

HEPATITE ASSINTOMÁTICA INDUZIDA PELO PROPILTIOURACILO

J. JÁCOME DE CASTRO*, E. LACERDA NOBRE, J. GARCIA E COSTA, A. GALVÃO-TELES
Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Hospital de Santa Maria. Lisboa

RESUMO

O propiltiouracilo (PTU) é amplamente usado no tratamento dos doentes com hipertiroidismo. Raramente esta droga está associada a efeitos tóxicos hepáticos. Descrevemos o segundo caso referido na literatura de hepatotoxicidade assintomática induzida pelo PTU. Dezassex outros casos foram publicados, todos eles com manifestações clínicas.

Descreve-se o caso de uma doente de 20 anos que desenvolveu uma elevação dos níveis de transaminases e GGT cinco meses após ter iniciado terapêutica com PTU (50 mg tid) para tratamento de doença de Graves com hipertiroidismo. A avaliação analítica realizada antes do início da terapêutica mostrou níveis normais de transaminases. Não apresentava factores de risco nem evidência clínica de doença hepática préexistente. Não fazia qualquer medicação regular. Seis semanas após suspensão do PTU assistiu-se à normalização dos níveis plasmáticos das enzimas hepáticas. Treze dias após reinstituição do PTU (150 mg tid), por recidiva do hipertiroidismo, novo episódio de hepatotoxicidade assintomática foi documentado laboratorialmente. Apesar dos níveis plasmáticos de AST, ALT, GGT e FA se terem elevado, os valores de bilirrubina mantiveram-se dentro da normalidade, o que constitui uma forma rara de alterações laboratoriais neste tipo de doentes.

A serologia para as hepatites A, B, C bem como para os EBV e CMV foi negativa.

Duas semanas após se ter substituído o PTU por metibazol (MMI) houve normalização das enzimas hepáticas. A doente mantém-se assintomática aos 12 meses de terapêutica com MMI com valores normais de enzimas hepáticas e função tiroideia normal.

Este caso constitui o segundo caso descrito na literatura em que o diagnóstico de hepatite iatrogénica, provocada pelo PTU, foi confirmado pela reintrodução do fármaco, constituindo este facto critério *major* de diagnóstico. Apesar de rara deve-se suspeitar desta entidade em qualquer doente sob terapêutica com PTU com evidência clínica ou laboratorial de lesão hepatocelular. Nestes casos deve-se suspender imediatamente o fármaco, assistindo-se normalmente a uma recuperação completa de função hepática. Dentre os 17 casos descritos há, no entanto, referência a três casos de hepatite fulminante induzida pelo PTU.

Palavras chave: propiltiouracilo, hipertiroidismo, hepatotoxicidade assintomática

* Presentemente
Hospital
Militar
Principal.
Lisboa

SUMMARY

Propylthiouracil Induced Assymptomatic Hepatitis

Propylthiouracil (PTU) is widely used to treat patients with hyperthyroidism. In rare cases this drug has been found to have toxic effects on the liver. We describe the second assymptomatic case, reported in the literature, of PTU induced hepatotoxicity. Sixteen cases have been published so far, all with clinical manifestations. A 20-year-old female patient developed an elevation of AST, ALT and GGT levels after 5 months of PTU (50mg tid) therapy for Graves disease with

hyperthyroidism. The patient showed normal levels of liver aminotransferases before starting PTU. She had no risk factors for or clinical evidence of pre-existing liver disease. She didn't take any regular medication. After stopping PTU, the plasma levels of hepatic enzymes normalised within 6 weeks. Thirteen days after the reinstitution of PTU (150mg tid), because of the recurrence of hyperthyroidism, another episode of asymptomatic hepatotoxicity was documented. AST, ALT, GGT and AP levels rose again, but bilirubin levels remained normal, which represents a very unusual laboratory constellation in this kind of patient. The serology for hepatitis A, B, C and for EBV and CMV was negative. After stopping PTU, methimazole (MMI) was started and the liver enzymes normalised within two weeks. After 12 months of MMI therapy, the patient is asymptomatic, with normal liver enzyme levels and normal thyroid function tests.

This case is the second to be described where the diagnosis was confirmed by the rechallenge of PTU, being this a major diagnostic criteria. Despite its rarity the disease should be suspected in any patient receiving PTU in whom clinical or laboratorial evidence of hepatocelular injury develops. The drug should be discontinued immediately when the hepatic injury is detected. Recovery is usually complete after the withdrawal of the drug, but there were at least, three fatalities among the 17 cases described.

Key-words: PTU, hyperthyroidism, hepatotoxicity

INTRODUÇÃO

Há mais de um século que se descreve a associação do hipertiroidismo com disfunção hepática¹. A tireotoxicose, só por si, pode provocar elevação ligeira dos níveis plasmáticos de enzimas hepáticos e bilirrubina em 15 - 76% dos doentes^{2,3}.

Apesar da controvérsia que existe em relação à abordagem terapêutica inicial dos doentes em hipertiroidismo, os antitiroideos de síntese continuam a ser a forma mais utilizada no tratamento destes doentes.

Embora largamente utilizados, o propiltiouracilo (PTU), o metibazol e o carbimazol raramente foram associados a lesão hepática. Existem menos de 20 casos que descrevem a relação inequívoca entre o PTU e lesão hepática. Esta associação, praticamente ignorada nos livros de texto de endocrinologia, raramente foi relatada nas revistas da especialidade.

Descrevemos o segundo caso assintomático de lesão hepática numa doente medicada com PTU.

A relação de causa-efeito do PTU na lesão hepática foi confirmada pela reintrodução do fármaco. Após substituição do PTU pelo MMI assistiu-se à normalização dos parâmetros laboratoriais no prazo de duas semanas.

CASO CLÍNICO

Descreve-se o caso de uma doente de 20 anos, raça caucasiana, aparentemente saudável até Abril 1995 altura em que desenvolve sinais e sintomas de hipertiroidismo (perda de peso, astenia, nervosismo, intolerância ao calor, palpitações) acompanhados de aumento de volume na região cervical anterior.

Em Junho de 1995 é-lhe feito o diagnóstico de hipertiroidismo com confirmação bioquímica e doseamento de anticorpos (Quadro I). Todos os restantes exames laboratoriais de rotina eram normais (Quadro I). Foi medicada com PTU (50 mg tid) e propranolol.

Quadro I - Seguimento Laboratorial

	JUN95	NOV95	JAN96	FEV96	MAR96
TSH (0,2-5,0 mUI (ml))	0,025	0,8	0,08	0,25	4,3
T3 (60 - 200 ng/dl)	585				
T4 (4,5 - 12,5 mg/dl)	24,9				
FT3 (1,6 - 5,0 pg/ml)		2,8	5,0	2,7	2,8
FT4 (0,6 - 20 ng/ml)		0,9	2,1	1,1	1,1
AST (< 40 U/l)	23	97	22	155	17
ALT (< 37 U/l)	31	169	23	379	13
GGT (> 35 U/l)		56	17	63	29
Fosf Alc (39 - 141 U/l)				167	116
Bil Total (<1,2 mg/dl)			0,5	0,5	0,5
Bil Direc (<0,35 mg/dl)			0,1	0,1	0,1
AATPO (<1/100)	1/160	1/400	<1/100		
AATg (>1/40)	1/400	<1/40	1/80		
Trab (<9,0 U/l)		0,1	10,3		
	25/6	15/11	6/2	5/3	
	PTU		PTU	MMI	
	+ Propranolol		6/2	29/3	
				Propranolol	

Uma ecografia tiroideia realizada, mostrou bócio difuso, confirmado em cintigrafia com Tc99.

Quatro meses após o início da terapêutica foi observada em consulta de endocrinologia no nosso hospital. Nesta altura apresentava-se assintomática, em eutiroidismo clínico.

Em relação aos antecedentes pessoais negava hábitos alcoólicos, tabágicos, consumo de café ou de qualquer tipo de drogas. Não tinha vida sexual activa nem história de intervenções cirúrgicas ou transfusões. Os seus pais e duas irmãs eram aparentemente saudáveis e não havia história de doenças heredo-familiares, nomeadamente doenças da tiroideia ou hepáticas.

À observação a doente apresentava um fácies incaracterístico, pele e mucosas anictéricas e uma temperatura axilar de 36,5°C. O peso era de 62 Kg e a estatura de 164 cm. O pulso era 74 ppm e a pressão arterial 120 -70 mmHg. Palpava-se uma tiroideia difusamente aumentada auscultando-se um sopro em ambos os lobos. Não se palpavam adenomegalias cervicais. O exame cardiopulmonar e abdominal era normal. Não apresentava estigmas de doença hepática crónica. A pele não apresentava alterações do seu aspecto. A força muscular estava conservada. O restante exame objectivo era normal.

Após avaliação em consulta de endocrinologia manteve terapêutica com PTU (50 mg tid). Reavaliada um mês mais tarde, estava assintomática tendo suspenso o PTU 15 dias antes por ter terminado a embalagem dos comprimidos. Nesta altura as provas de função tiroideia estavam normais: TSH=0.8 (0.2-5.0 mUI/ml); FT3=2.8 (1.6-5.0 pg/ml); FT4=0.9 (0.6-20 ng/dl). No entanto, a avaliação laboratorial de rotina revelava uma elevação dos níveis plasmáticos das enzimas hepáticas: AST=97 UI/L; ALT=169 UI/L; GGT=56 UI/L (Quadro I). Foi aconselhada a manter-se sem terapêutica com PTU.

Dois meses mais tarde estava em hipertiroidismo com taquicardia (110 bat/min), tremor digital e hiperhidrose palmar. Trazia análises de função tiroideia realizadas um mês antes da consulta que mostravam uma TSH suprimida (0.08 mUI/ml) e níveis elevados de FT3 (5.0 pg/ml) e FT4 (2.1 ng/dl). Os anticorpos antitiroideos AATPO, AATG eram fracamente positivos e os TRAB no limite superior da normalidade (10.3 U/L). Os valores de bilirrubina e enzimas hepáticas eram normais (AST=22 UI/L; ALT=23 UI/L; BR total=0.5 mg/dl; BR directa=0.1 mg/dl) (Quadro I). Foi feito o diagnóstico de recidiva de Doença de Graves tendo reiniciado PTU (150 mg tid) e propanolol (40 mg tid) após ter sido informada dos riscos de hepatotoxicidade induzida pelo PTU.

Um mês mais tarde encontrava-se em eutiroidismo clínico, sem queixas sugestivas de toxicidade hepática. A função tiroideia era normal (TSH=0.25 mUI/ml; FT3=2.7 pg/ml; FT4=1.1 ng/dl). As enzimas hepáticas, no entanto, mostravam-se novamente elevadas: AST=170 UI/L; ALT=379 UI/L; GGT=63 UI/L; FA=167 UI/L. Os níveis de bilirrubina eram normais: BR total=0.5 mg/dl; BR directa=0,1 mg/dl (Quadro I). Suspendeu PTU e iniciou MMI (10 mg tid), tendo mantido o propanolol na dose de 20 mg tid.

A doente foi reavaliada duas semanas mais tarde. Mantinha-se em eutiroidismo clínico, sem sinais de hepatotoxicidade. Os valores laboratoriais mostravam níveis normais de função tiroideia bem como de enzimas hepáticas e de bilirrubina (Quadro I). Todos os restantes exames laboratoriais de rotina eram normais.

Os marcadores serológicos de Hepatite A, B e C, CMV e EBV eram negativos. Realizou uma ecografia abdominal que não mostrava alterações.

Actualmente a doente, após 18 meses de terapêutica com MMI, encontra-se assintomática, com níveis normais de função tiroideia e enzimas hepáticas.

DISCUSSÃO

A lesão hepática induzida pelo PTU é uma entidade rara com uma incidência estimada inferior a 0.5%^{7A}. O diagnóstico é difícil e obriga à exclusão de outras causas de hepatite nomeadamente infecções e reacções medicamentosas. O diagnóstico ideal implica a reintrodução do fármaco e eventual confirmação histológica, o que pode implicar risco. Hanson⁴ propôs os seguintes critérios diagnósticos de hepatite induzida por fármacos: 1) Evidência clínica e laboratorial de disfunção hepatocelular. 2) Correlação entre o início dos sintomas e início da terapêutica com o fármaco em questão. 3) Exclusão de evidência de infecção por hepatite A,B,C,CMV ou EBV. 5) Não haver evidência de doença hepática aguda [choque, sépsis...] 6) Ausência de hepatotoxinas conhecidas.

Alguns casos descritos como lesão hepática induzida pelo PTU são controversos e o seu número exacto depende da precisão do diagnóstico. Em 1985, Vitug e Goldman revendo os casos de lesão hepática associada ao PTU consideraram a existência de 17 casos publicados na literatura inglesa. Jonas e Edison⁶ publicaram em 1988 outra revisão em que apenas consideraram 14 casos com lesão hepática induzida pelo PTU e em 1993 Levy⁷, fazendo nova revisão da literatura considerou a existência de 16 casos. A última revisão feita por Burmeister^{7A} data de 1996 e considera a existência de 30 casos de hepatite provocada pelo PTU. Em nossa opinião existe base

diagnóstica sólida em 17 dos casos publicados^{4,6,7,7A,8-20} (Quadro II)

Apresentamos o segundo caso descrito de lesão hepática assintomática associada ao PTU. Em artigo recente²¹ os autores sugerem que a lesão hepática subclínica induzida pelo PTU é uma situação comum e, geralmente transitória. Esta posição é contraditória com a literatura e uma análise do estudo revela importantes enviesamentos. Parece-nos que a maioria (se não a totalidade) dos doentes descritos como tendo lesão hepática induzida pelo PTU correspondem apenas a casos de lesão hepática relacionada com o hipertiroidismo. Os efeitos de uma hiperactividade tiroideia sobre a fisiologia hepática são bem conhecidos. As alterações da função hepática são frequentes nos doentes em hipertiroidismo sendo atribuídas a hipoxémia relativa ou insuficiência cardíaca^{9,17}.

Este caso é o segundo a ser descrito em que se reintroduziu o PTU (Quadro I), o que constitui o melhor critério diagnóstico.

O espectro de hepatite medicamentosa é largo. As alterações bioquímicas principais traduzem citotoxicidade (aumento dos níveis de transaminases), colestase (elevação dos valores plasmáticos de bilirrubina e fosfatase alcalina) ou ambos. O mecanismo de lesão hepática pode ser directo ou secundário a idiosincrasia do hospedeiro. Este pode resultar de uma reacção de hipersensibilidade ou ser dose dependente.

O PTU é um derivado da tiourea que raramente induz

lesão hepatocelular. Os casos de colestase induzida pelo PTU são ainda mais raros. A patogénese desta lesão hepática é ainda desconhecida, havendo autores que defendem tratar-se de um mecanismo imunológico^{6,7,14,19,22}.

O episódio inicial da lesão hepática na nossa doente foi desencadeado por uma dose de 150 mg/dia de PTU, uma das mais baixas doses até hoje descritas¹³. Outro facto a realçar no caso descrito é a rapidez da normalização dos valores laboratoriais. De facto, 14 dias após suspensão do PTU, os níveis de AST, ALT e fosfatase alcalina normalizaram. Na maioria dos casos, não fatais, descritos os níveis de enzimas hepáticos levaram várias semanas a normalizar. Apenas em cinco casos houve normalização completa dos valores laboratoriais no período inferior a 1 mês^{9,13,15,17,18}, um dos quais apenas levou sete dias¹⁷.

O caso descrito é o único, que se saiba, em que os valores plasmáticos de bilirrubina se mantiveram inalterados¹¹.

Substituímos o PTU por MMI com excelente resultado. Após 18 meses de terapêutica com este fármaco a doente mantém-se em eutiroidismo, assintomática e com valores normais de enzimas hepáticos.

O número de casos de lesão hepática induzida pelo MMI é inferior ao verificado para o PTU⁵, parecendo ser uma reacção imunológica a responsável pela icterícia colestática verificada nestes casos²³. Permanece por esclarecer a razão pela qual a lesão hepática provocada pelo PTU parece ser citotóxica enquanto a provocada pelo MMI é provavelmente colestática. Um mecanismo

Quadro II - Revisão da Literatura

Autores	Sexo	Idade	Manifestações Clínicas	Dose de PTU (mg/dia)	Período de Latência* (meses)	Período de Recuperação** (semanas)	Reinstauração de PTU	Alterações Laboratoriais	MMI	Histologia	LST
Hanson (4)	F	20	S	800	3	Faleceu	N	ALT, AST, γ GT, Bil, FA	N	N	N
Hanson (4)	F	20	S	400	3	\pm 6	N	ALT, AST, Bil, FA	N	N	N
Jonas & Eidson (6)	F	6	S	300	4	\pm 52	N	ALT, AST, Bil	N	N	N
Jonas & Eidson (6)	F	13	S	300	7	Faleceu	N	ALT, AST, Bil, FA	N	S	N
Levy (7)	F	14	S	300	13	> 3	N	ALT, AST, Bil	N	S	N
Williams et al (7A)	F	14	S	450	-	Transp.	S	ALT, AST, γ GT, FA, Bil	N	S	N
Parker (8)	F	9	S	300	>2	\pm 10	N	ALT, AST, Bil	N	S	N
Fedotin & Lefer (9)	M	56	N	100		\pm 8	N	ALT, AST, Bil, FA	N	S	N
Mihás et al (10)	F	24	S	600	3	\pm 20	N	ALT, AST, Bil, FA	N	S	S
Weiss et al (13)	F	28	S	150	5	\pm 4-8	S	AST, Bil	S	N	N
Safani et al (14)	F	20	S	300	1/2	Faleceu	N	AST, Bil, FA	N	S	N
Pacini et al (15)	F	47	S	600	1	\pm 4	N	AST, FA, Bil, LDH	N	S	S
Garty et al (17)	F	12	S	300	1/2	\pm 1	N	ALT, AST, Bil, FA	N	N	N
Bloch et al (18)	F	12	S	450	2	\pm 4	N	AST, ALT, Bil, FA	N	N	S
LimaSe & Ruffolo (19)	F	42	S	300	12		N	AST, ALT, Bil, FA	N	S	N
Kirkland (20)	F	9	S	450	4		N	AST, Bil	N	N	N
Shambaugh et al (11)	F	28	S	300	8	\pm 1	N	AST, FA	N	N	N
Este Caso	F	20	N	150	5	\pm 2	S	ALT, AST, γ GT, FA	S	N	N

* Período decorrido entre o início dos sintomas e a lesão hepática

** Período decorrido entre a suspensão de PTU e a normalização dos níveis de enzimas hepáticos

LST: Lymphocyte Stimulation Test (Teste de Estimulação Linfocitária)

F - Sexo Feminino

M - Sexo Masculino

S - Sim

N - Não

autoimune pode estar envolvido e a correlação entre imunossupressão e hipersensibilidade aos antitiroideos de síntese permanece especulativa.

Este caso permite-nos enfatizar a importância da lesão hepática nos doentes a fazer PTU, facto praticamente não mencionado nos tratados europeus e americanos de patologia endócrina e farmacologia^{24,30}. A hepatite fulminante induzida pelo PTU é uma realidade constituindo a descrição de casos assintomáticos uma chamada de alerta para a importância da monitorização da função hepática em doentes medicados com este fármaco, especialmente no início da terapêutica.

A recuperação é geralmente completa após a suspensão do PTU havendo, no entanto, três casos fatais descritos.

Sugerimos que a administração de PTU em doentes com hipertiroidismo seja cuidadosamente monitorizada uma vez detectada a alteração dos valores das enzimas hepáticos. O PTU deverá ser suspenso nos casos de elevação continuada dos níveis dos enzimas hepáticos, bem como na presença de qualquer alteração dos valores plasmáticos das enzimas hepáticas, em doentes em eutiroidismo.

BIBLIOGRAFIA

- HABERSHAN SO: Exophthalmic goitre, heart disease, jaundice, death. *Lancet* 1874;1:510
- ASHKAR FS, MILLER R, SMOAK WM, GILSON AJ: *South Med J* 1971;64:462-5
- THOMPSON P, STRU O: Abnormalities of liver function tests in thyrotoxicosis. *Milit Med* 1978;143:548
- HANSON JS: Propylthiouracil and hepatitis. Two cases and a review of the literature. *Arch Int Med* 1984;144:994-6
- VITUG AC, GOLDMAN JM: Hepatotoxicity from antithyroid drugs. *Horm Res* 1985;21:229-34
- JONAS M M, EIDSON M S: Propylthiouracil hepatotoxicity. Two pediatric cases and review of the literature. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1988;7:776-9
- LEVY M: Propylthiouracil hepatotoxicity-a review and case presentation. *Clin Pediatr* 1993;25-9
- A.WILLIAMS K et al: Fifty Years of Experience with Propylthiouracil-Associated Hepatotoxicity: What Have We Learned? *J. Clin Endocrinol Metab* 1997;80:1727-33
- PARKER LN: Hepatitis and propylthiouracil. *Ann Int Med* 1975;82:228-9
- FEDOTIN MS, LEFER LG: Liver disease caused by propylthiouracil. *Arch Int Med* 1975;135:319-21
- MIHAS AA, HOLLEY P, KOFF RS, HIRSCHOWITZ BI: Fulminant hepatitis and lymphocyte sensitization due to propylthiouracil. *Gastroenterology*, 1976;70:770-4
- SHAMBAUGH GE, KHOURY N, ZONSCHEIN J, SIZEMORE GW: Hypocalcemia accompanying agranulocytosis during propylthiouracil therapy. *Ann Int Med* 1979;91:567-7
- REDDY CM: Propylthiouracil and hepatitis: a case report. *J Natl Med Ass* 1979;71:1185-6
- WEISS M, HASSIN D, BANK H: Propylthiouracil-induced hepatic damage. *Arch Int Med* 1980;140:1184-5
- SAFANI M M, TATRO D S, RUDD P: Fatal propylthiouracil-induced hepatitis. *Arch Int Med* 1982;142:838-9
- PACINI F, SRIDAMA V, REFETTOFF S: Multiple complications of propylthiouracil treatment: granulocytopenia, eosinophilia, skin reaction and hepatitis with lymphocyte sensitization. *J Endocrinol Invest* 1982;5:403-7
- PARKER WA: Propylthiouracil-induced hepatotoxicity. *Clin Pharm*, 1982;1:471-4
- GARTY BZ, KAULI R, BEN-ARI J, LUBIN E, NITZAN M, LARON Z: Hepatitis associated with propylthiouracil treatment. *Drug Intel Clin Pharm* 1985;19:740-2
- BLOCH CA, JENOKIL J, BALISTRERI WF, DOLAN LM: Propylthiouracil-Associated hepatitis. *Arch Int Med*, 1985;145:2129-30
- LIMAYE A, RUFFOLO PR: Propylthiouracil-induced fatal hepatic necrosis. *Am J Gastroenterol* 1987;82:152-4
- KIRKLAND JL: Propylthiouracil-induced hepatic failure and encephalopathy in a child. *Ann Pharm* 1990;24:470-1
- LIAW Y-F, HUANG M-J, FAN K-D, LI K-L, WU S-S, CHEN T-J: Hepatic Injury during propylthiouracil therapy in patients with hyperthyroidism. *Ann Int Med* 1993;118:424-8.
- ZIMMERMAN HJ: Hepatotoxicity. New York: Appleton-Century-Crofts, 1978
- ARAB DM, DICKRAM AM, RITTMASER RS: Severe Cholestatic Jaundice in uncomplicated hyperthyroidism treated with methimazole. *J. Clin Endocrinol Metab* 1995;80:1083-5
- HALL R: Thyroid. In *Fundamentals of Clinical Endocrinology*, edn 4th, ch 5, pp 66-152. Eds. Hall R, Besser M. London: Churchill Livingstone 1989
- BURMAN KD: Hyperthyroidism. In *Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism*, edn 1, ch 44, pp 331-47. Ed. Becker K L. Philadelphia: J B Lippincott Company 1990
- COOPER DS: Treatment of Thyrotoxicosis. In *The Thyroid*, edn 6th, ch 56, pp 887-916. Eds. Braverman L E & Utiger R D. Philadelphia: J B Lippincott Company 1991
- LARSEN PR, INGBAR SH: The thyroid gland. In *Williams Textbook of Endocrinology*, edn 8, ch 8, pp 357-487. Eds Wilson J D & Foster D W. Philadelphia: W B Saunders Company 1992
- KENDALL-TAYLOR P: Thyrotoxicosis. In *Clinical Endocrinology*, edn 1, ch 25, pp 309-42. Ed. Grossman A. Oxford: Blackwell Scientific Publications 1992
- MCKENZIE JM, ZAKARIJA M: Hyperthyroidism. In *Endocrinology*, edn 3, ch 41, pp 676-711. Ed De Groot L J. Philadelphia: W B Saunders 1995
- HAYNES RC: Thyroid and antithyroid drugs. In *The pharmacological basis of therapeutics*, edn 8th, ch 57, pp 1361-83. Eds Gilman A G, Rall T W, Nies A S, Taylor P. McGraw-Hill International Editions 1992