



HOSPITAL DO SERVIDOR PÚBLICO MUNICIPAL
Residência Médica em Endocrinologia

MARIANA COTARELLI MADI

**AVALIAÇÃO DA REMISSÃO E RECORRÊNCIA DOS PACIENTES
COM DIAGNÓSTICO DE DOENÇA DE BASEDOW-GRAVES
TRATADOS COM RADIOIODOTERAPIA NA DOSE DE 20mci**

São Paulo

2019

MARIANA COTARELLI MADI

**AVALIAÇÃO DA REMISSÃO E RECORRÊNCIA DOS PACIENTES
COM DIAGNÓSTICO DE DOENÇA DE BASEDOW-GRAVES
TRATADOS COM RADIOIODOTERAPIA NA DOSE DE 20mci**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Comissão de Residência Médica do Hospital do Servidor Público Municipal, como requisito para conclusão da Residência em Endocrinologia.

Orientador: Profª Dra. Ji Hoon Yang

São Paulo

2019

AUTORIZO A DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

São Paulo, ____/____/____

Mariana Cotarelli Madi

Madi, Mariana Cotarelli

Avaliação da remissão e recorrência dos pacientes com diagnóstico de doença de Basedow-Graves tratados com radioiodoterapia na dose de 20mci / Mariana Cotarelli Madi.-- São Paulo, 2019.

21f.

Orientadora: Ji Hoon Yang

Trabalho de Conclusão de Curso (Residência em Endocrinologia)
– Hospital do Servidor Público Municipal

1. Hipertireoidismo 2. Doença de Graves I. Ji Hoon Yang, orient.
II. Hospital do Servidor Público Municipal. III. Título.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a minha orientadora Prof^a Dra. Ji Hoon Yang, pela paciência, sabedoria e pelo carinho com que dedicou o seu tempo extra durante todos esses meses, para que pudéssemos realizar esse estudo. E também, por me despertar o desejo de estudar sempre mais. Agradeço aos meus colegas de residência pelo apoio diário, meus pais por sempre acreditarem em mim e ao meu marido por toda compreensão, carinho e amor, que foram fundamentais para que eu pudesse concluir o meu objetivo com êxito.

RESUMO

A Doença de Basedow Graves é a etiologia mais comum de hipertireoidismo e é causada pela estimulação do receptor do TSH da célula folicular tireoidiana por auto anticorpos do receptor de tireotropina (TRAb), promovendo aumento da síntese e secreção de hormônios tireoidianos. O tratamento pode ser realizado com DAT, ablação com radioiodo ou cirurgia. O radioiodo tem sido cada vez mais utilizado visto que é considerado de baixo custo, seguro, definitivo e de fácil aplicação. Entre os fatores de risco relacionados a falha ou recidiva da doença de Basedow Graves após radioiodoterapia estão, gênero, idade, bócio de grande volume, presença de orbitopatia, tabagismo, níveis altos de T4L, T3T, TRAb pré-tratamento. Objetivo: avaliar a taxa de remissão, falha, recorrência e os fatores associados, em pacientes com doença de Graves submetidos à RIT na dose 20mCi. Método: O estudo é observacional, longitudinal, retrospectivo, através da revisão de prontuários no período de novembro de 2006 até abril de 2019. Resultados: A remissão do hipertireoidismo foi observada em 94,3% dos pacientes em média 3,3 meses após a RIT, e a falha em 5,7% dos pacientes. Dos que remiram 6,38% evoluíram para recidiva do hipertireoidismo que ocorreu em média 13 meses após a RIT. Esses pacientes, apresentavam níveis mais elevados de T4L 3,5 ng/dL e de T3T:436 ng/dL. Conclusão: A taxa de sucesso da RIT possa ser melhorada se os pacientes fossem enviados para RIT com níveis normais de T4L e T3T.

Palavras-chave: Hipertireoidismo, Doença de Graves, Recorrência

ABSTRACT

Basedow Graves Disease is the most common etiology of hyperthyroidism and is caused by stimulation of the thyroid follicular cell TSH receptor by thyrotropin receptor autoantibodies (TRAb), promoting increased synthesis and secretion of thyroid hormones. Treatment can be performed with DAT, radioiodine ablation or surgery. Radioiodine has been increasingly used as it is considered low cost, safe, definitive and easy to apply. Risk factors related to failure or relapse of Basedow Graves disease after radioiodine therapy include gender, age, large-volume goiter, presence of orbitopathy, smoking, high levels of T4L, T3T, pretreatment TRAb. Objective: To evaluate the rate of remission, failure, recurrence and associated factors in patients with Graves disease submitted to 20mCi RIT. Method: The study is observational, longitudinal, retrospective, through the review of medical records from November 2006 to April 2019. Results: Remission of hyperthyroidism was observed in 94.3% of patients on average 3.3 months after RIT, and failure in 5.7% of patients. Of those who remitted 6.38%, they progressed to recurrence of hyperthyroidism that occurred on average 13 months after the RIT. These patients had higher levels of T4L 3.5 ng / dL and T3T: 436 ng / dL. Conclusion: The success rate of the MRI could be improved if patients were referred to MRI with normal T4L and T3T levels.

Key words: Hyperthyroidism, Serious Disease, Radioiodine Therapy

Lista de Abreviaturas e Siglas

DAT	Drogas antitireoidianas
TRAb	Auto anticorpos do receptor de tireotropina
¹³¹ I	Iodeto de sódio
USG	Ultrassonografia
ATA	American Thyroid Association
DG	Doença de Basedow Graves
RIT	Radioiodoterapia
AUC	Área sob a curva
ROC	Receiver Operational Curve
MMI	Metimazol

SUMARIO

1 INTRODUÇÃO	7
2 OBJETIVOS	9
3 METODOLOGIA.....	10
4 RESULTADOS	12
5 DISCUSSÃO	15
6 CONCLUSÃO.....	17
REFERÊNCIAS.....	18

1 INTRODUÇÃO

A doença de Graves é a etiologia mais comum do hipertiroidismo e é causada pela estimulação do receptor do TSH da célula folicular tireoidiana por auto anticorpos do receptor de tireotropina (TRAb), promovendo aumento da síntese e secreção de hormônios tireoidianos. As principais manifestações clínicas são ansiedade, labilidade emocional, fraqueza, tremores, palpitações, intolerância ao calor, sudorese, hiperdefecação e perda de peso apesar de apetite normal ou aumentado. A oftalmopatia e o mixedema pré-tibial podem fazer parte das manifestações autoimunes adicionais da doença de Basedow – Graves (DG) (1, 2).

Ao exame físico encontra-se uma tireoide aumentada difusamente de volume. O diagnóstico laboratorial de hipertiroidismo é baseado em testes de função tireoidiana com concentrações normais ou altas de T4 e T3 livres e diminuição dos níveis de TSH. A dosagem do TRAb pode ajudar na confirmação do diagnóstico da doença de Basedow-Graves, com sensibilidade e especificidade de 97% e 99% utilizando ensaios de terceira geração (3). O aumento da captação de iodo radioativo à cintilografia (acompanhado de mapeamento difuso) e o aumento do fluxo sanguíneo tireoidiano na ultrassonografia (USG) ao Doppler são características da doença (4).

A abordagem terapêutica na doença de Basedow-Graves visa melhora rápida dos sintomas com beta bloqueador e medidas para diminuir a síntese dos hormônios tireoidianos. Para esta última finalidade, há 3 modalidades de tratamento: administração de droga antitireoidiana – as tionamidas, ablação com radioiodo ou cirurgia (5).

As tionamidas costumam ser o primeiro tratamento de eleição no Brasil e na Europa, eles inibem a síntese e a liberação do hormônio tireoidiano e são uma opção atraente porque oferecem a oportunidade de atingir o estado eutireoidiano sem qualquer exposição à radioatividade ou cirurgia. Quando a remissão não é atingida, a ablação com radioiodo é uma ferramenta a seguir para tratamento definitivo da doença. O radioiodo é amplamente utilizado no tratamento de hipertiroidismo de Basedow-Graves e tem sido a terapia de primeira escolha nos Estados Unidos (6, 7).

O objetivo da administração de ^{131}I (Iodeto de sódio) é produzir, por meio da radiação beta, uma tireoidite actínica levando à falência da função tireoidiana e atrofia crônica gradual (11).

Entre os fatores de risco relacionados a falha ou recidiva da doença de Basedow-Graves após radioiodoterapia estão, gênero, idade, bócio de grande volume, presença de orbitopatia, tabagismo, níveis altos de T4L, T3T, TRAb pré-tratamento (1, 2, 8).

Conhecendo-se os fatores associados à remissão e à recorrência radioiodoterapia no tratamento da doença de Basedow Graves, os pacientes poderão ser beneficiados com um melhor manejo em relação ao seguimento após o procedimento, incluindo uma orientação mais precisa sobre os fatores de sucesso/insucesso e número de consultas/coletas de exames no seguimento.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Primário

Avaliar a taxa de remissão, falha e recorrência dos pacientes com diagnóstico de doença de Basedow-Graves submetidos à radioiodoterapia (^{131}I).

2.2 Objetivo Secundário

Analisar e identificar possíveis fatores associados ao risco de recorrência.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

O presente estudo é observacional, longitudinal, retrospectivo, realizado através da revisão de prontuários de 53 pacientes com diagnóstico da Doença de Basedow Graves submetidos à radioidoterapia e seguidos no ambulatório de Endocrinologia do Hospital do Servidor Público Municipal de São Paulo.

Serão incluídos os pacientes:

- a) Acima de 18 anos
- b) Portadoras de doença de Basedow-Graves
- c) Submetidos à 20 mCi de ^{131}I (adotamos esta dose fixa por ser a mais indicada no serviço) no período de novembro de 2006 até abril de 2019.

Serão excluídos:

- a) Perda de seguimento (se ausentar de consultas por mais de 2 meses no primeiro ano após radioidoterapia)
- b) Dados incompletos nos prontuários

Todos os pacientes analisados receberam tratamento prévio com DAT (Drogas antitireoidianas) a maioria tendo feito uso de metimazol e devido a não remissão para hipotireoidismo ou eutireoidismo foram encaminhados para tratamento definitivo com RIT (Radioiodoterapia). Os pacientes foram orientados a suspender a medicação 5-7 dias antes da radioiodoterapia.

Foram coletados do prontuário dados clínicos e epidemiológicos (idade, gênero, tabagismo, sintomas e sinais de hipertireoidismo como oftalmopatia), exames laboratoriais (TSH, T4L, T3T e TRAb), dados ultrassonográficos (volume tireoidiano total) e captação tireoidiana na cintilografia.

A avaliação da função tireoidiana levou em consideração os dados coletados referentes aos valores de TSH e T4 livre em 15, 30, 45 dias e em 2,6,9 e 12 meses após a dose de RIT. Os pacientes foram considerados em remissão quando de ausência de sintomas e sinais clínicos de hipertireoidismo com laboratório

compatível TSH > 0,43 e T4 livre < 1,39 ng/dL. Foi considerada falha ao tratamento com RI quando da persistência de sintomas e sinais clínicos de hipertireoidismo com laboratório compatível (TSH < 0,43). Já, a recidiva (ou recorrência), foi definida quando o paciente apresentou quando clínico e laboratorial de hipertireoidismo após ter entrado em remissão.

Os dados foram apresentados principalmente em medianas e percentis. As variáveis categóricas foram analisadas através do teste do Qui-quadrado com a correção de Fisher quando necessário. O tempo para a remissão, como variável contínua, foi analisado através da Curva ROC. Os fatores preditores do desfecho foram analisados através da regressão logística para o cálculo da razão de chances (do inglês *odds ratio*, OR). Serão considerados significantes um $p < 0,05$.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição 3.261.890.

4 RESULTADOS

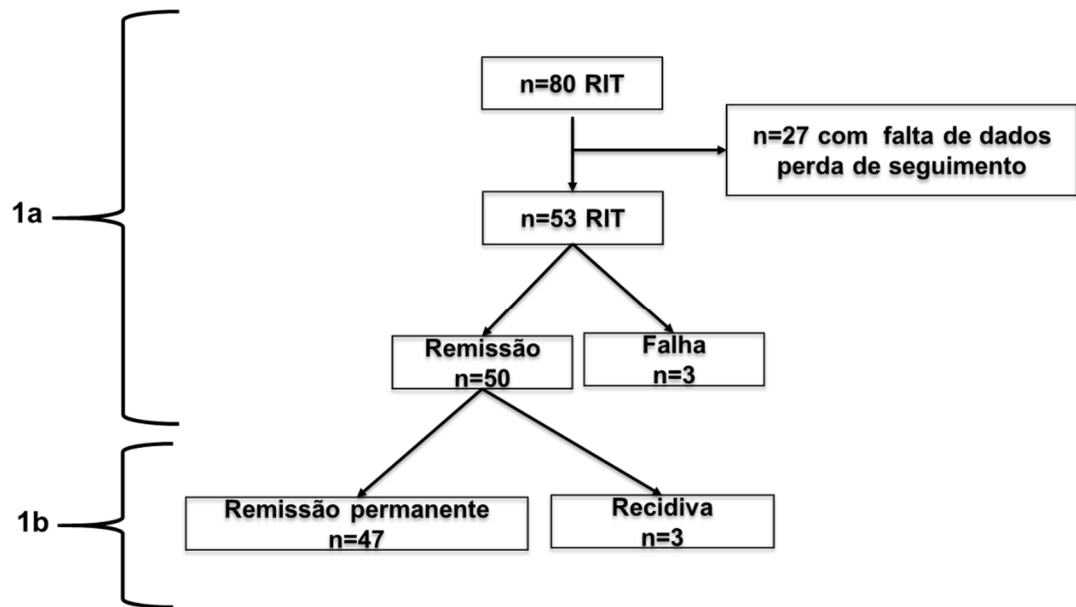
A amostra inicial foi composta por 80 pacientes, dos quais 27 foram excluídos por perda de seguimento ou dados incompletos nos prontuários. Desse modo, foram analisados dados de 53 pacientes com diagnóstico de Doença de Basedow-Graves que realizaram tratamento com radiiodoterapia na dose fixa de 20 mCi, sendo o tempo médio de seguimento de 5,1 anos, mínimo de 3 meses e máximo de 12 anos. Nossa amostra foi composta por maioria sendo do sexo feminino (41 mulheres/77,35%), e a mediana de idade ao RIT foi de 49,5 anos (17,0-75,8).

A remissão da doença foi encontrada em 50 (94,3%) pacientes e a falha ao tratamento em 3 (5,7%) (Fig 1a). Avaliamos que o mês de remissão do hipertireoidismo foi em média 3,3 (1,0-8,1) meses após a RIT. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os dados clínicos e laboratoriais entre os dois grupos (tabela 1).

Tabela 1. Remissão e falha ao tratamento com radiiodoterapia. Dados clínicos e laboratoriais

	REMISSÃO (n=50)	FALHA (n=3)	<i>p</i>
Idade (anos)	49,5 (17,0-75,8)	51,0 (46,7-53,4)	0,87
Sexo F	38 (76%)	3 (100%)	1,00
Oftalmopatia +	19 (38%)	1 (33,3%)	1,00
Tabagismo +	8 (16%)	1 (33,3%)	0,44
TRAb	23(46%)	1 (33,3%)	1,00
TSH (0,4-4,2 uIU/mL)	0,0 (0,0-2,0)	0,01(0,00 -0,10)	0,45
T4L (0,78-1,39ng/dL)	1,7 (0,6-6,0)	3,09 (0,94-5,6)	0,57

FIGURA 1. Representação da coorte após radioiodoterapia



Dos 50 pacientes que entraram em remissão, 3 tiveram recidiva para o hipertireoidismo, que ocorreu em média 13 meses após a RIT (Figura 1b).

TABELA 2. Remissão permanente e Recidiva após radioiodoterapia. Dados clínicos e laboratoriais

	REMISSÃO PERMANENTE (n=47)	RECIDIVA (n=3)	<i>p</i>	AUC
Idade (anos)	49,5 (17,0-75,8)	42 (26,3-53,9)	0,46	0,638
Sexo F/M	35 (74,4%) /12(25,6%)	3 (100%) / 0	1,00	
Oftalmopatia +	17 (36,1%)	2 (66,6%)	0,55	
Tabagismo +	8 (17,0%)	0	1,00	
TRAb	22 (46,8%)*	1 (33,3%)	1,00	
TSH (0,4-4,2 uIU/mL)	0,0 (0,0-2,0)	0,01 (0,0-0,02)	0,88	0,528
T4L ((0,78-1,39 ng/dL)	1,63 (0,57-6,0)	3,5 (2,3-6,0)	0,02	0,890
T3T (64,28-194,15 ng/dL)	172 (83,6 -499,0)	436 (272,0-600,0)	0,04	0,924
Volume Tiroidiano	22,8 (5,0-62,3)**	50 (15-51)	0,31	0,704
Captação à cintilografia (%)	52,0 (10,0-99,0)***	61 (59-99)	0,20	0,750

* n=14

** n=18

*** n=14

Os pacientes que recidivaram o hipertireoidismo apresentavam níveis mais elevados de T4L mediana de 3,5 ng/dL (2,3-6,0); $p= 0,02$ e de T3T:436 ng/dL (272-600); $p= 0,04$ (Tabela 2, figura 2a e 2b).

Figura 2a. Box plot para nível de T4L pré tratamento com remissão (não) e recorrência (sim)

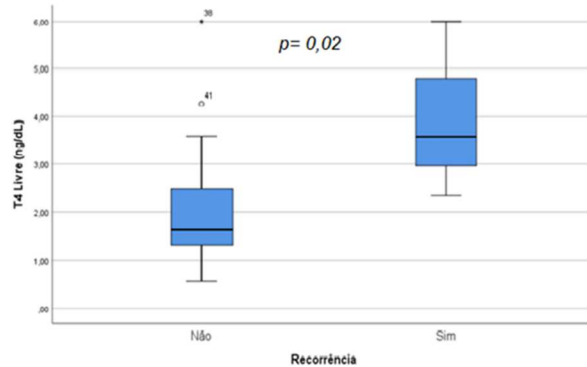
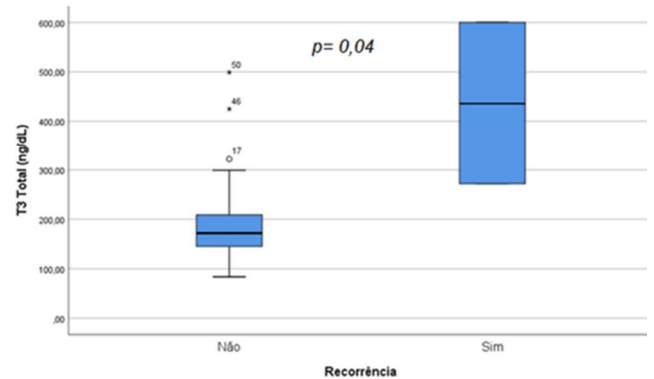


Figura 2b. Box plot para nível de T3T pré tratamento com remissão (não) e recorrência (sim)



Ao mesmo tempo, houve uma boa associação na área sob a curva da curva ROC (AUC) entre T4L (AUC = 0,890; $p= 0,02$) e T3T (AUC = 0,924; $p= 0,04$) para prever recorrência da doença (figura 3a e 3b).

Figura 3a. Curva ROC com AUC entre T4L e recorrência

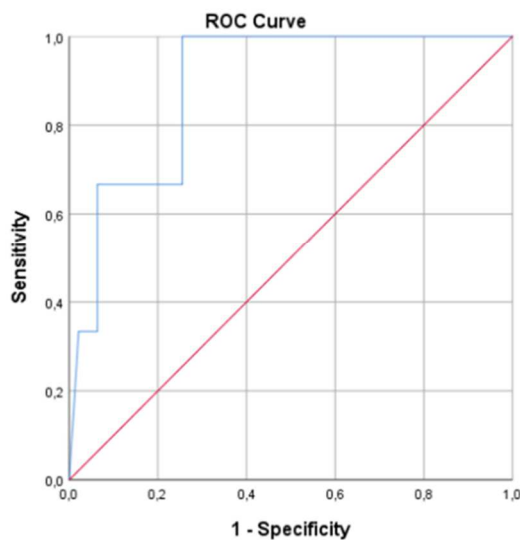
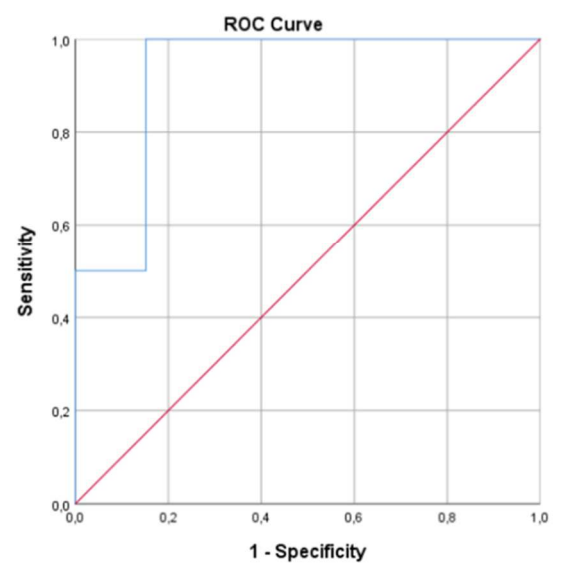


Figura 3b. Curva ROC com AUC entre T3T e recorrência



5 DISCUSSÃO

Na nossa amostra, a grande maioria dos pacientes respondeu à RIT, sendo a taxa de sucesso de 94,3%. Esta remissão ocorreu em média 3,3 meses após a RIT. Ambas taxas e período de remissão vão de encontro com a duas coortes semelhantes à nossa população, ou seja, pacientes com doença de graves submetidos ao RI e com uso de DAT prévio. Estudo de Fanning E e *cols.* observaram 79,3% de remissão e em cerca de 4 meses em 101 pacientes seguidos por 10 anos (9). Já King e *cols.* encontraram dados ainda mais semelhantes aos nossos, com remissão de 93,3% em aproximadamente 3,6 meses após o RI numa coorte de 316 pacientes seguidos por 9 anos(10).

É conhecido que aproximadamente 10-20% dos pacientes tratados com RI apresentam falha ou recidiva ao tratamento (1). Em nossa amostra, a falha foi encontrada em 5,6 % dos pacientes e a recidiva em 11,4%. Os fatores classicamente associados à falha e recidiva são bóciolos volumosos (>50g), captação do ¹³¹I em 24hs >90%, gênero masculino, tabagismo, níveis séricos basais elevados de T3T e T4L (11-14).

Níveis elevados de T4L antes da RIT foram demonstrados como fator de risco importante para a recidiva do hipertireoidismo no nosso estudo: mediana T4L ng/dL 1,63 (83,6-499) versus 3,5 ng/dL (2,3-6,0); p 0,02. Allahabadia A e *cols.*, em um estudo retrospectivo com 536 pacientes em seguimento por 23 anos, observaram associação entre maiores níveis de T4L pré dose com recidiva (15). Por outro lado, Russell K e *cols.* verificaram que também níveis elevados de T4L pós tratamento foram associados a maior taxa de recidiva do hipertireoidismo(16).

Os níveis de T3T foram também um dado de relevância significativa, visto que os pacientes que evoluíram com recidiva apresentaram maior mediana de T3T: 436 ng/dL (272,0-600,0) versus 172 ng/dL (83,6 -499,0); p 0,04 do grupo em remissão permanente. A mesma associação foi vista num estudo nacional de Andrade VA e *cols.* numa coorte retrospectiva de 61 pacientes e seguimento de 3 anos. Neste trabalho, o valor de T3T pré tratamento foi fator independente para predizer falência terapêutica ao RI (17).

Desse modo, podemos afirmar que maiores níveis de T4L e T3T se traduzem em maior prevalência de recidiva. Rotineiramente, no nosso serviço e no Brasil, os pacientes são tratados previamente com tionamidas antes do radioiodo (14). Isto poderia suscitar discussão se o não uso prévio da DAT levaria maior taxa de recidiva, pois os níveis de T4L e T3T seriam mais elevados. Porém, estudo prospectivo com 61 pacientes randomizados para receber ^{131}I isoladamente ou com tratamento clínico prévio com metimazol não mostrou que o pré-tratamento com metimazol não foi vantajoso em relação ao tempo de remissão ou a taxa de cura (17). Entretanto quando paciente apresenta recidiva, o hipertireoidismo recorre com menor intensidade e com menor gravidade em pacientes que foram pré-tratados com DAT(8).

Apesar de nosso estudo não ter demonstrado associação, o tabagismo é um fator de risco para a falha ao RIT. Płazińska e cols. demonstraram em um estudo retrospectivo com 116 pacientes sendo 21 fumantes que houve uma relação estatisticamente significativa ($p < 0,05$) entre o tabagismo e o número de doses terapêuticas administradas de ^{131}I em pacientes com doença de Graves, destacando que os pacientes tabagistas necessitam de segunda dose de RIT com mais frequência (18).

Ainda dentre os fatores classicamente associados a falha à RIT temos o volume tireoidiano aumentado. Um estudo prospectivo composto por 40 pacientes com doença de Graves submetidos à RIT, volume tireoidiano acima de 45 mL foi preditor de falha ao tratamento (19).

Mesmo que os nossos dados não tenham demonstrado associação entre percentagem de captação na cintilografia e resposta ao tratamento com RI, vários trabalhos tem mostrado que captação de ^{131}I na cintilografia de tireoide nas 24 h parece estar associado a maior chance de remissão permanente do hipertireoidismo (20).

O nosso estudo apresenta algumas limitações por ser um estudo retrospectivo, com reduzido número de pacientes e pouco tempo de seguimento.

6 CONCLUSÃO

Nosso estudo demonstrou dados de seguimento de pacientes com doença de Graves num serviço de referência de um hospital terciário, com boa taxa de remissão permanente e pequena recorrência nos pacientes submetidos a 20mCi de ^{131}I .

Tendo em vista que a remissão do quadro de hipertireoidismo ocorreu em até 8 meses e a recorrência em até 13 meses pós radioiodoterapia, isto se traduz na necessidade de seguimento clínico e laboratorial sistemático por pelo menos um ano após o procedimento.

Além disso, há necessidade de que o paciente esteja com quadro de hipertireoidismo mais compensado quando da radioiodoterapia para maior chance de remissão permanente da doença de graves.

REFERÊNCIAS

1. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid*. 2016;26(10):1343-421.
2. Maia AL, Scheffel RS, Meyer EL, Mazeto GM, Carvalho GA, Graf H, et al. 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*. 2013;57(3):205-32.
3. Lytton SD, Kahaly GJ. Bioassays for TSH-receptor autoantibodies: an update. *Autoimmunity reviews*. 2010;10(2):116-22.
4. Devereaux D, Tewelde SZ. Hyperthyroidism and Thyrotoxicosis. *Emergency Medicine Clinics of North America*. 2014;32(2):277-92.
5. Corvilain B, Hamy A, Brunaud L, Borson-Chazot F, Orgiazzi J, Bensalem Hachmi L, et al. Treatment of adult Graves' disease. *Annales d'endocrinologie*. 2018.
6. Burch HB, Burman KD, Cooper DS. A 2011 survey of clinical practice patterns in the management of Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(12):4549-58.
7. Mohan V, Lind R. A review of treatment options for Graves' disease: why total thyroidectomy is a viable option in selected patients. *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 2016;6(4):32369.
8. Cooper DS. Antithyroid drugs in the management of patients with Graves' disease: an evidence-based approach to therapeutic controversies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(8):3474-81.
9. Fanning E, Inder WJ, Mackenzie E. Radioiodine treatment for graves' disease: a 10-year Australian cohort study. *BMC Endocr Disord*. 2018;18(1):94.
10. Wong KK, Shulkin BL, Gross MD, Avram AM. Efficacy of radioactive iodine treatment of graves' hyperthyroidism using a single calculated. *Clin Diabetes Endocrinol*. 2018;4:20.
11. Alexander EK, Larsen PR. High dose of (131)I therapy for the treatment of

hyperthyroidism caused by Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(3):1073-7.

12. Ninno. Análise retrospectiva do resultado do tratamento com iodo radioativo em 120 pacientes tiorotóxicos por doença de Basedow-graves. . *Arq Bras Endocrinol Metab* 1999. p. 86-95.13. Chen JY, Huang HS, Huang MJ, Lin JD, Juang JH, Huang BY, et al. Outcome following radioactive iodine therapy in Graves' disease. *Changgeng Yi Xue Za Zhi.* 1990;13(4):258-67.

14. Leech NJ, Dayan CM. Controversies in the management of Graves' disease. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1998;49(3):273-80.

15. Allahabadia A, Daykin J, Holder RL, Sheppard MC, Gough SC, Franklyn JA. Age and gender predict the outcome of treatment for Graves' hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(3):1038-42.

16. K R. A serum predictor of Graves' disease recurrence following radioactive iodine therapy. *ASIA OCEANIA JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE AND BIOLOGY;* 2014. p. 368.

17. Andrade VA, Gross JL, Maia AL. The effect of methimazole pretreatment on the efficacy of radioactive iodine therapy in Graves' hyperthyroidism: one-year follow-up of a prospective, randomized study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(8):3488-93.

18. Płazińska MT, Prasek K, Czarnywojtek A, Sawicka-Gutaj N, Woliński K, Borowska M, et al. [Interaction between cigarette smoking and glucocorticoids therapy and therapeutic doses of radioiodine (¹³¹I) in patients with Graves' disease]. *Przeegl Lek.* 2016;73(10):766-72.

19. Gómez-Arnaiz N, Andía E, Gumà A, Abós R, Soler J, Gómez JM. Ultrasonographic thyroid volume as a reliable prognostic index of radioiodine-131 treatment outcome in Graves' disease hyperthyroidism. *Horm Metab Res.* 2003;35(8):492-7.

20. Damle N, Bal C, Kumar P, Reddy R, Virkar D. The predictive role of 24h RAIU with respect to the outcome of low fixed dose radioiodine therapy in patients with diffuse toxic goiter. *Hormones (Athens).* 2012;11(4):451-7.