

Efeito do Propiltiouracil Sobre a Eficácia da Dose Terapêutica de Iodo Radioativo (I-131) no Hipertiroidismo Por Doença de Graves

Marcus V.L. de Souza
Alexandru Buescu
Mario Vaisman
Honomar F. de Souza
Ronir Raggio Luiz

*Serviço de Endocrinologia do
Departamento de Ciências
Médicas, e Núcleo de Estudo da
Saúde Coletiva (NESC) da
Universidade Federal do Rio de
Janeiro (UFRJ), RJ.*

*Recebido em 20/03/06
Aceito em 14/07/06*

RESUMO

Com objetivo de avaliar a influência das drogas antitiroídicas (AT) sobre a eficácia da dose terapêutica de iodo radioativo (DT), avaliamos retrospectivamente 226 prontuários de pacientes portadores de doença de Graves submetidos à DT no período entre 1990 e 2001: 58 pacientes sem antitiroídico (AT), 119 em uso de propiltiouracil (PTU) e 49 em uso de metimazol (MMI). O estado funcional tiroídico 9-12 meses pós-DT dividia os pacientes entre curados e não curados. Níveis elevados de T4 livre, captação de ¹³¹I em 24 h tiveram influência negativa sobre a taxa de cura, assim como menor dose de iodo administrada e maior volume do bócio ($p < 0,05$). O percentual de pacientes curados em uso de PTU previamente à DT foi de 70,2% (84/119), enquanto nos pacientes em uso de MMI foi de 85,7% (42/49), e de 84,5% (49/58) nos pacientes sem AT pré-DT ($p = 0,034$). Em modelo de regressão multivariado, T4 livre > 4 ng/dl, maior volume do bócio, dose terapêutica < 10 mCi e o uso prévio de PTU tiveram relação com menores taxas de cura. Quando comparado ao grupo sem AT, concluímos que PTU implica em maior risco de falência pós-DT (OR= 3,13), o mesmo não ocorrendo com MMI (OR= 1,28). (**Arq Bras Endocrinol Metab 2006;50/6:1088-1095**)

Descritores: Doença de Graves – complicações; Doença de Graves – radioterapia; Radioisótopos de iodo – uso terapêutico; Propiltiouracil – contra-indicação; Metimazol

ABSTRACT

The Effect of Propylthiouracil on the Efficacy of Radioiodine (I-131) Therapy in Graves' Hyperthyroidism.

Aiming at evaluating the effect of antithyroid drugs on the efficacy of radioiodine treatment (RAI) we retrospectively analyzed 226 patients with Graves' disease hyperthyroidism submitted to RAI between 1990 and 2001: 58 patients without any antithyroid drug (ATD) prior to RAI, 119 patients using propylthiouracil (PTU) and 49 patients using methimazole (MMI) prior to RAI. Clinical and laboratory parameters 1 year after RAI defined their clinical status (cured or not cured). High serum free T4 and ¹³¹I-iodine uptake were negatively related with cure as well as lower RAI doses (mCi) and larger goiters ($p < 0.05$). The percentage of cured patients on PTU prior to RAI was 70.2% (84/119), while those on MMI was 85.7% (42/49), and 84.5% (49/58) of those without ATD prior to RAI ($p = 0.034$). On logistic regression analysis, free T4 > 4 ng/dl, large goiter, RAI dose < 10 mCi and PTU prior to RAI were related to lower cure rates. Compared to patients with no ATD prior to RAI, we concluded that the previous use of PTU implies in higher failure rates after RAI (OR= 3.13), an effect not observed in patients on MMI (OR= 1.28). (**Arq Bras Endocrinol Metab 2006;50/6:1088-1095**)

Keywords: Graves' disease – complications; Graves' disease – radiotherapy; Radioiodine; Propylthiouracil; Methimazole

MAIS DE 60 ANOS SE passaram desde a primeira descrição do iodo radioativo para tratamento do hipertiroidismo, em 1941 no Massachussets General Hospital, em Boston, sendo o isótopo usado na ocasião o ^{130}I (1,2). Em função do baixo custo, da maior eficácia na destruição da célula tiroídiana e da meia-vida de oito dias, o ^{131}I passou a ser o isótopo de escolha e mantém-se amplamente utilizado até os dias de hoje.

No entanto, no tratamento do hipertiroidismo, particularmente relacionado à doença de Graves, o uso de antitiroídiano (AT) tem sido a primeira opção não somente no Brasil com também na América do Sul (3,4), principalmente no intuito de atingir remissão. Levando-se em conta o custo médio do tratamento e o percentual médio de remissão após 12–24 meses de tratamento (aproximadamente de 50–60%) (5-10), a indicação precoce do uso de ^{131}I como tratamento definitivo (dose terapêutica — DT) deveria ser uma opção utilizada com mais freqüência.

Questões relativas à segurança no emprego do ^{131}I com ênfase nas pacientes do sexo feminino e a possível interferência com a fertilidade constituíam obstáculos no encaminhamento precoce para essa terapia (10).

Com o objetivo de avaliar a possibilidade de um maior efeito radioprotetor do propiltiouracil (PTU) quando comparado ao metimazol (MMI), nos pacientes submetidos à DT para tratamento do hipertiroidismo pela doença de Graves, procedemos a levantamento dos dados do Serviço de Medicina Nuclear do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF-UFRJ), no período de 12 anos, abrangendo janeiro de 1990 até dezembro de 2001. Para avaliar a eficácia da DT e conseqüentemente definir sobre cura do hipertiroidismo, analisamos o estado funcional tiroídiano 1 ano pós-DT.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Foi realizado um estudo retrospectivo, com análise de prontuários no HUCFF a partir dos dados do Serviço de Medicina Nuclear, em que foram selecionados todos os pacientes submetidos à DT de janeiro de 1990 até dezembro de 2001. Incluímos os pacientes submetidos à DT com hipertiroidismo descompensado (TSH diminuído e T4 elevado) associado a sinais e sintomas de hipertiroidismo com ou sem tratamento prévio com AT. Na avaliação laboratorial pré-DT, incluímos a última dosagem hormonal e, portanto, o nível hormonal que refletia o grau de descompensação do hipertiroidismo a despeito do uso de AT. A fim de uniformizarmos a amostra, excluímos

todos os pacientes com qualquer um dos seguintes critérios: submetidos a tireoidectomia previamente à DT; já submetidos previamente à DT; submetidos à DT por BMNT ou nódulo único tóxico; em uso de antitiroídiano por menos de 3 meses antes da DT, submetidos à DT em uso de antitiroídiano, sem dosagem hormonal no intervalo de 9–12 meses pós-DT; sem dados clínicos e laboratoriais prévios à DT.

Foram incluídas na análise possíveis variáveis confundidoras para a cura pós-DT, como idade, sexo, tempo de tratamento com AT, volume do bócio, captação de 24 h ^{131}I pré-DT, níveis hormonais pré-DT, dose de ^{131}I administrada, tipo de AT, dose do AT e níveis hormonais pós-DT (9–12 meses) com classificação do estado funcional tiroídiano. A dose do AT foi considerada como a dose da qual o paciente estava em uso na ocasião da suspensão antes da DT. Para inclusão no grupo dos pacientes com AT, este precisaria estar em uso por pelo menos 3 meses do respectivo AT. Os pacientes sem AT por mais de 3 meses foram considerados como sem AT pré-DT. O tamanho do bócio foi determinado de acordo com avaliação clínica e graduado de 0 a 3, sendo 0= ausência de bócio; 1= tireóide aumentada de 1 a 2 vezes; 2= tireóide aumentada > que 2 e até 4 vezes, e 3= tireóide aumentada > que 4 vezes o volume normal. As dosagens incluíram T4 livre (ng/dl), TSH (mU/L), T4 total (mcg/dl) e T3 total (ng/dl). A reavaliação constituiu de dosagens hormonais no período entre 9–12 meses pós-DT. Neste período, foram classificados os pacientes em 2 grupos distintos:

Curados, que incluía os seguintes pacientes:

T4 livre normal sem antitiroídiano ou em uso de levotiroxina (eutiroídianos);

T4 livre baixo com ou sem levotiroxina (hipotiroídeos).

Não curados, que incluía os seguintes pacientes:

T4 livre elevado sem qualquer medicação ou em uso de AT;

T4 livre normal em uso de antitiroídiano.

Os níveis de TSH não foram levados em conta para esta classificação em função de a supressão do eixo poder se estender por período longo, mesmo já se tendo atingido o eutiroidismo clínico (11,12).

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram analisados no programa EPI-INFO 2002. Para as análises bivariadas, o teste χ^2 foi utilizado para a verificação da associação entre cura e droga com as diversas co-variáveis. Foi utilizado o

modelo logístico multivariado para a análise da associação entre cura e droga, controlando-se pelas diversas co-variáveis já descritas.

Para a análise multivariada, as co-variáveis foram dicotomizadas da seguinte forma: idade (maior e menor que 40 anos), volume do bócio (pequeno bócio 1+2 e volumoso bócio 3+4), nível de T4 livre (maior ou menor que 4 ng/dl) e captação de iodo (maior ou menor que 70%).

RESULTADOS

Foram levantados 476 prontuários de pacientes com hipertireoidismo submetidos à DT, sendo analisados 226 prontuários que preencheram os critérios de inclusão e exclusão previamente enumerados.

Os 3 grupos foram similares quando a idade, sexo, níveis de T4 livre, volume do bócio, captação de iodo, DT e tempo de suspensão do AT quando em uso de PTU ou MMI, diferindo significativamente apenas no tempo de tratamento com AT pré-DT (tabela 1). Esta similaridade se manteve mesmo com a dicotomização das variáveis (tabela 2) para a posterior inclusão no modelo de regressão multivariado.

Análise dos pacientes curados e não curados revela inicialmente uma diferença significativa entre os grupos quanto ao volume do bócio, captação de iodo, DT administrada e valor de T4 livre, não havendo nesta análise diferença quanto a sexo e idade (tabela 3).

Analisando especificamente o uso prévio dos AT, o PTU apresenta-se com taxa de cura significativamente menor do que o percentual dos pacientes sem AT ou dos pacientes com MMI pré-DT (figura 1).

Na análise de regressão multivariada, os indicadores clínicos de gravidade do hipertireoidismo, como maior volume do bócio ($OR_{aj} = 2,38$; $p = 0,026$) e T4 livre > 4 ng/dl ($OR_{aj} = 2,50$; $p = 0,017$), mantêm-se como preditores independentes de falência da DT. Doses terapêuticas > 10 mCi diminuíram significativamente a chance de falência ($OR_{aj} = 0,35$; $p = 0,008$). Sexo e idade mantêm-se sem significância estatística, enquanto que a captação de iodo deixa de ser significativa neste modelo de análise (tabela 4).

Em relação ao objetivo principal do trabalho, que foi a análise dos ATs e seu possível efeito radioprotetor, no modelo de regressão multivariado a influência negativa do PTU sobre a eficácia da DT foi amplificada ($OR_{aj} = 3,13$; $p = 0,029$), assim como o MMI se manteve sem influenciar a falência pós-DT ($OR_{aj} = 1,28$; $p = 0,714$) quando comparado aos pacientes sem AT ($OR_{aj} = 1,0$).

DISCUSSÃO

Ainda nos dias atuais não existe tratamento ideal para o hipertireoidismo da doença de Graves, e as três abordagens terapêuticas clássicas têm vantagens e desvantagens (11-14,21,23). O iodo radioativo como tratamento definitivo para doença de Graves ainda não tem se submetido a critérios uniformes em diferentes países (3,4,14). Em relação à dose calculada, as discussões envolvem uso de doses fixas (21-24,26) ou cálculos da dose levando-se em consideração fatores de gravidade do hipertireoidismo. Em nossa análise, a dose manteve-se como fator preponderante para a cura, além de ter sido o fator mais significativo na análise multivariada ($p = 0,008$). Outras questões em relação à DT, como o momento a ser utilizada e fatores que podem influenciá-la como sexo, idade, captação de ^{131}I pré-DT, gravidade do hipertireoidismo, tempo de suspensão de AT e tempo de retorno do AT pós-DT, dentre outros, também são objeto de discussão (27). É fato que a dose por grama de tecido tireoideano tem aumentado progressivamente em citações científicas no intuito de impedir qualquer chance de recidiva ou mesmo não cura do hipertireoidismo com necessidade de repetir a DT (15).

Não encontramos menor taxa de cura nos pacientes do sexo masculino como demonstrado por Allahabadi A e cols. (12), provavelmente em função de a gravidade do hipertireoidismo ter sido semelhante em ambos os sexos. A diferença do sexo masculino parece ter relação com maior volume do bócio e ocasionalmente quadros mais graves de hipertireoidismo (5). Em nosso estudo, alguns pacientes do sexo masculino com bólios volumosos foram excluídos em função de terem repetido precocemente a DT (menos de 6 meses). O volume do bócio, assim como a gravidade do hipertireoidismo revelada pelos níveis de T4 livre, tiveram influência sobre a taxa de cura tanto na análise bivariada como no modelo de regressão multivariado, confirmando estudos que recomendam a utilização desses parâmetros para incremento da DT com intuito de minimizar as recidivas (11).

Em relação à captação de iodo-131, no modelo de regressão multivariado ela deixa de influenciar o desfecho pós-DT, talvez em função das captações, em média, terem estado em valores não tão elevados, além do fato de a captação de iodo em 24 horas não possuir, em alguns casos, relação linear com a gravidade do hipertireoidismo, principalmente nos casos de *turnover* elevado da glândula (11,15).

O objetivo principal do nosso estudo, a análise do tipo de AT e sua influência sobre a eficácia da DT, ou seja, o percentual de pacientes curados no período

Tabela 1. Características basais dos 3 grupos de acordo com uso ou não de AT.

	Sem AT	PTU	MMI
N	58	119	49
Idade	41,8 (± 11,9)	43,0 (± 12,4)	43,8 (± 11,6)
Sexo (F/M)	51/7	94/25	42/7
Tratamento (meses)	—	13,7 (± 10,8)	9,6 (± 9,1)
Dose média de AT	—	541,5 (± 238,3)	50,1 (± 28,7)
Bócio			
0	5 (8,8%)	7 (5,9%)	4 (8,3%)
1	34 (59,6%)	61 (51,3%)	22 (45,8%)
2	16 (28,1%)	50 (42,0%)	19 (39,6%)
3	2 (3,5%)	1 (0,8%)	3 (6,3%)
Captação 24 h	61,0% (± 19,4)	64,8% (± 17,4)	61,8% (± 17,5)
Dose (mCi)	10,6 (± 3,4)	11,1 (± 3,8)	11,7 (± 4,0)
Suspensão	—	13,4 (± 11,5)	10,9 (± 8,1)
AT (dias)	—	—	—
T4 livre	3,9 (± 2,1)	3,9 (± 1,9)	3,3 (± 1,6)

Tabela 2. Variáveis clínicas e laboratoriais dicotomizadas de acordo com uso de DAT.

Características	Total		Droga prévia						P- valor do teste χ^2
			Não		PTU		Tapazol		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Idade									
Até 40 anos	97	42,9	26	44,8	53	44,5	18	36,7	0,613
41 ou mais	129	57,1	32	55,2	66	55,5	31	63,3	
Sexo									
Feminino	187	82,7	51	87,9	94	79,0	42	85,7	0,277
Masculino	39	17,3	7	12,1	25	21,0	7	14,3	
Captação de iodo pré-dose									
Até 70	125	57,9	31	57,4	64	56,1	30	62,5	0,753
70 ou mais	91	42,1	23	42,6	50	43,9	18	37,5	
Tamanho do bócio									
Pequeno	133	59,4	39	68,4	68	57,1	26	54,2	0,257
Volumoso	91	40,6	18	31,6	51	42,9	22	45,8	
Dose									
Até 10	118	52,4	32	55,2	65	55,1	21	42,9	0,315
10 ou mais	107	47,6	26	44,8	53	44,9	28	57,1	
T4 livre									
Até 3,99	121	58,5	27	55,1	65	58,0	29	63,0	0,728
4 ou mais	86	41,5	22	44,9	47	42,0	17	37,0	

Tabela 3. Variáveis dicotomizadas de acordo com estado funcional tiroídiano 1 ano pós-DT.

Características	Total		Cura				P- valor do do teste χ^2
			Sim		Não		
	n	%	n	%	n	%	
Idade							
Até 40 anos	97	100,0	76	78,4	21	21,6	0,775
41 ou mais	129	100,0	99	76,7	30	23,3	
Sexo							
Feminino	187	100,0	145	77,5	42	22,5	0,933
Masculino	39	100,0	30	76,9	9	23,1	
Captação de iodo pré-dose							
Até 70	125	100,0	105	84,0	20	16,0	0,002
70 ou mais	91	100,0	60	65,9	31	34,1	
Tamanho do bócio							
Pequeno	133	100,0	111	83,5	22	16,5	0,007
Volumoso	91	100,0	62	68,1	29	31,9	
Dose							
Até 10	118	100,0	84	71,2	34	28,8	0,021
10 ou mais	107	100,0	90	84,1	17	15,9	
T4 livre							
Até 3,99	121	100,0	103	85,1	18	14,9	0,003
4 ou mais	86	100,0	58	67,4	28	32,6	

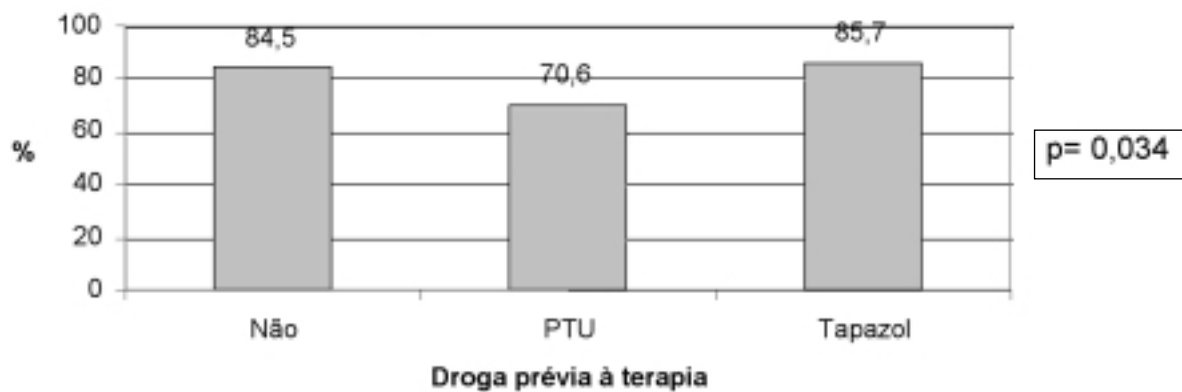


Figura 1. Proporção de cura segundo uso de droga prévia

Tabela 4. Modelo de regressão multivariado para análise dos fatores que se associam à falência pós-DT.

Características	Modelos logísticos Univariados		Modelo logístico multivariado 1	
	OR	p-valor	(n= 196) OR _{aj} ** p-valor	
Droga prévia				
Não	1	0,038	1	0,034
PTU	2,27	0,048	3,13	0,029
Tapazol	1,09	0,859	1,28	0,714
Idade				
Até 40 anos	1		1	
41 ou mais	1,09	0,775	1,08	0,818
Sexo				
Feminino	1		1	
Masculino	1,03	0,933	1,14	0,770
Captação iodo pré-dose				
Até 70	1		1	
70 ou mais	2,70	0,002	1,58	0,229
Tamanho do bócio				
Pequeno	1		1	
Volumoso	2,38	0,008	2,38	0,026
Dose				
Até 10	1		1	
10 ou mais	0,46	0,022	0,35	0,008
T4 livre				
Até 3,99	1		1	
4 ou mais	2,77	0,003	2,50	0,017

**OR_{aj}= Odds Ratio ajustado; observa-se uma interação entre sexo e droga.

de 9–12 meses pós-DT, revelou diferença significativa entre PTU e MMI, indicando menor chance de cura para pacientes em uso de PTU pré-DT. Apesar de a análise ser retrospectiva, o valor deste resultado ganha força em função de equiparabilidade dos grupos em relação a todos os critérios clínicos e laboratoriais que possam ter influência sobre a cura do hipertireoidismo (tabela 1).

Não há dúvida quanto à influência dos AT sobre o efeito da DT, como demonstrado por Sabri e cols. (32). Em relação ao MMI, este parece não ter influência sobre o resultado da dose terapêutica quando suspenso 4 dias antes da DT (5,17,29,30). Nossa análise é compatível com esses dados, já que houve similaridade de curados e não curados entre o grupo do MMI e o grupo sem AT pré-DT (figura 1).

Com relação ao PTU, seu efeito radioprotetor é sugerido há mais de 30 anos, com trabalhos mais recentes mostrando os mesmos resultados (5,16, 18,31,32). Santos e cols. (19) demonstraram este efeito radioprotetor em análise prospectiva utilizando 14 dias de suspensão dos ATs e com dose de radioiodo fixa em 10 mCi. Bonnema e cols. (20), também em análise prospectiva,

demonstraram efeito radioprotetor do PTU em pacientes com bócio nodular tóxico, porém sem significância em pacientes com doença de Graves. Em nossa análise, o dado interessante é que a influência do PTU ocorreu mesmo com tempo médio de suspensão de 13,4 dias, corroborando Imseis e cols. (16), que demonstraram que mesmo 55 dias de suspensão do PTU influenciam sobre a eficácia da DT. No entanto, inúmeros serviços de medicina nuclear consideram 7 dias como tempo suficiente para suspensão do AT, apesar de haverem dados sugerindo influência em até 14 dias (32).

Assim, até o presente momento e com bases em todas essas análises, o mínimo que deveríamos recomendar para pacientes que necessitem de pré-tratamento com AT seria uma suspensão diferenciada para PTU e MMI quando o paciente se submeter à DT, com maior número de dias para PTU e os suficientes 4 dias para o MMI. Como este tempo ideal para o PTU ainda permanece desconhecido e a suspensão do AT por mais dias prolongaria e agravaria o tempo em tireotoxicose (25,27,28), outra opção seria dar preferência ao MMI nos pacientes a serem submetidos à DT.

Concluimos que indicadores clínicos de gravidade do hipertireoidismo, como nível do T4 livre e bócio volumoso, devem ser levados em consideração para incremento da DT com intuito de minimizar as chances de falência. A DT administrada constitui fator decisivo para que se atinja a cura do hipertireoidismo, e o pré-tratamento com PTU induz a taxas significativamente menores de cura quando comparado ao MMI ou à administração de DT sem AT prévio.

REFERÊNCIAS

1. Becker DV, Sawin CT. Radioiodine and thyroid disease: The beginning. **Sem Nucl Méd** 1996;26:155-64.
2. Sawin CT, Becker DV. Radioiodine and the treatment of hyperthyroidism: The early history. **Thyroid** 1997;7:163-76.
3. Romaldini JH. Case selection and restrictions recommended to patients with hyperthyroidism in South America. **Thyroid** 1997;7:225-8.
4. Albino CC, Takahashi MH, Junior SS, Graf H. Inquérito sobre o uso de ¹³¹I no Brasil. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2001;45:558-62.
5. Bonnema SJ, Bartalena L, Toft AD, Hegedus L. Controversies in radioiodine therapy: relation to ophthalmopathy, the possible radioprotective effect of antithyroid drugs, and use in large goiters. **Eur J Endocrinol** 2002;147:1-11.
6. Vitti P, Rago T, Chiovato L, Pallini S, Santini F, Fiore E, et al. Clinical features of patients with Graves' disease undergoing remission after antithyroid drug treatment. **Thyroid** 1997;7:369-75.
7. 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;70:675-9.
8. Hedley AJ, Young RE, Jones SJ, Alexander WD, Bewsher PD. Antithyroid drugs in the treatment of hyperthyroidism of Graves' disease: long term follow-up of 434 patients. **Clin Endocrinol (Oxf)** 1989;31:209-18.
9. Sugrue D, McEvoy M, Feely J, Drury MI. Hyperthyroidism in the land of Graves' disease: results of treatment by surgery, radioiodine, and carbimazole in 837 cases. **Q J Med** 1980;49:51-61.
10. Tamai H, Nakagawa T, Fukino O, Ohsako N, Shinzato R, Suematsu H, et al. Thionamide therapy in Graves' disease: relation of relapse rate to duration of therapy. **Ann Int Med** 1980;92:488-90.
11. Cooper DS. Treatment of thyrotoxicosis. In: Braverman LE, Utiger RD (eds). **Werner and Ingbar's The Thyroid: A fundamental and clinical text**. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000. p. 691-715.
12. Allahabadi A, Daykin J, Sheppard MC, Gough SC, Franklyn JA. Radioiodine treatment of hyperthyroidism – prognostic factors for outcome. **J Clin Endocrinol Metab** 2001;86:3611-7.
13. Topping O, Tallstedt L, Wallin G, Lundell G, Ljunggren JG, Taube A, et al. Graves' hyperthyroidism: treatment with antithyroid drugs, surgery or radioiodine – a prospective randomized study. Thyroid Study Group. **J Clin Endocrinol Metab** 1996;81:2986-93.
14. Levy EG. Treatment of Graves disease: the American way. **Baillière's Clin Endocrinol Metab** 1997;11:585-95.
15. Kaplan MM, Meier DA, Dworkin HJ. Treatment of hyperthyroidism with radioactive iodine. **Endocr Metab Clin North Am** 1998;27:205-23.
16. Imseis RE, Vanmiddlesworth L, Massie JD, Bush AJ, Vanmiddlesworth NR. Pretreatment with propylthiouracil but not methimazole reduces the therapeutic efficacy of iodine-131 in hyperthyroidism. **J Clin Endocrinol Metab** 1998;83:685-7.
17. Andrade VA, Gross JL, Maia AL. The effect of methimazole pretreatment on the efficacy of radioactive iodine therapy in Graves' hyperthyroidism: One-year follow-up of a prospective, randomized study. **J Clin Endocrinol Metab** 2001;86:3488-93.
18. Tuttle RM, Patience P, 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;5:243-7.
19. Santos RB, Romaldini JH, Ward LS. Propylthiouracil reduces the effectiveness of radioiodine treatment in hyperthyroid patients with Graves' disease. **Thyroid** 2004;14:525-30.
20. Bonnema SJ, Bennedbaek FN, Vejse A, Marving J, Hegedus L. Propylthiouracil before ¹³¹I therapy of hyperthyroidism diseases: Effect on cure rate evaluated by a randomized trial. **J Clin Endocrinol Metab** 2004;89:4439-44.
21. Nordyke RA, Gilbert FI. Optimal iodine-131 dose for eliminating hyperthyroidism in Graves' disease. **J Nucl Med** 1991;32:411-6.
22. Cevallos JL, Hagen GA, Maloof F, Chapman EM. Low dose ¹³¹I therapy of thyrotoxicosis (diffuse goiter). **N Engl J Med** 1974;290:141-3.
23. Eriksson E, Eriksson K, Wahlberg P. Treatment of hyperthyroidism with Standard doses of radioiodine aiming at ablation. **Acta Med Scand** 1985;214:55-60.
24. Safa AM, Skillern PG. Treatment of hyperthyroidism with a large initial dose of sodium iodide ¹³¹I. **Arch Intern Med** 1975;135:673-5.
25. Tsuruta M, Nagayama Y, Yokoyama N, Izumi M, Nagataki S. Long-term follow-up studies on iodine-131 treatment of hyperthyroid Graves' disease based on the measurement of thyroid gland volume by ultrasonography. **Ann Nucl Med** 1993;7:193-7.
26. Sridama V, McCormick M, Kaplan EL, Fauchet R, DeGroot LJ. Long-term follow-up study of compensated low-dose ¹³¹I therapy for Graves' disease. **N Engl J Med** 1984;311:426-32.

-
27. Cooper DS. Antithyroid drugs in the management of patients with Graves' disease: An evidence-based approach to therapeutic controversies. **J Clin Endocrinol Metab** 2003;88:3474-81.
 28. 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.
 29. Clerc J, Izembart M, Dagousset F, Jais JP, Heshmati HM, Chevalier A, et al. Influence of dose selection on absorbed dose profiles in radioiodine treatment of diffuse toxic goiters in patients receiving or not receiving carbimazole. **J Nucl Med** 1993;34:387-93.
 30. Andrade VA, Gross JL, Maia AL. Effect of methimazole pretreatment on serum thyroid hormone levels after radioactive treatment in Graves' hyperthyroidism. **J Clin Endocrinol Metab** 1999;84:4012-6.
 31. Koroscil TM. Thionamides alter the efficacy of radioiodine treatment in patients with Graves' disease. **South Med J** 1995;88:831-6.
 32. Hancock LD, Tuttle RM, LeMar H, Bauman J, Patience T. The effect of propylthiouracil on subsequent radioactive iodine therapy in Graves' disease. **Clin Endocrinol (Oxf)** 1997;47:425-30.

Endereço para correspondência:

Marcus Vinicius Leitão de Souza
Travessa Maria Elmira 32, casa 33
24240-260 Niterói, RJ
E-mail: marcusleitao@terra.com.br