

RESSALVA

Atendendo solicitação da autora Rafaela Colombini dos Santos, o texto completo deste documento será disponibilizado somente a partir de 24/09/2026.



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE
MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

Rafaela Colombini dos Santos

**Fatores preditores para eficácia da radioiodoterapia
em hipertireoidismo**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina, Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de
Botucatu, para obtenção do título de Mestre
em Pós-graduação em Medicina.

Orientadora: Profa. Dra. Katia Hiromoto Koga

**Botucatu
2025**

Rafaela Colombini dos Santos

Fatores preditores para eficácia da
radioiodoterapia em hipertireoidismo

Dissertação apresentada à
Faculdade de Medicina,
Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus
de Botucatu, para obtenção do
título de Mestre em Pós-graduação
em Medicina.

Orientadora: Profa. Dra. Katia Hiromoto Koga

Botucatu

2025

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: MARIA CAROLINA A. CRUZ E SANTOS-CRB 8/10188

Santos, Rafaela Colombini dos.

Fatores preditores para eficácia da radioiodoterapia em hipertireoidismo / Rafaela Colombini dos Santos. - Botucatu, 2025

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Medicina, Botucatu

Orientador: Katia Hiromoto Koga

Capes: 40106004

1. Doença de Graves. 2. Hipertireoidismo. 3. Radioterapia - Iodo. 4. Resultado do Tratamento.

Palavras-chave: Doença de graves; Fatores preditores; Iodo-131; Radioiodoterapia.

Rafaela Colombini dos Santos

**Fatores preditores para eficácia da radioiodoterapia em
hipertireoidismo**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre em Pós-graduação em Medicina.

Área de Concentração: Eficácia e efetividade de protocolos de tratamento

Data da Defesa: 31/07/2025

Banca Examinadora:

Profa. Dra. Katia Hiromoto Koga
UNESP – Faculdade de Medicina – Câmpus de Botucatu

Prof. Dr. Felipe Arriva Pitella
USP - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto

Prof. Dra. Sandra Monetti Dumont Sanches
UFMG - Universidade Federal de Minas Gerais

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente aos meus preceptores, Dra Dilma Mariko Morita, Dr. Nilton Massaki Hanaoka, Dra. Sanja Dragosavac, Dr. Paulo Henrique Silva Monteiro e Dra. Patrícia Ferreira Alves Modena, meus mais sinceros agradecimentos por me apresentarem ao fascinante mundo da Medicina Nuclear. A paixão de vocês pela área, dedicação em compartilhar conhecimento e constante incentivo foram fundamentais para despertar em mim o interesse e a admiração por esta especialidade. Sou profundamente grata pelos ensinamentos e orientações e foram uma fonte de inspiração ao longo desta jornada.

À Profa. Dra. Katia Hiromoto Koga, minha orientadora, por sua orientação sábia, dedicação e incentivo constante. Sua confiança no meu potencial e seu comprometimento com este trabalho foram essenciais para que ele se concretizasse.

À Eloisa Elena Paschoallinote pela criteriosa análise estatística.

À Elisa, por todo apoio e suporte durante toda esta jornada. Sua força e amor foram elementos fundamentais para que eu pudesse chegar até aqui.

À minha mãe Miriam e meu pai Geraldo, pelo exemplo de dedicação, pelo amor incondicional e pelos valores que me transmitiram, que guiam minha vida hoje e sempre.

Aos meus irmãos, Carolina e Victor e meu sobrinho César, pelo apoio, carinho e pela força que sempre demonstraram em cada etapa da minha vida.

A todos vocês, minha mais profunda gratidão. Este trabalho é, em parte, reflexo de tudo o que recebi de cada um ao longo deste percurso.

RESUMO

A Doença de Graves (DG) é uma afecção autoimune que causa hiperfunção tireoidiana, frequentemente tratada com radioiodoterapia com iodo-131(RIT). A RIT produz uma tireoidite intensa, resultando em fibrose intersticial, atrofia glandular e destruição do tecido glandular. Fatores como tireotoxicose severa, grande volume tireoidiano, sexo masculino e baixa captação tireoidiana estão associados ao risco de falha terapêutica. Este estudo avaliou fatores preditores de eficácia da RIT em pacientes com DG e RIT de 2013 a 2021. Foi realizada coleta retrospectiva de dados clínicos, demográficos, de imagem, da atividade radioativa, da dose absorvida e laboratoriais antes e após um ano da RIT. Os pacientes foram divididos em dois grupos: baixa atividade (BA até 555 MBq) e alta atividade (AA, acima de 555 MBq). Foram avaliados 177 pacientes, com predominância feminina (79,66%) e 86,44% atingiram sucesso na RIT e 13,56% falência. Não houve diferença significativa no desfecho entre os grupos de AA e BA. A análise de regressão logística multivariada da amostra total identificou como fatores independentes associados ao sucesso terapêutico a dose absorvida, o volume tireoidiano e a captação tireoidiana de 2 horas. Com base nesses achados, foi desenvolvido um nomograma preditivo que integra essas variáveis, com potencial para otimizar a estratificação dos pacientes, individualizar a RIT e auxiliar a tomada de decisão clínica com base em parâmetros objetivos e funcionais. Este estudo contribui para o entendimento dos fatores preditores de resposta à RIT e propõe uma ferramenta prática com aplicação clínica, passível de validação em estudos prospectivos multicêntricos.

Palavras-chave: Doença de Graves, radioiodoterapia, fatores preditores, iodo-131

ABSTRACT

Graves' disease (GD) is an autoimmune disorder that causes thyroid hyperfunction and is frequently treated with radioiodine therapy (RAI) using iodine-131. RAI induces intense thyroiditis, leading to interstitial fibrosis, glandular atrophy, and destruction of glandular tissue function. Factors such as severe thyrotoxicosis, large thyroid volume, male sex, and low iodine uptake are associated with an increased risk of treatment failure. This study aimed to evaluate predictive factors for the effectiveness of RAI in patients with GD treated between 2013 and 2021. A retrospective collection of clinical, demographic, laboratory, and imaging data were performed, before and one year after RAI, including administered radioactive activity and absorbed dose. Patients were stratified into two groups: low activity (LA, up to 555 MBq) and high activity (HA, above 555 MBq). A total of 177 patients were evaluated, with a predominance of females (79.7%) and 86.4% achieved therapeutic success and 13.6% experienced treatment failure. No significant difference in outcomes was observed between the LA and HA groups. Multivariate logistic regression analysis of the total sample identified absorbed dose, thyroid volume, and 2-hour iodine uptake as independent predictors of therapeutic success. Based on these findings, a predictive nomogram was developed integrating these variables, with potential to optimize patient stratification, personalize RAI, and support clinical decision-making based on objective and functional parameters. This study contributes to understanding the predictors of RAI response and proposes a practical clinical tool that can be validated in future prospective multicenter studies.

Keywords: Graves' disease, radioiodine therapy, predictive factors, iodine-131

LISTA DE FIGURA

Figura 1 - Fluxograma da análise de dados dos pacientes do estudo..... 25

Figura 2 - Curva ROC..... 34

Figura 3 - Gráfico de calibração 35

Figura 4 - Nomograma clínico 36

Figura 5 - Modelo interativo para probabilidade de sucesso terapêutico..... 37

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Análise descritiva das variáveis numéricas	30
Tabela 2 – Associação do resultado da RIT com variáveis categóricas	31
Tabela 3 – Comparação de médias das variáveis contínuas e o resultado da RIT	32
Tabela 4 - Regressão logística univariada para o status sucesso terapêutico da RIT	33
Tabela 5 – Regressão logística multivariada para o status sucesso terapêutico da RIT	33
Tabela 6 – Análise descritiva das variáveis numéricas nos Grupo BA e AA	41
Tabela 7 – Associação do resultado da RIT com variáveis categóricas nos Grupo AA	42
Tabela 8 – Associação do resultado da RIT com variáveis categóricas nos Grupo BA	43
Tabela 9 – Comparação de médias das variáveis contínuas e o resultado da RIT no Grupo AA	44
Tabela 10 – Comparação de médias das variáveis contínuas e o resultado da RIT no Grupo BA	44
Tabela 11 – Regressão logística univariada para o status sucesso terapêutico da RIT nos Grupos	45

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Distribuição dos sintomas	28
Gráfico 2 - Tempo de início dos sintomas	28
Gráfico 3 - Distribuição do TRAb encontrado em 76 pacientes	29
Gráfico 4 - Distribuição do Anti-TPO encontrado em 161 pacientes	29
Gráfico 5 - Distribuição dos sintomas nos grupos BA e AA	38
Gráfico 6 - Tempo de início dos sintomas nos grupos BA e AA	39
Gráfico 7 - Distribuição do TRAb encontrado em pacientes dos grupos BA e AA.....	39
Gráfico 8 - Distribuição do anti-TPO encontrado em pacientes dos grupos BA e AA.....	40

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AA	Alta atividade
Anti-TG	Anticorpo antitireoglobulina
Anti-TPO	Anticorpo antiperoxidase tireoidiana
ATA	<i>American Thyroid Association</i>
AUC	<i>Area Under the Curve</i>
BA	Baixa atividade
DAT	Drogas antitireoidianas
DG	Doença de Graves
ETA	<i>European Thyroid Association</i>
HCFMB	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu
¹³¹ I	Iodo-131
IAEA	<i>International Atomic Energy Agency</i>
IC	Intervalo de Confiança
JTA	<i>Japan Thyroid Association</i>
MBq	Megabecquerel
mCi	Millicurie
RAIU	<i>Radioactive Iodine Uptake</i>
RIT	Radioiodoterapia
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic</i>
SAS	<i>Statistical Analysis System</i>
SLAT	Sociedade Latino-Americana de Tireoide
SMN	Serviço de Medicina Nuclear

T3	Triiodotironina
T4	Tiroxina
TG	Tireoglobulina
TPO	Tireoperoxidase
TRAb	Anticorpo anti-receptor de TSH
TSH	<i>Thyroid-Stimulating Hormone</i>
UNESP	Universidade Estadual Paulista
VPN	Valor preditivo negativo
VPP	Valor preditivo positivo

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	12
1.1.	RADIOIODOTERAPIA (RIT)	15
1.1.1.	Iodo-131	15
1.1.2.	Grandezas radiológicas	16
1.1.3.	Abordagens para Cálculo da Atividade Administrada e Dose Absorvida na RIT	18
1.1.4.	Efeito do Iodo-131	19
2.	OBJETIVO	21
2.1.	OBJETIVO PRINCIPAL	21
2.2.	OBJETIVOS SECUNDÁRIOS	21
3.	MATERIAIS E MÉTODOS	21
3.1.	CASUÍSTICA E MÉTODOS	21
3.1.1.	Características do estudo	21
3.1.2.	Métodos para cálculo da atividade administrada e dose absorvida	23
3.1.3.	Avaliação do desfecho da RIT	24
3.2.	ANÁLISE ESTATÍSTICA	25
3.2.1.	Regressão logística	26
3.2.2.	Avaliação do modelo de regressão logística multivariada	26
3.2.3.	Ferramentas práticas	27
4.	RESULTADOS	27
4.1.	GRUPO TOTAL	27
4.2.	GRUPOS BA E AA	37
5.	DISCUSSÃO	45
6.	CONCLUSÃO	50
	REFERÊNCIAS	52
	ANEXO A - PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP	57

1. INTRODUÇÃO

A Doença de Graves (DG) é uma afecção autoimune, de etiologia desconhecida que afeta a glândula tireoide. É órgão-específica e difere das outras doenças autoimunes por estar associada mais frequentemente ao aumento de função do órgão alvo. Essa patologia, descrita inicialmente por *Robert Graves* em 1835¹, é a causa mais comum de hipertireoidismo em indivíduos abaixo de 50 anos, sendo mais prevalente em mulheres, com uma proporção de 5-10:1 em relação aos homens¹.

Clinicamente, os pacientes acometidos costumam apresentar um quadro de instalação insidiosa, com sintomas relacionados ao aumento da taxa metabólica e à hiperatividade adrenérgica^{1,2}. Entre as manifestações mais frequentes descritas na literatura estão perda ponderal não intencional, intolerância ao calor, sudorese excessiva, taquicardia, palpitações, tremores finos, nervosismo, ansiedade, insônia, aumento do trânsito intestinal e alterações menstruais, especialmente em mulheres. Em homens, podem ocorrer ginecomastia e disfunção erétil^{1,2}. Os sinais físicos incluem uma ou mais das três entidades: hipertireoidismo associado à hiperplasia difusa da tireoide (bócio difuso tóxico), oftalmopatia infiltrativa (oftalmopatia de Graves) e dermopatia infiltrativa (mixedema pré-tibial)². A oftalmopatia de Graves, em particular, é uma complicação significativa, decorrente da infiltração de fibroblastos e linfócitos nos tecidos orbitais, levando a exoftalmia e restrições na motilidade ocular.

Fisiopatologicamente, a DG é mediada por uma disfunção imunológica complexa, caracterizada por infiltração linfocitária da glândula tireoide e ativação do sistema imune com elevação dos linfócitos T circulantes e aparecimento de autoanticorpos causando, assim, a hiperfunção glandular^{1,3}. Esses linfócitos ativam as células B, que produzem autoanticorpos como o anti-peroxidase (anti-TPO), anticorpo anti-tireoglobulina (anti-TG) e principalmente os anticorpos dirigidos contra o

receptor do TSH, conhecidos como TRAb (*Thyrotropin Receptor Antibody*)⁴. O TRAb mimetiza os efeitos do TSH nas células foliculares estimulando a produção exagerada de T3 e T4 e, conseqüentemente, a hiperplasia da glândula e a secreção excessiva dos hormônios tireoideanos. A elevação dos hormônios T3 e T4 resulta em um *feedback* negativo sobre a hipófise, reduzindo os níveis séricos de TSH, um marcador diagnóstico importante.

O diagnóstico de hipertireoidismo baseia-se na avaliação clínica e de exames laboratoriais, sendo confirmado laboratorialmente por supressão do TSH concomitante à elevação do T4 total, T4 livre e T3. A análise do TRAb revela a presença destes anticorpos em cerca de 95% a 99% dos casos e, podem estar diminuídos pelo tratamento da doença e, quando persistem, podem predizer uma recidiva⁵.

A avaliação por imagem também desempenha papel fundamental no manejo da DG, a ultrassonografia permite estimar o volume glandular com boa acurácia e identificar alterações estruturais associadas, como heterogeneidade parenquimatosa e vascularização aumentada, características comuns na doença ativa. A cintilografia de tireoide com captação de iodo radioativo fornece dados funcionais importantes, possibilitando quantificar a captação do radioisótopo pela glândula, além de avaliar a distribuição do radiotraçador, o que auxilia na exclusão de causas alternativas de hipertireoidismo, como bócio multinodular tóxico ou adenoma tóxico. Estas modalidades contribuem para a definição da dose terapêutica e têm sido utilizadas como variáveis preditoras de resposta à radioiodoterapia (RIT) em diversos estudos^{6,7,8}.

O protocolo clássico para a cintilografia da tireoide consiste na administração oral de uma dose traçadora de iodo-131, com aquisição de imagens planares da região cervical aproximadamente 24 horas após a administração e, quando disponível, o iodo-123 é preferido por oferecer

menor exposição à radiação ao paciente e melhor qualidade de imagem. Alternativamente, pode-se utilizar o tecnécio-99m, administrado por via intravenosa, com aquisição das imagens cerca de 20 minutos após a injeção. A interpretação do exame deve contemplar o padrão de captação, a morfologia da glândula e a presença ou ausência de nódulos tireoidianos, elementos fundamentais para o diagnóstico diferencial com outras causas de hipertireoidismo, como bócio multinodular tóxico ou adenoma tóxico⁹.

A captação tireoidiana de iodo radioativo pode ser estimada em múltiplos tempos (2h, 6h, 24h), fornecendo parâmetros funcionais utilizados no cálculo da dose terapêutica de iodo-131 pela fórmula de Marinelli-Quimby, além de serem variáveis potencialmente preditoras de resposta clínica à RIT^{6,8}. A cintilografia da tireoide é um exame de imagem que contribui para a compreensão do comportamento funcional da glândula, possibilitando avaliar desde aspectos morfofuncionais¹⁰ até a influência de características clínicas no desfecho terapêutico¹¹, bem como apoiar a discussão sobre diferentes estratégias de dose¹². Por esses motivos, o exame é parte integrante do planejamento terapêutico e tem especial relevância no contexto de uma abordagem individualizada e baseada em parâmetros funcionais. A elevação dos níveis circulantes dos hormônios tireoidianos é responsável por diversos efeitos deletérios em múltiplos órgãos, principalmente no sistema cardiovascular e ósseo. O excesso de hormônios tireoidianos causa aumento da frequência cardíaca, da pressão arterial sistólica e da massa e contração ventricular esquerda^{13,14}. A tireotoxicose pode levar ao desenvolvimento de complicações graves, como insuficiência cardíaca congestiva, cardiomiopatia e arritmias, principalmente fibrilação atrial (10-30%)^{15,16}. O hipertireoidismo também está associado ao aumento da reabsorção óssea, elevação da excreção de cálcio e fósforo na urina e fezes, com consequente diminuição na densidade mineral óssea e risco de fraturas em mulheres idosas¹⁷.

O tratamento ideal para o hipertireoidismo secundário à DG seria a correção

dos distúrbios autoimunes para restaurar a função tireoidiana normal. Entretanto, atualmente, a compreensão dos processos imunológicos envolvidos na DG ainda não permite esse tratamento. Assim, as opções terapêuticas utilizadas são as drogas antitireoidianas (DAT), como metimazol e propiltiouracil, RIT com iodo-131 (^{131}I) e cirurgia (tireoidectomia parcial)¹⁸. A escolha da modalidade terapêutica é influenciada por diferentes fatores, como idade do paciente, volume da tireoide, severidade do hipertireoidismo, preferência do paciente e do médico, recursos disponíveis e prática médica local¹.

Há uma variação quanto ao tratamento de primeira linha, diferindo entre os países. As DAT são mais frequentemente usadas na Europa e Japão, utilizado por 77% e 88% dos especialistas membros da *European Thyroid Association* (ETA)¹⁹ e da *Japan Thyroid Association* (JTA)²⁰, respectivamente. Na América do Sul, 73% dos membros da Sociedade Latino-Americana de Tireoide (SLAT) utilizam as DAT como tratamento de primeira escolha, sendo a RIT escolhido por apenas 26% desses profissionais²¹. A RIT tem sido cada vez mais utilizada, principalmente na América do Norte e, nos EUA, 69% dos membros da *American Thyroid Association* (ATA), utilizam como tratamento de primeira escolha, devido à alta recorrência da doença após utilização de DAT²². A cirurgia é cada vez menos utilizada, mas permanece uma alternativa válida em casos selecionados.

REFERÊNCIAS

1. Andrade VA, Gross JL, Maia AL. Iodo radioativo no manejo do hipertireoidismo da Doença de Graves. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2004;48(1):159-65.
2. Lopes MHC. Terapia com ¹³¹I para a Resolução do Hipertiroidismo da Doença de Graves: Seleção da Dose. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2007;51(7):1031-3.
3. Antonelli A, Fallahi P, Elia G, Ragusa F, Paparo SR, Ruffilli I, et al. Graves' disease: clinical manifestations, immune pathogenesis (cytokines and chemokines) and therapy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2020;34(6):101388.
4. Melmed S, Auchus RJ, Goldfine AB, Koenig RJ, Rosen CJ. Williams Textbook of Endocrinology. 14th ed. Philadelphia: Elsevier; 2019.
5. Nyström E, Berg GEB, Jansson SKG, Törning O, Valdemarsson SV. Thyroid disease in adults. In: Nyström E, Berg GEB, editors. *Thyroid disease in adults.* Berlin: Springer-Verlag; 2011. p. 155-66.
6. Solomon B, Glinioer D, Lagasse R, Wartofsky L. Current trends in the management of Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990;70:1518-24.
7. Jarlov AE, Hegedüs L, Kristensen LO, Nygaard B, Hansen JM. Is calculation of the dose in radioiodine therapy of hyperthyroidism worth while? *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995;43(3):325-9.
8. Leslie WD, Ward L, Salamon EA, Ludwig S, Rowe RC, Cowden EA. A randomized comparison of radioiodine doses in Graves' hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(3):978-83.

9. Sociedade Brasileira de Medicina Nuclear. Diretrizes clínicas em medicina nuclear: cintilografia da tireoide. São Paulo: SBMN; 2022.
10. Dobyns BM, Vickery AL, Maloof F, Chapman EM. Functional and histologic effects of therapeutic doses of radioactive iodine on the thyroid of man. *J Clin Endocrinol Metab*. 1953;13:548-66.
11. Allahabadia A, Daykin J, Sheppard MC, Gough SC, Franklyn JA. Radioiodine treatment of hyperthyroidism-prognostic factors for outcome. *J Clin Endocrinol Metab United States*. 2001;86:3611-7.
12. Watanabe S, Okamoto S, Akikawa K, Miyamoto N, Okamura-Kawasaki M, Uchiyama Y, et al. Identification of patients with Grave's disease who benefit from high-dose radioactive iodine therapy. *Annals of Nuclear Medicine*. 2022;36:923-30.
13. Klein I, Ojama K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med*. 2001;344:501-9.
14. Polikar R, Burger AG, Scherrer U, Nicod P. The thyroid and the heart. *Circulation*. 1993;87:1435-41.
15. Koshiyama H, Sellitti DF, Akamizu T, Doi SQ, Takeuchi Y, Inoue D, et al. Cardiomyopathy associated with Graves' disease. *Clin Endocrinol*. 1996;45:111-6.
16. Gross JL, Caramori ML, Ribeiro JP. Hipertireoidismo com fibrilação atrial: é necessário tratar o hipertireoidismo antes de tentar reversão? *Arq Bras Cardiol*. 2000;74(5):445-8.
17. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, Stone K, Fox KM, Ensrud KE, et al. Risk factors for hip fracture in white women. *N Engl J Med*. 1995;332:767-73.

18. Maia AL, Scheffel RS, Meyer ELS, Mazeto GMFS, Carvalho GA, Graf H, et al. Consenso brasileiro para diagnóstico e tratamento do hipertireoidismo: recomendações do Departamento de Tireoide da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2013;57(3):205-32.
19. Bartalena L, Burch HB, Burman KD, Kahaly GJ. 2016 European Thyroid Association/European Group on Graves' Orbitopathy guideline for the management of Graves' disease. *Eur Thyroid J.* 2016;5(2):79-131.
20. Laurberg P, Okamura K, Campion L, Brix TH, Takamatsu J. Geographic differences in the choice of therapy for Graves' hyperthyroidism: a survey of ATA and JTA members. *Thyroid.* 2005;15(5):463-72.
21. Benvenga S, Paz-Filho G, Maia AL, et al. Treatment of Graves' disease in Latin America: results of a survey of members of the Latin American Thyroid Society (LATS). *Thyroid.* 2019;29(4):529-36.
22. 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.
23. Sawin CT, Becker DV. Radioiodine and the treatment of hyperthyroidism: the early history. *Thyroid.* 1997;7:163-76.
24. International Atomic Energy Agency (IAEA). Radiation protection in nuclear medicine. Safety Reports Series No. 40. Vienna: IAEA; 2020.
25. Marinelli LD, Quimby EH, Hine GJ. Dosage determination with radioactive isotopes; practical considerations in therapy and protection. *Am J Roentgenol Radium Ther.* 1948;59:260-81.

26. Zhang R, Zhang G, Wang R, Tan J, He Y, Meng Z. Prediction of thyroidal ¹³¹I effective half-life in patients with Graves' disease. *Oncotarget*. 2017;8:80934-40.
27. Valente O, Martins AM, Valente F, Atallah A. Hipertireoidismo. *Rev Bras Med*. 2001;58(11):806-18.
28. Araujo F, Melo RC, Rebelo AMO, Dantas ALA, Lucena EA. Proposta de metodologia para tratamento individualizado com iodo-131 em pacientes portadores de hipertireoidismo da Doença de Graves. *Radiol Bras*. 2007;40(6):389-95.
29. Hegedus L. Treatment of Graves' hyperthyroidism: evidence-based and emerging modalities. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2009;38(2):355-71.
30. Brito JP, Schilz S, Singh Ospina N, Rodriguez-Gutierrez R, Maraka S, et al. Treatment of Graves' disease with radioactive iodine: assessment of outcomes and factors affecting prognosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(2):e420-31.
31. Sheremeta L, Binns HJ, Milstein L, Dorobantu C, Szmuiłowicz E, Hayman D. Thyroid volume is the key predictor of hyperthyroidism remission after radioactive iodine therapy in pediatric patients. *Eur J Pediatr*. 2022;181(3):1089-96.
32. Park SH, Hwang S, Han S, Shin DY, Lee EJ. Thyroid Isthmus Length and Iodine Turnover as Predictors of Successful Radioactive Iodine Therapy in Patients with Graves' Disease. *Int J Endocrinol*. 2017;2017:7354673.
33. Chen L, Zeng X, Li X, et al. Influence of thyroid iodine turnover on the efficacy of radioiodine therapy in Graves' disease: a prospective cohort study. *Eur J Endocrinol*. 2022;186(2):233-42.

34. Meng Z, Zhao Y, Tian X. Effect tracking of ¹³¹I treatment in Graves' disease patients within 1 year and analysis of the factors that may influence the cure. *Hell J Nucl Med*. 2023;26(1):35-40.
35. Zhao Y, Wang H, Meng Z, et al. Kinetics of thyroid iodine uptake and its impact on treatment outcome in Graves' hyperthyroidism. *Clin Nucl Med*. 2023;48(4):312-8.
36. Lu Y, Duan J, Zhang H, Jin H, Sun W. Predictors of prolonged euthyroidism after radioactive iodine treatment for Graves' disease: a pilot study. *Endocr Pract*. 2023;29(2):105-11.
37. Xing YZ, Ji QH, Zuo W, Wang Y, Shi F, Huang CP, et al. Clinical efficacy and influencing factors of ¹³¹I treatment for Graves' disease. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*. 2020;40(3):184-90.
38. Kuanrakcharoen S, Buranasinsup S, Benjapibal M, Chailurkit LO, Ongphiphadhanakul B. Cure rate of hyperthyroidism in Graves' disease after radioactive iodine therapy: a single-center study in Thailand. *J Med Assoc Thai*. 2017;100(6):767-74.
39. Zöphel K, Wunderlich G, Kopprasch C, Koch R, Franke WG, Kotzerke J. Predictive value of thyrotropin receptor antibodies using the second generation TRAb human assay after radioiodine treatment in Graves' disease. *Nuklearmedizin*. 2003;42(2):63-70.
40. Dong Q, Fu J, Wang Y, Huang H, Zhai L, Zhang L, et al. Dynamic changes of TPOAb and TRAb in Graves' disease patients treated with radioactive iodine: association with early hypothyroidism. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:141.