacientes tratados apenas com ^{131}I apresentaram melhora clínica significativa já a partir do segundo dia após uso do radioisótopo, avaliada através da aplicação do índice terapêutico de Wayne (53), que pode talvez ser explicada em parte pela diminuição dos níveis de T_3 , fração hormonal que apresentou uma correlação quase perfeita com a sintomatologia clínica (figura 1) (24). Outra observação importante do estudo foi que, apesar da elevação dos níveis hormonais após a suspensão do metimazol nos pacientes que receberam pré-tratamento, houve estabilização ou declínio desses hormônios após a administração do ^{131}I , indicando não haver necessidade da reintrodução do medicamento (24).

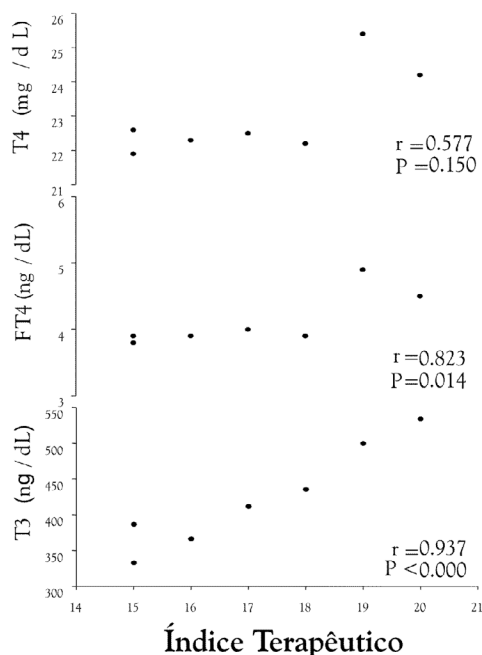


Figura 1. Correlação entre alterações no índice terapêutico de Wayne e níveis séricos dos hormônios tireoideanos em pacientes com hipertireoidismo da Doença de Graves tratados com iodo radioativo. *r* = coeficiente de correlação de Spearman.

Na discussão sobre a necessidade ou não da utilização prévia das drogas antitireoidianas no tratamento com ¹³¹I, um aspecto importante a ser considerado é que, embora os pacientes tratados somente com ¹³¹I tenham apresentado reduções dos níveis séricos dos hormônios tireoideanos, esses valores permaneceram significativamente mais elevados durante todo o período de acompanhamento, quando comparados com o grupo de pacientes previamente tratados com drogas antitireoidianas (24). Essa situação pode significar uma potencial desvantagem do tratamento com ¹³¹I isolado, principalmente para pacientes com maior risco de complicações, como idosos e cardiopatas. Contudo, deve ser também considerado a necessidade de uso prolongado das drogas antitireoidianas para alcançar o eutireoidismo e da elevada taxa de abandono ao tratamento com drogas antitireoidianas. A elevação abrupta dos hormônios tireoideanos livres, que ocorre como consequência da suspensão das DAT também pode exacerbar o hipertireoidismo e aumentar o risco de complicações como tempestade tireoideana (51). De modo geral, o emprego do ¹³¹I em pacientes com hipertireoidismo de Graves sem uso prévio de drogas antitireoidianas pode representar uma alternativa de tratamento eficaz, pois tem desfecho previsível, reduz a frequência das consultas médicas e custo do tratamento, evita a elevada taxa de abandono ao tratamento clínico, além de evitar a exposição dos pacientes ao risco adicional dos efeitos colaterais das drogas antitireoidianas.

Vários fatores prognósticos têm sido associados com falência ao tratamento com ¹³¹I, como bócio volumoso, não redução do bócio após a administração do radioisótopo, níveis basais de anticorpos elevados, associação com DAT (41-45). Recentemente demonstramos que pacientes com bócios volumosos (>50g), captação do ¹³¹I em 24hs. >90% e/ou níveis séricos basais de T₃ >500ng/ml, apresentam taxas de falência ao tratamento com ¹³¹I bem maiores que pacientes sem essas características (54).

A possibilidade do uso prévio das drogas antitireoidianas modificar a eficácia do tratamento com ¹³¹I é um outro ponto controverso na literatura. Esses agentes inibem a organificação do iodo radioativo, reduzem a formação de radicais livres de O₂ pelas células mononucleares ativadas e podem limitar a eficácia do tratamento com ¹³¹I (55). Vários trabalhos referidos na literatura exibem resultados discordantes, alguns concluindo que a eficácia do tratamento não é modificada (41), enquanto outros estudos evidenciam maior falência ao tratamento atribuída à radioresistência ao ¹³¹I induzida pelas drogas antitireoidianas (42,43). Em recente estudo clínico, randomizado, avaliando 2 grupos de pacientes com hipertireoidismo de Graves, tratados apenas com ¹³¹I ou previamente tratados com MMI, verificamos que não houve diferenças entre os grupos com relação às taxas de persistência de hipertireoidismo (15.6% vs. 13.8%), eutireoidismo (28.1% vs. 31.0%) ou hipotireoidismo (56.3% vs. 55.2%) após 1 ano de seguimento, indicando que o uso prévio de MMI não interfere na eficácia do tratamento com ¹³¹I (54) (Figura 2). A taxa de cura 3 meses após ¹³¹I, independente do paciente ter recebido ou não pré-tratamento, foi de aproximadamente 80%, sendo que 90% dos pacientes curados com dose única de ¹³¹I, responderam nesse período. Esses resultados, no entanto, talvez não possam ser aplicados quando o propiltiouracil for a droga escolhida. Imseis e cols. (56) comparando o uso do propiltiouracil e do metimazol na eficácia do tratamento com ¹³¹I demonstraram que a redução da eficácia do radioisótopo ocorre apenas nos pacientes tratados com propiltiouracil, devido, talvez, à permanência mais prolongada dessa droga na tireóide quando comparada com o metimazol.

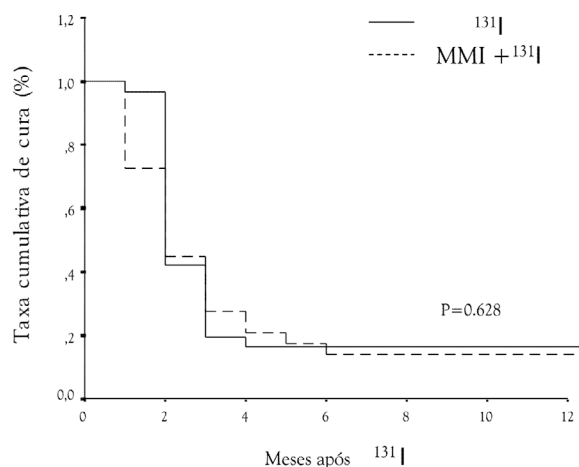


Figura 2. Curva de Kaplan-Meier ilustra a proporção de pacientes curados após administração de dose única de ¹³¹I. O tempo necessário para a cura foi avaliado através do teste de Breslow (P=0.628). (Adaptado referência 54).

O uso simultâneo de ^{131}I e de DAT parece reduzir de modo significativo a taxa de cura do hipertireoidismo. Sabri e cols. (44) realizaram um estudo envolvendo 207 pacientes tratados apenas com ^{131}I ou simultaneamente tratados com carbimazole e demonstraram que pacientes que utilizaram carbimazole apresentaram maior falência ao radioisótopo. O menor sucesso do tratamento simultâneo foi verificado apesar da utilização de dose mais elevada do radioisótopo, para correção da menor captação e meia vida do ^{131}I relacionados com uso da medicação. Outros estudos têm demonstrado que a utilização de DAT após ^{131}I também pode reduzir a eficácia do tratamento (45).

As contra-indicações ao tratamento com ^{131}I incluem pacientes grávidas ou lactantes, níveis baixos da captação de ^{131}I , presença de nódulo tireoidiano maligno ou suspeito de malignidade.

Efeitos Colaterais

O tratamento com ^{131}I apresenta como principal efeito colateral uma alta incidência de hipertireoidismo permanente, cuja frequência no primeiro ano de tratamento varia de acordo com a dose de ^{131}I administrada (46), enquanto que a incidência posterior (3% ao ano) depende de fatores imunológicos (57), da associação ou não com drogas antitireoidianas (41-45), tamanho do bócio, radiosensibilidade individual, homogeneidade da distribuição de iodo na glândula tireóide e duração do seguimento dos pacientes tratados (58). Hipertireoidismo transitório pode ocorrer no período de 2 a 5 meses após o uso do radioisótopo (9-58% dos casos) (37).

Estima-se que mais de 2 milhões de pacientes com a Doença de Graves já foram tratados com ^{131}I , sem evidências de elevação da frequência de defeitos congênitos em crianças cujos pais realizaram esta forma de tratamento (59). A Comissão Internacional de Proteção Radiológica estima que o risco de dano genético associado com exposição ao tratamento com ^{131}I é de aproximadamente 0,005%, considerado menor que o risco espontâneo de tais anormalidades (59). O tratamento com iodo radioativo parece não afetar a fertilidade e doses de irradiação gonadal relacionadas com o tratamento (máximo de 3 rads) são similares ou menores que as doses utilizadas durante a realização de tomografia computadorizada de abdome, pielografia endovenosa ou enema baritado (60). Quanto à preocupação com a possibilidade do tratamento induzir carcinogênese, não existem evidências de haver aumento de risco de leucemia (61), câncer da tireóide ou outras malignidades (62,63). Os estudos prévios que observaram um possível aumento de risco de câncer de estômago e câncer de mama, após 10 e 30 anos de tratamento, respectivamente, são criticados pela ausência de grupos controles, delineamento retrospectivo e/ou não randomizados (64).

Recentemente Franklyn e cols. (65), em estudo populacional envolvendo 7417 pacientes com hipertireoidismo tratados com ^{131}I , demonstraram uma redução na incidência e mortalidade por câncer em geral, com pequeno aumento de risco de câncer de tireóide e intestino delgado. Entretanto como não houve relação entre essas neoplasias e dose de ^{131}I utilizada, tempo ou idade de tratamento, os autores sugerem que esse achado pode estar associados à tireotoxicose e não com exposição ao ^{131}I .

Um dos aspectos mais controversos do uso do iodo radioativo seria a possibilidade de desencadear ou interferir na evolução da oftalmopatia pré-existente (66,67). Outros autores, no entanto, observaram que o ^{131}I não influencia (68) ou que pode até melhorar a oftalmopatia pré-existente (66). Recentes estudos bem conduzidos, sugerem que a piora da oftalmopatia relacionada ao tratamento é transitória e pode ser prevenida pelo uso concomitante de glicocorticoides (69).

DROGAS ANTITIREOIDIANAS

Propiltiouracil e metimazol são as drogas utilizadas no tratamento da doença de Graves há mais de 60 anos (16). Esses compostos, pertencentes à classe das tionamidas, têm como mecanismo de ação primário a redução da síntese de T3 e T4 nas células foliculares (17). Embora ainda controverso, postula-se que as DAT também apresentem uma ação na autoimunidade (17,18). O propiltiouracil (PTU) apresenta um mecanismo de ação adicional que consiste na redução da conversão de T4 para T3, através da inibição da deiodinase tipo 1, presente nos tecidos periféricos e na tireóide (17).

A escolha das DAT depende da preferência e experiência do médico assistente. O uso do metimazol (MMI) apresenta a grande vantagem da dose única diária (19), os efeitos colaterais são dose dependentes (raros com dose <20mg/dia) (20) e hepatotoxicidade menos grave (20). Alguns autores sugerem que o PTU deve ser a droga de escolha na gravidez e na lactação, porque atravessa menos a barreira placentária e é encontrada em menor quantidade no leite materno que o MMI (21). Outros autores, no entanto, questionam as restrições ao uso do MMI, porque os estudos não demonstram efeitos indesejáveis para o feto, exceto, talvez, pela aplasia cutis (17,22,23). O PTU deve ser a droga de escolha no tratamento do hipertireoidismo grave ou tempestade tireoidiana, visto que em altas doses inibe a conversão de T4 para T3 (17). Pacientes que utilizam doses mais elevadas apresentam resposta mais rápida ao tratamento (16). Na nossa experiência, praticamente todos os pacientes evoluem para eutireoidismo dentro de 6 a 12 semanas após início do tratamento com metimazol (30mg/dia) (24).

A mais importante decisão terapêutica na escolha das DAT como tratamento de primeira escolha, deve ser a probabilidade de remissão da doença. Estudos prévios demonstraram que 40% a 50% dos pacientes tratados com DAT apresentaram remissão da doença (eutireoidismo bioquímico após 1 ano de suspensão da medicação) (16). Dados sobre chance de remissão em pacientes do sexo masculino, jovens, tabagistas ou com bócios volumosos são controversos (25,26), entretanto a maioria dos estudos mostra que níveis muito elevados de T3 se associam com maior chance de recidiva da doença (27). O uso de doses mais elevadas das DAT, embora levem ao controle mais rápido da tireotoxicose, parece não elevar a chance de remissão, aumentando, no entanto, a incidência de efeitos colaterais (28). Outros pontos controversos referem-se à taxa de remissão relacionada aos níveis basais baixos de TRAb ou diminuição desses anticorpos após suspensão das DAT (29). O papel de outros fatores possivelmente relacionados à taxa de cura com DAT, como duração do tratamento (30) e quantidade de iodo ingerido (31) também ainda são questionáveis. A grande desvantagem do uso das DAT são os efeitos colaterais, presentes em até 7% dos pacientes, alguns potencialmente fatais como a hepatite tóxica e agranulocitose (32,33). Além disso, a aderência dos pacientes ao uso das drogas antitireoidianas é baixa e a taxa de abandono (40-68%) reduz a efetividade do tratamento (34).

Apesar das controvérsias na literatura, é razoável supor que pacientes com bócios volumosos, aumento da razão T3/T4 e níveis de T3 acima de 500 ng/dL, apresentem menor chance de remissão da doença após uso de DAT, e, nesses casos, o tratamento definitivo deve ser considerado como primeira escolha. Os candidatos ideais para tratamento com DAT seriam pacientes com doença leve e bócios pequenos, crianças e adolescentes (17).

Tabela 1. Efeitos Colaterais das Drogas Antitireoidianas

Leves	Graves
Comuns (1-5%)	Raros (0.25 -0.5%)
Eritema cutâneo	Agranulocitose
Urticária	Muito Raros
Artralgia	Anemia aplástica
Febre	Hepatite (PTU)
Leucopenia transitória	Hepatite colestática (MMI)
Raros	Hipoglicemia (anticorpos anti-insulina)
Artrite	Trombocitopenia

Adaptado das referências 25, 44,45.

Tratamento Cirúrgico do Hipertireoidismo de Graves

A terapia cirúrgica tem indicações bem limitadas na doença de Graves, sendo considerado quase que um tratamento de exceção atualmente. Embora associado a maior probabilidade de eutireoidismo a longo prazo (70), apresenta como principal desvantagem o risco de complicações cirúrgicas, diretamente relacionadas com a experiência do cirurgião que realiza o procedimento. Essa modalidade de tratamento é preferida por apenas 1,3% dos profissionais membros da SLAT (15).

De acordo com a literatura, essa modalidade de tratamento seria indicada a crianças e gestantes que apresentem efeitos colaterais às medicações antitireoidianas ou que não apresentem aderência ao tratamento, pacientes com bócios volumosos ou que desejam tratamento definitivo e recusam o uso do iodo radioativo (16).

Agradecimentos: Suporte Financeiro do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), Brasil.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Jacobson D.L, Gange S.J, Rose N.R., Graham N.M. Epidemiology and estimated population burden of selected autoimmune diseases in the United States. Clin Immunol Immunopathol 1997; 84:223-43.
- Tunbridge WMG, Evered DC, Hall R. The spectrum of thyroid disease in a community: the Wickham Survey. Clin Endocrinol 1977; 7:481-93.
- Paschke R, Ludgate M. The thyrotropin receptor in thyroid diseases. N Engl J Med 1997; 337:1675-81.
- Dabon-Almirante C.L., Surks M.I. Clinical and laboratory diagnosis of thyrotoxicosis. Endocrinol Metab Clin North Am 1998; 27:25-35.
- Klein I, Ojama K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. N Engl J Med 2001; 344:501-09.
- Polikar R, Burger AG, Scherrer U, Nicod P. The thyroid and the heart. Circulation 1993; 87:1435-41.
- Koshiyama H, Sellitti D. F., Akamizu T, Doi S. Q , Takeuchi Y, Inoue D. et al. Cardiomyopathy associated with Graves' disease. Clin Endocrinol 1996; 45:111-16.
- Gross J.L., Caramori M.L., Ribeiro J.P. Hipertireoidismo com fibrilação atrial: é necessário anticoagular todos os pacientes? Arq Bras Endocrinol Metab 1996; 40: 54-7.

9. Franklin J, Betteridge J, Holder R, Daykin J, Lilley J and Sheppard M. Bone mineral density in thyroxine treated females with or without a previous history of thyrotoxicosis. *Clin Endocrinol* 1994; 41:425-32.
10. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, Stone K, Fox KM, Ensrud KE et al. Risk factors for hip fracture in white women. *N Engl J Med* 1995; 332:767-73.
11. Franklyn J.A, Maisonneuve P, Sheppard M.C., Betteridge J. and Boyle P. Mortality after the treatment of hyperthyroidism with radioactive iodine. *N Engl J Med* 1998; 338:712-8.
12. Singer P.A., Cooper DS, Levy EG, Ladenson PW, Braverman LE, Daniels G et al. Treatment guidelines for patients with hyperthyroidism and hypothyroidism. *JAMA* 1995; 273:808-12.
13. Solomon B, Glinoe D, Lagasse R, and Wartofsky L. Current trends in the management of Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70:1518-24.
14. Wartofsky L, Glinoe D, Solomon B, Nagataki S, Lagasse R, Nagayama Y et al. Differences and similarities in the diagnosis and treatment of Graves' disease in Europe, Japan, and the United States. *Thyroid* 1991; 1:129-35.
15. Romaldini J.H. Case selection and restrictions recommended to patients with hyperthyroidism in South America. *Thyroid* 1997; 7:225-28.
16. Cooper D.S. Antithyroid drugs for the treatment of hyperthyroidism caused by Graves' disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; 27:225-47.
17. Weetman A P. Graves' Disease. *N Engl J Med* 2000;343:1236-48.
18. Volpé R. Evidence that the immunosuppressive effects of antithyroid drugs are mediated through actions on the thyroid cell, modulating thyrocyte-immunocyte signaling: a review. *Thyroid* 1994; 4:217-23.
19. Nicholas W.C., Fischer R.G., Steveson R.A., Bass J. D. Single daily dose of methimazole compared to every 8 hours propylthiouracil in the treatment of hyperthyroidism. *South Med J* 1995; 88:973-76.
20. Cooper D.S. Which anti-thyroid drug? *Am J Med* 1986; 80:1165-68.
21. Cooper DS. Antithyroid drugs: to breastfeed or not to breastfeed. *AM J Obstet Gynecol* 1987; 157:234-5.
22. Momotani N, Noh Jy, Isikawa N, Ito K. Effects of propylthiouracil and methimazole on fetal thyroid status in mothers with Graves' hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:3633-6.
23. Wing DA., Miller LK, Koonings PP, Montoro NM, Mestman JH. A comparison of propylthiouracil versus methimazole in the treatment of hyperthyroidism in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170:90-5.
24. Andrade V. A, Gross J. L. and Maia A. L. Effect of methimazole pretreatment on serum thyroid hormone levels after radioactive treatment in Graves' hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:4012-16.
25. Vitti P, Rago T, Chiovato L. Clinical features of patients with Graves' disease undergoing remission after antithyroid drug treatment. *Thyroid* 1997;7:369-75.
26. Benker G., Vitti P, Kahaly G, Raue F, Tegler L, Hirche H et al. Response to methimazole in Graves' disease. *Clin Endocrinol* 1995; 43:25-63.
27. Young ET, Steel NR, Taylor JJ, Stephenson AM, Stratton A, Holcombe M et al. Prediction of remission after antithyroid drug treatment in Graves' disease. *Q J Med* 1988; 250:175-89.
28. Reinwein D., Benker G., Lazarus J.H., Alexander W.D., and 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* 1993; 76:1516-21.
29. Feldt-Rasmussen U, Schleusener H, Carayon P. Meta-analyses evaluation of the impact of thyrotropin receptor antibodies on long term remission after medical therapy of Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78:98.
30. Allanic H, Fauchet R, Orgiazzi J, Madec AM, Genetet B, Lorcy Y. et al. Antithyroid drugs and Graves' disease: a prospective randomized evaluation of the efficacy of treatment duration. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70:675-79.
31. Solomon B.L., Evalul J.E., Burman K. D. and Wartofsky L. Remission rates with antithyroid drug therapy: continuing influence of iodine intake? *Ann Intern Med* 1987; 107:510-12.
32. Tajiri J, Noguchi S, Murakami T, Murakami N. Antithyroid Drug-Induced Agranulocytosis. The Usefulness of Routine White Blood Cell Count Monitoring. *Arch Inter Med* 1990;150: 621-24.
33. Williams KV, Nayak S, Becker D, Reyes I, Burmeister LA. Fifty years of experience with propylthiouracil associated hepatotoxicity: what have we learned? *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:1727-33.
34. Ward L.S., Filho AC., Menabó E., Ribeiro SRR., Lima MC., Maciel R.M.B. Estudo da relação custo/efetividade no tratamento da doença de Basedow-Graves. *Rev Ass Med Brasil* 1986; 32:147-54.
35. Dobyns BM, Vickery AL, Maloof F, Chapman EM. Functional and histologic effects of therapeutic doses of radioactive iodine on the thyroid of man. *J Clin Endocrinol Metab* 1953; 13:548.
36. DeGroot L. J. Radioiodine and the immune system. *Thyroid* 1997;7:259-63.
37. Aizawa Y., Yoshida K, Kaise N, Fukazawa H, Kiso Y, Sayama N et al. The development of transient hypothyroidism after iodine-131 treatment in

- hyperthyroid patients with Graves' disease: prevalence, mechanism and prognosis. *Clin Endocrinol* 1997; 46:1-5
38. Cunnien A.J., Hay I.D., Gorman C.A., Offord K.P. and Scalon P.W. Radioiodine-induced hypothyroidism in Graves' disease: factors associated with the increasing incidence. *J Nucl Med* 1982; 23:978-83.
 39. Peters H., Fischer C., Bogner U., Reiners C., Schleusener H. Reduction in thyroid volume after radioiodine therapy of Graves' hyperthyroidism: results of a prospective, randomized, multicentre study. *Eur J Clin Invest* 1996; 26:59-63.
 40. Jarlov AE, Hegedüs L., Kristensen L., Nygaard B. and Hansen JM. Is calculation of the dose in radioiodine therapy of hyperthyroidism worth while? *Clin Endocrinol* 1995; 43:325-29.
 41. Marocchi C., Giancchetti D, Masini I, Golia F, Ceccarelli C, Bracci E et al. A reappraisal of the role of methimazole and other factors on the efficacy and outcome of radioiodine therapy of Graves' hyperthyroidism. *J Endocrinol Invest* 1990; 13:513-20.
 42. Tuttle RM, 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* 1995; 5:243-47.
 43. Hancock L., Tuttle M., LeMar H., Bauman J., and Patience T. The effect of propylthiouracil on subsequent radioactive iodine therapy in Graves' disease. *Clin Endocrinol* 1997; 47:425-30.
 44. Sabri O., Zimny M, Schulz G, Schreckenberger M, Reinartz P, Willmes K et al. Success rate of radioiodine therapy in Graves' disease: the influence of thyrostatic medication. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:1229-33.
 45. Velkeniers B., Vanhaelst L., Cytryn R., Jonckheer M.H. Treatment of hyperthyroidism with radioiodine: adjunctive therapy with antithyroid drugs reconsidered. *Lancet* 1988; 1:127-29.
 46. Sridama V, McCormick M, Kaplan E L, Fauchet R, DeGroot L J. Long-term follow-up study of compensated low-dose ¹³¹I therapy for Graves' disease. *N Engl J Med* 1984; 311:426-32.
 47. Perros P. Anti-thyroid drug treatment before radioiodine in patients with Graves' disease: soother or menace? *Clin Endocrinol* 2000; 53:1-2.
 48. McDermott MT, Kidd GS, Dodson LE, Hofeldt FD. Radioiodine-induced thyroid storm. Case report and literature review. *Am J Med* 1983; 75:353-59.
 49. Shafer RB, Nuttall FQ. Acute changes in thyroid function in patients treated with radioactive iodine. *Lancet* 1975; 2:635-7.
 50. Wise PH, Burnet RB, Ahmad A, Harding PE. Intentional radioiodine ablation in Graves' disease. *Lancet* 1975; 231-33.
 51. Burch H.B., Solomon B.L., Wartofsky L. and Burman K.D. Discontinuing antithyroid drug therapy before ablation with radioiodine in Graves' disease. *Ann Intern Med* 1994; 121: 553-59.
 52. Tamagna E.I., Levine GA and Hershman J.M. Thyroid hormone concentrations after radioiodine therapy for hyperthyroidism. *J Nucl Med* 1979; 20:387-91.
 53. Wayne E.J. Clinical and metabolic studies in thyroid disease. *Br Med J* 1960; 5165-172.
 54. Andrade V.A, Gross J.L. and Maia AL. The Effect of Methimazole Pretreatment on the Efficacy of Radioactive Iodine Therapy in Graves' Hyperthyroidism: One-Year Follow-Up of a Prospective, Randomized Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:3488-93.
 55. Weetman A.P., Holt M. E., Campbell A.K., Hall R., McGregor A.M. Methimazole and generation of oxygen radicals by monocytes: potential role in immunosuppression. *Br Med J* 1984; 288:518-20.
 56. Imseis R.E, Vanmiddlesworth L., Massie J.D, Bush AJ and Vanmiddlesworth NR. Pretreatment with propylthiouracil but not methimazole reduces the therapeutic efficacy of iodine-131 in hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:685-87.
 57. Chiovato L., Fiore E, Vitti P, Rocchi R, Rago T, Dokic D et al. Outcome of thyroid function in Graves' patients treated with radioiodine: role of thyroid-stimulating and thyrotropin-blocking antibodies and of radioiodine-induced thyroid damage. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:40-46.
 58. Tsuruta M., Nagayama Y., Yokoyama N., Izumi M., and Nagataki S. Long-term follow-up studies on iodine-131 treatment of hyperthyroid Graves' disease based on the measurement of thyroid volume by ultrasonography. *Ann Nucl Med* 1993; 7:193-97.
 59. Graham G.D., Burman K.D. Radioiodine treatment for Graves' disease. An assessment of its potential risks. *Ann Intern Med* 1986; 105:900-05.
 60. Robertson JS and Gorman C.A. Gonadal radiation dose and its genetic significance in radioiodine therapy of hyperthyroidism. *J Nucl Med* 1976; 17:826-35.
 61. Hall P, Bjelkengren G., Lidberg M, Tennvall J, Boice J.D., Ericsson U-B et al. Leukemia incidence after iodine-131 exposure. *Lancet* 1992; 340:1-4.
 62. Ron E., Doody M.M., Becker D. V., Brill B., Curtis R.E., Goldman M.B. et al. Cancer mortality following treatment for adult hyperthyroidism. *JAMA* 1998; 280:347-55.

63. Hall P and Holm L-E. Late consequences of radioiodine for diagnosis and therapy in Sweden. *Thyroid* 1997; 7:205-8.
64. Goldman MB., Maloof F, Monson RR, Aschengrau A, Cooper DS, Ridgway EC. Radioactive iodine therapy and breast cancer: a follow-up study of hyperthyroid women. *Am J Epidemiol* 1988;127:969-80
65. Franklin JA, Maisonneuve P, Sheppard M. Betteridge J. and Boyle P. Cancer incidence and mortality after radioiodine treatment for hyperthyroidism: a population- based cohort study. *Lancet* 1999; 353:2111-15.
66. DeGroot L.J., Gorman C A, Pinchera A, Bartalena L, Marocci C, Wiersinga WM, et al. Radiation and Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:339-49.
67. Bartalena L, Marcocci C, Bogazzi F, Manetti L, Tanda ML, Dell'Unto E et al. Relation between therapy for hyperthyroidism and the course of Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 1998; 338:73-78.
68. Manso P.G., Furlanetto R.P., Wolosker A M, Paiva E. R, Abreu M.T. and Maciel R.M.B. Prospective and controlled study of ophthalmopathy after radioiodine therapy for Graves' hyperthyroidism. *Thyroid* 1998; 8:49-52.
69. Bartalena L., Maracocci C., Bogazzi F, Panicucci M. Lepri A. and Pinchera A. Use of corticosteroids to prevent progression of Graves' ophthalmopathy after radioiodine therapy for hyperthyroidism. *N Engl J Med* 1989; 321:1349-52.
70. Franklin JA, Daykin J, Drolc Z, Farmer M and Sheppard MC. Long-term follow-up of treatment of thyrotoxicosis by three different methods. *Clin Endocrinol* 1991; 34:71-6.
71. Weetman A. P. Graves' Disease. *N Engl J Med*. 2000; 343:1236-48.
72. Mandel SJ, Brent GA, Larsen PR. Review of antithyroid drug use during pregnancy and report of a case of aplasia cutis. *Thyroid* 1994; 4:129-33.
73. Kung AWC, Jones BM. A change from stimulatory to blocking antibody in Graves' disease during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 83:514-18.
74. Stoffer SS., Hamburger JL. Inadvertent ¹³¹I therapy for hyperthyroidism in the first trimester of pregnancy. *J Nucl Med* 1976; 17:146-49.
75. Gorman CA. Radioiodine and pregnancy. *Thyroid* 1999; 9:721-26.
76. Zimmerman D, Lteif AN. Thyrotoxicosis in children. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; 27:109-26.
77. Rivkees S. A, Sklar C. and Freemark M. The management of Graves' disease in children, with special emphasis on radioiodine treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:3767-76.
78. Nordyke RA, Gilbert FI Jr, Harada ASM. Graves' disease: influence of age on clinical finding. *Arch Intern Med* 1988; 148:626-31.
79. Kahaly G J, Nieswandt J, and Mohr-Kahaly S. Cardiac risks of hyperthyroidism in the elderly. *Thyroid* 1998; 8:1165-69.
80. Delit C., Silver S., Yohalem S., Segal R. Thyrocardiac disease and its management with radioactive iodine. *JAMA* 1961; 262-67.
81. Sawin CT, Geller A, Wolf PA, Belanger A J, Baker E, Bacharach P et al. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. *N Engl J Med* 1994; 331:1249-52.