



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

MAÍRA MELO DA FONSECA

**TEMPO DE USO DE DROGA ANTITIREOIDIANA E RESPOSTA AO IODO
RADIOATIVO NA DOENÇA DE GRAVES**

Recife

2019

MAÍRA MELO DA FONSECA

**TEMPO DE USO DE DROGA ANTITIREOIDIANA E RESPOSTA AO IODO
RADIOATIVO NA DOENÇA DE GRAVES**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do Título de Mestre em Ciências da Saúde.

Linha de Pesquisa: Etiopatogenia, Diagnóstico e Tratamento de Doenças.

Orientador: Prof^o. Dr. Lucio Vilar Rabelo Filho

Coorientadora: Prof^a. Dr^a. Simone Cristina Soares Brandão

Recife

2019

Catálogo na fonte:
Bibliotecária: Elaine Freitas, CRB4:1790

F676t	Fonseca, Maíra Melo da Tempo de uso de droga antitireoidiana e resposta ao iodo radioativo na Doença de Graves/ Maíra Melo da Fonseca. – 2019. 77 f.; il. Orientador: Lucio Vilar Rabelo Filho. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências da Saúde. Programa de pós-graduação em Ciências da Saúde. Recife, 2019. Inclui referências, apêndices e anexos. 1. Doença de Graves. 2. Hipertireoidismo. 3. Metimazol. 4. Drogas antitireoidianas. 5. Iodo radioativo. I. Rabelo Filho, Lucio Vilar (orientador). II. Título. 610 CDD (23.ed.) UFPE (CCS 2019 - 209)
-------	--

MAÍRA MELO DA FONSECA

**TEMPO DE USO DE DROGA ANTITIREOIDIANA E RESPOSTA AO IODO
RADIOATIVO NA DOENÇA DE GRAVES**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do Título de Mestre em Ciências da Saúde.

Linha de Pesquisa: Etiopatogenia, Diagnóstico e Tratamento de Doenças.

Aprovada em: 24/07/2019

BANCA EXAMINADORA

Profº. Dr. Lucio Vilar Rabelo Filho (Orientador)
Universidade Federal de Pernambuco

Profº. Dr. Brivaldo Markman Filho (Examinador Interno)
Universidade Federal de Pernambuco

Profº. Dr. Ruy Lyra da Silva Filho (Examinador Externo)
Universidade Federal de Pernambuco

Profª. Dra. Barbara Guiomar Sales Gomes Da Silva (Examinadora Externa)
Hospital das Clínicas

Dedico este trabalho aos meus pais e a meu marido, amores da minha vida.

AGRADECIMENTOS

O mestrado foi, sem dúvidas, um momento de superação para mim. Não teria conseguido sem a ajuda de algumas pessoas tão importantes.

Agradeço muito a meu marido, pelo carinho e por toda a ajuda na realização desse trabalho. Aos meus pais, pelo amor e apoio sempre.

Ao meu orientador Dr. Lúcio Vilar e à minha coorientadora Dra. Simone Brandão, pelo incentivo à carreira acadêmica, pela paciência, compreensão e por sempre estarem disponíveis quando precisei.

Aos professores, funcionárias e colegas do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, por todo o apoio durante esse período.

Aos preceptores, residentes, ex-residentes e funcionários dos serviços de Endocrinologia e Medicina Nuclear do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco, pela torcida, ajuda e apoio.

À Priscila, aluna do PIBIC, pela ajuda na coleta de dados.

Ao Professor Edmilson Mazza, pela valiosa colaboração na análise estatística.

Meu muito obrigada a todos!

RESUMO

A Doença de Graves (DG) é a principal causa de hipertireoidismo. Na maioria das vezes, o tratamento primário da DG é realizado com droga antitireoidiana (DAT). Dentre os pacientes tratados com DAT, 50 a 60% apresentam recidiva do hipertireoidismo e precisam realizar outro tratamento, geralmente o iodo radioativo (*radioactive iodine* - RAI). Entretanto, o uso prévio de DAT parece diminuir a resposta ao RAI, através da redução da captação de RAI. A relação entre o tempo de uso das DAT com a resposta ao RAI não está bem definida na literatura. Os objetivos desse estudo foram avaliar a relação entre o tempo de uso prévio de DAT com a dose de RAI necessária para a remissão do hipertireoidismo e avaliar a relação entre as características clínicas e demográficas dos pacientes com a dose de RAI necessária para o controle do hipertireoidismo. Foi realizado um estudo observacional, do tipo coorte retrospectivo. Foram analisados prontuários de pacientes acompanhados no ambulatório de endocrinologia de um hospital universitário de referência. Os pacientes haviam sido tratados com RAI para tratamento de DG no período de janeiro de 2005 a junho de 2018. A amostra foi composta por 51 pacientes, com idade média de 42,69 anos e predomínio do sexo feminino (84,3%). A maioria dos pacientes (92,1%) fez uso de metimazol (MMI). O tempo médio de uso das DAT foi de 22,88 meses. A dose média total de RAI foi de 22,25 mCi. Nove pacientes (17,6%) precisaram de uma segunda dose de RAI para controle do hipertireoidismo. Não foi encontrada significância estatística entre o tempo de uso de DAT com a resposta ao RAI ($p > 0,05$). Esse estudo não encontrou relação entre o tempo de uso das DAT e a dose de RAI necessária para a remissão do hipertireoidismo. Também não foi encontrada associação entre as características clínicas e demográficas dos pacientes com a dose total de RAI necessária para remissão do hipertireoidismo.

Palavras-chave: Doença de Graves. Hipertireoidismo. Metimazol. Drogas antitireoidianas. Iodo radioativo.

ABSTRACT

Graves' Disease (GD) is the leading cause of hyperthyroidism. Antithyroid drugs (ATD) are the most widely prescribed treatment for GD hyperthyroidism. Hyperthyroidism recurrence affects around 60% of patients submitted to ATD treatment and for this group RAI therapy is often preferred as a second attempt to achieve remission. Thyroidectomy is reserved for a small group of patients. However, ATD prior usage seems to decrease RAI therapy response by reducing iodine uptake. The relationship between ATD duration treatment time and RAI therapy response is not well established. The objective was to evaluate the relationship between ATD prior usage duration time and RAI total dose required for hyperthyroidism full remission. Methods: It was retrospective cohort study. Consecutive patients over 18 years old diagnosed with GD hyperthyroidism followed at endocrinology outpatient clinic of a university reference hospital were included. Patients were submitted to RAI therapy from January 2005 to June 2018. The eligible criteria was reached by 51 patients with a mean age of 42.69 years and most were females (84.3%). Most patients (92.1%) used methimazole (MMI). The mean ATD duration time was 22.88 months. The mean RAI total dose was 22.25 mCi. Nine patients (17.6%) required a second RAI dose. No statistical significance was found between DAT duration treatment and RAI therapy response. This study found no relationship between the ATD duration treatment time and RAI total dose required for hyperthyroidism complete remission.

Key words: Graves' disease. Hyperthyroidism. Methimazole. Antithyroid drugs. Radioactive iodine.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Perfil clínico e demográfico da população do estudo.....	29
Tabela 2 - Perfil dos exames laboratoriais dos participantes do estudo antes da dose de iodo radioativo.....	30
Tabela 3 - Perfil dos exames laboratoriais e de imagem dos participantes do estudo antes da dose de iodo radioativo.....	30
Tabela 4 - Características das doses de iodo radioativo dos pacientes do estudo.....	31
Tabela 5 - Descrição da dose de iodo radioativo e tempo de evolução para hipotireoidismo.....	31
Tabela 6 - Comparação entre o grupo de pacientes que fez uma dose de iodo radioativo e o que fez mais doses para a remissão do hipertireoidismo, em relação às variáveis estudadas.....	32
Tabela 7 - Comparação entre o grupo de pacientes que fez uma dose de iodo radioativo e o que fez mais doses para a remissão do hipertireoidismo, em relação às variáveis numéricas.....	33
Tabela 8 - Relação entre o tempo de uso da droga antitireoidiana e a dose total de iodo radioativo necessária para controle do hipertireoidismo.....	35
Tabela 9 - Relação das características clínicas e demográficas com a dose de iodo radioativo necessária para remissão do hipertireoidismo.....	36

LISTA DE ABREVIATURAS

DG	Doença de Graves
T ₄	Tiroxina
T ₃	Triiodotironina
TSH	Hormônio tireoestimulante
TRAb	Anticorpo antirreceptor de TSH
Anti-TPO	Anticorpo anti-peroxidase
T ₄ -L	Tiroxina-Livre
DAT	Drogas antitireoidianas
RAI	Iodo radioativo (<i>radioactive iodine</i>)
MMI	Metimazol
PTU	Propiltiouracil
PAAF	Punção aspirativa por agulha fina
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
DM	Diabetes Mellitus
g	Gramas
mg	Miligramas
mCi	Milicuries
RM	Região Metropolitana

LISTA DE SIGLAS

DP	Desvio padrão
IC	Intervalo de Confiança
RR	Risco Relativo
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
UFPE	Universidade Federal de Pernambuco
HC	Hospital das Clínicas

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
2	REVISÃO DA LITERATURA	14
3	OBJETIVOS	20
4	MATERIAIS E MÉTODOS	21
4.1	Delineamento do Estudo.....	21
4.2	Local e Período do Estudo.....	21
4.3	População do Estudo.....	21
4.4	Procedimentos Metodológicos.....	21
4.5	Métodos Estatísticos.....	22
4.6	Considerações Éticas.....	22
4.7	Definição de Termos.....	23
4.8	Variáveis.....	24
5	RESULTADOS	29
5.1	Características clínicas e demográficas da amostra.....	29
5.2	Relação entre o tempo de uso da droga antitireoidiana e a dose de iodo radioativo.....	33
5.3	Análise das variáveis clínicas e demográficas.....	36
6	DISCUSSÃO	37
7	CONCLUSÃO	40
	REFERÊNCIAS	41
	APÊNDICE A – FICHA DE COLETA DE DADOS	45
	APÊNDICE B – CARTA DE ANUENCIA	47
	APÊNDICE C – TERMO DE DISPENSA DO TCLE	48
	APÊNDICE D – ARTIGO NO FORMATO DA REVISTA	49
	ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP	63
	ANEXO B – INSTRUÇÕES PARA AUTORES (ARCHIVES OF ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM).....	67
	ANEXO C – COMPROVANTE DA SUBMISSÃO DO ARTIGO.....	77

1 INTRODUÇÃO

A Doença de Graves (DG) é a principal causa de hipertireoidismo em todo o mundo (COPPER,2003). As complicações mais graves da DG são doença ocular infiltrativa, arritmias cardíacas e osteoporose (BOELAERT,2010). Por isso, é importante que o diagnóstico e tratamento dessa doença sejam precoces (WEETMAN,2000).

O diagnóstico da DG é realizado através da história clínica e exame físico característicos, associados a níveis elevados de tiroxina (T₄) e triiodotironina (T₃) e baixos níveis de hormônio tireoestimulante (TSH). Outros exames podem ser realizados, como dosagem sérica do anticorpo antirreceptor de TSH (TRAb), captação de iodo radioativo em 24 horas e ultrassonografia de tireoide (BAHN,2011).

O tratamento do hipertireoidismo da DG pode ser realizado por meio da inibição da síntese hormonal pelas drogas antitireoidianas (DAT), por destruição do tecido tireoidiano com iodo radioativo (*radioactive iodine* - RAI) ou por cirurgia de tireoide (ROSS,2011).

A cirurgia é o tratamento menos utilizado para DG em todo o mundo, devido às suas possíveis complicações, o alto custo e a necessidade de hospitalização (ROSS,2016).

As DAT utilizadas no Brasil são metimazol (MMI) e propiltiouracil (PTU) (MAIA,2013). A maioria dos pacientes apresenta normalização dos níveis dos hormônios tireoidianos após seis a oito semanas de tratamento com DAT. O tratamento deve ser mantido por 12 a 18 meses, com a menor dose de DAT necessária para manter o eutireoidismo (COOPER,1985; KASHIWAI,2003).

A recidiva do hipertireoidismo da DG em pacientes em uso de DAT varia de 50 a 60% (ABRAHAM,2005; SUNDARESH,2013). Em caso de recidiva, geralmente se faz o tratamento com RAI (BAHN,2011).

O uso prévio de DAT tem sido relacionado com uma maior falência terapêutica ao RAI, pois parece promover uma redução da captação tireoidiana de RAI. As DAT devem ser suspensas 3 a 5 dias antes da dose de RAI, no intuito de reduzir essa interferência. A influência do tempo de uso de DAT previamente ao RAI, entretanto, não é bem estabelecida na literatura (WALTER,2007).

Dessa forma, esse trabalho teve como objetivo avaliar a relação entre o tempo de uso das DAT com a resposta ao iodo radioativo em pacientes com Doença de Graves.

2 REVISÃO DA LITERATURA

A Doença de Graves (DG) é uma doença autoimune, na qual anticorpos se ligam ao receptor do hormônio tireoestimulante (TSH), presente na membrana da célula folicular tireoidiana, causando aumento na produção e liberação dos hormônios tireoidianos (COPPER,2003).

A DG é a principal causa de produção excessiva de hormônio tireoidiano, o hipertireoidismo (COPPER,2003). Sua prevalência varia de 0,4 a 1% na população e ocorre mais em mulheres. Seu pico de incidência ocorre entre a segunda e a quarta décadas de vida, mas pode se manifestar em qualquer faixa etária (BAHN,2011).

O diagnóstico da DG é estabelecido pela história clínica e exame físico, associados a níveis elevados de tiroxina (T₄) e triiodotironina (T₃) e níveis baixos de TSH (BAHN,2011).

As principais manifestações clínicas da DG são aumento difuso da tireoide, doença ocular infiltrativa, perda de peso, palpitação, irritabilidade e tremor (BRENT,2008). Osteoporose e fibrilação atrial são as complicações mais temidas. Pacientes idosos geralmente são menos sintomáticos e é mais comum apresentarem sintomas atípicos (BOELAERT,2010).

Exames adicionais podem ser realizados na investigação diagnóstica, como dosagem sérica do anticorpo antirreceptor de TSH (TRAb), captação de iodo radioativo em 24 horas através da cintilografia de tireoide ou ultrassonografia de tireoide (BAHN,2011).

É fundamental que o diagnóstico e o tratamento da DG ocorram de forma precoce, principalmente devido ao fato de suas complicações cardiovasculares serem potencialmente fatais, principalmente as taquiarritmias e suas consequências. A arritmia cardíaca mais comum em pacientes com DG é a fibrilação atrial (WEETMAN,2000).

O hipertireoidismo da DG pode ser tratado por meio da inibição da síntese hormonal utilizando-se drogas antitireoidianas (DAT), por destruição do tecido tireoidiano com iodo radioativo (*radioactive iodine* - RAI) ou tireoidectomia total. Os dois últimos são considerados tratamentos definitivos. As três modalidades de tratamento são eficazes, por isso, a escolha entre elas deve ser feita com base em características clínicas, sócio-econômicas e preferência do paciente (ROSS,2011; MAIA,2013; KAHALY,2018).

A qualidade de vida a longo prazo mostrou-se similar em estudo que avaliou pacientes distribuídos aleatoriamente entre as três modalidades terapêuticas com questionário aplicado após 14 a 21 anos da randomização (ABRAHAM-NORDLING,2005).

Existem poucos dados na literatura sobre a mortalidade de pacientes em tratamento para Doença de Graves. Um estudo italiano observacional e prospectivo, publicado em 2013, analisou a mortalidade entre pacientes com idade a partir de 40 anos em tratamento para hipertireoidismo. Foi observada uma maior mortalidade global e por causas cardíacas em dois períodos: durante o tratamento com DAT e após o uso de RAI antes de atingir o hipotireoidismo (BOELAERT,2013). Um estudo recente avaliou morbidade e mortalidade cardiovasculares, de acordo com a terapia primária para DG. Ele concluiu que, independentemente do tipo de tratamento, o controle precoce e efetivo do hipertireoidismo aumenta a sobrevida de pacientes com DG (OKOSIEME,2019).

No Brasil, na Europa e na Ásia, a terapia primária mais frequente é com DAT (ROSS,2016; MAIA,2013). Nos Estados Unidos, o RAI foi por muito tempo o tratamento de escolha inicial em pacientes com DG. O uso de DAT, entretanto, aumentou nos últimos anos naquele país. Dados de convênios de saúde dos Estados Unidos mostram que a prescrição de DAT ultrapassou a de RAI a partir do ano de 2005 (BRITO,2016).

A cirurgia é o tratamento menos utilizado para DG em todo o mundo. Apenas cerca de 1% dos casos é conduzido cirurgicamente nos Estados Unidos, por exemplo (BAHN,2011).

As principais indicações de cirurgia são bócio muito volumosos (> 80 g), nódulos com suspeita de malignidade após punção aspirativa por agulha fina (PAAF), presença de sintomas compressivos locais ou opção do paciente (MAIA,2013; ROSS,2016).

As principais desvantagens da cirurgia são a necessidade de hospitalização, o alto custo e as complicações inerentes ao ato cirúrgico. As complicações mais temidas dessa modalidade terapêutica são o hipoparatiroidismo definitivo, lesão do nervo laríngeo recorrente, sangramento e infecção. Todo paciente submetido a tireoidectomia total evolui com hipotireoidismo e necessidade de reposição contínua de hormônio tireoidiano (ROSS,2016).

Até a década de 1940, a cirurgia era o único tratamento para hipertireoidismo. Em 1942, foram iniciados estudos que levaram ao desenvolvimento das drogas antitireoidianas (BURCH,2018).

As DAT são utilizadas no tratamento da DG há mais de 70 anos e são representadas pelo metimazol (MMI), propiltiouracil (PTU) e carbimazol. Este último não está disponível no Brasil. Essas drogas reduzem a síntese dos hormônios tireoidianos por meio da inibição da fase de organificação, que é uma das etapas da sua produção. O PTU inibe, ainda, a deiodinase do tipo 1, reduzindo a formação de T_3 na periferia (BURCH,2018).

As DAT são administradas em comprimidos por via oral em doses diárias. O MMI é comercializado nas apresentações de 5 e 10 mg e o PTU na apresentação de 100 mg. O MMI pode ser administrado em dose única diária. O PTU é habitualmente prescrito para uso a cada 8 horas, pois possui uma meia-vida menor (BURCH,2018).

A dose inicial da DAT depende da gravidade do hipertireoidismo. A diretriz da *American Thyroid Association* (ATA) de 2016 recomenda iniciar 5 a 10 mg de metimazol ou dose equivalente de PTU se T_4 -Livre (T_4 -L) estiver 1 a 1.5 vezes maior que o limite superior da normalidade, 10 a 20 mg se T_4 -L for 1.5 a 2 vezes maior que o limite normal e 30 a 40 mg caso o T_4 -L esteja maior que 2 a 3 vezes o limite superior da normalidade. A dose de 100 mg de PTU é equivalente a aproximadamente 5 a 6 mg de MMI (ROSS,2016).

O MMI é a droga mais utilizada no tratamento da DG, pois apresenta eficácia superior, possibilidade de uso uma vez ao dia e menos efeitos colaterais. A utilização do PTU tem sido cada vez mais restrita, devido aos potenciais efeitos hepatotóxicos. Entretanto, o PTU é indicado no primeiro trimestre da gestação, pois o uso do MMI está raramente associado à aplasia cútis congênita. O PTU também é indicado em casos de intolerância ao MMI e na crise tireotóxica, pois a inibição adicional da conversão de T_4 em T_3 pode ser crucial na reversão do quadro (BURCH,2018; MAIA,2013).

A maioria dos pacientes evolui com normalização dos níveis dos hormônios tireoidianos, T_3 e T_4 , após seis a oito semanas de tratamento com DAT. Dosagens séricas de TSH geralmente não são úteis nos primeiros dois meses, pois este pode permanecer suprimido, devido ao longo período de hipertireoidismo prévio. As DAT são efetivas no controle do hipertireoidismo quando em doses adequadas. Quando a

normalização dos níveis de hormônios tireoidianos (eutireoidismo) não é obtida, a principal causa é a má aderência terapêutica (ABRAHAM,2005).

O tratamento deve ser mantido por 12 a 18 meses, com a menor dose de DAT necessária para manter o eutireoidismo. Não há aumento da taxa de remissão em pacientes que usem o medicamento por mais de 18 meses (BAHN,2011; KAHALY,2018).

A remissão da Doença de Graves é definida como a manutenção do eutireoidismo laboratorial por, pelo menos, um ano após término do tratamento com DAT (ROSS,2016).

Aproximadamente 50% dos pacientes que fazem uso de DAT por, pelo menos, um ano entram em remissão do hipertireoidismo após suspensão do medicamento. A taxa de remissão pode variar de 30 a 70%, a depender do estudo (OKAMOTO,2006).

A taxa de recidiva do hipertireoidismo após suspensão da DAT varia de 50 a 60% (ABRAHAM,2005; SUNDARESH,2013). Os fatores associados à maior probabilidade de recidiva são doença de longa duração, bócio volumoso, tempo de tratamento menor que um ano, tabagismo e nível elevado de TRAb prévio à suspensão de DAT. A maioria das recidivas ocorre nos primeiros seis meses após a suspensão do medicamento, mas recidivas podem se manifestar após 4 a 5 anos. Em caso de recidiva, pode-se tentar um segundo curso de tratamento com as DAT, entretanto, habitualmente se opta por um outro tipo de terapia, de preferência o RAI (SUNDARESH,2017; BAHN,2011; KIMBALL,2002).

Estudos recentes têm mostrado que o uso prolongado de doses baixas de DAT é uma alternativa às terapias definitivas na DG, com boa eficácia e segurança (AZIZI,2017; VILLAGELIN,2015).

Os efeitos colaterais das DAT são pouco frequentes e, na maioria das vezes, são leves. Eles ocorrem geralmente nos primeiros 3 a 6 meses de tratamento e estão associados com altas doses das DAT. Os principais efeitos colaterais são prurido cutâneo, urticária e artralgia. As reações adversas mais graves são hepatite, vasculite e agranulocitose, entretanto, são raras (COOPER,2005; BURCH,2015).

O RAI também tem sido usado no tratamento da DG há mais de sete décadas e é considerado simples e seguro (COPPER,2003). O seu uso é contraindicado em pacientes que estejam grávidas ou amamentando. Em idosos ou pacientes com doenças cardíacas, RAI está indicado como primeira opção terapêutica, pois se deseja o controle definitivo e rápido do hipertireoidismo (HEGEDUS,2009).

A administração do RAI é realizada por via oral, na forma de cápsula ou dissolvido em água, em dose única. A radiação induzida provoca uma resposta inflamatória seguida de destruição e fibrose progressiva da tireoide, contribuindo para a redução do volume da glândula. Mais de 80% dos pacientes que recebem RAI evoluem com hipotireoidismo, geralmente após dois a três meses da dose (BURCH,2015; ROSS,2016).

Eventos adversos relacionados ao uso de RAI são raros e os mais comuns são dor em região cervical anterior e piora da tireotoxicose (sintomas decorrentes do excesso de hormônios tireoidianos), ambos transitórios. Tem sido descrito maior risco de desenvolvimento e piora da doença ocular da DG em pacientes que recebem RAI, por isso, sua indicação nesse grupo de pacientes deve ser cautelosa (BURCH,2015; MA,2016). Diversos estudos têm sido realizados para avaliar o risco de malignidades após tratamento com RAI para hipertireoidismo. Uma metanálise publicada em 2012 não encontrou aumento do risco de câncer (HIEU,2012).

Até 20% dos pacientes tratados com RAI apresentam falha terapêutica, definida como persistência do hipertireoidismo seis meses após a dose. Nesses casos, nova dose de RAI deve ser considerada. Os principais fatores associados à falência do tratamento com RAI são pacientes do sexo masculino, tabagistas, com bólios volumosos e administração de doses baixas de RAI (FANNING,2018).

É uma prática comum usar DAT antes do tratamento com RAI para obter o eutireoidismo e evitar a exacerbação da tireotoxicose após o tratamento com RAI. Entretanto, o uso prévio de DAT tem sido relacionado, em alguns estudos, com uma maior chance de falência terapêutica após RAI, sobretudo nos pacientes tratados com PTU. No intuito de reduzir essa interferência, tem-se recomendado suspender a DAT 3 a 5 dias antes da dose de RAI. (SHIVAPRASAD,2015; BONNEMA,2004; PERROS,2000).

Uma metanálise com 14 estudos randomizados e controlados sugeriu aumento da falência ao tratamento com RAI e menor incidência de hipotireoidismo em pacientes que fizeram uso de MMI, PTU ou carbimazol na semana antes e/ou após o uso de RAI (WALTER,2007).

A relação entre o tempo de uso das DAT com a resposta ao RAI não está bem definida na literatura (LEWIS,2013; KOROSCIL,1995; FRANKLYN,1995).

A Doença de Graves é uma condição potencialmente grave, caso não seja tratada de forma adequada, principalmente pelo risco de arritmia cardíaca

(WEETMAN,2000). O tratamento da doença de Graves envolve uma decisão complexa. Não existe uma recomendação padrão para o tratamento de todos os pacientes e cada opção terapêutica está associada a possíveis limitações e complicações (ROSS,2016).

3 OBJETIVOS

3.1 Geral

Avaliar a relação entre o tempo de uso das drogas antitireoidianas e a resposta ao iodo radioativo em pacientes com Doença de Graves.

3.2 Específicos

- Descrever as características clínicas e demográficas dos participantes do estudo.
- Avaliar a relação entre o tempo de uso prévio de droga antitireoidiana e a dose de iodo radioativo necessária para a remissão do hipertireoidismo.
- Avaliar se há diferença na resposta ao tratamento com iodo radioativo entre os que fizeram uso prévio de propiltiouracil e metimazol.
- Avaliar a relação entre as características clínico-demográficas com a dose total de iodo radioativo necessária para a remissão do hipertireoidismo.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Delineamento do Estudo

Trata-se de estudo unicêntrico, observacional, tipo coorte retrospectivo.

4.2 Local e Período do Estudo

O estudo foi realizado no ambulatório de endocrinologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE), no período de outubro a dezembro de 2018.

4.3 População do Estudo

Foram incluídos no estudo pacientes acompanhados no ambulatório de endocrinologia do HC-UFPE que foram submetidos à radiodoterapia para tratamento de Doença de Graves no período de janeiro de 2005 até junho de 2018.

Os critérios de inclusão foram: 1) Pacientes com idade igual ou superior a 18 anos; 2) que tenham feito pelo menos uma dose terapêutica de radiodoterapia para tratamento da Doença de Graves.

O critério de exclusão foi: 1) Pacientes que perderam o acompanhamento no serviço dentro dos primeiros seis meses após tratamento com iodo radioativo.

4.4 Procedimentos Metodológicos

A coleta de dados foi realizada por meio de revisão de prontuários. Os dados foram transcritos para uma ficha elaborada para esta finalidade, conforme apêndice A.

Caso o paciente tenha deixado de usar a DAT por algum período, foi considerada a soma dos intervalos de tempo que fez uso do medicamento.

No serviço de Medicina Nuclear do HC-UFPE, o paciente foi atendido em uma consulta inicial que ocorreu geralmente um mês antes de receber a dose de RAI. Nesse momento, ele recebeu a orientação de suspender a DAT nos 7 dias que precederam a dose de RAI.

Foram incluídas na análise possíveis variáveis confundidoras para a remissão do hipertireoidismo após RAI, como idade, sexo, volume da tireoide, captação de RAI em 24 horas, valor de TRAb e de Anti-TPO, dose da DAT, doenças associadas e história de tabagismo.

O tempo de uso da DAT foi categorizado em períodos, levando em consideração as recomendações prévias e atuais das diretrizes brasileira, americana e europeia sobre o tratamento da Doença de Graves.

4.5 Métodos Estatísticos

Os dados foram analisados, descritivamente, através de frequências absolutas e percentuais, para as variáveis categóricas e através da média, desvio padrão, mediana e percentis, para as variáveis numéricas.

Para avaliar a diferença significativa entre as categorias das variáveis analisadas em relação à dose total de RAI, foi utilizado o teste de Mann-Whitney, no caso de duas categorias, e o teste de Kruskal-Wallis, no caso de mais de duas categorias. Para avaliar o grau de associação entre duas variáveis numéricas, foi obtido o coeficiente de correlação de Spearman.

A escolha dos testes de Mann-Whitney, Kruskal-Wallis e do coeficiente de correlação de Spearman foi devido à ausência de normalidade dos dados em pelo menos uma das categorias na comparação do teste e de uma das variáveis no estudo da correlação. A verificação da normalidade foi realizada através do teste de Shapiro-Wilk.

A margem de erro utilizada na decisão dos testes estatísticos foi de 5%. Os dados foram digitados na planilha EXCEL e o programa utilizado para obtenção dos cálculos estatísticos foi o IMB SPSS, na versão 23.

4.6 Considerações Éticas

Todos os procedimentos adotados nessa pesquisa preenchem os requisitos fundamentais das resoluções CNS 466/12, 251/97 e 292/99, sobre as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos, do Conselho Nacional de Saúde / Conselho Nacional de Ética em Pesquisa / Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

A pesquisa foi iniciada após a aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa sob o CAAE: 94740318.6.0000.5208 e parecer 2.943.132 de 05 de outubro de 2018 (anexo A).

4.7 Definição de Termos

	DEFINIÇÃO TEÓRICA	DEFINIÇÃO OPERACIONAL
Hipertireoidismo	Excesso de hormônios tireoidianos.	Valor de TSH abaixo do limite de referência do laboratório e valores de T ₄ -Livre, T ₃ ou T ₄ total acima do valor de referência do laboratório.
Hipotireoidismo	Deficiência de hormônios tireoidianos.	Valor de TSH acima do limite de referência do laboratório e valores de T ₄ -Livre, T ₃ ou T ₄ total abaixo do valor de referência do laboratório.
Eutireoidismo	Função normal da tireoide.	Valores normais de TSH, T ₄ -livre, T ₄ -total e T ₃ .
Tireotoxicose	Síndrome clínica resultante do excesso de hormônios tireoidianos.	Sintomas característicos do excesso de hormônios tireoidianos (palpitação, perda de peso, tremor, irritabilidade, dentre outros), associados a níveis séricos elevados

		de hormônios tireoidianos.
--	--	----------------------------

4.8 Variáveis

	Definição Teórica	Definição Operacional	Categorização
Variável Dependente			
Tempo de uso de DAT antes do tratamento com RAI	Variável contínua que determina um período no qual os eventos se sucedem.	Período que o paciente fez uso de DAT antes de receber RAI.	Não categorizada
Variáveis Independentes			
Idade	Variável quantitativa contínua definida pela data de nascimento que consta na identificação do paciente no prontuário.	Cálculo do número de anos desde o nascimento do paciente até a data da primeira dose de RAI.	Não categorizada
Sexo	Variável qualitativa nominal definida como uma reunião de características	Sexo descrito na identificação do paciente no prontuário.	1. Feminino 2. Masculino

	que diferenciam entre feminino e masculino.		
Tabagismo	Variável qualitativa nominal definida pela dependência psicológica do consumo de tabaco.	Descrição no prontuário sobre história de tabagismo atual ou prévia.	1. Nunca fumou 2. Já fumou
Tamanho da tireoide	Variável quantitativa contínua definida pelo volume aferido pela ultrassonografia da tireoide através da medida de três diâmetros.	Descrição no prontuário do volume medido pela ultrassonografia tireoidiana.	Não categorizada
Anticorpo anti-receptor de TSH (TRAb)	Variável qualitativa definida como anticorpo endógeno que se liga ao receptor de TSH.	Valor descrito no prontuário, levando em consideração seu valor de referência.	1. Positivo 2. Negativo
Anticorpo anti-peroxidase (Anti-TPO)	Variável qualitativa definida como	Valor descrito no prontuário, levando em	1. Positivo 2. Negativo

	anticorpo endógeno que está presente na maioria das doenças auto-imunes da tireoide.	consideração seu valor de referência.	
Dose de iodo radioativo	Variável quantitativa definida como quantidade de iodo em milicuries (mCi), que é a unidade de atividade.	Valor descrito no prontuário de RAI administrado, em mCi.	1. 10 mCi 2. 15 mCi 3. 20 mCi 4. 30 mCi 5. 50 mCi 6. 100 mCi 7. 150 mCi
Captação de iodo radioativo em 24 horas no exame de cintilografia de tireoide	Variável quantitativa definida como exame que avalia a porcentagem da captação pela tireoide do RAI administrado, durante as 24 horas seguintes.	Descrição, em porcentagem, da captação do RAI pela tireoide no exame de cintilografia de tireoide.	1.Normal 2.Baixa 3.Alt
Quantidade de doses de RAI administradas	Variável quantitativa contínua definida pelo número de vezes que o	Número de vezes que o paciente recebeu RAI para tratamento do	Não categorizada

	paciente recebeu RAI para tratamento do hipertireoidismo da Doença de Graves.	hipertireoidismo da Doença de Graves descrito no prontuário.	
TSH (Hormônio Tireoestimulante)	Hormônio produzido pela hipófise, o qual estimula a produção de hormônio pela tireoide.	Valor numérico referente ao resultado laboratorial da medida sérica desse hormônio.	1.Normal 2.Baixo 3.Aumentado
T ₄ total (Tiroxina)	Hormônio produzido pela tireoide.	Valor numérico referente ao resultado laboratorial da medida sérica desse hormônio.	1.Normal 2.Aumentado 3.Baixo
T ₄ -Livre (Tiroxina-livre)	Hormônio produzido pela tireoide que se encontra no plasma não ligado a proteína, sendo essa a sua forma ativa.	Valor numérico referente ao resultado laboratorial da medida sérica desse hormônio.	1.Normal 2.Aumentado 3.Baixo
T ₃ Total (Triiodotironina)	Hormônio produzido pela tireoide ou a	Valor numérico referente ao resultado	1.Normal 2.Aumentado 3.Baixo

	partir do T4 periféricamente.	laboratorial da medida sérica desse hormônio.	
Remissão do hipertireoidismo após radiodoterapia	Os pacientes evoluem com hipotireoidismo ou eutireoidismo dentro de seis meses após tratamento com RAI.	Exames compatíveis com eutireoidismo ou hipotireoidismo ou se o paciente já estiver em reposição de hormônio tireoidiano.	1.Sim 2.Não
Remissão do hipertireoidismo após DAT	Eutireoidismo mantido após um ano de suspensão de DAT.	Valores normais de TSH, T ₄ -Livre, T ₄ -total e T ₃ após um ano da suspensão da DAT.	1.Sim 2.Não
Recidiva do Hipertireoidismo	Retorno da produção excessiva de hormônios tireoidianos após um período de produção normal.	Valor de TSH abaixo do limite de referência do laboratório e valores de T ₄ - Livre, T ₃ ou T ₄ total acima do valor de referência do laboratório.	1.Sim 2.Não

5 RESULTADOS

5.1 Características clínicas e demográficas da amostra

A tabela 1 apresenta o perfil clínico e demográfico da população. A amostra foi composta por 51 pacientes. A média de idade foi de 42,69 anos ($DP \pm 10,46$). Dentre os 51 pacientes analisados, 43 (84,3%) eram do sexo feminino e oito (15,7%) eram residentes em Recife. Os demais eram moradores de outras cidades do estado de Pernambuco.

Dentre os 51 participantes, 14 (27,5%) eram portadores de Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), cinco (9,8%) de Diabetes *Mellitus* (DM) e quatro (7,8%) eram tabagistas. Quatro pacientes (7,8%) apresentavam uma outra doença auto-imune, além da Doença de Graves: psoríase, febre reumática, artrite reumatoide e vasculite.

Tabela 1 – Perfil clínico e demográfico da população do estudo.

Variável	TOTAL	
	n	%
TOTAL	51	100,0
Faixa etária		
26 a 39	22	43,1
40 a 49	16	31,4
50 a 66	13	25,5
Sexo		
Masculino	8	15,7
Feminino	43	84,3
Região em que reside		
Recife	8	15,7
RM	23	45,1
Interior	20	39,2
HAS	14	27,5
DM	5	9,8
Tabagismo	4	7,8
Doença auto-imune	4	7,8

RM: Região Metropolitana (exceto Recife); HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica; DM: Diabetes Mellitus.

O Anti-TPO era positivo em 19 pacientes (37,3%), negativo em cinco (9,8%) e 27 (52,9%) não apresentavam registro do seu valor no prontuário. Onze pacientes apresentavam registro do valor de TRAb. Destes, 10 eram positivos e um indeterminado. (Tabela 2)

A tabela 3 apresenta os valores do TRAb, Anti-TPO, volume da tireoide medido por ultrassonografia e captação de RAI. Dentre os 51 pacientes, quatro apresentavam registro da captação de RAI medida pela cintilografia de tireoide. Todas as captações eram positivas.

Tabela 2 – Perfil dos exames laboratoriais dos participantes do estudo antes da dose de iodo radioativo.

Variável	TOTAL	
	n	%
TOTAL	51	100,0
Anti-TPO		
Positivo	19	37,3
Negativo	5	9,8
Não avaliado	27	52,9
TRAb		
Positivo	10	19,6
Indeterminado	01	2,0
Não avaliado	40	78,4

Anti-TPO: Anticorpo anti-peroxidase; TRAb: Anticorpo antirreceptor de TSH.

Tabela 3 – Perfil dos exames laboratoriais e de imagem dos participantes do estudo antes da dose de iodo radioativo.

Variável	N	Mediana	Mínimo	Máximo
Volume da tireoide	28	24,60	6,00	145,00
Valor TRAb	11	6,70	1,50	40,00
Valor Anti-TPO	24	222,75	0,00	1123,00
Captação de RAI	04	66,95	50,8	84

RAI: Iodo Radioativo.

Dentre os 51 pacientes, 47 utilizaram MMI (92,1%), três (5,9%) utilizaram o PTU e um (2,0%) não usou nenhum medicamento antes de receber a dose de RAI. O tempo médio de uso das DAT foi de 22,88 meses. A dose diária média utilizada do MMI foi de 24,16 mg e a do PTU foi 266,66 mg.

Dos 50 pacientes que fizeram tratamento com DAT, quatro (8,0%) apresentaram algum efeito colateral: dois apresentaram alergia (um ao MMI e outro ao PTU); um apresentou leucopenia com MMI e outro doença hepática com MMI.

Os dados sobre o tratamento dos pacientes com RAI estão descritos nas tabelas 4 e 5. Em relação à primeira dose de RAI, 44 pacientes (86,3%) receberam 15 mCi, cinco (9,8%) receberam 20 mCi e dois (3,9%) fizeram uso de 30 mCi. A média da primeira dose de RAI foi 16,08 mCi (DP $\pm$ 3,21). Nove pacientes (17,6%) precisaram de uma segunda dose de RAI para controle do hipertireoidismo. Um paciente (1,9%) precisou realizar quatro doses de RAI para atingir o controle do hipertireoidismo, com dose total de 175 mCi. A mediana da dose total de RAI foi de 22,25 mCi. Todos os pacientes evoluíram com hipotireoidismo após receber RAI. A mediana do tempo de evolução para hipotireoidismo foi de quatro meses.

Foi realizada comparação entre o grupo de pacientes que fez apenas uma dose de RAI com o grupo que fez mais de uma dose. Não foram encontradas associações significativas ($p < 0,05$) entre os grupos quando foram avaliadas as diversas variáveis estudadas. (Tabelas 6 e 7)

Tabela 4 – Características das doses de iodo radioativo dos pacientes do estudo.

Variável	TOTAL	
	n	%
TOTAL	51	100,0
Primeira dose de iodo radioativo		
15 mCi	44	86,3
20 mCi	5	9,8
30 mCi	2	3,9
Segunda dose de iodo radioativo	9	17,6

Tabela 5 – Descrição da dose de iodo radioativo e tempo de evolução para hipotireoidismo.

Variável	n	Mediana	Mínimo	Máximo
Primeira dose de RAI (mCi)	51	15,00	15,00	30,00
Total da dose de RAI (mCi)	51	15,00	15,00	175,00
Tempo Hipotireoidismo (meses)	38	4,00	1,00	18,00

Tabela 6 – Comparação entre o grupo de pacientes que fez uma dose de iodo radioativo e o que fez mais doses para a remissão do hipertireoidismo, em relação às variáveis estudadas.

Variável	Número de doses de iodo				TOTAL		Valor de p
	Uma dose		Mais doses		n	%	
	n	%	n	%			
Faixa etária							p ⁽¹⁾ = 0,459
26 a 39	19	86,4	3	13,6	22	100,0	
40 a 49	14	87,5	2	12,5	16	100,0	
50 a 66	9	69,2	4	30,8	13	100,0	
Sexo							p ⁽¹⁾ = 1,000
Masculino	7	87,5	1	12,5	8	100,0	
Feminino	35	81,4	8	18,6	43	100,0	
Anti-TPO							p ⁽¹⁾ = 1,000
Positivo	16	84,2	3	15,8	19	100,0	
Negativo	4	80,0	1	20,0	5	100,0	
Medicação							p ⁽¹⁾ = 0,209
Nenhuma	1	50,0	1	50,0	2	100,0	
MMI	39	84,8	7	15,2	46	100,0	
PTU	2	66,7	1	33,3	3	100,0	
Tempo de uso da medicação (meses)							p ⁽¹⁾ = 0,269
Menos de 12	15	75,0	5	25,0	20	100,0	
12 a 24	16	94,1	1	5,9	17	100,0	
> 24	11	78,6	3	21,4	14	100,0	
Tempo de uso da medicação (meses)							p ⁽¹⁾ = 1,000
Até 18	25	80,6	6	19,4	31	100,0	
> 18	17	85,0	3	15,0	20	100,0	
Tempo de uso da medicação (meses)							p ⁽¹⁾ = 0,692
Até 24	31	83,8	6	16,2	37	100,0	
> 24	11	78,6	3	21,4	14	100,0	
Tempo de uso de MMI (meses)							p ⁽¹⁾ = 0,658
Até 6	9	90,0	1	10,0	10	100,0	
7 a 12	10	76,9	3	23,1	13	100,0	
> 12	20	87,0	3	13,0	23	100,0	
Tempo de uso de MMI (meses)							p ⁽¹⁾ = 0,592
Menos de 12	13	81,3	3	18,8	16	100,0	
12 a 24	15	93,8	1	6,3	16	100,0	
> 24	11	78,6	3	21,4	14	100,0	
Tempo de uso de MMI (meses)							p ⁽¹⁾ = 1,000
Até 18	22	84,6	4	15,4	26	100,0	
> 18	17	85,0	3	15,0	20	100,0	

Tempo de uso de MMI (meses)							p ⁽¹⁾ = 0,658
Até 24	28	87,5	4	12,5	32	100,0	
> 24	11	78,6	3	21,4	14	100,0	
HAS							p ⁽¹⁾ = 0,692
Sim	11	78,6	3	21,4	14	100,0	
Não	31	83,8	6	16,2	37	100,0	
DM							p ⁽¹⁾ = 1,000
Sim	4	80,0	1	20,0	5	100,0	
Não	38	82,6	8	17,4	46	100,0	
Doença autoimune							p ⁽¹⁾ = 0,139
Sim	2	50,0	2	50,0	4	100,0	
Não	40	85,1	7	14,9	47	100,0	
Efeito colateral							p ⁽¹⁾ = 0,139
Sim	2	50,0	2	50,0	4	100,0	
Não	40	85,1	7	14,9	47	100,0	
Tabagismo							p ⁽¹⁾ = 0,552
Sim	3	75,0	1	25,0	4	100,0	
Não	39	83,0	8	17,0	47	100,0	

(1) Através do teste Exato de Fisher.

Tabela 7 – Comparação entre o grupo de pacientes que fez uma dose de iodo radioativo e o que fez mais doses para a remissão do hipertireoidismo, em relação às variáveis numéricas.

Variável	n	Número de doses de iodo		Valor de p
		Uma dose	Mais doses	
		Média ± DP (Mediana)	Média ± DP (Mediana)	
Volume da tireoide	28	31,86 ± 28,00 (22,90)	39,05 ± 15,12 (40,05)	p ⁽¹⁾ = 0,231
Valor TRAb	11	7,03 ± 5,79 (5,60)	23,35 ± 23,55 (23,35)	p ⁽¹⁾ = 0,327
Dose da medicação	49	35,05 ± 60,56 (24,00)	59,25 ± 97,97 (22,00)	p ⁽¹⁾ = 0,720
Tempo de uso da medicação	49	23,07 ± 24,05 (12,00)	27,63 ± 34,34 (9,50)	p ⁽¹⁾ = 0,734

(1) Através do teste Mann-Whitney.

5.2 Relação entre o tempo de uso da droga antitireoidiana e a dose de iodo radioativo

O tempo de uso da DAT (PTU e MMI) e o uso isolado de MMI foram categorizados em períodos diferentes de tempo para avaliar a relação com a dose total de RAI necessária para obter a remissão do hipertireoidismo. Não houve

significância estatística entre o tempo de uso da DAT ou do MMI com a dose total de RAI em nenhuma das divisões. (Tabela 8)

Devido ao número limitado de pacientes em uso de PTU nesse estudo, apenas três, não foi possível fazer a análise estatística isolada como foi feita com o MMI.

Tabela 8 – Relação entre o tempo de uso da droga antitireoidiana e a dose total de iodo radioativo necessária para controle do hipertireoidismo.

Variável	N	Total da dose de RAI Média ± DP (Mediana)	Valor de p
Tempo de uso da DAT (meses)			$p^{(1)} = 0,429$
Até 6	14	20,36 ± 8,20 (15,00)	
7 a 11	14	20,71 ± 8,96 (15,00)	
> 11	23	24,35 ± 33,75 (15,00)	
Tempo de uso da DAT (meses)			$p^{(1)} = 0,163$
Menos de 12	20	21,50 ± 8,90 (15,00)	
12 a 24	17	16,47 ± 4,93 (15,00)	
> 24	14	30,36 ± 42,76 (15,00)	
Tempo de uso da DAT (meses)			$p^{(2)} = 0,498$
Até 18	31	16,45 ± 3,91 (15,00)	
> 18	20	15,50 ± 1,54 (15,00)	
Tempo de uso da DAT (meses)			$p^{(2)} = 1,000$
Até 24	37	16,22 ± 3,61 (15,00)	
> 24	14	15,71 ± 1,82 (15,00)	
Tempo de uso de MMI (meses)			$p^{(1)} = 0,233$
Até 6	10	16,50 ± 4,74 (15,00)	
7 a 12	13	21,15 ± 9,16 (15,00)	
> 12	23	24,35 ± 33,75 (15,00)	
Tempo de uso de MMI (meses)			$p^{(1)} = 0,484$
Menos de 12	16	19,38 ± 8,14 (15,00)	
12 a 24	16	16,56 ± 5,07 (15,00)	
> 24	14	30,36 ± 42,76 (15,00)	
Tempo de uso de MMI (meses)			$p^{(2)} = 0,837$
Até 18	26	15,96 ± 3,17 (15,00)	
> 18	20	15,50 ± 1,54 (15,00)	
Tempo de uso de MMI (meses)			$p^{(2)} = 0,658$
Até 24	32	15,78 ± 2,87 (15,00)	
> 24	14	15,71 ± 1,82 (15,00)	
Uso de DAT por > 6 meses			$p^{(2)} = 0,485$
Sim	37	22,97 ± 26,99 (15,00)	
Não	14	20,36 ± 8,20 (15,00)	

DAT: Droga antitireoidiana; MMI: Metimazol.

(*) Diferença significativa ao nível de 5,0%

(1) Através do teste Kruskal Wallis

(2) Através do teste Mann-Whitney

5.3 Análise das variáveis clínicas e demográficas

Não foi encontrada relação com significância estatística entre a dose total de RAI necessária para a remissão do hipertireoidismo com as variáveis analisadas. As variáveis estudadas foram as seguintes: idade, sexo, Anti-TPO (positivo ou negativo), história de tabagismo e presença das comorbidades Hipertensão Arterial Sistêmica e Diabetes Mellitus. Esses dados estão descritos na tabela 9.

Não foram encontradas correlações estatisticamente significativas entre a dose total de RAI e as seguintes variáveis numéricas: volume da tireoide, valor de TRAb e de Anti-TPO, dose do MMI, tempo de uso da DAT e tempo de evolução para o hipotireoidismo. Essa análise foi realizada através da correlação de Spearman.

Tabela 9 – Relação das características clínicas e demográficas com a dose de iodo radioativo necessária para remissão do hipertireoidismo.

Variável	N	Total da dose de RAI Média ± DP (Mediana)	Valor de p
Faixa etária			$p^{(1)} = 0,550$
26 a 39	22	18,86 ± 9,63 (15,00)	
40 a 49	16	19,69 ± 7,18 (15,00)	
50 a 66	13	31,15 ± 43,83 (15,00)	
Sexo			$p^{(2)} = 0,598$
Masculino	8	20,00 ± 8,02 (15,00)	
Feminino	43	22,67 ± 25,20 (15,00)	
Anti-TPO			$p^{(2)} = 0,815$
Positivo	19	19,47 ± 9,85 (15,00)	
Negativo	5	19,00 ± 8,94 (15,00)	
HAS			$p^{(2)} = 0,307$
Sim	14	31,43 ± 42,13 (15,00)	
Não	37	18,78 ± 8,28 (15,00)	
DM			$p^{(2)} = 0,493$
Sim	5	48,00 ± 71,03 (15,00)	
Não	46	19,46 ± 8,58 (15,00)	
Tabagismo			$p^{(2)} = 0,858$
Sim	4	55,00 ± 80,00 (15,00)	
Não	47	19,47 ± 8,48 (15,00)	

(*) Diferença significativa ao nível de 5,0%

(1) Através do teste Kruskal Wallis (2) Através do teste Mann-Whitney

6 DISCUSSÃO

O presente estudo não encontrou relação entre o tempo de uso das drogas antitireoidianas e a dose total de iodo radioativo em pacientes com Doença de Graves.

Uma metanálise publicada em 2007 avaliou 14 ensaios clínicos randomizados, totalizando 1306 pacientes que receberam dose de RAI para tratamento do hipertireodismo da DG. Em seis estudos, os pacientes faziam uso de MMI, em quatro de PTU, em três de carbimazol e em um faziam uso de PTU e MMII. Como resultado, foi encontrado um risco aumentado de falha na resposta ao RAI (RR:1.28%; IC:1.07-1.52; $p=0.006$) e menor evolução para hipotireoidismo (RR:0,68%; IC:0.53-0.87; $p=0.006$) entre os pacientes que fizeram uso de DAT na semana antes ou após o RAI. Esse resultado foi encontrado com todas as DAT, sem diferença entre elas (WALTER, 2007). Esse e outros estudos já demonstraram que o uso de DAT na semana antes ou após o tratamento com RAI está relacionado com uma maior chance de falência terapêutica. Por isso, existe a recomendação de suspender as DAT na semana antes da dose de RAI e só retornar seu uso, se necessário, após uma semana (ROSS,2016).

O efeito da radioproteção, entretanto, é mais observado com o PTU, pois ele parece bloquear a captação tireoidiana de iodo por semanas a meses após sua suspensão, reduzindo a efetividade do RAI. Um estudo demonstrou que, mesmo após 55 dias de suspensão do PTU, ele influenciou negativamente na resposta ao RAI (IMSEIS,1998).

Um estudo retrospectivo brasileiro, por exemplo, avaliou 226 prontuários de pacientes com DG submetidos à RAI no período entre 1990 e 2001. Desse total, 58 pacientes não haviam feito uso de DAT, 119 fizeram uso de PTU e 49 de MMI. O percentual de pacientes curados após RAI foi de 84,5% entre os que não fizeram uso de DAT, 70,2% entre os que fizeram uso prévio de PTU e 85,7% entre os que usaram MMI ($p= 0,034$). A influência do PTU ocorreu mesmo com sua suspensão por tempo médio de 13,4 dias. Dessa forma, a taxa de cura foi similar entre os pacientes que não fizeram uso de DAT e os que fizeram uso de MMI, corroborando para o efeito de radioproteção ser mais evidente com o PTU (SOUZA,2006).

Em relação ao MMI, ele parece não ter influência sobre a resposta ao RAI quando suspenso na semana antes (ANDRADE,2001).

Como poucos pacientes em nossa análise usavam PTU, isso pode justificar a ausência de associação entre o tempo de uso das DAT e a resposta ao RAI.

Nesse estudo, apenas três pacientes (5,9%) usavam PTU, seguindo a tendência mundial de preferência pela prescrição do MMI (BRITO,2016). A preferência pelo MMI se deve, principalmente, por atingir um controle mais rápido da tireotoxicose, menos ocorrência de efeitos adversos e melhor posologia, já que ele pode ser administrado em tomada única diária (NAKAMURA,2007).

O tempo médio de uso das DAT nesse estudo foi de 22,88 meses. A recomendação mais recente das diretrizes americana e europeia é manter o tratamento por 12 a 18 meses, com a menor dose de DAT necessária para manter o eutireoidismo (ROSS,2016; KAHALY,2018). A recomendação prévia era de usar por até 24 meses essas drogas, indicação ainda presente na diretriz brasileira (MAIA,2013).

O uso das DAT está associado a poucos efeitos adversos. Na maioria das vezes, essas reações são leves e ocorrem nos primeiros três a seis meses de tratamento. Além disso, geralmente estão associadas a altas doses das DAT: MMI $\geq$ 20 mg/dia, por exemplo. Os principais efeitos colaterais são prurido cutâneo, urticária e artralgia. As reações adversas mais temidas são agranulocitose, hepatite e vasculite, as quais são raras (COOPER,2005; BURCH,2015). Dentre os 50 pacientes que fizeram tratamento com DAT nesse estudo, dois apresentaram alergia (um ao MMI e outro ao PTU), um apresentou leucopenia com MMI e outro doença hepática não especificada também com MMI.

Estudos recentes têm mostrado que o uso prolongado de doses baixas de DAT apresenta boa eficácia e segurança. Seu uso está indicado no tratamento de pacientes com recidiva do hipertireoidismo após suspensão da DAT. Doses diárias de MMI menores que 10 mg são recomendadas. Pacientes com oftalmopatia de Graves se beneficiam do uso crônico de DAT, pois essa prática está relacionada com menor progressão da doença quando comparada com RAI (AZIZI,2017; VILLAGELIN,2015).

A falta de relação entre o tempo de uso prévio de MMI com a dose total de RAI encontrada nesse estudo favorece a indicação do uso prolongado de MMI. Pois, caso seja necessário realizar o tratamento com RAI durante o acompanhamento do paciente, o uso prolongado prévio de MMI não iria interferir na resposta a esse tratamento.

Nessa pesquisa, 44 pacientes (86,3%) receberam 15 mCi como a primeira dose de RAI, cinco (9,8%) receberam 20 mCi e dois (3,9%) fizeram uso de 30 mCi. Não há consenso sobre a dose ideal do RAI para o tratamento do hipertireoidismo. A dose pode ser fixa ou calculada. A eficácia é semelhante com as duas modalidades. Para

o cálculo, é utilizado o volume da glândula e a captação de RAI pela cintilografia de tireoide. Geralmente, a dose fixa varia de 10 a 20 mCi. (LESLIE,2003).

Na nossa análise, nove pacientes (17,6%) precisaram de uma segunda dose de RAI para controle do hipertireoidismo. Esse dado está de acordo com estudos recentes. Em um estudo australiano de 2018, por exemplo, foi realizada uma análise retrospectiva de 92 pacientes que fizeram tratamento com RAI para DG. Destes, 79.3% apresentaram remissão do hipertireoidismo após a primeira dose de RAI. Os demais pacientes precisaram de uma segunda dose e nenhum paciente precisou de mais de duas doses de RAI para atingir a remissão do hipertireoidismo (FANNING,2018).

Os principais fatores associados à falência do tratamento com RAI são pacientes do sexo masculino, tabagistas, com bócios volumosos (> 50 g) e administração de doses baixas de RAI (ROSS,2016).

Nessa pesquisa, dentre os pacientes que precisaram de mais de uma dose de RAI, apenas um era do sexo masculino, um tinha história de tabagismo e o volume médio da tireoide foi de 39,05 g. A paciente que precisou de quatro doses de RAI, totalizando 175 mCi, era a única com história de tabagismo dentre os pacientes que precisaram de mais de uma dose de RAI.

O predomínio de pacientes do sexo feminino, com idade média de 42,69 anos, encontrado nesse estudo, é compatível com a prevalência de DG na literatura. Seu pico de incidência ocorre entre os 30 e 60 anos de idade, mas pode surgir em qualquer faixa etária (BURCH,2015).

Uma limitação desse estudo foi o seu modelo observacional, no qual o binômio causa-efeito não pode ser definido. Apenas a associação pode ser apontada. Além disso, alguns prontuários estavam com dados incompletos e apenas um número limitado de pacientes preencheram os critérios de inclusão do estudo. Por isso, é importante a realização de estudos prospectivos sobre o tema, com um maior número de participantes.

Como esse estudo teve prevalência de pacientes em uso de MMI e não foi encontrada relação com a resposta ao RAI, possivelmente o efeito de radioproteção seja restrito ao PTU, como já é bem descrito na literatura.

7 CONCLUSÃO

De acordo com os resultados descritos nesse estudo, conclui-se que:

1. Não foi encontrada relação entre a dose de iodo radioativo necessária para a remissão do hipertireoidismo e o tempo de uso prévio de droga antitireoidiana.
2. Não foi possível avaliar se há diferença na resposta ao tratamento com iodo radioativo entre os que fizeram uso prévio de metimazol e propiltiouracil, devido ao limitado número de pacientes que fizeram uso deste último medicamento.
3. Não foi encontrada associação entre as características clínicas e demográficas dos pacientes com a dose total de iodo radioativo necessária para remissão do hipertireoidismo.

REFERÊNCIAS

- ABRAHAM-NORDLING, M.; TORRING, O.; HAMBERGER, B. et al. Graves' disease: a long-term quality-of-life follow up of patients randomized to treatment with antithyroid drugs, radioiodine, or surgery. **Thyroid**. 15:1279-1286, 2005.
- ABRAHAM, P.; AVENELL, A.; MCGEOCH, S. C. Antithyroid drug regimen for treating Graves' hyperthyroidism. **Cochrane Database Syst Rev**. 153: 489-98, 2005.
- ANDRADE, V.A.; GROSS, J.L.; MAIA, A.L. 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**. 86: 3488-93, 2001.
- AZIZI, FEREIDOUN; RAMIN MALBOOSBAF. Long-Term Antithyroid Drug Treatment: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Thyroid**. 27:10, 2017.
- BAHN, R. S.; BURCH, H. B.; COOPER, D. S. American Thyroid Association; American Association of Clinical Endocrinologists. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. **Endocr Pract**. 17: 456-520, 2011.
- BERGLUND, J.; CHRISTENSEN, S. B. The incidence of recurrence and hypothyroidism following treatment with antithyroid drugs, surgery or radioiodine in all patients with thyrotoxicosis in Malmo during the period 1970-1974. **J Intern Med**. 229, 1991.
- BOELAERT, K. et al. Comparison of Mortality in Hyperthyroidism During Periods of Treatment With Thionamides and After Radioiodine. **Clin Endocrinol Metab**. 1869–1882, 2013.
- BOELAERT, K. et al. Older subjects with hyperthyroidism present with a paucity of symptoms and signs: a large cross-sectional study. **J Clin Endocrinol Metab**. 95(6): 2715-2726, 2010.
- BONNEMA, S. J. et al. Propylthiouracil before ¹³¹I therapy of hyperthyroid diseases: Effect on cure rate evaluated by a randomized clinical trial. **J Clin Endocrinol Metab**. 89: 4439-44, 2004.
- BRENT, G. A. Clinical practice. Graves' disease. **N Engl J Med**. 358: 2594-605, 2008.
- BRITO, J. P. et al. Antithyroid Drugs— the most common treatment for Graves disease in the United States: a nationwide population-based study. **Thyroid**. 2016.
- BURCH, H. B.; BURMAN, K. D.; COOPER, D. S. A. A 2011 survey of clinical practice patterns in the management of Graves' disease. **J Clin Endocrinol Metab**. 97: 4549-58, 2012.
- BURCH, H. B.; COOPER, D. S. Antithyroid drug therapy: 70 years later. **European Journal of Endocrinology**. 179, 261–274, 2018.

BURCH, H.B.; COOPER, D. S. Management of Graves Disease. A Review. **JAMA**. 314: 2544-54, 2015.

COOPER, D. S. Antithyroid drugs. **N Engl J Med**. 352(9): 905-17, 2005.

COPPER, D. S. Hyperthyroidism. **Lancet**. 362: 459-68, 2003.

COOPER, D. S. Propylthiouracil Levels in Hyperthyroid Patients Unresponsive to Large Doses: Evidence of Poor Patient Compliance. **Ann Intern Med**. 102: 328–331, 1985.

FANNING, E., INDER, W. J., MACKENZIE, E. Radioiodine treatment for graves' disease: a 10-year Australian cohort study. **BMC Endocrine Disorders**. 18:94, 2018.

FRANKLYN, J. A. et al. Radioiodine therapy compared in patients with toxic nodular or Graves' hyperthyroidism. **QJM**. 88: 175-180, 1995.

GHADBAN, W. K. et al. Radioiodine treatment of hyperthyroidism. Success rate and influence of thyrostatic medication. **Saudi Med J**. 24: 347-351, 2003.

HEGEDUS, L. Treatment of Graves' hyperthyroidism: evidence based and emerging modalities. **Endocrinol Metab Clin North Am**. 38(2): 355-71, 2009.

HIEU, T.T. et al. Cancer risk after medical exposure to radioactive iodine. **Endocrine-Related Cancer**. 19: 645–655, 2012.

IMSEIS, R.E. et al. Pretreatment with propylthiouracil but not methimazole reduces the therapeutic efficacy of iodine-131 in hyperthyroidism. **J Clin Endocrinol Metab**. 83: 685-7, 1998.

KAHALY, G. J. et al. 2018 European Thyroid Association Guideline for the Management of Graves' Hyperthyroidism. **European Thyroid Journal**. 7: 167-186, 2018.

KASHIWAI, T. et al. Practical treatment with minimum maintenance dose of anti-thyroid drugs for prediction of remission in Graves' disease. **Endocr J**. 50: 45-49, 2003.

KIMBALL, L. E. et al. Does smoking increase relapse rates in Graves' disease? **Journal of Endocrinological Investigation**. 25: 152–157, 2002.

KOROSCIL, T. M. Thionamides alter the efficacy of radioiodine treatment in patients with Graves' disease. **South Med J**. 88: 831-836, 1995.

LESLIE, W. D. et al. A randomized comparison of radioiodine doses in Graves' hyperthyroidism. **J Clin Endocrino Metab**. 88(3):978-83, 2003.

LEWIS A. et al. Outcome of 131I therapy in hyperthyroidism using a 550MBq fixed dose regimen. **Ulster Med J**. 82: 85-88, 2013.

MA, C. et al. Radioiodine therapy versus antithyroid medications for Graves' disease. **Cochrane Database of Systematic Reviews**. 2, 2016.

MAIA, A. L.; SCHEFFEL, R. S.; MEYER, E. L. The Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism. The Brazilian consensus for the diagnosis and treatment of hyperthyroidism: recommendations by the Thyroid Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism. **Arq Bras Endocrinol Metabol**. 57: 205-32, 2013.

NAKAMURA, H. et al. Comparison of Methimazole and Propylthiouracil in Patients with Hyperthyroidism Caused by Graves' Disease. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**. 92(6):2157–2162, 2014.

OKAMOTO, Y. et al. TSH receptor antibody measurements and prediction of remission in Graves' disease patients treated with minimum maintenance doses of antithyroid drugs. **Endocrine Journal**. 53: 467–472, 2006.

OKOSIEME, O. E. et al. Primary therapy of Grave's disease and cardiovascular morbidity and mortality: a linked-record cohort study. **Lancet**. 7: 278-287, 2019.

PERROS, P. Anti-thyroid drug treatment before radioiodine in patients with Graves' disease: Soother or menace? **Clin Endocrinol**. 53: 1-2, 2000.

ROSS, D.S.; BURCH, H.B.; COOPER, D.S. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and other causes of Thyrotoxicosis. **Thyroid**. 2016.

ROSS, D.S. Radioiodine therapy for hyperthyroidism. **N Engl J Med**. 364, 2011.

SHIVAPRASAD, C.; KUMAR, K. M. P. Long-term carbimazole pretreatment reduces the efficacy of radioiodine therapy. **Indian Journal of Endocrinology and Metabolism**. 19, 2015.

SHYAMASUNDER, A. H.; ABRAHAM, P. Measuring TSH receptor antibody to influence treatment choices in Graves' disease. **Clinical Endocrinology**. 86:652–657, 2017.

SOUZA, M. V. L. et al. Efeito do Propiltiouracil sobre a Eficácia da Dose Terapêutica de Iodo Radioativo (I-131) no Hipertiroidismo por Doença de Graves. **Arq Bras Endocrinol Metab**. 50:6, 2006.

SUNDARESH, V. et al. Comparative effectiveness of therapies for Graves' hyperthyroidism: a systematic review and network meta-analysis. **J Clin Endocrinol Metab**. 98(9): 3671-3677, 2013.

VILLAGELIN, D. et al. Outcomes in Relapsed Grave's Disease Patients Following Radioiodine or Prolonged Low-Dose of Methimazole Treatment. **Thyroid**. 2015.

WALTER, M. A. et al. Effects of antithyroid drugs on radioiodine treatment: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. **BMJ**. 2007.

WEETMAN, A. P. Medical progress: Graves' disease. **N Engl J Med.** 343: 1236-48, 2000.

APÊNDICE A - FICHA DE COLETA DE DADOS

Ficha de Coleta de Dados

Pesquisadora: Maíra Melo da Fonseca

TRATAMENTO DA DOENÇA DE GRAVES

Data:

IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE

Nome:

RG-HC:

Sexo: Masculino () Feminino ()

Data de Nascimento:

Idade no momento da primeira dose de iodo:

Telefone:

Cidade/Estado:

DOENÇA DE GRAVES

Mês e Ano do Diagnóstico:

USG de tireoide:

Data -

Volume da tireoide -

Cintilografia de tireoide:

Data -

Captação em 24 horas -

TSH: Data:

VR:

T4-Livre:

Data:

VR:

T4 Total:

Data:

VR:

T3: Data:

VR:

TRAb: Data:

VR:

Anti-TPO:

Data:

VR:

Uso de DAT:

Metimazol ()

Propiltiouracil ()

Por quanto tempo?

Dose:

Remissão do Hipertireoidismo? Sim () Não ()

Em quanto tempo?

Recidiva do Hipertireoidismo? Sim () Não ()

Após quanto tempo?

Dose de Iodo:

Data -

Dose (mCi) -

Remissão do Hipertireoidismo? Sim () Não ()
Hipotireoidismo? Sim () Não ()
Outra dose de iodo? Sim () Não ()
Remissão após nova dose? Sim () Não ()
Hipotireoidismo após nova dose? Sim () Não ()

Em quanto tempo?
Em quanto tempo?
Qual? Quando?
Em quanto tempo?
Em quanto tempo?

Cirurgia Tireoidiana? Sim () Não ()

Indicação:

COMORBIDADES

HAS () DM () Tabagismo ()

Outras:

MEDICAMENTOS

APÊNDICE B – CARTA DE ANUENCIA



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

CARTA DE ANUÊNCIA

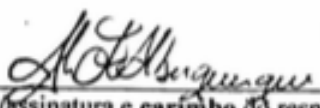
Declaramos para os devidos fins, que aceitaremos a pesquisadora **Maíra Melo da Fonseca**, a desenvolver o seu projeto de pesquisa **Tempo de Uso de Droga Antitireoidiana e Resposta ao Iodo Radioativo na Doença de Graves**, que está sob a coordenação/orientação do Prof. **Lucio Vilar Rabelo Filho**, cujo objetivo é comparar a taxa de remissão do hipertireoidismo por doença de Graves entre os pacientes tratados com droga antitireoidiana e os tratados com iodo radioativo, no **serviço de Endocrinologia do Hospital das Clínicas da UFPE**.

Esta autorização está condicionada ao cumprimento da pesquisadora aos requisitos da Resolução 466/12 e suas complementares, comprometendo-se a utilizar os dados pessoais dos participantes da pesquisa, exclusivamente para os fins científicos, mantendo o sigilo e garantindo a não utilização das informações em prejuízo das pessoas e/ou das comunidades.

Antes de iniciar a coleta de dados, a pesquisadora deverá apresentar a esta Instituição o Parecer Consubstanciado devidamente aprovado, emitido por Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos, credenciado ao Sistema CEP/CONEP.

Local, RECIFE

em 16 / 02 / 2018.


Luciano Albuquerque
Endocrinologia
CRM 14156-PE
 Nome/assinatura e carimbo do responsável onde a pesquisa será realizada

SERVIÇO DE ENDOCRINOLOGIA DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFPE

APÊNDICE C – TERMO DE DISPENSA DO TCLE

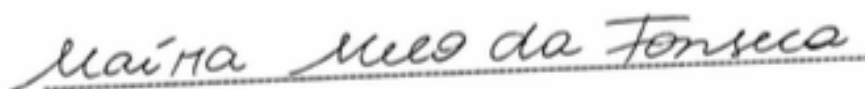
TERMO DE DISPENSA DO TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Solicito a dispensa da aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do projeto de pesquisa intitulado "Tempo de Uso de Droga Antitireoidiana e Resposta ao Iodo Radioativo na Doença de Graves", com a seguinte justificativa:

1. Trata-se de pesquisa retrospectiva com coleta de dados secundários através de revisão de prontuários.

Atenciosamente,

Recife, 18/06/2018



Máira Melo da Fonseca
Pesquisadora Responsável

APÊNDICE D – ARTIGO NO FORMATO DA REVISTA

Full title:

Prolonged use of antithyroid drugs and radioactive iodine therapy response for Graves' disease

Authors:

Maíra Melo da Fonseca, MD¹, Simone Cristina Soares Brandão, MD, PhD¹, Priscila Maria Teixeira Arouxa², Lúcio Vilar Rabelo Filho, MD, PhD¹

From the Endocrinology Department of Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE), Recife, Brasil¹ and Medical School of Universidade Federal Pernambuco (UFPE), Recife, Brasil².

Address for correspondence:

Maíra Melo da Fonseca, MD, MSc

Endocrinology Department, HC-UFPE

Av. Prof. Moraes Rego, 1235 - Cidade Universitária, Recife, Pernambuco, Brazil

Phone/fax number: 55-81-21263633

E-mail: mairamelodafonseca@[gmail.com](mailto:mairamelodafonseca@gmail.com)

Word count:

1398 words and 2 tables.

Key words:

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

Abstract

Objective

The aim of this study is to evaluate ATD duration treatment influence in RAI therapy response in hyperthyroidism patients for GD.

Subjects and Methods

It was a retrospective cohort of 51 consecutive hyperthyroidism GD patients submitted to RAI therapy in a university hospital from January 2005 to June 2018. Patients over 18 years old submitted to RAI therapy for GD hyperthyroidism treatment were included. Confounding variables for hyperthyroidism remission after RAI therapy were analyzed such as age, gender, thyroid volume, RAI uptake in 24 hours, thyroid stimulating hormone receptor antibodies (TRAb) and anti-thyroid peroxidase antibodies (ATPO) levels, ATD dose, associated diseases, and smoking history. All analyses were performed using IBM SPSS 23.0 software.

Results

The mean age was 42.7 years and 84.3% were female. Most patients used MMI (92.1%). The mean duration time of ATD treatment was 22.88 months. There was no difference related to ATD duration and response to RAI therapy. No statistically significant difference was found when age, gender, ATPO levels, hypertension, diabetes and smoking were analyzed.

Conclusions

There was no relationship between ATD duration time and RAI therapy response in patients with hyperthyroidism due to Graves' disease.

1. Introduction

Graves' disease (GD) is the leading hyperthyroidism cause worldwide (1). Infiltrative eye disease, cardiac arrhythmias and osteoporosis are GD most serious complications (2).

Antithyroid drugs (ATD), radioactive iodine therapy (RAI) and thyroidectomy are treatment options for GD hyperthyroidism. ATD are thionamide derivatives and are the most widely accepted treatment, includes methimazole (MMI), propylthiouracil (PTU) and carbimazole (CBZ) which is not available in Brazil. Among ATD, methimazole prescriptions for 12 to 18 months is the most commonly option (3).

RAI is usually preferred when hyperthyroidism recurrence after ATD treatment (3). However, ATD prior usage is related to increased RAI therapy failure. Nevertheless, the influence of ATD prior usage duration is not well established (4).

The aim of this study is to evaluate ATD duration treatment influence in RAI therapy response in hyperthyroidism patients for GD.

2. Subjects and Methods

2.1 Study design and population

It was a retrospective cohort of 51 consecutive patients diagnosed with GD submitted to RAI therapy in a university hospital from January 2005 to June 2018. We included patients over 18 years old submitted to RAI therapy for GD hyperthyroidism treatment.

2.2 Definitions and procedures

When a patient discontinued the ATD use for a period, we considered the sum of time interval using the drug.

Seven days before RAI therapy we recommended ATD withdrawal in our institution.

Patients who lost follow-up in outpatient endocrinology clinic in the first six months after RAI therapy were excluded for analysis.

2.3 Variables

Confounding variables for hyperthyroidism remission after RAI therapy were included for analysis such as age, gender, thyroid volume, RAI uptake in 24 hours, thyroid stimulating hormone receptor antibodies (TRAb) and anti-thyroid peroxidase antibodies (ATPO) levels, ATD dose, associated diseases, and smoking history.

2.4 Statistical analysis

All analyses were performed using IBM SPSS 23.0 software (IBM Corp., Armonk, NY). Normality distribution of variables was evaluated with the Shapiro-Wilk test. The results were expressed in absolute and percentage frequencies for categorical variables and as mean $\pm$ standard deviation (SD), median (interquartile range) for the numeric ones. Mann-Whitney and Kruskal-Wallis tests and Spearman coefficient were used to compare variables between groups. A two-sided p value < 0.05 was considered significant.

2.5 Compliance with Ethical Standards

All procedures performed in this study were in accordance with the ethical standards of the institutional research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards. Informed consent for this type of study is not required. The local ethics committee approved the protocol (Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco, CAAE 94740318.6.0000.5208, number - 2.943.132).

3. Results

Eligibility criteria was met in 51 patients. The mean age was 42.7 years and the majority were female (84.3%). Most patients used MMI (92.1%), 5.9% used PTU and one patient (2.0%) did not use any medication before RAI dose. The mean duration time of ATD treatment was 22.88 months, 24.16 mg of MMI and 266.66 mg of PTU were the mean daily dose. Side effects were found in a minority of patients (8.0%): two presented allergy (one for each used ATD); one presented leukopenia on MMI treatment and another patient also using MMI presented unspecified liver disease.

Regarding the first RAI dose, 44 patients (86.3%) received 15 mCi, five (9.8%) received 20 mCi and two (3.9%) used 30 mCi. RAI mean first dose was 16.08 mCi (SD ± 3.21). Nine patients (17.6%) required a second RAI dose for hyperthyroidism full remission. All patients evolved with hypothyroidism after receiving RAI in a median time of four months.

In order to assess the relationship between RAI total dose and hyperthyroidism remission, ATD duration treatment with MMI and PTU were categorized. However, no significant difference was found (Table 1). Since only three patients were in PTU treatment, drug specific analysis were not possible.

Regarding RAI total dose required to complete hyperthyroidism remission no statistically significant difference was found when age, gender, ATPO, hypertension, diabetes and smoking were analyzed (Table 2).

When analyzed numerical variables through Spearman correlation there were no statistically significant differences for thyroid volume, TRAb and ATPO levels, MMI dosage and ATD treatment duration time.

4. Discussion

To the best of our knowledge, this is one of the first studies in our country focusing on ATD duration time and the relationship of prolonged ATD treatment and RAI therapy response in patients with hyperthyroidism for GD. The present study found no statistically significant difference regarding ATD duration time treatment and RAI total dose in GD patients.

The largest meta-analysis ever published about ATD prior usage and RAI therapy for GD response in 2007 with 14 randomized controlled clinical trials, included 1306 patients submitted to RAI therapy for GD hyperthyroidism. These patients were on ATD treatment (MMI, PTU and CBZ) and placebo. Therefore, a 28% increased risk of RAI response failure was found among patients who received ATD drugs. Besides, less patients in the same group achieved hypothyroidism one week before or after RAI therapy. There was no difference related to specific type of ATD (MMI, PTU or CBZ) (4).

Furthermore, previous studies have demonstrated the increased risk of RAI response failure when ATD treatment is not suspended one week before RAI therapy (5). However, the radioprotection effect is commonly observed with PTU treatment, since it seems to block the thyroid iodine uptake even after for weeks to months its suspension, reducing the effectiveness of RAI therapy (6).

In addition, a Brazilian study evaluated 226 GD patients submitted RAI therapy. Out of this total, 58 patients were not in ATD treatment, 119 were on PTU and 49 on MMI treatment. Hyperthyroidism remission was achieved in 84.5% of no previous ATD treatment group, in 70.2% and 85.7% on PTU and MMI treatment respectively. The influence of the PTU occurred even after its suspension for 13.4 days in average.

Nevertheless, the hyperthyroidism remission was similar in patients who never used ATD or used MMI previously, corroborating PTU radioprotection effect (7).

In our analysis only three (5.9%) patients were on PTU treatment, this may justify the absence of association between ATD treatment duration time and RAI therapy response. This is in line with the widely recognized preference trend to MMI prescription, due to a faster control of thyrotoxicosis, less adverse effects and more convenient single daily intake dosage (8,9).

The mean time of ATD treatment in the present study was 22.88 months. Nevertheless, the most recent recommendation of the American and European guidelines is to maintain ATD treatment for 12 to 18 months, with the lowest required dose to maintain euthyroidism (5,10).

Howsoever, recent studies have proven safety and efficacy of prolonged use of low doses of ATD. Therefore, ATD treatment indication is reserved for hyperthyroidism recurrence patients after ATD withdrawal. Still, patients with Graves' ophthalmopathy benefits from prolonged ATD usage, related to decreased progression when compared to RAI therapy (11,12).

Thus, the lack of relationship between the duration of previous treatment with MMI and RAI total dose in this study favors MMI prolonged use indications. Hence, if RAI therapy is required during patient follow-up, prolonged prior MMI use would not diminish this treatment response.

Limitations

There are limitations of this study that need to be pointed, but are strongly related to the retrospective design. Incomplete data in some charts and a limited number of patients who met the inclusion criteria might have led to a small frequency of GD patients in the study. Yet, we had a large percentage of patients using MMI and we could not evaluate the radioprotection effect restricted to the PTU.

5. Conclusion

Our study found no relationship between ATD duration time and RAI therapy response in patients with hyperthyroidism due to Graves' disease. In addition, no association was found among the clinical and demographic characteristics and its relation to RAI therapy response. Therefore, prospective studies with a larger number of participants on this subject are required for a more determined and definite conclusion regarding ATD duration time and its influence in RAI therapy response.

Acknowledgments

We would like to thank the valuable help in data collection of all medical endocrinology residents of Endocrinology Department of Universidade Federal de Pernambuco. Also, for important help during statistical analysis we will be always grateful to Professor Edmilson Mazza.

The authors have no relevant conflict of interest to disclose and are responsible for all aspects of the reliability and freedom from bias of the data presented and their discussed interpretation.

Funding

None.

References

1. Copper DS. Hyperthyroidism. Lancet. 2003;362:459-68.
2. Boelaert K, Torlinska B, Holder RL, Franklyn JA. Older subjects with hyperthyroidism present with a paucity of symptoms and signs: a large cross-sectional study. J Clin Endocrinol Metab.2010;95(6):2715-2726.
3. Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, Garber JR, Greenlee MC, Klein I et al. American Thyroid Association; American Association of Clinical Endocrinologists. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. Endocr Pract.2011;17(3):456-520.
4. Walter MA, Briel M, Christ-Crain M, Bonnema SJ, Connel J, Cooper DS et al. Effects of antithyroid drugs on radioiodine treatment: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ.2007;334(7592):514-520.
5. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Lauberg P, Maia AL et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and other causes of Thyrotoxicosis. Thyroid.2016;26:1343-1421.
6. 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;83:685-687.
7. Souza MV, Buescu A, Vaisman M, Souza HF, Luiz RR. Efeito do Propiltiouracil sobre a Eficácia da Dose Terapêutica de Iodo Radioativo (I-131) no Hipertireoidismo por Doença de Graves. Arq Bras Endocrinol Metab.2006;50(6):1088-1095.

8. Brito JP, Schilz S, Ospina NS, Rodriguez-Gutierrez R, Maraka S, Sangaralingham LR et al. Antithyroid Drugs – the most common treatment for Graves’ disease in the United States: a nationwide population-based study. *Thyroid*.2016;26(8):1144-1145.
9. Nakamura H, Noh Jy, Itoh K, Fukata S, Miyauchi A, Hamada N. Comparison of Methimazole and Propylthiouracil in Patients with Hyperthyroidism Caused by Graves’ Disease. *The J Clin Endocrinol Metab*.2014;92(6):2157–2162.
10. Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedüs L, Leenhardt L, Poppe K, Pearce SH. 2018 European Thyroid Association Guideline for the Management of Graves’ Hyperthyroidism. *Eur Thyroid J*.2018;7:167-186.
11. Azizi F, Malboosbat R. Long-Term Antithyroid Drug Treatment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thyroid*.2017;27(10):1223-1231.
12. Villagelin Neto DG, Romaldini JH, Santos RB, Milkos AB, Ward LS. Outcomes in Relapsed Grave’s Disease Patients Following Radioiodine or Prolonged Low-Dose of Methimazole Treatment. *Thyroid*.2015;12(25):1282-1290.

Table 1 – Relationship between ATD duration treatment and RAI total dose for hyperthyroidism remission.

ATD duration in months	N	RAI total dose Mean $\pm$ SD	<i>p</i> Value
0 to 6	14	20.36 $\pm$ 8.20	$p^{(1)} = 0.429$
7 to 11	14	20.71 $\pm$ 8.96	
> 11	23	24.35 $\pm$ 33.75	
< 12	20	21.50 $\pm$ 8.90	$p^{(1)} = 0.163$
12 to 24	17	16.47 $\pm$ 4.93	
> 24	14	30.36 $\pm$ 42.76	
0 to 18	31	16.45 $\pm$ 3.91	$p^{(2)} = 0.498$
> 18	20	15.50 $\pm$ 1.54	
0 to 24	37	16.22 $\pm$ 3.61	$p^{(2)} = 1.000$
> 24	14	15.71 $\pm$ 1.82	

Abbreviations: ATD – Antithyroid drugs; RAI – radioactive iodine; SD – standard deviation.

(1) Kruskal Wallis test

(2) Mann-Whitney test

Table 2 – Relationship among clinical and demographic characteristics and RAI dose for hyperthyroidism remission.

Variable	N	RAI total dose Mean ± SD	p Value
Age group			
26 to 39	22	18.86 ± 9.63	p ⁽¹⁾ = 0.550
40 to 49	16	19.69 ± 7.18	
50 to 66	13	31.15 ± 43.83	
Gender			
Male	8	20.00 ± 8.02	p ⁽²⁾ = 0.598
Female	43	22.67 ± 25.20	
ATPO			
Positive	19	19.47 ± 9.85	p ⁽²⁾ = 0,815
Negative	5	19.00 ± 8.94	
Hypertension			
Yes	14	31.43 ± 42.13	p ⁽²⁾ = 0.307
No	37	18.78 ± 8.28	
Diabetes			
Yes	5	48.00 ± 71.03	p ⁽²⁾ = 0.493
No	46	19.46 ± 8.58	
Smoking			
Yes	4	55.00 ± 80.00	p ⁽²⁾ = 0.858
No	47	19.47 ± 8.48	

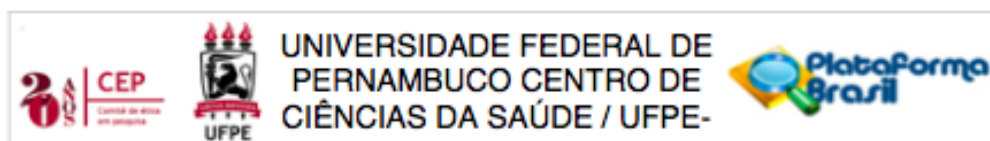
Abbreviations: RAI – radioactive iodine; SD – standard deviation; ATPO

– anti-thyroid peroxidase antibodies.

(1) Kruskal Wallis test

(2) Mann-Whitney test

ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: TEMPO DE USO DE DROGA ANTITIREOIDIANA E RESPOSTA AO IODO RADIOATIVO NA DOENÇA DE GRAVES

Pesquisador: MAIRA MELO DA FONSECA

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 94740318.6.0000.5208

Instituição Proponente: CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.943.132

Apresentação do Projeto:

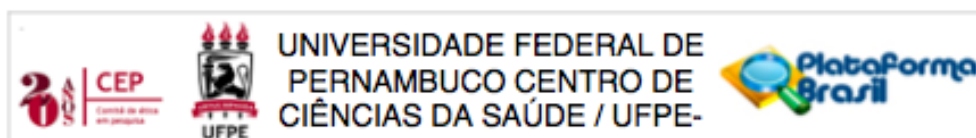
Projeto de mestrado em Ciências da Saúde a ser executado por Maíra Melo Fonseca sob a orientação do Prof. Lucio Vilar Rabelo Filho e co-orientação de Simone Cristina Soares Brandão e tem como linha de pesquisa: Etiopatogenia, Diagnóstico e Tratamento de Doenças. O tema do projeto é o tratamento de pacientes com a Doença de Graves que é uma condição potencialmente grave, caso não seja tratada de forma adequada, e tem como pergunta condutora: Quanto maior o tempo de uso das drogas antitireoidianas, pior a resposta ao iodo radioativo na Doença de Graves?

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar a associação entre o tempo de uso das drogas antitireoidianas e a resposta ao iodo radioativo em pacientes com Doença de Graves.

1. Avaliar a associação entre a remissão do hipertireoidismo após dose de iodo radioativo e o tempo de uso prévio de droga antitireoidiana.
2. Avaliar a associação entre a recidiva do hipertireoidismo após dose de iodo radioativo e o tempo de uso prévio de droga antitireoidiana.
3. Avaliar se há diferença na resposta ao tratamento com iodo radioativo entre os que fizeram uso

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do Centro de Ciências da Saúde
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.740-600
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-8588 **E-mail:** cepocs@ufpe.br



Continuação do Parecer: 2.943.132

prévio de propiltiouracil e metimazol.

4. Avaliar a associação entre as características clínico-demográficas, laboratoriais e de exames de imagem com a resposta ao iodo radioativo.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os principais riscos do presente estudo são possíveis perdas de dados e dano físico aos prontuários, além de alteração da ordem das folhas destes. Para minimizá-los, os prontuários serão avaliados por apenas uma pessoa e seu manuseio será cauteloso e com atenção.

Os resultados do estudo irão contribuir para a literatura sobre o tratamento da Doença de Graves, podendo sugerir aperfeiçoamento no tratamento e estimular novas pesquisas. O estudo, então, trará benefícios para os pacientes com o diagnóstico desta patologia.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de estudo unicêntrico, observacional, tipo coorte retrospectivo com tamanho amostral de 85 pacientes. O estudo será realizado no ambulatório de endocrinologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE), no período de outubro a dezembro de 2018. Serão incluídos no estudo pacientes acompanhados no ambulatório de endocrinologia do HC-UFPE que tenham sido submetidos ao RAI para tratamento de Doença de Graves no período de janeiro de 2005 até junho de 2017. Os prontuários serão analisados no ambulatório de Endocrinologia do hospital. Os dados serão transcritos para uma ficha elaborada para esta finalidade. A pesquisa está orçada em R\$ 1.270,00

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Declaração de dispensa de TCLE apresentada;

Folha de rosto em conformidade;

Termo de compromisso adequado;

Carta de anuência do local consta no processo

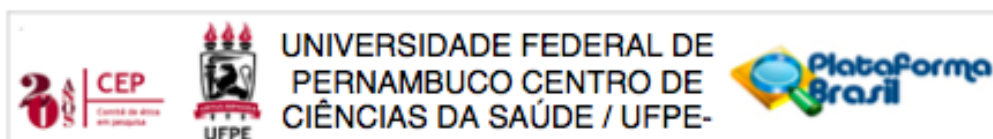
Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não foram encontrados óbices éticos.

Considerações Finais a critério do CEP:

O Protocolo foi avaliado na reunião do CEP e está APROVADO para iniciar a coleta de dados. Informamos que a APROVAÇÃO DEFINITIVA do projeto só será dada após o envio da Notificação

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do Centro de Ciências da Saúde
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.740-600
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-8588 **E-mail:** cepccs@ufpe.br



Continuação do Parecer: 2.943.132

com o Relatório Final da pesquisa. O pesquisador deverá fazer o download do modelo de Relatório Final para enviá-lo via "Notificação", pela Plataforma Brasil. Siga as instruções do link "Para enviar Relatório Final", disponível no site do CEP/UFPE. Após apreciação desse relatório, o CEP emitirá novo Parecer Consubstanciado definitivo pelo sistema Plataforma Brasil.

Informamos, ainda, que o (a) pesquisador (a) deve desenvolver a pesquisa conforme delineada neste protocolo aprovado, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao voluntário participante (item V.3., da Resolução CNS/MS Nº 466/12).

Eventuais modificações nesta pesquisa devem ser solicitadas através de EMENDA ao projeto, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas.

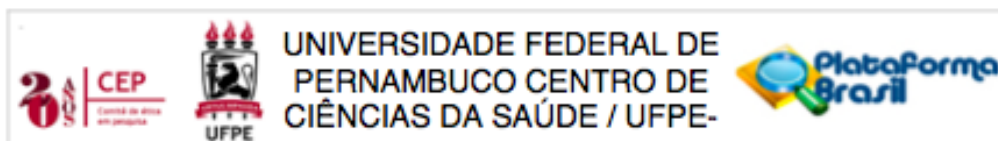
Para projetos com mais de um ano de execução, é obrigatório que o pesquisador responsável pelo Protocolo de Pesquisa apresente a este Comitê de Ética, relatórios parciais das atividades desenvolvidas no período de 12 meses a contar da data de sua aprovação (item X.1.3.b., da Resolução CNS/MS Nº 466/12).

O CEP/UFPE deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (item V.5., da Resolução CNS/MS Nº 466/12). É papel do/a pesquisador/a assegurar todas as medidas imediatas e adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e ainda, enviar notificação à ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária, junto com seu posicionamento.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_955908.pdf	31/07/2018 10:34:42		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_pesquisa_cep.docx	31/07/2018 10:34:05	MAIRA MELO DA FONSECA	Aceito
Outros	declaracao.jpeg	31/07/2018 10:23:01	MAIRA MELO DA FONSECA	Aceito
Folha de Rosto	folhaderosto.pdf	31/07/2018 08:40:11	MAIRA MELO DA FONSECA	Aceito
Outros	termodecompromissoeconfidencialidade.jpeg	26/07/2018 19:07:27	MAIRA MELO DA FONSECA	Aceito
Outros	termodecompromisso.jpeg	26/07/2018 19:06:54	MAIRA MELO DA FONSECA	Aceito
Outros	cartadeanuencia.jpeg	26/07/2018	MAIRA MELO DA	Aceito

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do Centro de Ciências da Saúde
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.740-600
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-8588 **E-mail:** cepccs@ufpe.br



Continuação do Parecer: 2.943.132

Outros	cartadeanuencia.jpeg	19:05:49	FONSECA	Aceito
Outros	cvmairamelo.pdf	20/07/2018 10:24:12	MAIRA MELO DA FONSECA	Aceito
Outros	cvsimonebrandao.pdf	20/07/2018 10:14:57	MAIRA MELO DA FONSECA	Aceito
Outros	cvluciovilar.pdf	20/07/2018 10:14:08	MAIRA MELO DA FONSECA	Aceito
Outros	fichacoletadados.docx	20/07/2018 10:10:28	MAIRA MELO DA FONSECA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	dispensatcle.pdf	18/06/2018 21:11:08	MAIRA MELO DA FONSECA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RECIFE, 05 de Outubro de 2018

Assinado por:
Gisele Cristina Sena da Silva Pinho
 (Coordenador(a))

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do Centro de Ciências da Saúde
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.740-600
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-8588 **E-mail:** cepccs@ufpe.br

ANEXO B – INSTRUÇÕES PARA AUTORES (*ARCHIVES OF ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM*)

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

General Information

We emphasize the importance of following these instructions carefully. Failure to do so will delay the processing of your manuscript.

Manuscripts should be submitted solely to the AE&M and should not have been published, or be under consideration for publication in any substantial form, in another periodical-either professional or lay.

Manuscripts should be submitted in English. Proofreading by a scientific editing service is strongly recommended; the following companies are suggested: Voxmed Medical Communications, American Journal Experts and PaperCheck. Manuscriptss that successfully complete the peer-review process and are recommended for publication will only be accepted and published upon receipt of a certificate proving professional academic English proofreading. In extraordinary circumstances, the certificate can be waived by editorial decision.

Papers that do not meet these requirements will be returned to the author for the necessary revisions before formal review.

All submissions are initially evaluated in depth by the scientific editors. Papers that do not conform with the general criteria for publication will be returned to the authors without detailed review, typically within three to five days. Otherwise, manuscripts will be sent to reviewers (most commonly two).

Manuscript Categories

Reports of original research may be submitted to AE&M as Original Articles or Brief Reports. Other special categories of manuscripts are described below. All manuscripts must adhere to the word count limitations, as specified below, for text only; word count does not include the abstract, references, or figures/tables and their legends. Word

count must be shown on the title page, along with the number of figures and tables. The format is similar for all manuscript categories, and it is described in detail in the “Manuscript Preparation” section.

ORIGINAL ARTICLES

The Original Article is a scientific report of the results of original research that has not been published or submitted for publication elsewhere (either in print or electronically). It represents a substantial body of laboratory or clinical work. In general, Original Articles should not exceed 3,600 words in the main text, include more than six figures and tables, or more than 35 references.

REVIEW ARTICLES

The AE&M publishes Review Articles that show a balanced perspective on timely issues within the field of clinical endocrinology. All reviews are submitted upon invitation and are subject to peer review. Articles in this category are requested by the Editors to authors with proven expertise in the field. Authors considering the submission of uninvited reviews should contact the editors in advance to determine whether the topic that they propose is of current potential interest to the Journal.

Review articles should be no longer than 4,000 words in the main text, include no more than four figures and tables, and no more than 60 references. The author should mention the source and/or request authorization for use of previously published figures or tables.

CONSENSUS STATEMENTS

Consensus Statements related to the endocrine and metabolic health standards and healthcare practices may be submitted by professional societies, task forces, and other consortia. All such submissions will be subjected to peer review, must be modifiable in response to criticism, and will be published only if they meet the usual editorial standards of the Journal. Consensus Statements should typically be no longer than 3,600 words in the main text, include no more than six figures and tables, and no more than 60 references.

BRIEF REPORT

The Brief report consists of new data of sufficient importance to warrant immediate publication. It is a succinct description of focused study with important, but very straightforward, negative or confirmatory results. Brevity and clarity are always likely to enhance the chance of a manuscript being accepted for publication. A maximum of 1,500 words in the main text plus up to 20 references and normally no more than two illustrations (tables or figures or one of each) are acceptable for Brief Reports.

CASE REPORT

A Case Report is a brief communication presenting collected or single case reports of clinical or scientific significance. These reports should be concise and focused on the issue to be discussed. They should address observations of patients or families that add substantially to the knowledge of the etiology, pathogenesis, and delineation of the natural history or management of the condition described. Case Reports should be 2,000 words or less, with no more than four figures and tables, and no more than 30 references.

We emphasize that only case reports that offer important basic translational or clinical contributions, preferentially together with a review of the literature, will be considered for publication.

LETTERS TO THE EDITOR

Letters to the Editor may be submitted in response to manuscript that has been published in the Journal. Letters should be short commentaries related to specific points of agreement or disagreement with the published manuscript. Letters are not intended for the presentation of original data unrelated to a published article. Letters should be no longer than 500 words, with no more than five complete references, and should not include any figures or tables.

Manuscript Preparation

GENERAL FORMAT

The Journal requires that all manuscripts be submitted in a single-column format that follows these guidelines:

- The manuscript must be submitted in MS-Word format.
- All text should be double-spaced with 2 cm margins on both sides using 11-point type Times Roman or Arial font.
- All lines should be numbered throughout the entire manuscript and the entire document should be paginated.
- All tables and figures must be placed after the text and must be labeled.

Submitted papers must be complete, including the title page, abstract, figures, and tables. Papers submitted without all of these components will be placed on hold until the manuscript is complete.

All submissions must include:

- A cover letter requesting the evaluation of the manuscript for publication in AE&M, and any information relevant to the manuscript. Elsewhere on the submission form, authors may suggest up to three specific reviewers and/or request the exclusion of up to three others.

The manuscript must be presented in the following order:

1. Title page.
2. Structured Abstract (or summary for case reports).
3. Main text.
4. Tables and Figures. They must be cited in the main text in numerical order.
5. Acknowledgments.
6. Funding statement, competing interests and any grants or fellowships supporting the writing of the paper.
7. List of References.

TITLE PAGE

The title page must contain the following information:

1. Title of the article (a concise statement of the major contents of the article).
2. Full names, departments, institutions, city, and country of all co-authors.
3. Full name, postal address, e-mail, telephone and fax numbers of the corresponding author.
4. Abbreviated title of no more than 40 characters for page headings.
5. Up to five keywords or phrases suitable for use in an index (the use of MeSH terms is recommended).
6. Word count – excluding title page, abstract, references, figures/tables and their legends.
7. Article type

STRUCTURED ABSTRACTS

All Original Articles, Brief Reports, Reviews, Case Reports should be submitted with structured abstracts of no more than 250 words. The abstract must be self-contained and clear without reference to the text, and should be written for general journal readership. The abstract format should include four sections that reflect the section headings in the main text. All information reported in the abstract must appear in the manuscript. Please use complete sentences for all sections of the abstract.

Introduction

The article should begin with a brief introductory statement that places the study in historical perspective, and explains its objective and significance.

Materials and Methods

These should be described and referenced in sufficient detail for other investigators to be able to repeat the study. The source of hormones, unusual chemicals and reagents,

and special pieces of apparatus should be stated. For modified methods, only the modifications need be described.

Results and Discussion

The Results section should briefly present the experimental data in text, tables, and/or figures. For details on preparation of tables and figures, see below. The Discussion should focus on the interpretation and significance of the findings, with concise objective comments that describe their relation to other studies in that area. The Discussion should not reiterate the Results.

Authorship

The AE&M ascribes to the authorship and contributorship guidelines defined by the International Committee of Medical Journal Editors (www.ICMJE.org). Unrestricted joint authorship is allowed. A maximum of two corresponding authors is allowed.

The uniform requirements for manuscripts submitted to medical journals state that authorship credit should be based only on substantial contribution to:

1. The conception and design, or analysis and interpretation of data.
2. The drafting of the article or its critical review for important intellectual content.
3. The final approval of the version to be published.

All these conditions must be met. The corresponding author is responsible for ensuring that all appropriate contributors are listed as authors, and that all authors have agreed with the content of the manuscript and its submission to the AE&M.

Conflict of interest

A conflict-of-interest statement for all authors must be included in the main document, following the text, in the Acknowledgments section. If authors have no relevant conflict of interest to disclose, this should be indicated in the Acknowledgments section.

Acknowledgments

The Acknowledgments section should include the names of those people who contributed to a study but did not meet the requirements for authorship. The corresponding author is responsible for informing each person listed in the acknowledgment section that they have been included and providing them with a description of their contribution so they know the activity for which they are considered responsible. Each person listed in the acknowledgments must give permission – in writing, if possible – for the use of his or her name. It is the responsibility of the corresponding author to provide this information.

References

References to the literature should be cited in numerical order (in parentheses) in the text and listed in the same numerical order at the end of the manuscript on a separate page or pages. The author is responsible for the accuracy of references. The number of references cited is limited for each category of submission, as indicated above.

Tables

Tables should be submitted in the same format as the article (Word), and not in another format. Please note: we cannot accept tables as Excel files within the manuscript. Tables should be self-explanatory and the data they contain must not be duplicated in the text or figures. Tables must be constructed as simply as possible and be intelligible without reference to the text. Each table must have a concise heading. A description of experimental conditions may appear together with footnotes at the foot of the table. Tables must not simply duplicate the text or figures.

Figures and Legends

All figures must display the figure number. Sizing the figure: the author is responsible for providing digital art that has been properly sized, cropped, and has adequate space between images. All color figures will be reproduced in full color in the online edition of the journal at no cost to the authors. Authors are requested to pay the cost of reproducing color figures in print (the publisher will provide price quotes upon acceptance of the manuscript).

Photographs

The AE&M strongly prefers to publish unmasked patient photos. We encourage all prospective authors to work with families prior to submission and address the issue of permission for review and possible publication of patient images. If your submission contains ANY identifiable patient images or other protected health information, you MUST provide documented permission from the patient (or the patient's parent, guardian, or legal representative) before the specific material circulates among editors, reviewers and staff for the purpose of possible publication in AE&M. If it is necessary to identify an individual, use a numerical designation (e.g. Patient 1) rather than using any other identifying notations, such as initials.

Units of Measure

Results should be expressed in metric units. Temperature should be expressed in degrees Celsius and time of day using the 24-hour clock (e.g., 0800 h, 1500 h).

Standard Abbreviations

All abbreviations must be immediately defined after it is first used in the text.

Experimental Subjects

To be considered for publication, all clinical investigations described in submitted manuscripts must have been conducted in accordance with the guidelines of The Declaration of Helsinki, and must have been formally approved by the appropriate institutional review committees or their equivalent.

The study populations should be described in detail. Subjects must be identified only by number or letter, not by initials or names. Photographs of patients' faces should be included only if scientifically relevant. The authors must obtain written consent from the patient for the use of such photographs. For further details, see the Ethical Guidelines.

Investigators must disclose potential conflict of interest to study participants and should indicate in the manuscript that they have done so.

Experimental Animals

A statement confirming that all animal experimentation described in the manuscript was conducted in accordance with accepted standards of humane animal care, as outlined in the Ethical Guidelines, should be included in the manuscript.

Molecular Genetic Description

- Use standard terminology for variants, providing rs numbers for all variants reported. These can be easily derived for novel variants uncovered by the study. Where rs numbers are provided, the details of the assay (primer sequences, PCR conditions, etc.) should be described very concisely.
- Pedigrees should be drawn according to published standards (See Bennett et al. J Genet Counsel (2008) 17:424-433 -DOI 10.1007/s10897-008-9169-9).

Nomenclatures

- For genes, use genetic notation and symbols approved by the HUGO Gene Nomenclature Committee (HGNC) – (<http://www.genenames.org/>).
- For mutation nomenclature, please use the nomenclature guidelines suggested by the Human Genome Variation Society (<http://www.hgvs.org/mutnomen/>)
- Provide information and a discussion of departures from Hardy-Weinberg equilibrium (HWE). The calculation of HWE may help uncover genotyping errors and impact on downstream analytical methods that assume HWE.
- Provide raw genotype frequencies in addition to allele frequencies. It is also desirable to provide haplotype frequencies.
- Whenever possible, drugs should be given their approved generic name. Where a proprietary (brand) name is used, it should begin with a capital letter.
- Acronyms should be used sparingly and fully explained when first used.

Papers must be written in clear, concise English. Avoid jargon and neologisms. The journal is not prepared to undertake major correction of language, which is the

responsibility of the author. Where English is not the first language of the authors, the paper must be checked by a native English speaker.

For non-native English speakers and international authors who would like assistance with their writing before submission, we suggest Voxmed Medical Communications, American Journal Experts or PaperCheck.

ISSN 2359-4292

ANEXO C – COMPROVANTE DA SUBMISSÃO DO ARTIGO



Prolonged use of antithyroid drugs and radioactive iodine therapy response for Graves' disease.

Journal:	<i>Archives of Endocrinology and Metabolism</i>
Manuscript ID	Draft
Manuscript Type:	ORIGINAL ARTICLES
Date Submitted by the Author:	n/a
Complete List of Authors:	Fonseca, Maira Melo da; Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco, Endocrinology Brandão, Simone ; Universidade Federal de Pernambuco Aroucha, Priscila Maria Teixeira; Universidade Federal de Pernambuco Vilar, Lucio ; Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco, Serviço de Endocrinologia
Keyword:	Graves'disease, hyperthyroidism, antithyroid drugs, radioactive iodine