



UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE CIENCIAS MÉDICAS

EFICIENCIA DEL METIMAZOL EN LA TERAPIA DE HIPERTIROIDISMO
DE GRAVES-BASEDOW: UNA REVISION SISTEMATICA.

MORA CORREA LUIS JOSUE
MÉDICO

MACHALA
2023



UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE CIENCIAS MÉDICAS

EFICIENCIA DEL METIMAZOL EN LA TERAPIA DE
HIPERTIROIDISMO DE GRAVES-BASEDOW: UNA REVISION
SISTEMATICA.

MORA CORREA LUIS JOSUE
MÉDICO

MACHALA
2023



UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE CIENCIAS MÉDICAS

EXAMEN COMPLEXIVO

EFICIENCIA DEL METIMAZOL EN LA TERAPIA DE HIPERTIROIDISMO DE
GRAVES-BASEDOW: UNA REVISION SISTEMATICA.

MORA CORREA LUIS JOSUE
MÉDICO

CHU LEE ANGEL JOSE

MACHALA, 16 DE JUNIO DE 2023

MACHALA
16 de junio de 2023

EFICIENCIA DEL METIMAZOL EN LA TERAPIA DE HIPERTIROIDISMO DE GRAVES- BASEDOW UNA REVISION SISTEMATICA.

por LUIS JOSUE MORA CORREA

Fecha de entrega: 08-jun-2023 04:48a.m. (UTC-0500)

Identificador de la entrega: 2111665914

Nombre del archivo: HIPERTIROIDISMO_DE_GRAVES-BASEDOW_UNA_REVISION_SISTEMATICA..docx
(299.36K)

Total de palabras: 3767

Total de caracteres: 22091

CLÁUSULA DE CESIÓN DE DERECHO DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO DIGITAL INSTITUCIONAL

El que suscribe, MORA CORREA LUIS JOSUE, en calidad de autor del siguiente trabajo escrito titulado EFICIENCIA DEL METIMAZOL EN LA TERAPIA DE HIPERTIROIDISMO DE GRAVES-BASEDOW: UNA REVISION SISTEMATICA., otorga a la Universidad Técnica de Machala, de forma gratuita y no exclusiva, los derechos de reproducción, distribución y comunicación pública de la obra, que constituye un trabajo de autoría propia, sobre la cual tiene potestad para otorgar los derechos contenidos en esta licencia.

El autor declara que el contenido que se publicará es de carácter académico y se enmarca en las disposiciones definidas por la Universidad Técnica de Machala.

Se autoriza a transformar la obra, únicamente cuando sea necesario, y a realizar las adaptaciones pertinentes para permitir su preservación, distribución y publicación en el Repositorio Digital Institucional de la Universidad Técnica de Machala.

El autor como garante de la autoría de la obra y en relación a la misma, declara que la universidad se encuentra libre de todo tipo de responsabilidad sobre el contenido de la obra y que asume la responsabilidad frente a cualquier reclamo o demanda por parte de terceros de manera exclusiva.

Aceptando esta licencia, se cede a la Universidad Técnica de Machala el derecho exclusivo de archivar, reproducir, convertir, comunicar y/o distribuir la obra mundialmente en formato electrónico y digital a través de su Repositorio Digital Institucional, siempre y cuando no se lo haga para obtener beneficio económico.

Machala, 16 de junio de 2023



MORA CORREA LUIS JOSUE
0705383925

EFICIENCIA DEL METIMAZOL EN LA TERAPIA DE HIPERTIROIDISMO DE GRAVES-BASEDOW: UNA REVISION SISTEMATICA.

RESUMEN

Introducción: La enfermedad de Graves tiene un origen autoinmune que da lugar a la sobreproducción de hormonas tiroideas donde las más afectadas son las mujeres las mismas que presentan factores de riesgos más del 10% de la población mundial la padece y en Latinoamérica su índice también es alto, un tratamiento adecuado permite así una mejor calidad de vida. Siendo así que, el objetivo de la investigación es determinar la eficacia del metimazol en la enfermedad de Graves-Basedow. **Metodología:** El estudio realizado de origen descriptivo y manera retrospectiva a través de una revisión sistemática en repositorios de bases científicas como PUBMED, SCIELO, MESH, SCIENCE DIRECT; con relación del metimazol y la enfermedad de Graves. **Resultados:** Se pudo obtener artículos científicos de los cuales: 6 artículos corresponden a cuartil 1, 5 artículos de cuartil 2 y 8 artículos de cuartil 3. **Conclusiones:** El tratamiento con metimazol tiene una adherencia del 75% por encima de otros antitiroideos, así mismo su tiempo de vida es de 4 a 6 horas a diferencia de otros antitiroideos que solo duran 60 minutos, se observe rápidamente en el tracto gastrointestinal y sus efectos adversos a nivel renal y hepático son menores.

Palabras clave: Enfermedad de Graves-Basedow, metimazol, tratamiento, Hipertiroidismo, Antitiroideos.

EFFICIENCY OF METHIMAZOLE IN GRAVES-BASEDOW THERAPY OF HYPERTHYROIDISM: A SYSTEMATIC REVIEW.

ABSTRACT

Introduction: Graves' disease has an autoimmune origin that gives rise to the overproduction of thyroid hormones where the most affected are women, the same ones who present risk factors, more than 10% of the world population suffers from it and in Latin America its rate is also low. high, adequate treatment thus allows a better quality of life. Thus, the objective of the research is to determine the efficacy of methimazole in Graves-Basedow disease.

Methodology: The study carried out of descriptive origin and retrospectively through a systematic review in repositories of scientific bases such as PUBMED, SCIELO, MESH, SCIENCE DIRECT; in relation to methimazole and Graves' disease. **Results:** It was possible to obtain scientific articles of which: 6 articles correspond to quartile 1, 5 articles from quartile 2 and 8 articles from quartile 3. **Conclusions:** Treatment with methimazole has an adherence of 75% above other antithyroid drugs, likewise its life time is 4 to 6 hours, unlike other antithyroid drugs that only last 60 minutes, it is rapidly observed in the gastrointestinal tract, and its adverse effects on the kidneys and liver are minor.

Key words: Graves-Basedow disease, methimazole, treatment, Hyperthyroidism, Antithyroid drugs.

ÍNDICE GENERAL

RESUMEN.....	4
ABSTRACT.....	5
INTRODUCCIÓN.....	7
DESARROLLO.....	9
-Fisiología.....	10
-Clínica.....	10
-Métodos de Diagnóstico.....	11
-Diagnostico Diferencial	12
-Tratamiento.....	12
-Metimazol.....	13
CONCLUSIONES.....	15
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	16

LISTA DE TABLAS

TABLA 1. Principales factores precipitantes para la enfermedad de Graves-Basedow. Pág. 9

TABLA 2. Manifestaciones clínicas en el hipertiroidismo de Graves y la frecuencia de los síntomas frente a la enfermedad. Pág. 11

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Graves es una de los hipertiroidismos de alto riesgo, tiene su origen en el sistema inmunitario y da lugar a la sobreproducción de hormonas tiroideas que causan frecuentemente signos y síntomas muy variados, estas manifestaciones clínicas son más severas ya que afectan la calidad de vida pero con menor frecuencia conllevan a la muerte, aproximadamente un 30% de los afectados por esta enfermedad presentan signos y síntomas Oftalmológicos(1,2), es mucho más común en mujeres menores de 40 años, aunque existen varios factores de riesgo que pueden ser: la edad, el sexo femenino, raza blanca, el estrés, fumar, historia familiar, radiaciones o cirugías de tiroides, periodo postparto, bajo o alta ingesta de yodo. En esta última década el diagnóstico ha sido más certero y seguro, gracias a la sensibilidad de la detección de las hormonas tiroideas como: T3, T4, TSH y de los anticuerpos anti tiroides.(1,3)

Un estimado revela que 700 millones de personas en el mundo padecen de un trastorno tiroideo, la Organización Mundial de la salud revela que en el 2013 que este tipo de Hipertiroidismo afecta al 10 % de la población mundial, en América Latina tiene una relación de 9 cada 100.000 personas por año(3), en su mayor efecto a mujeres blancas, aunque con una mortalidad baja, pero si con cambios de vida significativos. Costa Rica, Ecuador, Colombia y Brasil son las más frecuentes regiones afectadas. En Ecuador los datos del Instituto Nacional de Estadística y Censo del año 2018 nos informa de 157 casos de Hipertiroidismo, de los cuales, la Enfermedad de Graves (EG) es la mas común con una incidencia de 61%, cabe recalcar la presencia de esta enfermedad en embarazadas con una prevalencia de 0.1 al 0.2% del total de mujeres afectadas.(4)

Los pacientes que no siguen el tratamiento tienen una exacerbación de los síntomas que no permiten llevar un estilo de vida adecuado, entonces el enfoque principal del tratamiento es

reducir la cantidad de hormonas que se producen en el organismo y así también disminuyen significativamente los síntomas, el problema de este estudio radica en el tratamiento farmacológico del Hipertiroidismo de Graves(1), ya que no existe un tratamiento etiológico, el objetivo es alcanzar un estado eutiroideo y consensuar los demás síntomas del paciente, entre los medicamentos antitiroideos tenemos el metimazol como uno de los principales en el manejo de esta enfermedad.(2)

El propósito de esta investigación tuvo como objetivo investigar el metimazol en el tratamiento de la enfermedad de Graves-Basedow con el fin de poder obtener su eficiencia en el manejo del tratamiento.(2)

DESARROLLO

ENFERMEDAD DE GRAVES-BASEDOW

Sensibilidad Genética y autoinmune

La enfermedad de Graves-Basedow se acopla a las enfermedades Genéticas poli factoriales, con acompañamiento de componentes poli genéticos y ambientales, de tal manera que una persona determinada genéticamente (mujeres), después de exponerse a ciertos factores desencadenantes o precipitantes, se rompe la paciencia inmunología y provoca un proceso autoinmune.(5)

FACTORES PRECIPITANTES		
Se a podido destacar 3 factores precipitantes en el cuadro de hipertiroidismo de Graves.		
HORMONAS FEMENINAS: La disposición del sexo femenino es casuística de la enfermedad, sugieren que las hormonas esteroideas femeninas serían las responsables, también se supone que los estrógenos podrían influir en el sistema autoinmune.	STRESS: Se ha podido confirmar la existencia de mayores números de fenómenos estresantes agudos en los meses anteriores previo al diagnóstico de la enfermedad.	INFECCIONES: Existe un aumento en la prevalencia, en los pacientes con enfermedad de Graves de no secretar una glucoproteína soluble en la saliva que lo hace susceptible a padecer diferentes infecciones, principalmente bacterias (Yersinia Entero cólica) y virales (retrovirus).

Tabla 1. Principales factores precipitantes para la enfermedad de Graves-Basedow.(5)

Se sabe que existe un agrupamiento en enfermedades endocrinas autoinmunes que pueden coexistir y llevar al sujeto a producir una respuesta inmunológica ante antígenos extraños. Esta enfermedad esta caracterizada por autoanticuerpos dirigidos hacia tres autoantígenos tiroideos: Peroxidasa tiroidea (TPO), la tiroglobulina (Tg) y el receptor de TSH. (6)La sobre estimulación a estos receptores conllevan a un sobre funcionamiento con o sin hiperplasia.(7)

Fisiología

Basándonos que en el Hipertiroidismo existen alteraciones en la función tiroidea, cambios en la concentración, unión y metabolismo de las hormonas tiroideas, en la enfermedad de Graves el disturbio se da por la hipersecreción de estas hormonas.(8) La tasa de transformación de T3 a T4 en la tiroglobulina es el doble de lo normal, entonces el aumento de producción de T3 no se debe a un déficit de yodo intratiroideo por que el yodo se encuentra contenido dentro de la tiroglobulina y el número de T4 por molécula son normales. Entonces los niveles séricos de T3 y T4 se van a encontrar elevados en su fracción libre y en la fracción unida a las proteínas esto a causa de un descenso de la globulina ligadora de tiroideas (TBG) y también por el aumento de concentración de la T4.(9)

Clínica

Existen 2 vías por las que se pueden presentar los diversos signos y síntomas, por un lado, los secundarios a la acción de las hormonas tiroideas y por otro los que son causados por las alteraciones estructurales que sufre la glándula tiroidea. (10)En cuanto a las alteraciones generales el cuadro clínico incluye bocio difuso, oftalmopatías infiltrativas, tirotoxicosis y ocasionalmente dermopatías. Entre los síntomas más prematuros tenemos un adelgazamiento rápido e intenso, pero contrasta con un apetito aumentado, entre otros síntomas constituciones tenemos la depleción de masa muscular y grasa, sensación de debilidad y fatiga, en el 70% de los pacientes. (11)Las afecciones oftalmológicas son evidentes en el 50% de los casos inclusive precediendo otros síntomas. El exoftalmo y la retracción palpebral son muy evidentes, la dificultad para la oclusión palpebral completa así también los movimientos de los músculos extraoculares, incremento del parpadeo, inclusive exponiéndose a lesiones conjuntivales.

Numerosos síntomas cardiorrespiratorio se encuentran alterados entre ellos la frecuencia cardiaca se encuentra aumentado dando como resultado taquicardia que se puede presentar

como fibrilación auricular.(12) También podemos encontrar Disnea, disfunción diastólica y sistólica cardiaca, disminución de la frecuencia ventilatoria y falla ventricular de alto gasto.

(12)

MANIFESTACIONES CLINICAS COMUNES	
SIGNOS Y SINTOMAS	FRECUENCIA
Temblor Distal	91%
Bajo Peso	90%
Palpitaciones	67%
Taquicardia	66%
Bocio	57%
Diaforesis	51%
Intolerancia la Calor	21%
Nódulos múltiples	4%
Mixedema	1%

Tabla 2: Manifestaciones clínicas en el hipertiroidismo de Graves y la frecuencia de los síntomas frente a la enfermedad.(13)

Métodos de Diagnostico

En la actualidad existe un gran numero de pruebas para el estudio de la glándula tiroides así también para una de sus enfermedades como el hipertiroidismo. Pensando en el objetivo para las que se las realiza, podemos realizar aquella que nos aportan información de la función tiroidea y aquellas que ayudan a esclarecer la causa que la produce.(14) Entre las pruebas de función tiroidea tenemos el estudio de las concentraciones totales de T3 (valor normal 2,3 y 6.8ng/ml) y T4 (valor normal 0,7 y 2ng/ml), en el hipertiroidismo estas hormonas se encuentran por encima de la normalidad. Entre las pruebas de autonomización de la función de la glándula tenemos la determinación de la TSH (Hormona estimulante de la Tiroides) y el Test de estimulación con TRH (Terapia de Reemplazo Hormonal).(15)

Existen pruebas para establecer la etiología del Hipertiroidismo son los anticuerpos antitiroideos, anticuerpo TPO (antiperoxidasa): que se encuentran alterados en los procesos de

naturaleza autoinmune donde estos mismos anticuerpos se deciden a ir por los antígenos microsoma les afectan en el citoplasma, la peroxidasa es la más importantes.(15)

Entre las técnicas de diagnóstico tenemos las de imagen en donde la gammagrafía tiroidea nos proporciona una imagen de la tiroides con aspecto de alas de mariposa, son muy útiles por que ayudan a buscar la causa de la tirotoxicosis, así también evalúan el tamaño de la misma y el área de captación con ^{131}I . La ecografía tiroidea ayuda a diagnosticar las alteraciones que sufre el tejido y la presencia o ausencia de nódulos.(16)

Diagnostico Diferencial

Ante una tirotoxicosis, oftalmopatías, bocio y mixedema lo mas probable es que estemos frente a la enfermedad de Graves, aunque esta triada no siempre representa el mayor porcentaje de los casos solo un 15%. (4) Sabiendo que en ausencia de estos síntomas también podemos encontrar una enfermedad de graves mediante la utilización de gammagrafía de tiroidea, si encontramos una tirotoxicosis podemos aclarar un poco la etiología con el patrón de captación, una tirotoxicosis baja nos orienta a un hipotiroidismo subclínico, estroma ovárico, ingesta de hormona tiroidea, metástasis de algún carcinoma e incluso un hipertiroidismo inducido por yodo.(17)

Tratamiento

La eficacia en el tratamiento de la enfermedad de Graves sigue siendo controversial, desde la utilización del yodo radioactivo y los medicamentos antitiroideos, el uso de beta-bloqueadores inclusive la cirugía.(18) En Ecuador los médicos han ido aumentando una tendencia creciente en cuanto a la utilización de fármacos antitiroideos informándoles a los pacientes las ventajas las desventajas y el beneficio esperado sus posibles efectos a corto y a largo plazo.(4)

En cuanto a la recomendación farmacológica en primera línea tenemos los de molécula simple conocido como tionamidas (Carbimazol, metimazol y Propiltiouracilo), el metimazol es el

metabolito de manera activa del Carbimazol, y dada que el metabolismo y la conversión en el organismo es completa su efecto y su eficiencia son comparables.(19) El metimazol y el Propiltiouracilo provienen de la tiourea, ambos medicamentos son agrupados dentro de la glándula.(19)

El Metimazol una adherencia media a las proteínas, mientras que el Propiltiouracilo se acopla a la albumina en un 75%. A pesar de esta baja adherencia el tiempo de vida en el torrente sanguíneo es de 4 a 6 horas y el Propiltiouracilo de 60 minutos.(3) Ambos principios activos son rápidamente absorbidos en el tracto gastrointestinal estando así en un nivel sérico de 2 horas luego de su ingesta.(5) Pero los niveles séricos tienen no refieren en su acción tiroidea, ya que eso depende de su concentración dentro de la tiroides. (6)Por lo general en condiciones de falla renal o hepática no se requiere un reajuste de la dosis, a pesar de la depuración del metimazol en menor en pacientes con enfermedades Hepáticas.

El metimazol al ser una tionamida inhibe la síntesis de hormonas tiroideas, exceptuando las que ya fueron formadas. Actúa como un bloqueador de la organización del yodo, así como el acoplamiento de las radicales tirosinas de la Tiroglobulina.(8) Consecuentemente impiden la organización de monoyodotirosina y Diyodotirosina para formar así la T3 que es la Triyodotironina y la T4 Tetrayodotironina, así provocan interacciones directas con la Tiroglobulina.(8)

Para la administración del metimazol se la puede dar en dosis diarias o fraccionada en 3 tomas iguales, con intervalos de 8 horas entonces tenemos:

Dosis inicial:

Hipertiroidismo de Graves Leve: 15mg/día.

Hipertiroidismo de Graves Moderado: 30 – 40 mg/día.

Hipertiroidismo de Graves Severo: 60 mg/día.

Dosis de Mantenimiento de 5 a 15 mg diarios. Con una dosis máxima de 60 mg/día.

También podemos describir la dosis según la edad:

Dosis basada en el peso: iniciar con 0,2-0,5 mg/kg/día en una única toma.(11)

Dosis fija (utilizando 1/4, 1/2 o comprimidos enteros):

- Bebés: 1,25 mg/día.
- 1-5 años: 2,5-5 mg/día.
- 5-10 años: 5-10 mg/día.
- 10-18 años: 10-20 mg/día.

La potencia es de 10:1 en cuanto a la relación del Metimazol y el Propiltiouracilo la misma que es controvertida, e incluso es subestimada, dado que dosis bajas de metimazol pueden ser eficientes en sujetos con enfermedad de Graves-BaseDow, la misma que debe ser evaluada conjunto con el funcionamiento de la tiroides cada 4 a 6 semanas por lo menos hasta alcanzar un estado eutiroideo o el paciente se encuentre estable,(12) después de eso puede haber intervalos de 2 o 3 meses. Se ha observado que el tratamiento con medicamentos antitiroideos a largo plazo es mas efectivo y seguro, especialmente en adultos, los que indican que debe considerarse como una alternativa de tratamiento para la enfermedad de Graves.(14)

En terapias combinadas se observo que el uso de metimazol antes de el yodo radiactivo no se asociaba con mayor riesgo de hipertiroidismo persistente.(17) Aunque se debe tomar en cuenta de lo medicamentos cuando este tipo de terapias son combinadas. Cabe recalcar que existen riesgos de recaída poco frecuentes en pacientes con enfermedad de graves con factores de riesgo como edad joven, bocio grande, niveles altos de triyodotironina libre y el tratamiento a seguir sería el tratamiento definitivo con yodo radioactivo o tiroidectomía.(17,18)

En cuanto a las reacciones adversas mas frecuentes descritas por la familia de las Tionamidas son rash y prurito, con una presentación en el 5% de los casos, otras reacciones menos frecuentes son: fiebre, artralgias, linfadenopatias cervicales, síndrome lúpico, ictericia con

patron colestásico e hipergammaglobulinemia.(18) El impacto de Propiltiouracilo frente a lesiones hepáticas y niveles de transaminasas elevados es mayor que en el uso del metimazol, pero su diferencia no es muy significativa. (19)

En el embarazo relacionado con enfermedad de graves esta recomendado la utilización de Propiltiouracilo en el primer trimestre y reservar el metimazol para el uso al final del mismo.(17) Aunque un estudio afirmo que el Propiltiouracilo es la alternativa mas segura para el hipertiroidismo de graves frente a otros antitiroideos como el metimazol. Porque la exposición al metimazol aumenta el índice de malformaciones congénitas neonatales en comparación con el Propiltiouracilo.(11)

CONCLUSIÓN

La enfermedad de Graves es una enfermedad autoinmune que puede tener factores desencadenantes o predisponentes, los mismos pueden agravar la enfermedad y dar síntomas clínicos que varía en cada sujeto, se tiene que usar métodos de diagnóstico de laboratorio y de imagen combinados para la valoración y en el tratamiento del mismo. Frente al tratamiento tenemos el uso de monoterapias y terapias combinadas. La monoterapia con metimazol a sido uno de los pilares mas usados en esta ultima década, dando como resultado una eficiencia significativa por la adherencia a las proteínas frente a otros antitiroideos dando como resultado llevar al paciente a un estado eutiroideo, y sus efectos adversos hepáticos como renales representan una referencia menor frente al Propiltiouracilo, también se pudo observar que en embarazadas en primer trimestre de gestación no es bien recomendado mas bien se espera usarlo a partir del segundo y tercer trimestre.

REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

1. Azizi F, Abdi H, Cheraghi L, Amouzegar A. Treatment of Subclinical Hyperthyroidism in the Elderly: Comparison of Radioiodine and Long-Term Methimazole Treatment. *Thyroid*. 2021 Apr 1;31(4):545–51.
2. Azizi F, Abdi H, Amouzegar A. Control of Graves' hyperthyroidism with very long-term methimazole treatment: a clinical trial. *BMC Endocr Disord*. 2021 Dec 1;21(1).
3. Azizi F, Takyar M, Madreseh E, Amouzegar A. Long-term methimazole therapy in Juvenile Graves' Disease: A randomized trial. *Pediatrics*. 2019 May 1;143(5).
4. Dom. Hipertiroidismo: Prevalencia y manifestaciones clínicas por grupos etarios en Ecuador *Ciencias de la salud*. 2021;7(2):220–32. Available from: <http://dominodelasciencias.com/ojs/index.php/es/index>
5. Azizi F, Amouzegar A, Tohidi M, Hedayati M, Khalili D, Cheraghi L, et al. Increased Remission Rates after Long-Term Methimazole Therapy in Patients with Graves' Disease: Results of a Randomized Clinical Trial. *Thyroid*. 2019 Sep 1;29(9):1192–200.
6. Azizi F, Saadat N, Takyar MA, Abdi H, Mehran L, Amouzegar A. Efficacy and Safety of Long-Term Methimazole versus Radioactive Iodine in the Treatment of Toxic Multinodular Goiter. *Endocrinology and Metabolism*. 2022 Dec 1;37(6):861–9.
7. Morales DR, Fonkwen L, Nordeng HME. Antithyroid drug use during pregnancy and the risk of birth defects in offspring: systematic review and meta-analysis of observational studies with methodological considerations. *Br J Clin Pharmacol*. 2021 Oct 1;87(10):3890–900.
8. Shi H, Sheng R, Hu Y, Liu X, Jiang L, Wang Z, et al. Risk Factors for the Relapse of Graves' Disease Treated With Antithyroid Drugs: A Systematic Review and Meta-analysis. Vol. 42, *Clinical Therapeutics*. Excerpta Medica Inc.; 2020. p. 662-675.e4.
9. Xie C, He C, Gao J, Jia S. Efficacy and safety of tripterygium glycosides in the treatment of hyperthyroidism: A systemic review and meta-analysis. *Medicine*. 2020 Sep 18;99(38):e22282.
10. Azizi F, Malboosbaf R. Safety of long-term antithyroid drug treatment? A systematic review. Vol. 42, *Journal of Endocrinological Investigation*. Springer International Publishing; 2019. p. 1273–83.
11. van Lieshout JM, Mooij CF, van Trotsenburg ASP, Zwaveling-Soonawala N. Methimazole-induced remission rates in pediatric Graves' disease: A systematic review. Vol. 185, *European Journal of Endocrinology*. BioScientifica Ltd.; 2021. p. 219–29.
12. Miao Y, Xu Y, Teng P, Wang A, Zhang Y, Zhou Y, et al. Efficacy of propylthiouracil in the treatment of pregnancy with hyperthyroidism and its effect on pregnancy outcomes: A meta-analysis. *PLoS One*. 2022 Mar 1;17(3 March).
13. Agrawal M, Lewis S, Premawardhana L, Dayan CM, Taylor PN, Okosieme OE. Antithyroid drug therapy in pregnancy and risk of congenital anomalies: Systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2022 Jun 1;96(6):857–68.

14. Bolakale-Rufai IK, Abioro I, Ngene SO, Woldeamanuel Y. Efficacy of methimazole before the administration of radioactive iodine in the management of Graves' disease: a systematic review and meta-analysis. *Sao Paulo Medical Journal*. 2023 Jan 9;
15. Yu W, Wu N, Li L, Wang J, OuYang H, Shen H. Side effects of PTU and MMI in the treatment of hyperthyroidism: A systematic review and meta-analysis. Vol. 26, *Endocrine Practice*. American Association of Clinical Endocrinologists; 2020. p. 207–17.
16. Vargas-Uricoechea H, Sierra-Torres CH, Meza-Cabrera IA. Artículo de Revisión. 35(2).
17. Bolakale-Rufai IK, Abioro I, Ngene SO, Woldeamanuel Y. Efficacy of methimazole before the administration of radioactive iodine in the management of Graves' disease: a systematic review and meta-analysis. *Sao Paulo Medical Journal*. 2023 Jan 9;
18. Liu Y, Li Q, Xu Y, Chen Y, Men Y. Comparison of the safety between propylthiouracil and methimazole with hyperthyroidism in pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2023 May 1;18(5):e0286097.