GEORGE BARBERIO COURA FILHO

**Efeitos decorrentes do preparo para radioiodoterapia do
câncer de tireoide no ritmo de filtração glomerular renal:
estudo randomizado comparando suspensão hormonal
tireoidiana com o uso do hormônio estimulador da tireoide
recombinante humano (TSHrh)**

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São
Paulo para obtenção do título de
Doutor em Ciências

Programa de Radiologia

Orientador: Prof. Dr. Marcelo Tatit
Sapienza

**São Paulo
2015**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Coura Filho, George Barberio

Efeitos decorrentes do preparo para radioiodoterapia do câncer de tireoide no ritmo de filtração glomerular renal : estudo randomizado comparando suspensão hormonal tireoidiana com o uso do hormônio estimulador da tireoide recombinante humano (TSHrh) / George Barberio Coura Filho. -- São Paulo, 2015.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Radiologia.

Orientador: Marcelo Tatit Sapienza.

Descritores: 1.Taxa de filtração glomerular 2.Hipotireoidismo 3.Tireotropina 4.Hormônios hipofisários 5.Creatinina 6.Dosimetria 7.Proteção radiológica 8.Neoplasias da glândula tireoide 9.Hormônios tireóideos 10.Medicina nuclear

USP/FM/DBD-490/15

Esta tese é o fruto de muitas colaborações, de tempo dedicado, de esforços despendidos e de atenção especial ao cuidado com o ser humano. Essa não seria possível de ser realizada de maneira isolada, sendo também uma conquista de todos os envolvidos durante todo o processo.

Primeiramente, dedico o resultado deste trabalho a minha família. Meus pais George Barberio Coura e Maria Helena Abramo Coura, que, desde meus primeiros passos e palavras, estiveram presentes, investindo em meu futuro e acreditando em minha capacidade. Sem seu estímulo nada seria atingido. Aos meus irmãos Fernando e Marina, pela convivência, pelo carinho e pelas lições ao longo de toda a vida.

Para Adriana Aparecida Flosi, que, sempre presente, me tranquilizou em tempos difíceis, e, com seu incentivo, fez-se presença essencial para que esta tese se concretizasse. Também não posso me esquecer da dupla dinâmica Billie e Leia que, mesmo sem palavras, estiveram presentes no desenvolvimento deste trabalho, principalmente deitadas em cima do teclado do computador.

Aos meus amigos de infância e adolescência em Santos, e a meus amigos de faculdade e residência na Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. A amizade tem poder transformador e, dificilmente, alguém pode se desenvolver em um ambiente de isolamento.

Aos meus professores de Medicina Nuclear, pois foram os responsáveis por todo o conhecimento que possibilitou meu desenvolvimento na área. Meu orientador, Prof. Dr. Marcelo Tatit, que sempre acreditou em mim e confiou que suas expectativas seriam cumpridas. Aos professores Prof. Dr. Carlos Buchpiguel e Prof. Dr. Fausto Hironaka, pelas oportunidades e portas abertas dentro do departamento de Radiologia da FMUSP. Ao Dr. José Willegaignon, pela amizade e pelas colaborações sempre essenciais no campo da Física Médica. E, por fim, aos meus colegas de trabalho, Drs. Sonia Tagima, Paulo Schiavom, Carla Ono, Tomoco Watanabe, Marcos Lima, Arthur Coutinho, Giovanna Carvalho, Heitor Sado e José Flávio Marin.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo, pelo financiamento do projeto que deu origem a esta tese. O presente projeto foi financiado como auxílio regular a pesquisa pela FAPESP com número de Registro de Processo 11/51133-5.

NORMALIZAÇÃO ADOPTADA

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação: Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A.L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3^a Ed. São Paulo: Serviços de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

LISTA DE UNIDADES

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

LISTA E FIGURAS

LISTA DE TABELAS

LISTA DE GRÁFICOS

RESUMO

ABSTRACT

1 INTRODUÇÃO.....	2
1.1 Carcinoma diferenciado da tireoide e o uso do ¹³¹I	2
1.1.1 Bases fisiológicas e objetivos do uso do ¹³¹ I	2
1.1.2 Indicações de ablação de tecido tireoidiano remanescente e tratamento de doença avançada com ¹³¹ I	3
1.1.3 Formas de estímulo do TSH para ATTR com ¹³¹ I	4
1.2 Relação entre filtração glomerular e hipotireoidismo	7
1.2.1 Evidências clínicas e impacto dos preparos para terapia com ¹³¹ I na filtração glomerular	7
1.2.2 Evidências clínicas e impacto dos preparos para terapia com ¹³¹ I na dose de radiação	8
1.3 Métodos de avaliação da filtração glomerular	11
1.3.1 Determinação do ritmo de filtração glomerular: creatinina e estimativas por fórmulas calculadas e determinação por ⁵¹ Cr-EDTA	12
1.3.2 Quantificação do RFG no hipotireoidismo e no preparo para radioiodoterapia	13
1.4 Justificativas do trabalho.....	14
2 OBJETIVOS	17
2.1 Primários	17
2.2 Secundários	17
3 MÉTODOS.....	19
3.1 Casuística e desenho geral do estudo.....	19
3.2 Técnica dos procedimentos terapêuticos com ¹³¹I	22
3.3 Técnica dos procedimentos para determinação da filtração glomerular	24

3.4 Técnicas de avaliações dosimétricas de radiação por dose efetiva de corpo inteiro	29
3.5 Análise estatística.....	31
4 RESULTADOS	34
4.1 Análise descritiva das características clínicas dos grupos A e B	34
4.2 Sintomas clínicos no momento pós-preparo e reações ao TSH recombinante humano	38
4.3 Resultados de RFG por ⁵¹Cr-EDTA para a população total do estudo	40
4.3.1 Resultados de RFG por ⁵¹ Cr-EDTA nos grupos A e B, e comparações	41
4.3.2 Variação percentual de RFG por ⁵¹ Cr-EDTA nos grupos A e B	44
4.4 Comparações dos resultados obtidos para o ritmo de filtração glomerular por ⁵¹Cr-EDTA com os obtidos pelas equações baseadas em creatinina sérica	45
4.4.1 Correlação dos resultados por pacientes obtidos para o ritmo de filtração glomerular por ⁵¹ Cr-EDTA com os resultados obtidos pela equação A.....	45
4.4.2 Correlação dos resultados por pacientes obtidos para o ritmo de filtração glomerular por ⁵¹ Cr-EDTA com os resultados obtidos pela equação B.....	46
4.4.3 Correlação dos resultados por pacientes obtidos para o ritmo de filtração glomerular por ⁵¹ Cr-EDTA com os resultados obtidos pela equação C	48
4.4.4 Resultados de variação percentual do RFG obtidos pelas equações A, B e C	49
4.4.5 Comparação entre os resultados de variação de RFG obtidos por ⁵¹ Cr-EDTA com as equações A, B e C	50
4.5 Comportamento médio da filtração glomerular medido por equações com base em creatinina ao longo dos momentos pré-preparo, pós-preparo, pós-dose terapêutica imediato, e pós-dose terapêutica tardio.....	52
4.6 Correlação da variação de ritmo de filtração glomerular com parâmetros clínicos	54
4.7 Comportamento do radioiodo em relação ao ritmo de filtração glomerular e consequências de dose absorvida	55
5 DISCUSSÃO.....	58
5.1 Características dos grupos A e B e resposta clínica ao estímulo do TSH.....	58
5.2 RFG por ⁵¹Cr-EDTA	65

5.3 Ritmo de filtração glomerular por ^{51}Cr -EDTA e por equações baseadas em creatinina sérica	72
5.4 Parâmetros clínicos, implicações dos preparos e relações com o ritmo de filtração glomerular	79
5.5 Parâmetros físicos do comportamento do radioiodo em relação ao ritmo de filtração glomerular e a seus efeitos em dose absorvida	83
5.6 Limitações e perspectivas	91
6 CONCLUSÃO	94
7 ANEXOS	97
7.1 Anexo A – Aprovação do comitê de ética	97
7.2 Anexo B – Termo de consentimento livre esclarecido	98
7.3 Anexo C - Folha de trabalho ^{51}Cr -EDTA	101
7.4 Anexo D – Folha de trabalho projeto	102
7.5 Anexo E –Orientações de preparo para terapia com iodo-131 no ICESP	104
7.6 Anexo F – Orientações de dieta para terapia com iodo-131 no ICESP	106
8 REFERÊNCIAS	109

LISTA DE UNIDADES

Bq	becquerel
s-1	inverso do segundo
Ci	curie
GBq	gigabecquerel
Gy	gray
J	joule
kg	quilograma
Sv	sievert
mSv	milisievert
mCi	milicurie
mL	mililitro
min	minuto
μUI	microunidade internacional
mg	miligrama
mR	miliroentgen
h	hora
MBq	megabecquerel
keV	quiloeltronvolt
m ²	metro quadrado
m	metro
bpm	batimentos por minuto
dL	decilitro
ng	nanograma
g	grama
mmHg	milímetros de mercúrio
U	unidades

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

EDTA	Ácido etilenodiamino tetra-acético
⁵¹ Cr	Cromo 51
TSH	Hormônio estimulante da tireoide
TSHrh	Hormônio estimulante da tireoide recombinante humano
ATTR	Ablação de tecido tireoidiano remanescente
RFG	Ritmo de filtração glomerular
CDT	Carcinoma diferenciado da tireoide
¹³¹ I	Iodo 131
NIS	cotransporte sódio-iodeto
H ₂ O ₂	Peróxido de hidrogênio
T3	Triiodotironina
T4	Tiroxina
T4L	Tiroxina livre
RHT	Reposição hormonal tireoidiana
MDRD	<i>Modification of diet in renal disease</i>
CS	Creatinina sérica
^{99m} Tc	Tecnécio 99 metaestável
MAG3	Mercaptoacetiltriglicina
RIT	Radioiodoterapia
Tg	Tireoglobulina
Anti-Tg	Anticorpo antitireoglobulina
DT	Dose terapêutica
PCI	Pesquisa de corpo inteiro
β-HCG	Gonadotrofina coriônica humana
SPC	Seringa do paciente
SPD	Seringa padrão
CP	Concentração plasmática

ARFG	Área representativa do ritmo de filtração glomerular
T1/2	Meia-vida
PA	Pressão arterial
FC	Frequência cardíaca
MIRD	<i>Medical internal radiation dose</i>
<	menor que
>	maior que

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Momentos de realização dos procedimentos nos Grupo A e Grupo B21
Figura 2	Procedimentos iniciais para determinação do ritmo de filtração glomerular por ^{51}Cr -EDTA.....25
Figura 3	Procedimentos finais para obtenção do ritmo de filtração glomerular por ^{51}Cr -EDTA.....27
Figura 4	Modelo Biexponencial de <i>clearance</i> plasmático do ^{51}Cr -EDTA28
Figura 5	Arranjos A e B respectivamente para as medidas de taxa de exposição a 1 e 2 metros com ênfase no posicionamento na sonda de contagens radioativas em relação ao corpo do sujeito de pesquisa.....30

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Valores médios e de desvio padrão das variáveis de distribuição normal para os grupos A e B no momento pré-preparo, e p-valor de comparação entre os grupos.....	35
Tabela 2	Valores médios e de desvio padrão das variáveis de distribuição não normal para os grupos A e B no momento pré-preparo, e p-valor de comparação entre os grupos.....	35
Tabela 3	Valores das medianas de Tireoglobulina e Anticorpos Antitireoglobulina pré-preparo para os grupos A e B e p-valor de comparação entre os grupos.....	35
Tabela 4	Características clínicas de sexo e <i>status</i> tumoral patológico pós-cirúrgico por paciente	36
Tabela 5	Sintomas clínicos relacionados a hipotireoidismo por paciente no momento pré-preparo.....	37
Tabela 6	Sintomas clínicos relacionados a hipotireoidismo por paciente no momento pós-preparo	39
Tabela 7	Dados de parâmetros clínicos de maior relevância no momento pós-preparo, e sua variação bruta para os grupos A e B.	40
Tabela 8	Valores das medianas de tireoglobulina e anticorpos antitireoglobulina pós-preparo para os grupos A e B, e p-valor de comparação entre os grupos.....	40
Tabela 9	Variação do RFG por ⁵¹ Cr-EDTA nos grupos A e B	44
Tabela 10	Resultados de variação percentual do RFG medidos pelas equações A, B e C.....	49
Tabela 11	Comparação da variação percentual de RFG obtida por ⁵¹ Cr-EDTA e pelas equações com base em creatinina sérica para o Grupo A.....	50
Tabela 12	Comparação da variação percentual de RFG obtida por ⁵¹ Cr-EDTA e pelas equações com base em creatinina sérica para o Grupo B.....	50
Tabela 13	Dados relativos a RIT, e comportamento biológico do ¹³¹ I para os grupos A e B	55

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1	RFG por ^{51}Cr -EDTA nos momentos pré e pós-preparo para o Grupo A	42
Gráfico 2	RFG por ^{51}Cr -EDTA nos momentos pré e pós-preparo para o Grupo B	42
Gráfico 3	Curva de comportamento do RFG por ^{51}Cr -EDTA nos grupos A e B nos momentos pré e pós-preparo	43
Gráfico 4	RFG medido por ^{51}Cr -EDTA nos momentos pré e pós-preparo para os grupos A e B. Os resultados de comparação são para os momentos pré e pós-preparo dentro de cada grupo.....	43
Gráfico 5	RFG medido por ^{51}Cr -EDTA nos momentos pós-preparo para os grupos A e B. Os resultados de comparação são para o momentos pós-preparo entre os grupos	44
Gráfico 6	Correlação entre resultados de RFG obtidos pelo método radioisotópico e pela equação A.....	45
Gráfico 7	Análise gráfica de Bland-Altman para ^{51}Cr EDTA e Equação A	46
Gráfico 8	Correlação entre resultados de RFG obtidos pelo método radioisotópico e pela equação B.....	47
Gráfico 9	Análise gráfica de Bland-Altman para ^{51}Cr EDTA e Equação B	47
Gráfico 10	Correlação entre resultados de RFG obtidos pelo método radioisotópico e pela equação C.....	48
Gráfico 11	Análise gráfica de Bland-Altman para ^{51}Cr EDTA e Equação C	49
Gráfico 12	Correlação entre resultados de variação percentual do RFG entre os momentos pré e pós-preparo para os pacientes dos grupos A e B obtidos pelo método radioisotópico e pela equação A.....	51

Gráfico 13	Correlação entre resultados de variação percentual do RFG entre os momentos pré e pós-preparo para os pacientes dos grupos A e B obtidos pelo método radioisotópico e pela equação B.....	51
Gráfico 14	Correlação entre resultados de variação percentual do RFG entre os momentos pré e pós-preparo para os pacientes dos grupos A e B obtidos pelo método radioisotópico e pela equação C.....	52
Gráfico 15	Comportamento do RFG pela equação A nos momentos pré-preparo (A), pós-preparo (B), pós-dose terapêutica imediato (C) e pós-dose terapêutica tardio (D), para os grupos A e B	53
Gráfico 16	Comportamento do RFG pela equação B nos momentos pré-preparo (A), pós-preparo (B), pós-dose terapêutica imediato (C) e pós-dose terapêutica tardio (D), para os grupos A e B	53
Gráfico 17	Comportamento do RFG pela equação C nos momentos pré-preparo (A), pós-preparo (B), pós-dose terapêutica imediato (C) e pós-dose terapêutica tardio (D), para os grupos A e B	54
Gráfico 18	Variação dos níveis séricos de TSH dos pacientes do Grupo B, após estimulação com TSH recombinante humano, em função do peso do paciente ao momento da estimulação.....	55
Gráfico 19	Meia-vida efetiva do ^{131}I em função do RFG por ^{51}Cr -EDTA ao momento pós-preparo	56

RESUMO

Coura Filho GB. *Efeitos decorrentes do preparo para radioiodoterapia do câncer e tireoide no ritmo de filtração glomerular renal: estudo randomizado comparando suspensão hormonal tireoidiana com o uso do hormônio estimulador da tireoide recombinante humano (TSHrh)* [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2015.

Foi estudado o ritmo de filtração glomerular (RFG) de pacientes com câncer bem diferenciado da tireoide submetidos à radioiodoterapia (RIT). O estudo avaliou o RFG durante estímulo do hormônio estimulador da tireoide (TSH) por suspensão da reposição hormonal tireoidiana (RHT) ou no uso do hormônio estimulador da tireoide recombinante humano (TSHrh), correlacionou o RFG com o perfil hormonal tireoidiano, avaliou o RFG durante e na semana após a RIT, avaliou o RFG e a dose efetiva de radiação para corpo inteiro e correlacionou métodos de estimativa de RFG. Vinte e oito pacientes incluídos em estudo clínico randomizado não cego foram divididos em dois grupos de 14 pacientes, sendo o grupo A (GA) submetido à suspensão da RHT e o grupo B (GB) ao uso do TSHrh. Os pacientes tiveram antes e após o estímulo do TSH a determinação do RFG por ^{51}Cr -EDTA e coletas séricas do perfil hormonal tireoidiano e creatinina, albumina e ureia, e, após a RIT, colheram exames séricos de creatinina, albumina e ureia, e tiveram estimadas suas doses efetivas de corpo inteiro. Os exames de creatinina, albumina e ureia foram utilizados para estimar o RFG pelas equações de creatinina sérica, *Modified Diet in Renal Disease* (MDRD), e Cockcroft-Gault. O GA apresentou, pelo ^{51}Cr -EDTA, variação de -18,5% do RFG de $94,4 \pm 18,6$ mL/min antes da suspensão da RHT para $76,2 \pm 15,7$ mL/min ($p=0,0002$) e o GB apresentou pelo ^{51}Cr -EDTA variação de 4% do RFG de $90,8 \pm 18,4$ mL/min antes do TSHrh para $92,6 \pm 15,2$ mL/min ($p=0,64$). O RFG variou significativamente só no GA, sem apresentar proporcionalidade entre as variações do hormônio tireoidiano e do RFG. Não houve correlação do RFG com elevação do TSH. Por equações baseadas em creatinina, houve, no GA, queda do RFG durante toda a suspensão da RHT e estabilidade após o retorno da RHT, e, no GB, houve estabilidade do RFG durante todo o estudo. A dose efetiva de corpo inteiro não apresentou diferenças significativas entre os grupos ($p=0,76$). Na comparação entre o ^{51}Cr -EDTA e as equações para estimativa de RFG, a correlação de Pearson foi de 0,78 para creatinina sérica, 0,79 para MDRD e 0,66 para Cockcroft-Gault, e a comparação das variações do RFG observadas no GA entre o ^{51}Cr -EDTA e a equação por creatinina sérica foram estatisticamente diferentes. Concluiu-se que o RFG apresenta redução na suspensão da

RHT, relacionado ao hipotireoidismo e não à elevação de TSH, voltando a estabilizar após retorno da RHT, e que não varia no uso do TSHrh, que a dose efetiva de corpo inteiro não varia entre os grupos proporcionalmente ao RFG, e que a melhor correlação foi do ^{51}Cr -EDTA com a equação MDRD.

Descritores: taxa de filtração glomerular; hipotireoidismo; tireotropina; hormônios hipofisários; creatinina; dosimetria; proteção radiológica; neoplasias da glândula tireoide; hormônios tireóideos; medicina nuclear.

ABSTRACT

Coura Filho GB. *Effects due radioiodine therapy for thyroid cancer in renal glomerular filtration rate: randomized study comparing thyroid hormone withdrawal with the use of recombinant human thyroid stimulating hormone (rhTSH)* [Thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2015.

Glomerular filtration rate (GFR) was studied in well differentiated thyroid cancer patients referred for radioiodine therapy (RIT). The study evaluated GFR during thyroid stimulating hormone (TSH) stimulation after thyroid hormone withdrawal (THW) or after recombinant human thyroid stimulating hormone (rhTSH), correlated GFR with thyroid hormone profile, evaluated GFR during and in the week after RIT, evaluated GFR and whole body radiation effective dose, and correlated different methods for GFR determination. 28 patients were included in a non-blinded randomized clinical trial and divided in two groups of 14 patients, being group A (GA) stimulated by THW and group B (GB) stimulated by rhTSH. Patients had GFR determined by ^{51}Cr -EDTA, as well as serum thyroid hormone profile, creatinine, albumin and urea before and after TSH stimulation, and after RIT had determined their serum creatinine, albumin and urea and whole body radiation effective dose. Creatinine, albumin and urea were used to estimate GFR by serum creatinine, Modified Diet in Renal Disease (MDRD), and Cockcroft-Gault equations. GA presented a -18,5% GFR variation by ^{51}Cr -EDTA varying from $94,4 \pm 18,6$ mL/min before THW to $76,2 \pm 15,7$ mL/min after THW ($p=0,0002$) while GB presented a 4% GFR variation by ^{51}Cr -EDTA varying from $90,8 \pm 18,4$ mL/min before TSHrh to $92,6 \pm 15,2$ mL/min after rhTSH ($p=0,64$). GFR significantly varied only in GA without presenting proportionality with thyroid hormone variation. There was no correlation between rise in TSH levels and GFR. Creatinine equations demonstrated a sustained reduction in GFR during THW and GFR stability after thyroid hormone reposition, while GB presented stable GFR during the whole study. Whole body radiation effective dose didn't present significant differences between the two groups ($p=0,76$). Comparing ^{51}Cr -EDTA and GFR estimative equations presented Pearson correlation score of 0,78 for serum creatinine, 0,79 for MDRD and 0,66 for Cockcroft-Gault, while comparison between variances in GA between ^{51}Cr -EDTA e serum creatinine equation was significantly different. In conclusion GFR presents a reduction during THW related to hypothyroidism and not to TSH rise and stabilizing after thyroid hormone therapy, GFR does not vary during rhTSH, whole body

radiation effective dose does not vary between the two groups proportionally to GFR, and that MDRD equation had the best correlation with ^{51}Cr -EDTA.

Descriptors: glomerular filtration rate; hypothyroidism; thyrotropin; pituitary hormones; creatinine; dosimetry; radiological protection; thyroid neoplasms; nuclear medicine.

1 Introdução

1 INTRODUÇÃO

1.1 Carcinoma diferenciado da tireoide e o uso do ^{131}I

1.1.1 Bases fisiológicas e objetivos do uso do ^{131}I

Em 1946, é descrito o uso de iodo radioativo no tratamento do câncer de tireoide¹. O seu uso pode ter objetivos distintos. O primeiro deles é denominado ablação, e tem por finalidade destruir o tecido tireoidiano remanescente após uma tireoidectomia total, visando diminuir a taxa de recorrência locorregional e facilitar o acompanhamento do paciente por intermédio da monitoração laboratorial dos níveis de tireoglobulina no sangue. Este procedimento é realizado habitualmente em algumas semanas a meses após a tireoidectomia total. Outro objetivo é o tratamento com ^{131}I de pacientes tireoidectomizados com conhecida doença residual, recorrente, persistente ou metastática².

As bases fisiológicas do uso clínico do ^{131}I residem no fato de que os carcinomas bem diferenciados da tireoide (CDT) retêm parte das propriedades biológicas das células tireoidianas normais. Destaca-se, dentre estas, a propriedade de captar o iodo circulante sérico e internalizá-lo no interior dos folículos tireoidianos para produção hormonal, apesar da menor atividade do sistema de cotransporte Sódio-Iodo (*Sodium-Iodine Symporter* – NIS) no CDT quando em comparação ao tecido tireoidiano normal³. O NIS é uma proteína localizada na membrana basolateral da célula tireoidiana e é regulada por hormônio estimulador da tireoide (*thyroid stimulating hormone* – TSH) que, por sua vez, favorece uma maior expressão desta proteína, bem como também favorece o transporte ativo de iodo para dentro da célula tireoidiana. Após internalizado, o iodo é transportado até o coloide dos folículos tireoidianos e incorporado à tireoglobulina. Este processo é denominado organificação, sendo modulado pela atividade da

tireoperoxidase e pela presença de peróxido de hidrogênio H_2O_2 . Os hormônios triiodotironina (T3) e tiroxina (T4) são, então, paulatinamente desacoplados da tireoglobulina para, finalmente, serem secretados na corrente sanguínea.

Estas propriedades da célula tireoidiana normal encontram-se também presentes na célula neoplásica tireoidiana bem diferenciada, ainda que, muitas vezes, em situação anormal. Um exemplo consiste na atividade de síntese hormonal nas células cancerígenas ser menor que o observado na célula tireoidiana normal. Isto explica a observação de que, na presença de tecido tireoidiano normal, um nódulo tireoidiano maligno, frequentemente, aparece como um nódulo menos captante em um estudo cintilográfico com radioiodo³.

Desta forma, visando a um incremento da captação de ^{131}I pelos CDT algumas medidas são, habitualmente, adotadas. A redução da competição do iodo radioativo com o iodo não radioativo (geralmente proveniente da ingestão de alimentos ou medicamentos ricos em iodo) é feita por restrição dietética de iodo e restrição de uso de medicamentos ou contaminantes tópicos que contenham iodo. Esta medida diminui a biodisponibilidade deste elemento no organismo do paciente. Assim, o NIS teria a sua disposição, preferencialmente, o ^{131}I para ser internalizado. Já o estímulo à captação e retenção celular é feita por estimulação celular pelo TSH⁴.

1.1.2 Indicações de ablação de tecido tireoidiano remanescente e tratamento de doença avançada com ^{131}I

O tratamento com ^{131}I é utilizado há mais de seis décadas desde sua descrição inicial já citada anteriormente. Em situações nas quais há recidiva comprovada ou metástases conhecidas do CDT, a terapia com ^{131}I é recomendada com base em literatura publicada, constando em diretrizes emitidas por instituições internacionais⁵⁻⁷.

Já com relação à ablação de tecido tireoidiano remanescente (ATTR), ainda se discute quais os grupos de pacientes que mais se beneficiariam do

procedimento, principalmente devido à dificuldade em se mensurar prospectivamente o benefício proporcionado. Não obstante, levando em conta as evidências em literatura médica, as mesmas diretrizes estabelecem estratificações de risco com base nas características clínicas do paciente e, principalmente, nas características anatomopatológicas para determinar quando melhor indicar a ATTR^{5,6}.

Uma demonstração do benefício da ATTR em literatura médica é a revisão publicada por Mazzaferri e Kloos em 2001. Os autores, em sua análise, demonstram o benefício de se associar a terapia supressiva com hormônio tireoidiano após a tireoidectomia, com redução de recorrências em, aproximadamente, 50% dos casos para menos de 40% em um intervalo de 40 anos, e demonstrando, também, o benefício de se associar a ATTR após a tireoidectomia, com redução adicional das recorrências neste mesmo intervalo de tempo quando associada com terapia hormonal tireoidiana supressiva, podendo chegar até a redução das recorrências para próximo de 10% dos casos⁸. Desta forma, a ATTR é usada, rotineiramente, como tratamento adjuvante, beneficiando os pacientes com carcinoma bem diferenciado da tireoide, principalmente de risco intermediário e alto.

Também é importante ressaltar que publicações recentes ainda vêm demonstrando que há possibilidade de existir benefício pela ATTR em todas as categorias de risco⁹, porém sendo este tópico muito controverso, e tendo nas diretrizes atuais das principais sociedades que estudam o câncer de tireoide a possibilidade da não indicação da ATTR em pacientes classificados como de muito baixo risco^{5,6}.

1.1.3 Formas de estímulo do TSH para ATTR com ¹³¹I

Com relação ao estímulo do TSH, este pode ser obtido de duas formas distintas. Pode ser alcançado por elevação dos níveis de TSH endógeno que ocorrem após a retirada da reposição hormonal tireoidiana (RHT) com Levotiroxina ou pode ser alcançado por meio do estímulo exógeno com o

uso do TSH recombinante humano (TSHrh)⁴. O uso do TSHrh é indicado em pacientes em que não se consegue a elevação do TSH endógeno, como em pacientes com muitas metástases funcionantes, ou em pacientes que apresentem intolerância à falta de RHT e aos sintomas do hipotireoidismo, dentre outras potenciais indicações⁴.

A utilização do TSHrh é iniciada como estímulo para estudos diagnósticos. Em 1997, Ladenson *et al.* compara as duas técnicas de estímulo do TSH em 127 pacientes e observa que o uso do TSHrh promove a captação do iodo radioativo de maneira eficaz e segura, porém de maneira menos eficiente em comparação com a suspensão da reposição hormonal¹⁰. As possíveis explicações para a observação são que a depuração renal do ¹³¹I seria reduzida nos pacientes com hipotireoidismo induzido, ou que ocorra estimulação insuficiente e menos sustentada com o emprego do TSHrh. Já em 1999 e 2001, Haugen *et al.* e Robbins *et al.* respectivamente, encontram, em seus estudos, o primeiro com 229 pacientes e o segundo com 289 pacientes, eficácia e segurança no uso do TSHrh, não reproduzindo diferenças entre as duas formas de estímulo na performance de procedimentos diagnósticos com o radioiodo^{11,12}.

Para o preparo dos pacientes com a finalidade terapêutica, muito é discutido a respeito do uso do TSHrh. Em 2000, Luster *et al.* publicam o uso do TSHrh em uma série de 16 pacientes, sendo em 11 para ATTR e em 5 para tratamento de doença avançada e/ou recorrente, em que a suspensão prolongada da RHT está contraindicada¹³.

Na sequência de investigações sobre o desempenho em procedimentos terapêuticos com radioiodo e utilizando o TSHrh em comparação ao tradicional método de suspensão da RHT, Robbins *et al.*, em uma análise retrospectiva de 87 pacientes que fizeram tratamento ablativo sob uma ou outra forma de preparo, conclui que os dois grupos obtiveram resultados terapêuticos semelhantes¹⁴. Os autores descrevem 81% de efetividade nos pacientes com suspensão hormonal e 84% de efetividade no grupo sob estímulo de TSHrh, sem diferenças estatísticas entre os grupos. Apesar de ressaltarem as limitações de um estudo retrospectivo não

controlado, foi registrada a segurança e eficácia em realizar tratamento sob estímulo com TSHrh.

Avaliando a eficiência do TSHrh no tratamento do CDT avançado em pacientes que não podiam suportar a suspensão da RHT, Jarzab *et al.* também encontraram segurança e eficiência no uso do TSHrh¹⁵. Estudo randomizado e controlado multicêntrico internacional também evidenciou segurança e sucesso na ablação de tecido tireoidiano remanescente utilizando o TSHrh em comparação ao preparo com suspensão hormonal, dado confirmado no acompanhamento dos pacientes por cerca de 3 anos após a ATTR^{16,17}.

O uso, portanto, de ambas as formas de estímulo do TSH com a finalidade de ATTR têm bom embasamento em literatura médica. Assim, passa a ser considerada a equivalência de resultados das duas formas de estimulação para a ATTR.

Uma discussão importante ocorre acerca das vantagens e desvantagens de cada método de estímulo do TSH e sua aplicabilidade prática. Neste ponto, se encontram dois itens bastante importantes em uma análise de custo-benefício em saúde e diametralmente opostos em cada forma de estímulo de TSH para ATTR. A suspensão da TRH é de baixo custo, pois basta que se interrompa uma medicação e aguarde a produção endógena do TSH pelo próprio sistema endocrinológico do paciente. No entanto, é esperado que o paciente entre em estado de hipotireoidismo, apresentando, frequentemente, os sinais e sintomas clássicos desta entidade clínica. Já quando o paciente é estimulado por meio do TSHrh, a reposição hormonal tireoidiana é mantida, permanecendo o paciente em estado eutireoideo e sem prejuízo de seu estado de homeostase endocrinológica. Porém, ao realizar esta forma de preparo, é necessário aplicar o TSH artificial, agregando o custo desta medicação, tendo o custo de R\$ 3.415,62 (cotação e valor aplicados a este projeto de acordo com orçamento inicial de 11 de maio de 2011), chegando próximo de dobrar o custo da ATTR. Na decisão de qual forma de estímulo utilizar, devem ser

considerados o quadro clínico do paciente e os recursos financeiros disponíveis no sistema de saúde.

1.2 Relação entre filtração glomerular e hipotireoidismo

1.2.1 Evidências clínicas e impacto dos preparos para terapia com ^{131}I na filtração glomerular

É conhecido que os hormônios tireoidianos apresentam importante papel na fisiologia renal, e que o hipotireoidismo primário acarreta elevação dos níveis de creatinina sérica (CS), diminuição no ritmo de filtração glomerular (RFG), entre outras alterações¹⁸. As alterações renais no hipotireoidismo primário são estudadas, apesar de ainda não ter seus mecanismos fisiológicos plenamente conhecidos. Habitualmente, são revertidas após a terapia de RHT e não apresentam correlação com autoimunidade tireoidiana¹⁹.

Hollander *et al.* demonstram aumento no RFG em grupo de 37 pacientes com hipotireoidismo primário tratados com RHT, ainda que o nível final de eutireoidismo não seja alcançado por todos os pacientes²⁰, fato que pode subestimar o fenômeno observado. Assim, os pacientes incluídos neste estudo que apresentam filtração glomerular estimada em 70 ± 17 mL/min, quando são tratados para o hipotireoidismo, elevam sua filtração glomerular estimada para 83 ± 24 mL/min com significância estatística. Interessante observar que 14 pacientes em hipertireoidismo incluídos por Hollander *et al.* neste mesmo estudo apresentam queda da filtração glomerular após tratamento, indo de 135 ± 36 mL/min para 96 ± 27 mL/min, também com significância estatística²⁰. Hipóteses de relação entre disfunção tireoidiana e Ritmo de filtração glomerular são levantadas.

Kreisman e Henessey publicam, em 1999, um estudo demonstrando elevação nos níveis de CS em pacientes sob preparo com suspensão hormonal para realização de pesquisa de corpo inteiro com ^{131}I . No entanto, não avaliam a alteração do RFG destes pacientes, apesar de presumirem

como sendo a causa da elevação dos níveis de creatinina²¹. No entanto, a importância da filtração glomerular nos procedimentos com ^{131}I é maior ao se avaliar dosimetricamente a radiação implicada nos tratamentos, seja associada ao preparo com suspensão da RHT ou associada ao uso do TSHrh.

Lembramos, também, que, para melhor avaliação do impacto na filtração glomerular relacionado ao preparo para estímulo do TSH, deve-se afastar a existência de insuficiência renal crônica de base¹⁸, além de metástases renais ou uma segunda malignidade de origem renal sincrônica²², as quais poderiam estar levando diretamente a um prejuízo da filtração glomerular do paciente. Embora rara, a neoplasia renal secundária à neoplasia primária bem diferenciada da tireoide é evidenciada em 2,3% dos casos conforme meta-análise publicada em 2007 por Subramanian *et al.*²² apresentando associação positiva ainda que sua sincronidade não seja usual. Também se constata relatos de casos confirmando a existência ocasional de metástases de carcinoma bem diferenciado da tireoide para os rins²³.

1.2.2 Evidências clínicas e impacto dos preparos para terapia com ^{131}I na dose de radiação

A avaliação dosimétrica é um ponto importante no uso médico das radiações ionizantes, em que se objetiva o máximo de benefício proposto com a menor exposição possível de órgãos e tecidos sadios a possíveis riscos ou danos pela radiação. Em um tratamento dirigido, como a radioiodoterapia com ^{131}I (RIT), esta situação exemplifica-se pela obtenção de uma dose eficiente para tratar o paciente, e que proporcione a menor dose possível para os demais órgãos sadios do corpo inteiro.

Para melhor entendimento dos conceitos envolvidos nas terapias com fontes radioativas não seladas, temos que, habitualmente, são reportadas as atividades radioativas destas fontes administradas ao paciente. No sistema internacional de medidas (SI), a atividade é definida pela quantidade

becquerel (Bq) que representa o decaimento de um núcleo radioativo por segundo (s^{-1}). Antigamente, era medida em curie (Ci), sendo, até hoje, encontrado seu uso devido à praticidade numérica desta escala, e que se relaciona ao Bq da seguinte forma $1 \text{ Ci} = 37 \text{ GBq}$.

Porém, para o interesse de efeitos de radiação, temos como de maior importância as medidas que se reportam aos efeitos imediatos e aos efeitos probabilísticos (estocásticos) das radiações ionizantes. Para os efeitos imediatos, a medida mais importante é a dose absorvida de radiação que relaciona a quantidade de energia radioativa incorporada pela matéria irradiada. No caso do paciente, relaciona a quantidade de radiação emitida que é absorvida pela massa de um tecido e, consequentemente, com os efeitos agudos decorrentes da ionização. Sua medida no SI é feita em gray (Gy) e equivale a 1 joule (J) de energia radioativa absorvida por 1 quilograma (kg) de matéria e, habitualmente, independe de contexto biológico, com exceção da radiosensibilidade do tecido. Efeitos biológicos imediatos e tardios determinísticos não estocásticos, exemplificados aqui por morte celular, em geral, se relacionam proporcionalmente à quantidade de energia radioativa depositada e a radiosensibilidade do tecido, sendo muito utilizado para guiar tratamentos de radioterapia externa.

Já para efeitos probabilísticos estocásticos, a grandeza de maior interesse é a dose equivalente. Estes efeitos estocásticos são aqueles que se somam a cada irradiação de forma a aumentar a probabilidade ou chance de um efeito biológico ocorrer, sendo um exemplo clássico as mutações genéticas decorrentes e a possibilidade de desenvolvimento de neoplasia radiação induzida. A dose equivalente é medida no SI pela unidade sievert (Sv) e é uma medida de efeitos na saúde de baixa dose de radiação e representa risco acumulado de indução de câncer, dano genético, mutações passadas para novas gerações, dentre outras. A dose equivalente é muito interessante do ponto de vista biológico e no uso da RIT, pois, em pacientes que podem porventura receber sucessivos tratamentos, ela determina o risco acumulado à saúde em cada tratamento e a consequente chance de efeitos tardios indesejáveis.

Conforme literatura médica, a dose para sucesso do tratamento é variável de acordo com o tipo de tecido a ser irradiado, sendo valores referenciados como associados a aumento da taxa de resposta à terapia os de 300 Gy para ablação de tecido tireoidiano remanescente e 80 Gy para metástases²⁴. Já para efeitos determinísticos, o mais frequentemente encontrado é sialoadenite, enquanto efeitos hematológicos costumam ser mais raros²⁵. Efeitos como carcinogênese induzida por radiação tem seus fundamentos derivados de observações de populações, tais como sobreviventes de bomba atômica, trabalhadores ocupacionalmente expostos a emissões nucleares e indivíduos submetidos à radioterapia, nas quais se estima que o risco de câncer em baixas doses ou taxas de dose de radiação são tardios e ocorrem em cerca de 5%/Sv²⁶. No entanto, cada vez mais, se estuda a relação entre exposição e efeitos indesejados, que, nas exposições mais baixas, como as envolvidas em procedimentos médicos, são incertas estas relações, principalmente nos casos de doses equivalentes entre 100 a 200 mSv, enquanto para doses de 5 a 20 mSv estas passam a ser praticamente desconhecidas²⁷. Há inclusive autores que defendem a ideia de hormese, que seria uma proteção natural induzida por radiação em baixas doses, e que tem sido recorrentemente negligenciada nos modelos de cálculos de risco de aumento da incidência de cânceres²⁸.

A meia-vida efetiva do ^{131}I é importante parâmetro na avaliação do comportamento biológico para estudo da dose de radiação e seus efeitos após o uso do TSHrh em comparação ao preparo com suspensão RHT. Menzel *et al.* observam que a meia-vida efetiva do ^{131}I é menor quando realizado o preparo com estímulo pelo TSHrh em comparação à suspensão da RHT, sendo de $0,43 \pm 0,11$ dias e $0,54 \pm 0,11$ dias, respectivamente²⁹. Esta observação pode, em teoria, corresponder a uma menor dose de radiação de corpo inteiro quando se usa o TSHrh, porém não se conhecendo se há relação concomitante com possível menor dose de radiação fornecida aos tecidos alvo.

Avaliando aspectos similares, Hänscheid *et al.* encontram um maior valor de captação de ^{131}I em 48 horas de $67,6 \pm 48,8$ horas nos tecidos

tireoidianos remanescentes dos pacientes quando estimulados com TSHrh, em contraste aos valores de $48,0 \pm 52,6$ horas encontrados com hipotireoidismo endógeno induzido³⁰. Quando estes valores são corrigidos pelo tempo de residência sanguíneo do ^{131}I , as diferenças entre os dois grupos desaparecem.

Um trabalho compara a eliminação urinária do ^{131}I em pacientes submetidos a TSHrh e suspensão da RHT, evidenciando uma curva mais lenta de eliminação nos pacientes submetidos à suspensão da RHT, apesar do mesmo artigo não mencionar ou identificar se há diferença estatística significativa entre as curvas apresentadas³¹, limitando as conclusões envolvidas nesta observação.

Já a avaliação da dose absorvida pelo tecido alvo na ATTR é de difícil estimativa porque existem sérias limitações à determinação da massa de tecido remanescente pós-tireoidectomia, lembrando que essa, na maioria dos casos, é microscópica. Também se observa que, com a depuração mais rápida do ^{131}I com o uso do TSHrh, ocorre menor exposição do tecido extratireoidiano à radiação, também avaliado por Hänscheid *et al.* pela estimativa de dose de radiação em sangue que é menor no uso do TSHrh, fato que pode ser interessante sob a perspectiva de redução da exposição à radiação do paciente ao mínimo exequível, sem prejuízo do efeito terapêutico desejado³⁰.

1.3 Métodos de avaliação da filtração glomerular

Ao se avaliar o impacto que o hipotireoidismo promove na filtração glomerular dos pacientes, esbarra-se nas limitações que os possíveis métodos de avaliação desta função apresentam. As diferentes metodologias, como dosagem de creatinina, fórmulas calculadas de determinação do RFG e determinações radioisotópicas do RFG, podem apresentar variações de acurácia e reprodutibilidade.

1.3.1 Determinação do ritmo de filtração glomerular: creatinina e estimativas por fórmulas calculadas e determinação por $^{51}\text{Cr-EDTA}$

Em um artigo de revisão publicado em 1999, Rahn, Heidenreich e Brückner reportam que o RFG é a melhor ferramenta clínica para estimar massa renal funcionante e que essa apresenta boa correlação com a gravidade dos distúrbios renais³².

Sua medida em humanos é feita idealmente por meio da depuração de um marcador livremente filtrado pelos glomérulos renais, sendo a medida de depuração da inulina considerada como padrão-ouro, porém sendo uma metodologia de difícil execução e com limitações práticas em sua aplicação.

Nesta mesma revisão, os autores descrevem que o uso da creatinina como marcador alternativo de depuração é questionável, dado que esta é secretada pelos túbulos renais e pode sofrer interferência em sua excreção e secreção por vários medicamentos³². De forma análoga, o uso de fórmulas calculadas para determinação do RFG, nas quais, habitualmente, é levada em consideração a creatinina sérica, apesar de serem práticas em uma rotina clínica, também apresentam as mesmas limitações.

Levey *et al.* tentam, em 1999, chegar a equações mais confiáveis para estimativa da filtração glomerular com base na dosagem sérica de creatinina, introduzindo variáveis como sexo e idade³³. As diversas equações, tais como a equação obtida pelo estudo *Modification of diet in renal disease* (MDRD), a equação de Cockcroft-Gault, e a equação de creatinina sérica exclusiva podem ser compradas entre si ou, idealmente, validadas frente a método de determinação do RFG por depuração de um marcador mais próximo ao da inulina³³. Portanto, em populações específicas, as com hipotireoidismo induzido pelo preparo para terapia com ^{131}I , nem sempre há validação destas equações em literatura, sendo interessante compará-las a métodos independentes de equações.

Ainda na revisão de Rahn, Heidenreich e Brückner, os autores avaliam que os métodos de medicina nuclear utilizando radiofármacos como o $^{51}\text{Cr-EDTA}$ são metodologias acuradas para a prática clínica e acompanhamento do RFG, e com radiação administrada ao paciente inferior a um exame de

raio-X de tórax³². Sua limitação encontra-se somente nos pacientes nos quais o ritmo de filtração glomerular é extremamente reduzido como em pacientes com insuficiência renal crônica em fase pré-dialítica, tais como pacientes com RFG abaixo de 10 mL/min³⁴.

1.3.2 Quantificação do RFG no hipotireoidismo e no preparo para radioiodoterapia

Como já citado anteriormente pela publicação de Kreisman e Henessey, há elevação dos níveis de CS no preparo por suspensão da RHT prévio à pesquisa de corpo inteiro com ¹³¹I, apesar de ressaltada na mesma publicação que é escassa a literatura de referência neste tópico²¹. Lembramos que o simples relato da alteração da CS não é um método de quantificação da filtração glomerular. Pode-se observar a estimativa do RFG por fórmulas com base na CS, como evidenciada na publicação de Hollander²⁰.

Não é de nosso conhecimento publicações avaliando sistematicamente pacientes submetidos a hipotireoidismo endógeno para tratamento com radioiodo empregando metodologias quantitativas como a prova da inulina.

Em 1996, Montenegro avalia o RFG por estimativa por meio da depuração de creatinina e de ureia em urina de 24 horas em 41 pacientes com hipotireoidismo primário³². A redução que observam no RFG decorrente do estado de hipotireoidismo é de 62 ± 4 mL/min quando sem tratamento e de 90 ± 3 mL/min após 2 meses de tratamento do hipotireoidismo. Em 1999, Villabona avalia o RFG por ⁵¹Cr-EDTA numa população de 17 pacientes com hipotireoidismo primário que se encontrava reduzido de $99,6 \pm 32,2$ mL/min quando sem tratamento, e reavaliando 15 destes pacientes após RHT observa melhora do RFG para e de $125,7 \pm 41,2$ mL/min³⁵.

A avaliação do uso do ⁵¹Cr-EDTA em pacientes com CDT tireoidectomizados e em hipotireoidismo severo teve sua atenção por meio de Karanikas em sua publicação de 2004³⁶. Estes pacientes apresentavam um intervalo de cerca de cinco semanas entre a tireoidectomia e a terapia

com ^{131}I . Nenhum de seus pacientes apresentou sintomas de hipotireoidismo durante o estudo. Neste estudo, avaliou-se o RFG e volume de distribuição sanguíneo com o ^{51}Cr -EDTA e a função tubular com $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAG3. Não é descrito no estudo o momento temporal em que foram contadas as amostras, e se foi considerada e corrigida possível interferência da atividade de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ nas contagens do ^{51}Cr . O estudo repetiu as mesmas avaliações após oito semanas de início da reposição hormonal tireoidiana. Os seus resultados mostraram que não houve alteração da função tubular nos pacientes antes e após a reposição hormonal. Ocorreu melhora do RFG após início da reposição hormonal de 61 ± 18 mL/min para 75 ± 23 mL/min, e não se observou diferença do volume de distribuição sanguíneo durante o hipotireoidismo e após a reposição hormonal³⁶.

1.4 Justificativas do trabalho

Apesar de ser evidenciado que o preparo do paciente para a radioiodoterapia pode alterar o nível de creatinina e o ritmo de filtração glomerular quando da suspensão da terapia hormonal tireoidiana substitutiva, ainda são escassos os trabalhos medindo estas alterações por métodos quantitativos.

O único trabalho que realiza esta avaliação antes do tratamento por ^{131}I o faz em pacientes com hipotireoidismo imediatamente após a tireoidectomia³⁶, e não na situação mais usual em nosso meio, em que a interrupção da reposição hormonal para tratamento com radioiodo se dá após um maior intervalo da tireoidectomia. Este trabalho também não correlaciona o grau de disfunção do RFG com o nível de TSH dos pacientes e apenas descreve a normalização da filtração glomerular após intervalo de oito semanas de reposição hormonal, não fazendo avaliações mais precoces³⁶.

Também não são encontrados trabalhos em literatura avaliando de forma quantitativa o RFG de pacientes submetidos ao preparo TSHrh, em que não é esperada, em teoria, a queda de RFG pelo hipotireoidismo. A manutenção do RFG pode justificar as evidências de menor meia-vida efetiva do ^{131}I no uso do TSHrh^{29,30}, e, numa avaliação dosimétrica, eventualmente, demonstrar que este preparo acarreta significativa redução da dose de radiação para corpo inteiro em comparação à suspensão da reposição hormonal tireoidiana, exclusivamente pela menor meia-vida efetiva do ^{131}I .

É encontrado somente um trabalho que correlaciona o radioiodo excretado na urina em pacientes sob suspensão hormonal e sob TSHrh, porém, por este trabalho, não é possível determinar quais componentes fisiológicos se correlacionariam com a menor excreção renal do radioiodo e a maior meia-vida efetiva desse³¹.

2 Objetivos

2 OBJETIVOS

2.1 Primários

Determinar a influência do preparo com suspensão da terapia de reposição hormonal substitutiva tireoidiana em comparação ao preparo com uso de TSHrh no ritmo de filtração glomerular medido por método padrão com ^{51}Cr -EDTA em pacientes portadores de CDT e candidatos a tratamento ablativo de tecido tireoidiano remanescente com ^{131}I .

2.2 Secundários

- Correlacionar a estimativa de RFG baseada em cálculos por fórmulas com base na CS ao método padrão com ^{51}Cr -EDTA na população de pacientes estudados;
- Correlacionar o nível de variação do TSH sérico, T4 livre sérico e peso do paciente, com o nível de queda observado no RFG na população de pacientes estudados;
- Observar a evolução imediata da filtração glomerular no período de 7 a 10 dias após o radioiodo utilizando fórmulas baseadas em creatinina;
- Avaliar a dose efetiva em corpo inteiro após terapia com ^{131}I e correlacionar com a taxa de RFG.

3 Métodos

3 MÉTODOS

3.1 Casuística e desenho geral do estudo

Foi realizado um estudo prospectivo de uma população de pacientes com CDT com indicação de RIT para ATTR, conforme práticas adotadas no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética da instituição (Anexo A) e todos os pacientes assinaram termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo B). As informações dos pacientes utilizadas para o estudo foram registradas em folhas de trabalho específicas e mantidas sob guarda do pesquisador (Anexos C e D). Critérios de inclusão foram idade acima de 18 anos, confirmação histológica do CDT, pacientes já submetidos ao tratamento cirúrgico de tireoidectomia total, e encaminhados para RIT ablativa no ICESSP. O preparo para realização dos procedimentos terapêuticos foi o mesmo que o padronizado na rotina do ICESSP (Anexos E e F) e tem base em literatura médica visando ao máximo aproveitamento da dose administrada de iodo radioativo⁴. Os pacientes foram subdivididos aleatoriamente em dois grupos de 14 pacientes cada, que foram comparados entre si, sendo o denominado grupo A submetido a estímulo do TSH por suspensão da RHT e o denominado grupo B submetido a estímulo por uso do TSHrh.

A aleatorização dos pacientes foi simples na proporção de 1:1. Ao serem incluídos no estudo, os pacientes e os médicos não tinham a opção de escolher a qual forma de estímulo do TSH seriam submetidos, sendo este resultado exclusivo da aleatorização. Pacientes e profissionais envolvidos nos cuidados dos pacientes não se encontravam cegos para a forma de estímulo do TSH que cada paciente foi submetido. Assim, o estudo foi classificado como um ensaio clínico aleatorizado controlado não cego.

Os critérios de exclusão foram pacientes portadores de insuficiência renal crônica conhecida ou em diálise, metástase renal do CDT, neoplasias renais primárias associadas ao CDT, hipotireoidismo clínico, mulheres gestantes ou em lactação e menores de 18 anos. Os pacientes incluídos neste estudo tinham por objetivo da RIT somente a ATTR, então, não foram incluídos pacientes com metástases a distância conhecidas, também caracterizando um critério de exclusão. Pacientes que estivessem em hipotireoidismo subclínico ao exame pré-preparo ou que não puderam realizar todas as etapas do estudo, ainda que incluídos no estudo e aleatorizados, também foram excluídos de análise.

Para cálculo amostral prévio ao início do estudo, foi assumida distribuição normal do RFG, com redução de 10% do RFG no Grupo A e 0% de variação do RFG do Grupo B, sendo adotados como p -valores de significância estatística para diferença entre os grupos valores abaixo de 5% ($p < 0,05$) e poder estatístico acima de 80% ($\text{poder} > 0,8$), sendo previsto um número inicial de 22 pacientes em cada grupo. Foi realizada análise parcial dos dados após um mínimo de 50% dos pacientes incluídos em cada grupo. Foi decidido que, no caso da análise parcial, demonstrar p -valores de significância estatística para diferença entre os grupos com valores abaixo de 0,1% ($p < 0,01$) e poder estatístico acima de 98% ($\text{poder} > 0,98$), seriam considerados mais indicativos que o proposto inicial e suficientes para término do estudo de maneira satisfatória a responder os objetivos do trabalho.

Os pacientes foram submetidos à determinação do ritmo de filtração glomerular por ^{51}Cr -EDTA em dois momentos. O primeiro antes de realizar o início do preparo (momento pré-preparo) e o segundo após o fim do preparo e anteriormente à administração do ^{131}I (momento pós-preparo), sendo, nestas ocasiões, medidos também parâmetros biométricos dos pacientes, como peso, altura, pressão arterial (sistólica e diastólica) e frequência cardíaca.

Os pacientes também colheram exames séricos de ureia, creatinina e albumina, além do perfil hormonal tireoidiano utilizado na rotina de

acompanhamento de pacientes tireoidectomizados por CDT que inclui coleta sérica e dosagem de T4 livre, TSH, tireoglobulina (Tg) e anticorpos antitireoglobulina (Anti-Tg), nos momentos pré e pós-preparo, bem como também colheram ureia, creatinina e albumina séricas no momento da alta hospitalar após a internação referente ao procedimento de dose terapêutica de ^{131}I (momento pós-DT imediato) e uma semana após a administração da dose terapêutica de ^{131}I em que o paciente já se encontrava por cerca de 1 semana de retorno à RTH (momento pós-DT tardio). Os momentos de realização dos procedimentos com ^{51}Cr -EDTA e coleta de exames séricos podem ser visualizados na Figura 1.

Figura 1- Momentos de realização dos procedimentos nos Grupo A e Grupo B

Os pacientes, no início do estudo, tiveram suas características clínicas medidas, utilizando sempre os mesmos instrumentos para todos os pacientes, com finalidade de evitar erros relacionados a diferenças de

calibrações entre os instrumentos. Foram contemplados idade, altura, peso, pressão arterial (PA) sistólica e diastólica, e frequência cardíaca (FC).

Foram avaliados e comparados os efeitos na filtração glomerular causados pelo preparo com suspensão da RHT e pelo preparo com TSHrh, bem como, o perfil de recuperação do RFG após 1 semana da RTH.

Também foram comparados os valores de RFG obtidos por medição direta por ^{51}Cr -EDTA com os obtidos por cálculos a partir da creatinina, ureia e albumina séricas.

3.2 Técnica dos procedimentos terapêuticos com ^{131}I

A terapia foi realizada em pacientes com CDT após consulta clínica e determinação da indicação de ATTR. O tratamento foi realizado com atividades programadas padronizadas de 5,5 GBq (150 mCi) de iodeto de sódio radiomarcado com iodo-131 ($\text{NaI-}^{131}\text{I}$), produzido pelo Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN), sendo aceita variação máxima de 10% na atividade administrada e conferida em calibrador de dose em relação à atividade prescrita. A dose foi indicada de acordo com o estágio clínico do paciente, e realizada de 25 a 45 dias após o início do preparo.

Todos os pacientes realizaram, em seu preparo prévio ao tratamento, uma dieta pobre em iodo por 15 dias, além de suspensão de medicamentos e vitaminas que continham iodo por 6 semanas, uso de produtos tópicos que contenham iodo por 4 semanas, e uso de contrastes radiológicos iodados e uso de amiodarona por 3 meses (Anexos E e F). Foram colhidos, como parte da rotina de manejo destes pacientes no ICESP, após o preparo e antes da realização da dose de radioiodo, os exames séricos de TSH, Tg, e Anti-Tg, além de gonadotrofina coriônica humana (β -HCG) nos casos de mulheres em idade fértil com a finalidade de excluir a possibilidade de gravidez.

Os pacientes do grupo A realizaram suspensão da RHT por um mínimo de 25 dias. Estes pacientes somente realizaram o tratamento se os níveis séricos de TSH fossem maiores ou iguais a 30 $\mu\text{UI/mL}$.

Já os pacientes do grupo B foram estimulados por TSHrh (tirotrofina alfa – Thyrogen[®] – produzido por Genzyme, Boston-Massachusetts) por injeção intramuscular glútea de 0,9 mg desta medicação 24 e 48 horas previamente à administração da dose de ^{131}I , conforme orientação de preparo e posologia do fabricante. Cada injeção foi preparada com a suspensão do liofilizado de ampolas individuais da medicação com água para injeção estéril, também seguindo as instruções da bula da medicação.

Após a administração do TSHrh, os pacientes foram questionados, de forma aberta, com relação a sinais e sintomas percebidos nos tempos de 15 minutos, 24 e 48 horas após a injeção, bem como no momento em que compareceram para realização de PCI pós-dose. A relação entre níveis de TSH atingidos após uso do TSHrh e o peso do paciente no momento de uso do TSHrh também foi avaliada.

Os pacientes submeteram-se ao tratamento em regime de internação em quarto terapêutico preparado para procedimentos de Medicina Nuclear, seguindo as normas da Comissão Nacional de Energia Nuclear (CNEN) vigentes na época do estudo³⁷. A alta dos pacientes também foi condicionada às normas estabelecidas pela CNEN à época do estudo (taxa de exposição a 1 metro inferior ou igual a 6,6 mR/h em equivalência a atividade igual ou inferior a 30 mCi de ^{131}I), além de depender das condições clínicas dos pacientes³⁷.

A ingesta hídrica durante a internação foi estimulada conforme vontade do paciente.

Os pacientes realizaram PCI pós-dose terapêutica de 5 a 10 dias após a alta hospitalar, já sendo um procedimento realizado de rotina na RIT, e cujas imagens foram obtidas em modo varredura em câmara a cintilação Symbia-T16[®] (Siemens[®]), utilizando um colimador do tipo para alta energia. Estas imagens tiveram por objetivo averiguar os sítios nos quais o ^{131}I se

concentrou, bem como servirem para restadiamento clínico e de referência no acompanhamento evolutivo dos pacientes.

3.3 Técnica dos procedimentos para determinação da filtração glomerular

Para a determinação do ritmo de filtração glomerular com ^{51}Cr -EDTA, os pacientes estavam em jejum de 3 horas e ingeriram 2 copos de água 1 hora antes da injeção do radiofármaco. Evitaram-se exercícios físicos exagerados após receberem o radiofármaco. Os pacientes tiveram o seu peso e altura medidos para cálculo da superfície corpórea.

Foi injetado endovenosamente uma atividade de 3,7 MBq (0,1 mCi) de ^{51}Cr -EDTA, produzido pelo IPEN, em volume maior ou igual a 1 mL na seringa do paciente (SPC) (Figura 2, Quadro A), seguida de uma lavagem com 10 mL de soro fisiológico em outra seringa.

A SPC não foi lavada ou teve sangue aspirado após a injeção. O horário da injeção foi registrado em folha de trabalho específica. A massa de ^{51}Cr -EDTA injetado no paciente foi considerada pela diferença entre o peso da SPC antes da injeção no paciente e após a injeção no paciente (ΔSPC), ambos medidos em balança analítica (Quimis[®] Q-500L210C[®]) (Figura 2 Quadro B). Para garantir que não houve extravasamento do radiofármaco no sítio de punção, a atividade local foi monitorada e registrada com contador Geiger-Müller (IEN-MIR 7026[®]), utilizando-se sonda de monitoramento de superfície (IEN-SPQ 7026[®]).

Também foi preparada uma seringa para confecção de um padrão (SPD) com uma dose de 3,7 MBq (0,1 mCi) do mesmo ^{51}Cr -EDTA, em volume semelhante à SPC. A seringa SPD também foi pesada em balança analítica e teve seu resultado anotado. O padrão foi preparado em um balão volumétrico com 1.000 mL de água destilada em que foi injetada a dose da SPD (Figura 2 Quadro C), sendo a SPD novamente pesada em balança analítica após a injeção. O peso de ^{51}Cr -EDTA injetado no padrão foi considerado pela diferença entre o peso da SPD antes da injeção no balão e

após a injeção no balão (Δ SPD). O balão foi homogeneizado por cerca de 20 vezes e foram retiradas após 15 minutos da homegeinização duas amostras de 2 mL com pipeta de precisão automatizada (Figura 2 Quadro D).

Figura 2 - Procedimentos iniciais para determinação do ritmo de filtração glomerular por ^{51}Cr -EDTA. A) Separação da atividade na seringa, B) pesagem da seringa com radiofármaco em balança analítica, C) preparo do padrão de referência em balão volumétrico, D) pipetagem para separação das amostras.

Foram coletadas de cada paciente amostras de 10 mL sangue 2 e 4 horas após a administração do radiofármaco, em veia diferente da utilizada para administração do ^{51}Cr -EDTA. Depois de colhidas as amostras de sangue com o descarte dos primeiros 3 mL colhidos na punção, as amostras foram transferidas para tubo heparinizado com 0,2 mL de heparina. O horário de coleta das amostras foi medido sempre pelo mesmo relógio utilizado para registro do horário de injeção do radiofármaco no paciente. O plasma foi separado após centrifugação (Quimis[®] Q222T[®]) a 1.000 gravidades por 10 minutos (Figura 3 Quadro A), sendo retiradas duas

amostras de 2 mL de plasma em pipeta de precisão, evitando colher na interface entre o sangue e o plasma (Figura 3 Quadro B). O objetivo de se retirar amostras em duplicata tanto do plasma como do padrão é diminuir a chance de erros decorrentes das aliquotagens.

As contagens de radiação foram medidas em contador de poço automatizado (PerkinElmer® Wizard 3" 1480®) calibrado para a energia do cromo-51 com fotopico centrado em 320 keV (Figura 3 Quadro C). A contagem da atividade de fundo feita por 5 minutos antes de contar as amostras foi subtraída das demais contagens tanto de plasma como do padrão. As amostras de plasma e do padrão foram contadas por 5 minutos, sendo repetida nova contagem da atividade de fundo após contagem das amostras para garantir que não houve contaminação do contador de poço durante as contagens das amostras. Os valores de RFG são obtidos computacionalmente em planilha EXCEL® do pacote Microsoft Office 2010® (Figura 3 Quadro D) seguindo metodologia e equações abaixo pormenorizadas.

Figura 3 - Procedimentos finais para obtenção do ritmo de filtração glomerular por ^{51}Cr -EDTA. A) centrifugação das amostras, B) separação do plasma, C) leitura em contador de poço, D) planilha para cálculo do ritmo de filtração glomerular.

O ritmo de filtração glomerular foi calculado por análise de inclinação e intercepto da curva de depuração plasmático do ^{51}Cr -EDTA segundo as equações:

$$CP = \frac{\text{Peso SPD}}{\text{Peso SPC}} \times \frac{\text{Contagem amostra} - \text{contagem BG}}{\text{Contagem padrão} - \text{contagem BG}} \times \frac{100}{\text{Volume padrão}} \text{ \%/litro (1)}$$

Em que temos que CP era a concentração plasmática de ^{51}Cr -EDTA. As duas amostras plasmáticas foram, então, usadas para traçar curvas biexponenciais de concentração por tempo (Figura 4). Usando regressão linear para encontrar o melhor ajuste dos pontos para somente a segunda exponencial (identificada por Segunda expon. na Figura 4), mais lenta, foi obtida a equação 2, que era a equação da curva de clareamento da concentração plasmática:

Figura 4 - Modelo Biexponencial de *clearance* plasmático do ^{51}Cr -EDTA

$$CP = CP_0 e^{-k \cdot t} \text{ ou } \ln CP = \ln CP_0 - k \cdot t \quad (2)$$

Tido que CP_0 que era a concentração plasmática inicial no tempo 0 ou também chamado de intercepto da curva (representado na Figura 4 por I_2) e k era a inclinação da curva. A integral da curva nos forneceu a área A sob a curva da segunda exponencial que representava o RFG para a segunda exponencial (ARFG). Esta ARFG era, então, corrigida para superfície corpórea segundo a equação 3.

$$RFG \text{ sup. corp.} = 0.87 \times ARFG \times (1.73 / \text{superfície corpórea}) \quad (3)$$

Com:

$$\text{superfície corpórea (m}^2\text{)} = 0.024265 \times \text{Peso (kg)}^{0.5378} \times \text{Altura (m)}^{0.3964} \quad (4)$$

Foi, então, realizada a correção de Bröchner Mortensen conforme a equação 5.

$$RFG = RFG \text{ corrigido BM} = 0.9908 \times RFG \text{ sup. corp.} - 0.001218 \times (RFG \text{ sup. corp.})^2 \quad (5)$$

Que, por fim, foi corrigida para superfície corpórea pela equação 6.

$$RFG \text{ corrigido final} = \frac{RFG}{1+(f \times RFG)} \text{ onde } f = 0,0032 \times (\text{superfície corpórea})^{-1,3} \quad (6)$$

O valor final obtido foi dado em ml/min/1,73 m² e, em nosso serviço, adotou-se como referencial de normalidade para adultos o valor de 105 ml/min/1,73 m² +/- 25 ml/min. Esta era uma metodologia já publicada e validada previamente em literatura médica³⁸⁻⁴⁰.

O RFG também foi determinado em ml/min por meio das seguintes equações que utilizaram exames séricos como base de seu cálculo^{33,41,42}.

Equação A – Creatinina Sérica

$$RFG = 0,69 \times \left(\frac{100}{CS} \right) \quad (7)$$

Equação B – MDRD modificada

$$RFG = 170 \times (CS)^{-0,999} \times (idade)^{-0,176} \times (0,762 \text{ se mulher}) \times (1,180 \text{ se negro}) \times (ureia \text{ sérica})^{-0,170} \times (albumina \text{ sérica})^{0,318} \quad (8)$$

Equação C – Cockcroft-Gault

$$RFG = (140 - idade) \times (peso) \times (72 \times CS)^{-1} \times (0,85 \text{ se mulher}) \quad (9)$$

3.4 Técnicas de avaliações dosimétricas de radiação por dose efetiva de corpo inteiro

Foram avaliados os seguintes parâmetros físicos da RIT com ¹³¹I: a meia-vida efetiva (T1/2 efetivo) de corpo inteiro e a dose efetiva de corpo inteiro. Como o efeito que se desejava estudar era o risco futuro à saúde

induzido pela RIT, foi escolhido o parâmetro de dose efetiva, ao invés de dose absorvida, devido a seu caráter de estimativa de riscos para efeitos adversos futuros.

Taxas de exposição foram medidas em mR/h por Geiger-Müller (IEN-MIR 7026[®] sonda IEN-SGM 7026[®]) a 2 metros de distância (Figura 5 Quadro B) do paciente nos tempos aproximados de 3 horas, 24 horas, 48 horas e no momento pós-dose tardio. A escolha desta distância ocorreu por ter se apresentado como melhor método em relação à habitual medida a 1 metro de distância (Figura 5 Quadro A) conforme publicação prévia⁴³. A primeira medida de 3 horas foi realizada antes de o paciente ir ao banheiro para urinar, tendo em vista que o ¹³¹I é quase que exclusivamente excretado pela urina nas primeiras 24 horas, representando, então, a dose total administrada ao paciente já em fase circulante.

Figura 5 - Arranjos A e B respectivamente para as medidas de taxa de exposição a 1 e 2 metros com ênfase no posicionamento na sonda de contagens radioativas em relação ao corpo do sujeito de pesquisa

A partir das taxas de exposição de corpo inteiro obtidas nos múltiplos tempos, foram traçadas curvas representativas do clareamento do ^{131}I ajustadas no *software* Origin[®] versão 8, de onde foram obtidos o T1/2 efetivo do radiofármaco de cada paciente e, por estes dados, o tempo de residência. O tempo de residência do ^{131}I no corpo inteiro foi estimado multiplicando o T1/2 efetivo por 1,443⁴⁴. O tempo de residência foi calculado por ser o dado utilizado na metodologia sistemática denominada *Medical Internal Radiation Dose* (MIRD) para determinação das doses efetivas de corpo inteiro. Este tempo de residência foi, então, aplicado no *software* OLINDA/EXM[®], que se utilizava do modelo de dosimetria interna MIRD. O modelo genérico do *software* foi corrigido para sexo e peso de cada paciente, resultando nos dados de dose efetiva de corpo inteiro.

3.5 Análise estatística

Foram realizadas análises estatísticas descritivas e analíticas para comparação dos resultados obtidos com base em modelos consolidados⁴⁵. A opção entre testes paramétricos ou não paramétricos foi determinada de acordo com o comportamento dos resultados após esses terem sido testados para comportamento gaussiano pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Para resultados que apresentaram distribuição do tipo gaussiano (normal), foram utilizados métodos estatísticos paramétricos, sendo testes para amostras pareadas quando comparados momentos diferentes de um mesmo indivíduo ou grupo, e testes para amostras não pareadas quando comparados diferentes indivíduos ou comparações entre os grupos A e B. Para os resultados que apresentaram distribuição fora do tipo gaussiano, foram aplicados testes não paramétricos. Para correlação entre variáveis, foi utilizado o coeficiente de correlação produto-momento de Pearson (R), sendo considerados valores abaixo de 0,4 sem correlação, valores entre 0,4 e 0,7 como correlação moderada e valores acima de 0,7 como correlação forte. As análises estatísticas foram realizadas utilizando os *softwares* SPSS[®] versão 17 (IBM[®]) e Action[®] versão 2.8.

Para algumas variáveis entre as quais foi suposta correlação linear, foram obtidas retas representativas por modelo de regressão linear, obtendo-se o coeficiente de determinação (R^2) como parâmetro de controle de qualidade do ajuste dos dados, utilizando-se o *software* Origin® versão 8 (OriginLab®). Nos dados por diferentes métodos que mediam a mesma variável de ritmo de filtração glomerular, foi realizada análise de Bland-Altman para avaliar a concordância entre as medidas⁴⁶.

4 Resultados

4 RESULTADOS

4.1 Análise descritiva das características clínicas dos grupos A e B

Foram incluídos no estudo um total de 38 pacientes. No entanto, destes, somente 28 pacientes, sendo 14 no grupo A e 14 no grupo B foram analisados. Dos 10 pacientes restantes, 2 foram excluídos da análise por apresentarem TSH elevado ao momento do estudo pré-preparo caracterizando estado inicial já de hipotireoidismo, tendo sido 1 inicialmente aleatorizado para o grupo A e 1 aleatorizado para o grupo B, enquanto os demais 8 pacientes não puderam realizar todas as etapas do estudo. Os motivos para não completarem as etapas do estudo foram a interrupção do fornecimento do radiofármaco $^{51}\text{Cr-EDTA}$ para 6 pacientes, sendo 3 de cada grupo, 1 paciente do grupo A que retirou o termo de consentimento antes da realização da etapa pós-preparo do estudo e 1 paciente do grupo A que sofreu um acidente com fratura de membro superior não relacionado ao estudo, que o impossibilitou de completar o estudo. A análise parcial foi realizada com 12 pacientes em cada grupo, sendo demonstrada suficiência para interrupção do estudo, e o total de pacientes atingido de 14 pacientes se deu pois mais dois pacientes em cada grupo já haviam iniciado os procedimentos do estudo.

Nenhum paciente do grupo A ou do grupo B apresentava níveis de $\text{TSH} < 0,2 \mu\text{IU/mL}$ em seu momento de eutireoidismo, indicando que nenhum de nossos pacientes se apresentava em hipertireoidismo subclínico.

Os resultados das variáveis de idade, altura, frequência cardíaca, ureia, creatinina e T4 livre foram testados para diferenças entre os grupos por meio do teste t de *Student* não pareado, enquanto os dados das variáveis de peso, pressão arterial sistólica e diastólica, albumina, e TSH foram testados para diferenças pelo teste não paramétrico de Wilcoxon. Os resultados de média, desvio padrão ($\pm dp$) para os grupos A (GA) e B (GB), bem como o

resultado do teste estatístico (*p*-valor) são ilustrados nas Tabelas 1 e 2. As variáveis de tireoglobulina e anticorpo antitireoglobulina também foram testadas para diferenças pelo teste não paramétrico de Wilcoxon, e têm o resultado de suas medianas e intervalos de valores mínimo e máximo apresentados na Tabela 3.

Tabela 1 - Valores médios e de desvio padrão das variáveis de distribuição normal para os grupos A e B no momento pré-preparo, e *p*-valor de comparação entre os grupos

	média GA	dp GA	média GB	dp GB	<i>p</i> -valor <i>t Student</i>
idade (anos)	49,79	12,00	48,07	9,10	0,674
altura (m)	1,57	0,06	1,58	0,07	0,772
FC (bpm)	67,14	6,41	67,64	7,54	0,852
Ureia (mg/dL)	28,29	5,77	32,36	8,67	0,156
Creatinina (mg/dL)	0,68	0,13	0,75	0,15	0,167
T4 livre (ng/dL)	1,41	0,46	1,48	0,41	0,688

Tabela 2 - Valores médios e de desvio padrão das variáveis de distribuição não normal para os grupos A e B no momento pré-preparo, e *p*-valor de comparação entre os grupos

	média GA	dp GA	média GB	dp GB	<i>p</i> -valor Wilcoxon
peso (kg)	75,06	19,52	72,55	15,04	0,602
PA Sistólica (mmHg)	118,57	10,99	117,14	12,67	0,399
PA Diastólica (mmHg)	72,14	6,99	69,29	10,72	0,345
Albumina(g/dL)	4,51	0,33	4,63	0,31	0,528
TSH (μIU/mL)	2,38	2,57	2,65	3,37	0,918

Tabela 3 – Valores das medianas de Tireoglobulina e Anticorpos Antitireoglobulina pré-preparo para os grupos A e B e *p*-valor de comparação entre os grupos

	mediana GA	intervalo GA	Mediana GB	Intervalo GB	<i>p</i> -valor Wilcoxon
Tg (ng/mL)	< 0,2	< 0,2 - 13,2	< 0,2	< 0,2 a 1,7	0,886
Anti-Tg (U/mL)	Indetectável	Indetectável - 1207	Indetectável	Indetectável - 37	0,262

Também foram estudados os grupos com relação às variáveis não paramétricas categóricas de sexo, comorbidades como hipertensão arterial sistêmica (HAS) e *diabetes mellitus* (DM). Também foram estudadas variáveis não paramétricas ordinais de estadiamento tumoral patológico (pT) e estadiamento linfonodal patológico pós-tireoidectomia (pN). Diferenças

entre os grupos foram testadas pelo teste não paramétrico de Wilcoxon. Os resultados por paciente são apresentados na Tabela 4, bem como, os resultados de p -valor para as comparações.

Tabela 4 – Características clínicas de sexo e *status* tumoral patológico pós-cirúrgico por paciente

nº paciente estudo	Grupo	sexo	PT	pN	HAS	DM
1	A	feminino	1	1	não	não
2	A	feminino	2	0	não	sim
4	A	feminino	3	1	não	não
5	A	masculino	3	0	sim	não
6	A	feminino	3	0	não	não
7	A	feminino	1	0	não	não
15	A	feminino	3	1	não	não
20	A	feminino	3	0	não	não
22	A	feminino	2	0	não	não
23	A	feminino	3	0	sim	não
24	A	feminino	2	0	não	não
34	A	feminino	3	0	sim	não
36	A	feminino	2	0	não	não
38	A	feminino	3	0	não	não
9	B	feminino	3	1	sim	não
10	B	feminino	1	0	sim	não
11	B	masculino	1	0	não	não
12	B	feminino	3	0	não	não
13	B	feminino	2	0	não	não
14	B	feminino	3	0	não	não
16	B	feminino	3	0	sim	sim
18	B	feminino	2	0	não	não
19	B	feminino	3	0	não	não
27	B	feminino	2	0	não	não
28	B	feminino	3	0	não	não
32	B	feminino	2	0	não	não
35	B	feminino	2	0	sim	sim
37	B	feminino	2	0	não	não
p-valor		1,00	0,56	0,30	0,69	0,66

Por fim, os pacientes foram questionados sobre possíveis sintomas relacionados a hipotireoidismo antes do início do preparo para RIT, com os resultados apresentados por paciente na Tabela 5, sendo testadas diferenças entre os grupos por teste não paramétrico de Wilcoxon para o total de sintomas com p -valor de 0,19.

4.2 Sintomas clínicos no momento pós-preparo e reações ao TSH recombinante humano

Os pacientes do grupo A tiveram a RHT suspensa, em média, por 34,7 dias $\pm$ 4,9 dias. Os pacientes do grupo B, como explicado na metodologia, foram submetidos a dois dias consecutivos de estimulação pelo TSHrh. O tempo de reposição da RHT até a última coleta de sangue no grupo A foi de 4,7 dias $\pm$ 1,0 dia. Como também explicitado anteriormente, o grupo B manteve a terapia de RHT durante todas as etapas do estudo.

Todos os 14 pacientes do grupo A apresentaram, ao menos, uma queixa de sintomas, apresentando mediana de 4 sintomas por paciente para um total de 58 queixas, enquanto, no grupo B, somente 3 pacientes apresentaram queixas, sendo a mediana de 0 sintomas por paciente para um total de 4 queixas. Houve diferença significativa entre os grupos no total de sintomas clínicos relacionados a hipotireoidismo no momento pós-preparo ilustrados na Tabela 6, com p-valor de 0,00001 por teste não paramétrico.

Em relação à administração do TSHrh nos pacientes do grupo B, 13 pacientes não apresentaram nenhuma queixa, e 1 paciente do sexo feminino apresentou uma queixa de sangramento vaginal de pequena quantidade após mais de 2 anos sem menstruar. Nenhum efeito colateral grave foi observado nos 14 pacientes do estudo que compuseram o grupo B.

Tabela 6 – Sintomas clínicos relacionados a hipotireoidismo por paciente no momento pós-preparo

Pacientes										Total										
	Irregularidade menstrual		Déficit de memória		Cansaço		Dor Muscular		Sonolência		Pele seca		Queda de cabelo		Humor depressivo		Cefaleia		Total	
																			Sintomas	
Grupo A	1	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	Sim	Sim	5	
	2	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	6	
	4	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Sim	1	
	5	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	8	
	6	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	5	
	7	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Sim	Não	Não	4	
	15	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Não	Não	4	
	20	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Sim	2	
	22	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Não	Não	3	
	23	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	1	
Grupo B	24	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	4	
	34	Não	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Não	Não	6	
	36	Não	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	4	
	38	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Não	Não	5	
	Total																			58
	Grupo B	9	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	1
10		Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	0	
11		Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	1	
12		Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	0	
13		Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	0	
14		Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	0	
16		Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	0	
18		Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	0	
19		Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	0	
27		Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	0	
28		Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	0	
32		Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	0	
35		Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	0	
39		Não	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	2	
Total																			4	

Os resultados médios e de desvio padrão em cada Grupo para peso, TSH, T4 livre, Tg e Anti-Tg no momento pós-preparo, bem como a análise comparativa por teste não paramétrico de Wilcoxon entre os grupos se encontram destacados nas Tabelas 7 e 8, bem como os resultados de variação de peso, TSH e T4 livre.

Tabela 7 – Dados de parâmetros clínicos de maior relevância no momento pós-preparo, e sua variação bruta para os grupos A e B.

	média GA	dp GA	média GB	dp GB	p-valor
peso (kg)	75,49	19,99	71,38	14,88	1,0
T4 livre (ng/dL)	0,24	0,19	1,76	0,26	0,000007
TSH (μIU/mL)	68,01	38,02	117,37	34,31	0,0004
Variação Peso (kg)	0,43	0,94	-1,18	1,01	0,0003
Variação TSH (μIU/mL)	65,63	36,83	114,72	35,05	0,0007
Variação T4 livre (ng/dL)	-1,17	0,43	0,29	0,33	0,000007

Tabela 8 – Valores das medianas de tireoglobulina e anticorpos antitireoglobulina pós-preparo para os grupos A e B, e p-valor de comparação entre os grupos

	Mediana GA	Intervalo GA	mediana GB	intervalo GB	p-valor Wilcoxon
Tg (ng/mL)	0,35	< 0,2 – 11,7	1,45	< 0,2 a 17,9	0,104
Anti-Tg (U/mL)	Indetectável	Indetectável - 1004	Indetectável	Indetectável - 36	0,06

Com as diferenças significativas encontradas acima entre os grupos A e B, estes dados foram utilizados para análises complementares apresentadas na seção 4.6.

4.3 Resultados de RFG por ^{51}Cr -EDTA para a população total do estudo

Os resultados de média $\pm$ desvio padrão do RFG por ^{51}Cr -EDTA no momento pré-preparo foram de $92,6 \pm 18,2$ ml/min para a população total do estudo. Todos os pacientes apresentaram resultados de RFG dentro dos limites da normalidade para idade.

O momento pós-preparo teve resultados de média $\pm$ desvio padrão do RFG por $^{51}\text{Cr-EDTA}$ de $84,4 \pm 17,3$ ml/min para a população total.

4.3.1 Resultados de RFG por $^{51}\text{Cr-EDTA}$ nos grupos A e B, e comparações

Os resultados de média $\pm$ desvio padrão do RFG por $^{51}\text{Cr-EDTA}$, no momento pré-preparo, foram de $94,4 \pm 18,6$ ml/min para o grupo A, e de $90,8 \pm 18,4$ ml/min para o grupo B.

Como os dados apresentaram distribuição normal, foram comparados os conjuntos de dados do grupo A em relação ao grupo B por meio do teste t de *Student* não pareado com resultado de $p\text{-valor} = 0,613$.

Já para o momento pós-preparo, foram de $76,2 \pm 15,7$ ml/min para o grupo A e de $92,6 \pm 15,2$ ml/min para o grupo B. Novamente, os dados apresentaram distribuição normal e foram, pelo teste t de *Student* não pareado, comparados os conjuntos de dados do grupo A em relação ao grupo B com resultado de $p\text{-valor} = 0,009$.

Devido às diferenças observadas, foram comparados, complementarmente, os resultados de cada grupo nos momentos pré-preparo e pós-preparo utilizando o teste t *Student* pareado. Para o grupo A, foi obtido $p\text{-valor} = 0,0002$ na comparação de seus momentos pré-preparo e pós-preparo, enquanto, para o grupo B, foi obtido $p\text{-valor} = 0,64$.

Pudemos observar o comportamento do RFG por $^{51}\text{Cr-EDTA}$ entre os momentos para os grupos A e B nos Gráficos 1, 2 e 3. As comparações entre os grupos são apresentadas nos Gráficos 4 e 5.

Gráfico 1 – - RFG por ^{51}Cr -EDTA nos momentos pré e pós-preparo para o Grupo A

Gráfico 2 – RFG por ^{51}Cr -EDTA nos momentos pré e pós-preparo para o Grupo B

Gráfico 3 – Curva de comportamento do RFG por ^{51}Cr -EDTA nos grupos A e B nos momentos pré e pós-preparo

Gráfico 4 - RFG medido por ^{51}Cr -EDTA nos momentos pré e pós-preparo para os grupos A e B. Os resultados de comparação são para os momentos pré e pós-preparo dentro de cada grupo

Gráfico 5 – RFG medido por ^{51}Cr -EDTA nos momentos pós-preparo para os grupos A e B. Os resultados de comparação são para o momentos pós-preparo entre os grupos

4.3.2 Variação percentual de RFG por ^{51}Cr -EDTA nos grupos A e B

Foi considerada como variação percentual de RFG por ^{51}Cr -EDTA, em cada paciente, o valor resultante da subtração do valor no momento pós-preparo do valor no momento pré-preparo, sendo, então, dividido o resultado obtido pelo valor no momento pré-preparo e, em seguida, multiplicado por 100. Este cálculo foi realizado individualmente para cada paciente e, subsequentemente, foram obtidos os resultados de média e desvio padrão para os grupos A e B. Os resultados foram comparados entre si pelo teste t *Student* não pareado, já que o conjunto de dados demonstrou comportamento normal. Os resultados estão dispostos na Tabela 9.

Tabela 9 – Variação do RFG por ^{51}Cr -EDTA nos grupos A e B

	média GA	dp GA	média GB	dp GB	p-valor t <i>Student</i>
Variação RFG por ^{51}Cr -EDTA (%)	-18,5	12,5	4,0	17,0	0,0005

4.4 Comparações dos resultados obtidos para o ritmo de filtração glomerular por ^{51}Cr -EDTA com os obtidos pelas equações baseadas em creatinina sérica

4.4.1 Correlação dos resultados por pacientes obtidos para o ritmo de filtração glomerular por ^{51}Cr -EDTA com os resultados obtidos pela equação A

Os resultados de correlação de RFG medidos por ^{51}Cr -EDTA e pela equação A em cada paciente, nos momentos pré e pós-preparo, foram dispostos no Gráfico 6. O coeficiente de correlação de Pearson obtido foi de 0,78 ($p < 0,001$). A análise por regressão linear do gráfico de Bland-Altman para a equação A, que foi ilustrado no Gráfico 7, obteve coeficiente $R = 0,18$ ($p = 0,19$), coeficiente linear de 8,9 ($p = 0,42$) e coeficiente angular de -0,16 ($p = 0,19$).

Gráfico 6 - Correlação entre resultados de RFG obtidos pelo método radioisotópico e pela equação A

Gráfico 7 – Análise gráfica de Bland-Altman para ^{51}Cr EDTA e Equação A

4.4.2 Correlação dos resultados por pacientes obtidos para o ritmo de filtração glomerular por ^{51}Cr -EDTA com os resultados obtidos pela equação B

Os resultados de correlação de RFG medidos por ^{51}Cr -EDTA e pela equação B em cada paciente, nos momentos pré e pós-preparo, podem ser visualizados no Gráfico 8. O coeficiente de correlação de Pearson obtido foi de 0,79 ($p < 0,001$). Foi demonstrado, no Gráfico 9, o gráfico de Bland-Altman para a equação B, que, por análise por regressão linear, demonstrou coeficiente $R = 0,12$ ($p = 0,37$), coeficiente linear de 11,3 ($p = 0,26$) e coeficiente angular de -0,10 ($p = 0,37$).

Gráfico 8 – Correlação entre resultados de RFG obtidos pelo método radioisotópico e pela equação B

Gráfico 9 – Análise gráfica de Bland-Altman para ⁵¹Cr EDTA e Equação B

4.4.3 Correlação dos resultados por pacientes obtidos para o ritmo de filtração glomerular por ^{51}Cr -EDTA com os resultados obtidos pela equação C

Por fim, os resultados de correlação de RFG medidos por ^{51}Cr -EDTA e pela equação C em cada paciente, nos momentos pré e pós-preparo, podem ser visualizados no Gráfico 10. O coeficiente de correlação de Pearson obtido foi de 0,66 ($p<0,001$). Por fim, o Gráfico 11 apresentou o Gráfico de Bland-Altman para a equação C, que também, por análise por regressão linear, evidenciou coeficiente $R=0,60$ ($p<0,001$), coeficiente linear de 50,4 ($p<0,001$) e coeficiente angular de -0,7 ($p<0,001$).

Gráfico 10 – Correlação entre resultados de RFG obtidos pelo método radioisotópico e pela equação C

Gráfico 11 – Análise gráfica de Bland-Altman para ^{51}Cr EDTA e Equação C

4.4.4 Resultados de variação percentual do RFG obtidos pelas equações A, B e C

Considerou-se como variação percentual de RFG em cada paciente como sendo o valor resultante da subtração do valor no momento pós-preparo do valor no momento pré-preparo, sendo o resultado dividido pelo valor do momento pré-preparo e, em seguida, multiplicado por 100. Foram, então, obtidos os resultados para cada equação com resultados de média e desvio padrão para os grupos A e B, demonstrados na Tabela 10:

Tabela 10 – Resultados de variação percentual do RFG medidos pelas equações A, B e C

	média GA	dp GA	média GB	dp GB
Variação RFG equação A (%)	-26,4	9,9	4,9	10,8
Variação RFG equação B (%)	-22,5	10,8	7,5	12,9
Variação RFG equação C (%)	-25,9	10,2	5,3	15,6

4.4.5 Comparação entre os resultados de variação de RFG obtidos por ^{51}Cr -EDTA com as equações A, B e C

Como as equações com base em CS apresentam baixo custo operacional e seriam idealmente práticas na aplicação clínica ou em estudos futuros, decidimos comparar os valores de variação percentual do RFG obtidos pelas equações A, B e C, com os valores obtidos por ^{51}Cr -EDTA nos grupos A e B.

Na análise comparativa dos grupos A e B, temos os resultados de *p*-valor obtidos por teste *t Student* pareados demonstrados nas Tabelas 11 e 12.

Tabela 11 – Comparação da variação percentual de RFG obtida por ^{51}Cr -EDTA e pelas equações com base em creatinina sérica para o Grupo A

Grupo A	^{51}Cr -EDTA	<i>p</i> -valor <i>t Student</i>
Equação A		0,046
Equação B		0,262
Equação C		0,060

Tabela 12 - Comparação da variação percentual de RFG obtida por ^{51}Cr -EDTA e pelas equações com base em creatinina sérica para o Grupo B

Grupo A	^{51}Cr -EDTA	<i>p</i> -valor <i>t Student</i>
Equação A		0,881
Equação B		0,600
Equação C		0,830

As variações percentuais de RFG obtidas pelas equações A, B e C, por sua vez foram correlacionadas com a variação percentual de RFG obtida por ^{51}Cr -EDTA, com coeficientes de correlação de Pearson obtidos, respectivamente, de 0,54, 0,51 e 0,59. Estas relações foram ilustradas nos Gráficos 12 a 14.

Gráfico 12 – Correlação entre resultados de variação percentual do RFG entre os momentos pré e pós-preparo para os pacientes dos grupos A e B obtidos pelo método radioisotópico e pela equação A

Gráfico 13 – Correlação entre resultados de variação percentual do RFG entre os momentos pré e pós-preparo para os pacientes dos grupos A e B obtidos pelo método radioisotópico e pela equação B

Gráfico 14 – Correlação entre resultados de variação percentual do RFG entre os momentos pré e pós-preparo para os pacientes dos grupos A e B obtidos pelo método radioisotópico e pela equação C

4.5 Comportamento médio da filtração glomerular medido por equações com base em creatinina ao longo dos momentos pré-preparo, pós-preparo, pós-dose terapêutica imediato, e pós-dose terapêutica tardio

Devido à impossibilidade de avaliação da evolução temporal do RFG por $^{51}\text{Cr-EDTA}$ causada pela possível interferência das altas atividades de ^{131}I da dose terapêutica na leitura das baixas atividades de ^{51}Cr , esta evolução foi avaliada pelas equações com base em CS. Os resultados obtidos para cada equação em função de cada momento do estudo são demonstrados pelas curvas apresentadas nos Gráficos 15, 16 e 17.

Gráfico 15 - Comportamento do RFG pela equação A nos momentos pré-preparo (A), pós-preparo (B), pós-dose terapêutica imediato (C) e pós-dose terapêutica tardio (D), para os grupos A e B

Gráfico 16 – Comportamento do RFG pela equação B nos momentos pré-preparo (A), pós-preparo (B), pós-dose terapêutica imediato (C) e pós-dose terapêutica tardio (D), para os grupos A e B

Gráfico 17 - Comportamento do RFG pela equação C nos momentos pré-preparo (A), pós-preparo (B), pós-dose terapêutica imediato (C) e pós-dose terapêutica tardio (D), para os grupos A e B

4.6 Correlação da variação de ritmo de filtração glomerular com parâmetros clínicos

Com a finalidade de observar o comportamento da variação bruta e da variação percentual dos valores de RFG por ^{51}Cr -EDTA em relação às variações brutas de peso, TSH e T4 livre, foram obtidos coeficientes de correlação de Pearson que indicaram ausência de correlação entre as variáveis, tanto para o total de pacientes quanto para as análises dos grupos A e B.

Como o TSHrh é uma medicação administrada via intramuscular, também foi analisada, para o grupo B, o valor de TSH atingido após estímulo com Thyrogen®, em relação ao peso do paciente no momento da administração da medicação (pós-preparo) que foi apresentada no Gráfico 18 e que apresentou relação inversa com coeficiente de correlação de Pearson de 0,27.

Gráfico 18 - Variação dos níveis séricos de TSH dos pacientes do Grupo B, após estimulação com TSH recombinante humano, em função do peso do paciente ao momento da estimulação

4.7 Comportamento do radioiodo em relação ao ritmo de filtração glomerular e consequências de dose absorvida

Os resultados de média e desvio padrão para os dados relacionados às propriedades de interesse para cálculo de dose de radiação estão dispostos para cada grupo na Tabela 13, bem como, os valores de calculados *p*-valor para detectar diferenças entre os grupos.

Tabela 13 - Dados relativos a RIT, e comportamento biológico do ^{131}I para os grupos A e B

	média GA	dp GA	média GB	dp GB	p-valor	Teste
T1/2 efetivo (h)	11,79	1,74	11,26	3,32	0,137	Wilcoxon
Tempo de residência (h)	17,01	2,52	16,25	4,79	0,137	Wilcoxon
Atividade administrada (mCi)	155,11	7,50	159,49	4,00	0,065	t <i>Student</i>
Dose efetiva (mSv)	256,56	55,64	265,74	97,17	0,762	t <i>Student</i>

Também foi avaliado o comportamento da meia-vida efetiva do ^{131}I em função do RFG medido por ^{51}Cr -EDTA no momento pós-preparo para o conjunto total dos pacientes no Gráfico 19 e foi obtida relação inversa com coeficiente de correlação de Pearson de 0,33.

Gráfico 19 - Meia-vida efetiva do ^{131}I em função do RFG por ^{51}Cr -EDTA ao momento pós-preparo

5 Discussão

5 DISCUSSÃO

5.1 Características dos grupos A e B e resposta clínica ao estímulo do TSH

Foram incluídos 28 pacientes no estudo, sendo distribuídos aleatoriamente em dois grupos compostos ao final do estudo com 14 pacientes cada. O grupo denominado A teve como principal característica o uso do preparo para RIT por meio da suspensão da terapia de RHT, sendo, portanto, estimulada endogenamente a sua elevação dos níveis de TSH. Já o grupo denominado B teve como característica própria e exclusiva o preparo para a RIT associado ao uso da medicação Thyrogen®, em que a elevação dos níveis de TSH no paciente é causada pela administração deste contido na medicação (TSHrh) e considerada uma estimulação exógena.

A similaridade clínica e de demais medidas de preparo para o tratamento entre os pacientes dos dois grupos foi ponto de partida essencial para comparação do comportamento do RFG em cada forma de estímulo do TSH, bem como para diferenciar efeitos da falta do hormônio tireoidiano de efeitos secundários aos níveis elevados de TSH.

Levando em consideração que o trabalho visava avaliar condições de RFG semelhantes às que ocorrem durante a RIT, e que não era objetivo do estudo avaliar variação do RFG decorrentes de ingestão hídrica, foi optado por não controlar a ingesta hídrica dos pacientes durante o estudo com a finalidade de reproduzir as condições mais próximas da realidade cotidiana dos tratamentos de RIT.

A atividade administrada foi padronizada com a finalidade facilitar uma comparação direta das doses efetivas de exposição de corpo inteiro à radiação ionizante entre os grupo A e B. A escolha do uso de atividade fixa de 5,5 GBq do radioiodo se deu pois em alguns pacientes é difícil a comprovação de ausência de tecido tumoral remanescente pós-cirúrgico, principalmente em tumores com extensão extratireoidiana mais importante,

como T4, por exemplo, sendo recomendável para estes pacientes o uso desta dose para ablação.

Fatores como idade, sexo, altura e peso foram considerados importantes para comparação entre os grupos, pois o RFG pode variar de acordo com estes parâmetros⁴⁷. Como na Tabela 1, pudemos evidenciar que tanto idade quanto altura não apresentaram diferenças estatísticas significativas entre os grupos. Na Tabela 2, observaram-se os dados que permitiram inferir que o peso também não apresentou diferenças estatísticas significativas entre os dois grupos. Com estes dados, pudemos constatar que o RFG esperado para os grupos seria similar e também sem diferenças estatísticas significativas. Era, portanto, esperado que diferenças subsequentes observadas no estudo seriam consequência das diferenças de regime de elevação do TSH ao qual cada grupo foi exposto.

Em literatura, conforme Brassard *et al.* publicaram em 2011 de um longo acompanhamento de 715 pacientes com CDT, que há um predomínio de acometimento do sexo feminino com 77% e que a idade média fica em torno de 47 ± 6 anos⁴⁸. Os pacientes apresentaram médias de idade observadas de 49,79 anos no grupo A e de 48,07 anos no grupo B com também maioria dos pacientes incluídos, sendo do sexo feminino, de maneira similar ao já publicado em literatura. Esta observação reforça a possibilidade de que ambos os grupos eram representativos, de certa forma, da população habitual portadora de CDT. Assim, fenômenos observados em nossos grupos também seriam esperados, em média, nos demais pacientes CDT.

Outras características importantes consideradas foram frequência cardíaca, pressão arterial sistólica e diastólica, pois o estado hemodinâmico do paciente também pode interferir no RFG do paciente⁴⁹. Novamente, ao observar as Tabelas 1 e 2, pudemos notar que não havia diferenças estatisticamente significativas entre os grupos A e B para estes parâmetros. Vale reforçar que os valores observados nestas tabelas também são considerados dentro dos limites normais para a população geral, como definido em literatura médica que avalia os efeitos da evolução para

hipertensão arterial nos pacientes com pressão normal nos limites superiores⁵⁰. Portanto, em teoria, em média, estas características não devem ter influenciado de maneira isolada as observações para os grupos estudados.

Pela Tabela 1, também é possível evidenciar que não ocorreram diferenças significativas entre os grupos para níveis séricos de ureia e creatinina. Levando-se em conta os níveis de referência fornecidos pelo laboratório que realizou a análise das amostras de sangue dos pacientes para o estudo, que eram de 0,50 a 0,90 mg/dL para mulheres e 0,70 a 1,20 mg/dL para homens para creatinina e de 10 a 50 mg/dL para ambos os sexos para ureia, tivemos como interpretação importante de nossos resultados que os valores médios encontrados para estes parâmetros se encontravam dentro dos limites da normalidade em ambos grupos. Já pela Tabela 2, foi evidente que também não ocorreram diferenças entre os grupos para valores séricos de albumina, e que também se encontravam dentro dos limites de normalidade para a referência do laboratório que seria de 3,4 a 4,8 g/dL.

Em 2013, Shin *et al.*, em uma corte de 113 pacientes com doença renal crônica em estágio 2 a 4 e hipotireoidismo subclínico, demonstram que a taxa de declínio do RFG nestes pacientes reduz após a terapia de reposição hormonal tireoidiana, em que o declínio médio de 8,6 mL/min, nos 24 meses anteriores à reposição, apresentam um declínio médio de 2,4 mL/min nos 24 meses após a reposição⁵¹. Também é observado, em um estudo epidemiológico em 14623 adultos, publicado por Lo, Chertow, Go e Hsu, em 2005, a maior prevalência de hipotireoidismo nos pacientes com doença renal crônica⁵². A inclusão de pacientes com doença renal crônica conhecida pode, então, ser um fator de confusão na interpretação do efeito agudo da falta do hormônio tireoidiano durante a RIT.

Pudemos inferir, pelos resultados laboratoriais de ureia, creatinina e albumina colhidos antes de qualquer intervenção clínica para a RIT, que nossos pacientes representavam uma população dentro da normalidade para indicadores séricos de disfunção renal. Esta observação é muito

importante considerando que o principal foco do estudo é o comportamento da filtração glomerular dos rins dos pacientes submetidos a cada forma de preparo. Os grupos não apresentavam, portanto, déficit de filtração glomerular desconhecido e que, teoricamente, poderia estar relacionado à disfunção tireoidiana ou à disfunção renal prévia e, de certa forma, reduzindo os efeitos observados e prejudicando a análise comparativa entre os grupos⁵¹⁻⁵³.

Os grupos também não apresentavam diferenças estatísticas significativas no início do estudo quanto ao seu estado tireoidiano, e é possível notar pelos níveis séricos de T4 livre, e TSH apresentado nas Tabelas 1 e 2, respectivamente, que, em média, se encontravam em estado eutireoidiano com a terapia de reposição hormonal, sendo a referência laboratorial de 0,70 a 1,50 ng/dL para o T4 livre e de 0,40 a 4,50 μ IU/mL para o TSH.

Hollander *et al.* já haviam estudado a relação de filtração glomerular no hipotireoidismo e no hipertireoidismo²⁰. Em 37 pacientes com hipotireoidismo, observa o incremento do RFG de 70 ± 17 mL/min para 83 ± 27 mL/min após tratamento, enquanto em 14 pacientes com hipertireoidismo observa a queda do RFG de 135 ± 36 para 96 ± 27 mL/min. Em seu estudo, também observa que a correlação mais forte ocorre entre a variação de RFG e a variação percentual de T4. Ainda que em seu estudo não fique claro qual o mecanismo está envolvido neste fenômeno, é evidente que há mediação possivelmente relacionada aos níveis de T4.

Era importante, então, que os pacientes se encontrassem no estado inicial de eutireoidismo, pois, assim, ficaria reduzida a chance de que sua filtração glomerular já estivesse sob um regime alterado decorrente de disfunção do estado tireoidiano. Foram classificados como hipotireoidismo clínico pacientes sintomáticos ou com valores de TSH superiores a 10 μ UI/mL⁵⁴, e não foram observados pacientes no estudo que se encontrassem em estado de hipotireoidismo ou hipertireoidismo clínico. Assim, foi afastada a possibilidade de alterações mais acentuadas de RFG relacionadas ao estado tireoidiano dos pacientes. Também não foram

observadas diferenças significativas entre os grupos para possíveis sintomatologias associadas a hipotireoidismo, como ilustrado na Tabela 5, com poucas queixas em ambos grupos, sendo 3 no grupo A e 6 no grupo B, sem diferenças estatísticas significativas, fato que reafirmou similaridade entre os grupos.

Com relação a variáveis categóricas de sexo, presença de hipertensão arterial sistêmica (HAS) e diabetes mellitus (DM), pudemos notar, na Tabela 3, que não foram observadas diferenças estatísticas significativas entre os grupos. A escolha de HAS e DM como principais comorbidades avaliadas teve como base sua alta prevalência populacional, bem como sua frequente associação à deterioração assintomática da filtração glomerular dos pacientes que portam estas doenças e sua associação com doença renal crônica⁴⁷. Assim, estes dados permitiram, em sua interpretação, esperar que, estatisticamente, não houvesse lesão renal silenciosa de padrão diferente entre os grupos e reforçou a validade dos parâmetros renais observados na população estudada já discutidos.

Os grupos foram comparados entre si em relação a variáveis ordinais relacionadas ao estadiamento patológico pT, e pN, não sendo demonstradas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos. Também foram avaliados níveis séricos de tireoglobulina (Tg) e Anticorpo Antitireoglobulina (Anti-Tg) e não foram observadas diferenças estatísticas entre os grupos, bem como os valores observados assemelham-se a valores de literatura⁴⁸. Estas observações analisadas em conjunto permitiram inferir que houve semelhança entre os grupos para o CDT, e, conseqüentemente, também validaram a estimativa de similaridade entre o perfil de agressividade de manifestações clínicas do CDT entre os grupos.

Assim, desta análise inicial dos parâmetros clínicos apresentados pelos pacientes ao início do estudo, podemos afirmar que não existiram diferenças significativas entre os grupos A e B no momento pré-preparo para as principais características clínicas envolvidas no estudo.

Em literatura, é conhecida a segurança da administração do TSHrh, e este apresenta, principalmente, sintomas como náuseas e vômitos, não

tendo sido descritos efeitos colaterais graves⁵⁵. Sob o estímulo do TSHrh, tivemos uma única queixa de sangramento vaginal em uma paciente que referia menopausa havia 2 anos. Após avaliação e não tendo sido encontrada explicação para o sangramento vaginal, não foi possível descartar a possibilidade de efeito colateral da administração da medicação. O sangramento apresentou interrupção espontânea antes de a paciente realizar a pesquisa de corpo inteiro pós-dose e não necessitou de medidas terapêuticas. A preocupação clínica decorreu da similaridade do TSH com a gonadotrofina coriônica humana e que a paciente pudesse apresentar associação com doenças proliferativas do sistema reprodutivo feminino⁵⁶. Esta preocupação levou a paciente a encaminhamento ginecológico, porém não foram detectadas patologias significativas até o final do estudo. Configurou uma incidência de, aproximadamente, 7% de efeitos colaterais leves. Nos pacientes incluídos no estudo, o uso da medicação foi segura já que nenhum efeito colateral grave pode ser observado. Já os pacientes submetidos à suspensão hormonal apresentaram os sintomas típicos de hipotireoidismo, como já era de se esperar.

Em relação à variação de peso, foi observada uma perda média de, aproximadamente, 1 kg no grupo que fez uso do TSHrh em relação ao grupo que suspendeu a RHT que ganhou, em média, 0,4 kg. Este efeito poderia estar relacionado ao desequilíbrio de gasto energético mediado por hormônios tireoidianos, conforme publicado por Rosembaum *et al.*⁵⁷, ou à redução da excreção de água livre de solutos ou à inabilidade de reduzir a osmolaridade urinária conforme revisão publicada por Schrier⁵⁸. No entanto, como Schrier afirma em sua revisão, a relevância clínica destes fenômenos presentes no hipotireoidismo é somente em pacientes em estado de excessivas perdas de fluidos extrarrenais, que não é o caso dos pacientes incluídos no estudo. Portanto, foi considerada esta diferença observada entre os grupos após o estímulo do TSH de pouca relevância clínica, ainda que tenha se apresentado estatisticamente significativa.

Já a diferença estatisticamente significativa entre níveis de T4 livre e variação de T4 livre observada entre os dois grupos eram esperadas como

consequências das diferenças de forma de estímulo do TSH e ilustraram que o desenho do estudo foi efetivo e permitiu que fossem significativamente diferentes os níveis hormonais tireoidianos nos pacientes do grupo A em relação ao grupo B.

Outra diferença que pudemos observar foi o pico médio de TSH atingido para o tratamento. Enquanto o grupo A demonstrou pico médio de 68,01 $\mu\text{IU/mL}$, o grupo B apresentou pico médio de estímulo de 117,37 $\mu\text{IU/mL}$. Em publicação prévia, Robbins *et al.* observam, em 42 pacientes submetidos à suspensão hormonal, o pico médio de 97,5 $\mu\text{IU/mL}$ para o TSH, enquanto para 45 pacientes submetidos ao TSHrh o pico médio de TSH estimulado é de 105,1 $\mu\text{IU/mL}$, sem diferenças estatísticas entre os grupos¹⁴.

Já em publicação mais recente, Mallick *et al.* demonstram, em ensaio clínico randomizado com 438 pacientes, que, em 219 estimulados com TSHrh, o pico médio de TSH é de 100 mU/L, enquanto que, em 219 pacientes estimulados com suspensão da RHT, o pico médio de TSH é de 68 mU/L, com diferença estatística significativa entre os grupos⁵⁹. Sua observação é muito mais próxima do observado em nossos pacientes. Porém, apesar das diferenças observadas em seu estudo, o resultado de sucesso do tratamento ablativo foi o mesmo, o que leva à hipótese de que, possivelmente por ambas formas de estímulo atingirem satisfatoriamente o mínimo preconizado de 30 $\mu\text{IU/mL}$ para a ATTR, estas diferenças observadas em pico de estímulo de TSH não devem ter nenhum impacto clínico significativo. Também há evidência de similaridade para recorrência da doença entre duas as formas de estímulo do TSH para a ATTR quando atingido o mínimo preconizado de estímulo do TSh⁶⁰.

Por fim, em relação aos níveis de tireoglobulina e anticorpos Antitireoglobulina atingidos após o estímulo de TSH, não houve diferenças significativas entre os dois grupos observados. Reforça-se a similaridade entre os grupos e, com base em literatura prévia, esperou-se similaridade de sucesso de tratamento, e recorrências entre os pacientes dos grupos A e B.

O maior valor destes exames laboratoriais encontra-se no seguimento destes pacientes para detecção de persistência ou recorrência da doença, mas sempre tendo em mente as possíveis dificuldades técnicas envolvidas nestes ensaios laboratoriais, como diferentes metodologias, variadas padronizações, e sua relação com o estado de estímulo do TSH em que foram colhidos⁶¹. Por isso a importância da pesquisa de corpo inteiro pós-dose que é uma importante ferramenta adicional no restadiamento dos pacientes com CDT após o tratamento inicial de tireoidectomia total ou quase total^{62,63}, enquanto, em outros cenários, como no acompanhamento de pacientes após RIT e com tireoglobulina e anticorpo Antitireoglobulina, a pesquisa de corpo inteiro diagnóstica tem seu valor limitado e criticado por não trazer informações adicionais significativas⁶⁴.

5.2 RFG por ⁵¹Cr-EDTA

Parmar, em sua revisão de doença renal crônica, coloca que esta pode ser definida como dano renal ou RFG inferior a 60 mL/min por período igual ou superior a 3 meses⁶⁵. A população de nosso estudo apresentou, em média, RFG de 92,6 mL/min e 84,4 mL/min nos momentos pré e pós-preparo, respectivamente. Como não havia evidências de dano renal em nossos pacientes, bem como o valor de seu RFG encontrava-se superior ao limite determinado, pudemos determinar que não foram atingidos níveis preocupantes de RFG em nosso estudo. A análise dos resultados para os dois grupos para o momento pré-preparo, ao serem comparados entre si, não demonstrou diferença estatística significativa, com ambos os grupos apresentando valores médios de RFG superiores a 90 mL/min.

Já ao se considerar individualmente os valores de RFG para cada grupo no momento pós-preparo, temos que o grupo A apresentou em RFG de $76,2 \pm 15,7$ ml/min, enquanto o grupo B apresentou $92,6 \pm 15,2$ ml/min de RFG. Ainda que ambos os resultados tenham se situado acima do limite de 60 mL/min, foi nítida a redução média do RFG no grupo A, enquanto o grupo

B manteve-se acima de 90 mL/min, e, ao se comparar os dois grupos, foi evidenciada diferença estatística significativa pelo p -valor de 0,009. Este resultado nos permitiu inferir que, no momento pós-preparo, o RFG dos dois grupos eram distintos entre si.

Estendendo a análise para avaliar o comportamento entre os dois momentos para cada grupo, tivemos que, no grupo A, a comparação nos momentos pré-preparo e pós-preparo demonstrou diferença estatística significativa entre os dois momentos caracterizada pelo p -valor de 0,0002, enquanto que, na mesma análise para o grupo B, foi obtido um p -valor de 0,64, caracterizando que não havia diferenças significativas entre os RFG dos dois diferentes momentos. Desta forma, pudemos inferir que o RFG se alterou no grupo A, e, considerando que a única diferença entre os grupos foi a forma de preparo, que esta redução de RFG foi decorrente do preparo sob suspensão da RHT e, provavelmente, decorrente da falta de hormônio tireoidiano no organismo do paciente.

O comportamento do RFG entre os momentos foi ilustrado nos gráficos 1, 2 e 3. Notou-se que os grupos A e B tinham RFG bastante próximos entre si no momento pré-preparo, porém, ao serem submetidos a diferentes formas de preparo para a RIT, seu RFG demonstrou comportamento consideravelmente distinto, fazendo com que suas médias de RFG se distanciassem no momento pós-preparo. Enquanto o grupo A demonstrou significativo padrão de redução do RFG, com curva nitidamente decrescente, enquanto o grupo B mostrou, em sua curva, um padrão interpretado como de estabilidade do RFG dada a ausência de diferença estatística significativa entre seu RFG nos dois momentos.

Outra maneira de se evidenciar o comportamento da filtração glomerular entre os momentos pré e pós-preparo foi por meio da análise de variação percentual do RFG destacado na Tabela 9. Foi observado que, em média, o RFG variou -18,47% para o grupo A, tendo o sinal negativo sua relação com a redução de RFG, ou seja, podendo ser interpretado como uma deterioração do RFG em média.

Já para o grupo B, a variação foi de 4,02%, sendo a variação de sinal positivo e relacionada ao discreto incremento de RFG, porém, estando consideravelmente muito próximo da variação percentual nula (0%), a qual, inclusive, encontra-se compreendida dentro de um desvio padrão. Esta análise reforçou a interpretação de que a filtração glomerular se manteve estável no grupo B durante os momentos analisados.

Finalmente, ao se comparar o comportamento da variação de RFG entre os grupos A e B, obtemos o *p*-valor de 0,0005, demonstrando a significativa diferença estatísticas entre a variação de RFG dos grupos, e que há diferença de comportamento do RFG nas duas diferentes formas de estímulo do TSH para RIT. Subtraindo-se as médias de variação entre os grupos, obtém-se que a estimativa de que a diferença de comportamento do RFG entre as duas formas de estímulo do TSH foi de, aproximadamente, 22,5%.

Karanikas *et al.*³⁶ observam utilizando ⁵¹Cr-EDTA em seu estudo RFG de 75 ± 23 mL/min na vigência da reposição hormonal tireoidiana e 61 ± 18 mL/min no momento de estímulo do TSH após suspensão da RHT em 27 pacientes submetidos a RIT. Ao comparar estes resultados com nossos resultados para o grupo A, observou-se que nossos pacientes apresentaram RFG maiores, tanto no momento de estímulo do TSH como no momento considerado eutireoidiano. Também é possível notar a proximidade do RFG no estudo de Karanikas *et al.* no momento de estímulo do TSH com o valor de atenção do RFG de 60 mL/min para insuficiência renal. Estas observações podem decorrer das diferenças de desenho dos estudos, em que Karanikas *et al.* observa, primeiro, o RFG de seus pacientes em estado hipotireoideo cerca de somente 5 semanas após o ato cirúrgico, e, depois, após a RIT e cerca de 8 semanas de RHT, representando o estado eutireoideo. Em seu estudo, possivelmente, os pacientes ainda encontravam-se em um frágil equilíbrio de suas funções homeostáticas nas duas situações.

Inicialmente, a proximidade da medida do RFG no estado de estímulo do TSH e o procedimento cirúrgico pode ser fator de confusão já que, em

muitas situações, associa-se o uso de anti-inflamatórios não esteroidais no pós-operatório imediato, e é conhecido que estas medicações são nefrotóxicas e podem levar à redução do RFG, especialmente em pacientes idosos, inclusive aumentando o risco de insuficiência renal aguda⁶⁶. Nosso trabalho estudou pacientes que já vinham em estado eutireoideo mais prolongado já que, em nosso meio, habitualmente, esses não conseguem realizar a RIT em menos de 3 meses após a tireoidectomia. Possivelmente, apresentavam RFG mais representativos de seu equilíbrio fisiológico habitual, e, assim, nosso estudo evitou, de forma mais eficiente, este fator de confusão que poderia levar a menores valores de RFG.

Já em relação à medida de RFG em estado eutireoideo, Karanikas *et al.* observam o RFG 8 semanas após a RHT³⁶. Não é conhecido o tempo necessário para que a RHT reestabeleça a plenitude das funções fisiológicas hormonais tireoidianas. Um estudo em modelo animal avaliou a reposição hormonal exclusiva por T4 em ratos e evidenciou que os níveis plasmáticos de reposição, bem como a concentração tecidual em diversos estudos, dentre os quais se incluem os rins, não se estabelece em tempo ou níveis habituais de eutireoidismo⁶⁷. Ainda que o mesmo estudo afirme não poder extrapolar diretamente suas observações para seres humanos, com base em literatura médica, não é possível afirmar que as 8 semanas de reposição hormonal utilizadas por Karanikas *et al.*³⁶ sejam suficientes para que toda recuperação fisiológica renal tenha ocorrido, também podendo ser um fator colaborativo para o menor RFG observado. Já em nosso estudo, novamente por não ser comum realizar a RIT em intervalo menor que 3 meses após a tireoidectomia por disponibilidade limitada de leitos, o maior intervalo de reposição hormonal tireoidiana pode ter contribuído para a observação de maiores valores médios de RFG.

Dividindo o RFG observado por Karanikas *et al.* no momento de estímulo do TSH com o após a RHT, observa-se o valor aproximado de 1,23³⁶. Este número denota uma diferença de 23% entre os momentos, que é muito similar ao observado em nosso grupo A, que foi de 18,5%, bem como a diferença de 22,5% entre nossos grupos A e B. Inclusive o valor de

23% encontra-se dentro de um desvio padrão da variação de RFG observada no grupo A. A similaridade das observações levanta a hipótese de que ambos os estudos, independentemente do desenho, representam o impacto da ausência de hormônio tireoidiano no RFG, que deve se encontrar em valores próximos de uma redução de 20%.

Em 2011, Chou *et al.* estudam, pela equação MDRD com base em creatinina, o RFG em pacientes hipotireoideos⁶⁸. Chou *et al.* incluem 30 pacientes, sendo 6 com hipotireoidismo primário e 24 com câncer de tireoide, e avaliam seu RFG antes e após 12 semanas de RHT. Os pacientes com câncer de tireoide se encontram hipotireoideos devido à suspensão da RHT por 4 semanas antes de RIT. Nos pacientes submetidos à suspensão hormonal por 4 semanas, observa-se RFG de 108 ± 43 mL/min no estado eutireoideo e 82 ± 31 mL/min no estado de hipotireoidismo. Sua observação é de variação de cerca de 32% e menciona que uma parcela considerável de 13 pacientes se encontra em hipertireoidismo subclínico, sendo a média de TSH de seus pacientes em estado eutireoideo de $0,79 \pm 1,13$ μ IU/mL. Já para a população total, apresenta RFG de 100 ± 31 mL/min no estado eutireoideo e 82 ± 31 mL/min no estado de hipotireoidismo, com variação, portanto, de, aproximadamente, 22%.

Uma possível explicação para o achado de maior variação percentual do RFG em seus pacientes tireoidectomizados em relação ao nosso estudo é, possivelmente, a estimativa aumentada do RFG no estado eutireoideo devido ao alto número de pacientes em hipertireoidismo subclínico, que reporta como $TSH < 0,2$ μ IU/mL. É possível notar que, para sua população total, o valor médio de TSH é substancialmente menor que os observados em nossos pacientes, que foi de 2,38 μ IU/mL para o grupo A e 2,65 μ IU/mL para o grupo B. Esta hipótese inclusive pode ser reforçada pela observação já mencionada previamente de Hollander *et al.* que pacientes em estado de hipertireoidismo, ao serem tratados, apresentam redução do seu RFG²⁰. Assim, ao considerar a população total do estudo, ao invés de somente os pacientes tireoidectomizados, Chou *et al.* possam ter reduzido o fator de confusão introduzido pelo hipertireoidismo subclínico.

Uma avaliação interessante de Chou *et al.* considera parâmetros cardiovasculares, tais como marcadores séricos de dano muscular, índices ecocardiográficos, avaliação de rigidez arterial periférica braquial, e índice de resistência ao doppler de artérias renais⁶⁸. Mostra que, após a RHT, há significativa redução dos níveis séricos de creatinofosfokinase (CPK) e mioglobulina, uma significativa redução do volume sistólico final do ventrículo esquerdo, enquanto os demais parâmetros ecocardiográficos, rigidez arterial periférica e doppler de artérias renais, não mostram diferenças significativas. Em sua discussão, coloca que, possivelmente, haja relação entre o prejuízo de RFG e o déficit de função contrátil ventricular esquerda representada pelo volume sistólico final, enquanto não haveria modificações diastólicas significativas e, também, ação nefrotóxica pela elevação de níveis de CPK e mioglobulina.

É conhecido que, em pacientes idosos, o hipotireoidismo subclínico aumenta o risco de insuficiência cardíaca congestiva e fibrilação atrial, ainda que sua relação com outros eventos cardiovasculares e mortalidade não esteja bem estabelecido^{69,70}. Sabe-se que há interação direta hormonal tireoidiana nos miócitos com facilitação rápida de captação de cálcio em modelos animais, efeito no sistema simpático por desensibilização a efeitos de catecolaminas no hipotireoidismo, atuação direta e independente de catecolaminas na contração miocárdica, relação com excitabilidade cardíaca e efeitos cronotrópicos⁷¹. Porém, quais mecanismos fisiológicos básicos destas relações cardíacas no hipotireoidismo se correlacionam diretamente com a homeostase renal ainda é obscuro, não se observando alterações vasculares significativas no estudo de Chou *et al.*⁶⁸, que permitem mais hipóteses que respostas efetivas. Trabalhos futuros são necessários para melhor avaliar e comprovar estas relações.

Utku, Gokce e Özkaya, em estudo de velocidade de fluxo sanguíneo cerebral em pacientes com hipotireoidismo clínico e subclínico, evidenciam aumento da velocidade do fluxo sanguíneo cerebral que se normaliza após a RHT⁷². Diekman *et al.* estudam o débito cardíaco e a resistência vascular periférica em 11 pacientes com hipotireoidismo e 14 com hipertireoidismo

antes de tratamento e 3 meses após terem atingido eutireoidismo⁷³. Mostram, nos pacientes hipotireoideos, modificações significativas de aumento da frequência cardíaca ao atingirem eutireoidismo, bem como, redução da resistência vascular periférica, sendo esta última relacionada aos níveis de T3. Assim, outra possível hipótese para disfunção de RFG no hipotireoidismo pode se encontrar em alterações diretas no comportamento de fluxo sanguíneo das artérias renais, ou mesmo no comportamento das arteríolas aferentes e eferentes por interação hormonal tireoidiana na resistência vascular.

No entanto, quando se considera a regulação do fluxo plasmático renal e ritmo de filtração glomerular, o ambiente torna-se mais complexo pelo sistema autorregulatório renal da resistência das arteríolas aferentes e eferentes, mediada pelo sistema renina-angiotensina-aldosterona⁷⁴. A concentração plasmática de renina pode ser influenciada pelos hormônios tireoidianos de forma independente da aldosterona⁷⁵, inclusive sua síntese podendo ser estimulada por hormônios tireoidianos sem envolver o sistema nervoso simpático⁷⁶, enquanto, no hipotireoidismo, pode ocorrer redução plasmática de angiotensinogênio e angiotensina II, bem como, reduzir níveis de renina plasmática sem alterar a concentração plasmática de renina, na vigência de redução plasmática de aldosterona⁷⁷.

Como seria de se esperar, com maior retenção hídrica e de sais, ocorre aumento do volume circulante plasmático com melhor perfusão do rim, desencadeando estímulo negativo ao rim para que seja, então, reduzida a produção de renina e, conseqüentemente, menor conversão de angiotensinogênio e angiotensina I, e, subsequentemente, angiotensina II e menor secreção de aldosterona. Park *et al.*, em seu estudo, mostram que, após o tratamento do hipotireoidismo com RHT, há redução do volume plasmático efetivo e exagerada regulação positiva do sistema renina-angiotensina-aldosterona que é restabelecido⁷⁸. Porém, em sua discussão, comenta que a causa fisiopatológica determinante da disfunção na excreção de água que ocorre no hipotireoidismo ainda não é conhecida.

Assim, ainda não se pode afirmar se alterações cardiovasculares ou de resistência vascular sejam a causa da queda do RFG, se a redução do RFG seja causada por um desbalanço no eixo renina-angiotensina-aldosterona independente do sistema nervoso simpático, ou, ainda, que um mecanismo mais direto de desbalanço na excreção de água esteja reduzindo o RFG e, consequentemente, desequilibrando o sistema renina-angiotensina-aldosterona e o sistema cardiocirculatório.

Futuros estudos desenhados com estes propósitos podem esclarecer melhor os mecanismos fisiopatológicos envolvidos na redução do RFG encontrada em nosso estudo e decorrente da falta de hormônio tireoidiano.

5.3 Ritmo de filtração glomerular por ^{51}Cr -EDTA e por equações baseadas em creatinina sérica

A opção de utilizar um método radioisotópico como o ^{51}Cr -EDTA para determinação de RFG foi baseado na sua prévia correlação com o *clearance* de inulina, que é considerado padrão-ouro⁷⁹, e por ser metodologia já validada previamente por nosso grupo de pesquisa³⁸.

A opção por não utilizar o *clearance* de inulina como método de determinação do RFG foi, principalmente, baseada nas dificuldades técnicas que envolvem a infusão contínua de inulina e o alcance de um equilíbrio plasmático que a torna um método consideravelmente trabalhoso, além de maiores custos envolvidos⁸⁰.

Na validação prévia do método por ^{51}Cr -EDTA realizada por nosso grupo de pesquisa, mostra-se que a coleta de duas amostras sanguíneas após 4 e 6 horas da administração do ^{51}Cr -EDTA é suficiente³⁸ para pacientes com média de RFG abaixo de 50 mL/min. No entanto, para nossos pacientes, optamos pelas coletas de 2 e 4 horas, pois, como tinham RFG esperado, dentro da normalidade e superior a 60 mL/min, e considerando que, em teoria, nestes casos, amostras mais tardias podem reduzir a inclinação do ajuste da segunda exponencial do modelo

apresentado na Figura 4, que subestimaria o RFG, foi tentado evitar este potencial viés das amostras mais tardias.

Também não foram realizadas avaliações de RFG com ^{51}Cr -EDTA nos demais momentos após administração do ^{131}I , pois a alta atividade de radiação usada em terapias radioisotópicas e a alta energia de emissão gama do radioiodo-131 inviabilizam tecnicamente as medições da baixa atividade empregada no método com ^{51}Cr -EDTA, por interferência do ^{131}I nas leituras radioativas do ^{51}Cr .

Desta forma, decidimos aproveitar as amostras que já estavam sendo colhidas para o estudo e também estudar a correlação do RFG determinado por ^{51}Cr -EDTA com o RFG determinado por equações com base em creatinina sérica. Esta avaliação foi feita para os momentos pré e pós-preparo.

A relação entre o RFG obtido por EDTA- ^{51}Cr , no presente estudo, considerado como valor de referência padrão, e os resultados para RFG obtidos por equações baseadas em creatinina são visualizados nos Gráficos 6, 8 e 10, sempre sendo colocados os valores do RFG por EDTA- ^{51}Cr no eixo das abscissas. Como os dados apresentavam distribuição gráfica agrupada e adotando um padrão de dispersão que se assemelhava a uma reta, foi complementada a avaliação por análise de correlação de Pearson.

Para se considerar uma correlação ideal entre os resultados de RFG, ao distribuir valores medidos no mesmo momento para cada paciente entre os métodos em um gráfico, esta deve seguir um padrão linear, e, com um ajuste quadrado de reta próximo a 1 para correlação diretamente proporcional, e -1 para inversamente proporcional⁸¹. Conforme os pontos se distanciam da melhor reta ajustada, os valores de ajuste quadrado vão se distanciando e o escore de Pearson se aproxima de 0, em que não há nenhuma correlação entre as variáveis. Este pior cenário possível é o de reta ajustado, no qual, independentemente do valor medido de RFG por EDTA- ^{51}Cr , obtemos um único possível valor de RFG por equação (reta paralela ao eixo das abscissas).

Em nossa análise de Pearson, temos que o maior valor de correlação encontrado foi para a equação MDRD (equação B) modificada com valor de 0,79, seguida muito próxima da equação que usa somente creatinina sérica (equação A) com valor de 0,78, com pior correlação para equação de Cockcroft-Gault (equação B) com valor de 0,66.

Já na análise de Bland-Altman, temos que, quanto maior for a diferença entre as medidas pelos diferentes métodos, mais se afastam do eixo das abscissas os pontos, enquanto que, quanto maior a inclinação dos dados, maior é a diferença observada ao longo do intervalo de possíveis medidas. Foi possível observar que os pontos se concentram em maior número dentro do intervalo de diferenças entre os métodos de +20 e -20 mL/min para a equação MDRD modificada que para as demais equações. Também é possível notar que o menor coeficiente angular (que representa a inclinação da reta) também é visto no ajuste linear para a equação MDRD modificada, sendo menor que o observado nas análises de Bland-Altman para as demais equações.

Ao se compararem as variações percentuais entre os momentos pré e pós-preparo obtidas por cada equação em relação à variação percentual observada pelo ^{51}Cr -EDTA, temos que a equação A apresenta diferença significativa, enquanto as equações B e C não apresentam. Já para o grupo B, não houve diferença estatística para nenhuma das equações.

O conjunto destas análises nos levou a determinar que a equação MDRD modificada é a melhor substituta ao ^{51}Cr -EDTA caso se faça necessária avaliação prática, rápida e rotineira do RFG no manejo clínico rotineiro de pacientes com CDT que serão submetidos a RIT, ainda que, nos casos em que haja necessidade de maior precisão na determinação do RFG ainda seja recomendável o método radioisotópico.

Em uma revisão sobre o tema, Lamb discute métodos de medir o RFG, aspectos técnicos, e limitações⁸². Reforça que o método considerado padrão-ouro é a infusão contínua de inulina, porém reafirma que faltam métodos laboratoriais simples para sua execução, bem como relata limitada disponibilidade, o que a torna de uso limitado. É colocado que, apesar de

existirem alguns radioisótopos diferentes para determinação do RFG, tais como o ^{99m}Tc -DTPA e o ^{125}I -iotalamato, que o ^{51}Cr -EDTA é o método radioisotópico preferencial por ter os resultados mais próximos à inulina. No entanto, refere que, como há maiores custos envolvidos na determinação do RFG pela administração de substâncias exógenas que limitam seu uso na rotina clínica, métodos que determinam o RFG a partir de substâncias endógenas ao organismo, tais como a creatinina e a cistatina-C, foram desenvolvidos.

Os métodos baseados em creatinina possuem muitas limitações. Os maiores níveis de creatinina relacionados ao sexo masculino ou às etnias afro-caribenhas, sua variabilidade relacionada à dieta do indivíduo ou a medicações vigentes, sua dependência com a massa muscular e o fato de ocorrer clareamento extrarrenal são alguns de seus problemas. Quando somados a dificuldades técnicas e limitações dos resultados em lesão renal crônica avançada ou lesão renal aguda, fazem os seus resultados menos confiáveis⁸².

Froissart *et al.*, em 2005, fazem semelhante análise à realizada neste estudo para avaliar a estimativa de RFG com as equações MDRD e Cockcroft-Gault, incluindo 2.095 indivíduos, excluindo a etnia negra⁴². Destes, 1.933 apresentavam doença renal crônica e 162 eram potenciais doadores renais saudáveis, e a comparação foi realizada com ^{51}Cr -EDTA. Pudemos notar algumas semelhanças com as observações de nossos Gráficos 8 a 11, em que há variação na análise de Bland-Altman concentrada em torno de +20 e -20 mL/min para ambas equações, e maior dispersão dos pontos em torno da reta ajustada para a equação de Cockcroft-Gault. Por suas análises, também concluem que a equação MDRD é mais confiável.

É interessante notar que, em literatura, alguns autores criticam os resultados de medida de RFG no estado de hipotireoidismo. Hollander *et al.* discutem em uma publicação de carta ao editor acerca do valor da cistatina-C como marcador de filtração glomerular no hipotireoidismo, reanalisando dados de suas publicações prévias⁸³. Sua principal crítica é que hormônios

tireoidianos devido a sua ampla ação metabólica também poderiam influenciar a concentração sérica de cistatina-C. Referem que, reanalisando seus dados paradoxalmente no hipotireoidismo, apesar do decréscimo da creatinina e do aumento do RFG após o tratamento com RHT, houve concomitante aumento dos níveis de cistatina-C.

Quando se observa uma equação com base em cistatina-C, o esperado seria que, ao se aumentarem os níveis séricos de cistatina-C, ocorreria uma redução do RFG estimado^{84,85}.

Em sua carta, Hollander *et al.* ainda refletem acerca da potencial limitação da creatinina devido a sua diminuição de secreção tubular, que pode impactar em medidas séricas aumentadas por retenção tubular no hipotireoidismo e, conseqüentemente, estimativas reduzidas de RFG por equações que a levem em consideração. Também critica o método por base da cistatina-C, pois, com a reanálise de seus resultados prévios, o achado paradoxal de elevação de cistatina-C na vigência de melhora do RFG no estado hipotireoideo poderia refletir a menor produção deste metabólito nos processos celulares do organismo durante o estado hipotireoideo, logo levando a estimativas equivocadas do RFG com base nesta substância endógena. Refere, também, em sua carta, que a estimativa pela equação de Cockcroft-Gault pode ser superior ao método com cistatina C, ressaltando que ainda faltam estudos comparando estes métodos com metodologias mais próximas do padrão-ouro, que, habitualmente, é considerado a depuração da inulina⁸³.

Nosso estudo demonstrou que, apesar de viáveis numa rotina prática, mesmo a melhor equação com base em creatinina apresenta somente correlação de Pearson de 0,78 com um método padrão radioisotópico.

O presente estudo ainda avaliou, com base nas equações de creatinina, o comportamento mais imediato do RFG após a dose terapêutica de ¹³¹I. Foram realizados no momento da alta hospitalar e no momento de realização da pesquisa de corpo inteiro (PCI) pós-dose terapêutica. Coletas séricas mais tardias superiores a cerca de 1 semana (momento da PCI pós-dose) não foram possíveis de serem realizadas nos pacientes incluídos, pois

muitos dos pacientes submetidos a RIT na instituição em que o estudo foi conduzido não retornam para consultas médicas após a PCI pós-dose. Estes pacientes retornaram seu acompanhamento em suas instituições de origem e não puderam ser acompanhados por tempos mais longos.

Também convém esclarecer que o momento pós-DT tardio foi nomeado assim com a finalidade de caracterização no estudo, refletindo somente alterações perceptíveis no momento de 1 semana após a reposição hormonal, e não refletindo, necessariamente, efeitos mais tardios como os já caracterizados em estudos prévios publicados^{36,86}.

Assim, focamos a análise do RFG médio medido pelas equações com base em creatinina ao longo dos momentos pré-preparo, pós-preparo, pós-dose terapêutica imediato e pós-dose terapêutica tardio para avaliar como se comportou a filtração glomerular dos grupos A e B ao longo do tempo do estudo. Para tanto, foram dispostos os resultados nos Gráficos 15, 16 e 17. É nítido por todos os gráficos que o grupo B manteve, ao longo dos 4 momentos, a estabilidade do RFG com pequenas variações sem diferenças significativas.

Já o grupo A apresenta, pelo gráfico, queda do RFG entre os momentos pré e pós-preparo em que ocorreu suspensão da terapia de RHT. Persistiu o padrão de queda de RFG entre os momentos pós-preparo e pós-dose terapêutica imediato, em que ainda se mantinha o paciente sem RHT. Por fim, houve estabilização do RFG com indicação de discreta elevação do RFG médio entre os momentos pós-dose terapêutica imediato e pós-dose terapêutica tardio, intervalo no qual ocorreu o retorno da RHT.

Este comportamento indicou que, após suspensão da RHT, a deterioração do RFG é progressiva ao longo do tempo, e que a estabilização e o início de recuperação ocorrem de forma precoce após retorno da RHT, mas que em ritmo lento, provavelmente, necessitando de tempos mais longos para reestabelecimento dos níveis fisiológicos de RFG. Com os resultados apresentados por Karanikas *et al.* e Chou *et al.*, podemos estimar que são necessárias, ao menos, 8 semanas para reestabelecimento completo do RFG^{36,86}.

Carrero *et al.*, em um estudo de implicações dos níveis hormonais tireoidianos e doença renal crônica em estágio final 5, evidencia que, para pacientes, ainda que em estado eutireoidiano, menores níveis de T3 foram preditores de mortalidade⁸⁷. Interessante notar que o RFG era muito abaixo de $6,4 \pm 2,2$ mL/min. Os autores debatem uma possível relação entre os baixos níveis de T3, e dos níveis de marcadores e substratos associados à inflamação já que, ao subdividir os pacientes em dois grupos de acordo com os níveis de T3, encontram-se diferenças significativas entre os grupos para os marcadores de inflamação estudados.

É conhecido que a angiotensina II está envolvida na fisiopatologia de doenças renais por meio de inflamação e fibrose⁸⁸. Um ponto necessário para avaliações futuras é se haveria relação entre ativação inflamatória decorrente de falta de hormônios tireoidianos durante a RIT ou se este é um fenômeno mais crônico, e se há alguma associação entre marcadores inflamatórios e disfunção do RFG, principalmente utilizando-se de modelos animais.

Hipóteses como estas, e outras relacionadas a fenômenos cardiovasculares, ou de alterações arteriais intimamente relacionadas ao RFG, podem sugerir motivos para a recuperação mais lenta da filtração glomerular, após a RHT. Assim, seria necessário, primeiro, a recuperação destes estados de alteração do organismo para que, depois, pudesse ser observada a recuperação plena da filtração glomerular.

É de se imaginar que, caso o RFG tivesse modulação exclusivamente direta pelos hormônios tireoidianos, tanto a redução do RFG na ausência de hormônios como a elevação do RFG na RHT ocorressem de forma mais imediata e dependentes somente das concentrações séricas dos hormônios tireoidianos. Com a observação de nosso estudo que a queda de RFG é progressiva e sua recuperação não é imediata após RHT, torna-se menos provável a possibilidade de que um fenômeno de ação mais direta renal dos hormônios tireoidianos seja responsável pela ação junto ao RFG. Lembramos, também, que Karanikas, em seu estudo, evidencia que não há deterioração da função tubular³⁶, reforçando, também, uma hipótese teórica

de que a disfunção do RFG deve ser um fenômeno mais indiretamente ligado à falta de hormônios tireoidianos. No entanto, esta afirmação é somente hipotética e sujeita a futuras avaliações para melhor elucidação e confirmação por meio de estudos que tenham desenho e objetivos apropriados para responder estas questões, principalmente de natureza de pesquisa básica em modelos animais.

5.4 Parâmetros clínicos, implicações dos preparos e relações com o ritmo de filtração glomerular

Devido à diferença de forma de estímulo do TSH entre os grupos, foi importante avaliar o comportamento dos principais parâmetros clínicos dos pacientes. Dentre estes, para o presente estudo, foram considerados sintomas de hipotireoidismo, peso, e níveis séricos de T4 livre, TSH, Tg e Anti-Tg. Além dos resultados de média no momento pós-preparo, também avaliou-se a variação destes parâmetros com exceção de sintomas clínicos. Pudemos notar que o peso bruto médio de cada grupo, os níveis de Tg e Anti-Tg não apresentaram diferenças significativas.

É importante destacar que os níveis de Tg e Anti-Tg estimulados por TSH podem ser indicativos da extensão de remanescente tireoidiano, de doença residual, ou mesmo doença a distância quanto mais estes forem elevados pelo estímulo⁸⁹⁻⁹¹. É considerado um estímulo adequado quando o TSH atinge níveis iguais ou superiores a 30 $\mu\text{UI/mL}$ ⁹².

Tivemos como médias do TSH estimulado, para o grupo A, de cerca de 68 $\mu\text{UI/mL}$, e, para o grupo B, de cerca de 117 $\mu\text{UI/mL}$. Ambos os grupos atingiram média satisfatória de estímulo. Nenhum paciente apresentou níveis de TSH no momento pós-preparo inferiores a 30 $\mu\text{UI/mL}$. Por não haver diferenças significativas entre Tg e Anti-Tg estimuladas, inferiu-se que as condições de doença dos pacientes nos grupos foi semelhante, esperando, num futuro, taxas de sucesso após a radioiodoterapia semelhantes, as quais são muito importantes para o prognóstico dos pacientes⁹³.

Com relação aos níveis brutos de T4 livre, o esperado era que fossem extremamente diferentes já que o grupo A teve suspensa a RHT com levotiroxina e o grupo B manteve a reposição hormonal durante todo o estudo. Pela Tabela 7, vimos que os grupos se manifestaram de acordo com o esperado, com comportamentos consideravelmente distintos, e o grupo A atingindo nível médio de T4 livre próximo de zero.

Já em relação aos níveis de TSH, tanto brutos quanto sua variação percentual média foram diferentes entre os grupos A e B. O grupo B atingiu valores maiores que o grupo A vistos também na Tabela 7. Possíveis explicações para tal fato são o estímulo mais agudo do TSH após o TSHrh, que atinge níveis mais altos mas por um curto período de tempo quando em comparação ao estímulo mais crônico do TSH pela suspensão hormonal, além do fato do TSHrh ser administrado de forma padrão em todos os pacientes e podendo, portanto, apresentar níveis séricos mais altos em pacientes com menores pesos.

Castagna *et al.*, em 2005, demonstram que o pico do TSH após administração do TSHrh é inversamente proporcional a peso, à altura, à superfície corpórea, a índice de massa corpórea, a total de massa magra e de massa de gordura, porém que só é associado de forma independente com o total de massa magra⁹⁴. Em seu gráfico que correlaciona o pico de TSH com o peso do paciente, nota-se que, para um peso de 70 kg, há estimativa de um pico de TSH de 105 μ U/mL, que a correlação é inversa e que o índice de correlação de Pearson é de 0,40. Foi possível notar semelhança com nossos resultados que foram um pico médio de cerca de 117 μ U/mL para um peso médio de 71,4 kg, com correlação inversa demonstrada no Gráfico 18.

Zanotti-Fregonara *et al.* também abordam esta questão em 2007. Encontram variação do pico de TSH após o TSHrh em relação ao peso em 143 pacientes inclusos em seu estudo⁹⁵. Destes, 64 pacientes foram, em um segundo momento, submetidos à suspensão da RHT e seu pico de TSH não se correlacionou com o peso do paciente. Em seu gráfico de correlação entre peso e pico de TSHrh, nota-se que, para um peso de cerca de 75 kg,

tem-se, na reta ajustada, a estimativa de um pico de TSHrh de 100 μ IU/mL, bem como, uma relação inversa com escore de Pearson de 0,36.

Pelo baixo índice de correlação de Pearson apresentados no presente estudo e no estudo de Castagna *et al.* e no estudo de Zanotti-Fregonara *et al.*, pudemos estimar que esta correlação é moderada^{94,95}, com bastantes semelhanças entre os três estudos, e, possivelmente, mais fatores individuais de cada paciente influenciam o nível de pico do TSH ao estímulo, tais como velocidade de metabolização e de excreção do TSH.

Outra observação interessante é a de que, apesar do peso bruto no momento pós-preparo dos grupos A e B não terem apresentado diferenças significativas, sua variação entre os momentos pré-preparo e pós-preparo foi diferente, com o grupo B apresentando redução de peso de $1,18 \pm 1,01$ kg, enquanto o grupo A aumento de peso de $0,43 \pm 0,94$ kg, como visto na Tabela 7. Uma possível explicação para este fenômeno seria retenção hídrica no hipotireoidismo induzido⁹⁶. Retenção hídrica é um fator de desequilíbrio volêmico e pode influenciar em distúrbios cardiovasculares⁹⁷. Também poderia ser uma possível explicação para o comportamento de RFG observado no grupo A, e futuros estudos objetivando esta análise poderiam esclarecer, ainda mais, os mecanismos fisiológicos envolvidos no equilíbrio entre função tireoidiana e filtração glomerular.

Com relação à eficiência da RIT na ATTR com o TSHrh em relação ao tradicional preparo com suspensão da RHT, as evidências de literatura são de equivalência, com início de discussões e publicações referentes ao uso de menores doses de ^{131}I . Em 2012, foram publicados dois importantes estudos prospectivos no tema. Schlumberger *et al.* e Mallick *et al.* publicam, simultaneamente, no *New England Journal of Medicine*, artigos que demonstram eficiência semelhante entre os tratamentos realizados com as distintas formas de preparo para RIT utilizadas em nosso estudo^{98,99}. É questionável, portanto, se as diferenças de valores médios de TSH, no momento pós-preparo, tenham alguma implicação clínica de maior relevância, e, muito possivelmente, estas diferenças de pico de TSH não apresentam nenhum impacto nos resultados da ATTR.

Reforçamos aqui, também, a observação do presente estudo de que, apesar dos maiores níveis de TSH atingidos pelo grupo B, tivemos comportamento estável da filtração glomerular medida após o estímulo. Por este achado, é possível inferir que o estímulo agudo pelo TSH não é fator ligado à alteração da filtração glomerular.

No entanto, há um artigo em literatura publicado por Duranton *et al.*, em 2013, que afirma que, após administração do TSHrh em pacientes em estado eutireoidiano, há redução dos níveis de creatinina sérica e aumento do RFG¹⁰⁰. Em seu estudo, incluem 41 pacientes divididos em 2 grupos de forma semelhante a nosso estudo, sendo um submetido a estímulo do TSH por suspensão da RHT e outro a estímulo por TSHrh. Em seu estudo, de forma oposta ao nosso estudo, colhem a primeira amostra sob estímulo do TSH, enquanto a segunda amostra é colhida de 4 a 12 semanas após a RIT. A avaliação do RFG é realizada pela equação MDRD baseada em creatinina sérica. Enquanto o grupo que foi submetido à suspensão da RHT apresenta aumento do RFG de $71,7 \pm 3,5$ mL/min no estado hipotireoideo para $81,2 \pm 4,5$ mL/min no estado eutireoideo, com incremento de, aproximadamente, 13% após a RHT, o segundo grupo apresenta RFG de $97,7 \pm 7,4$ mL/min durante o estímulo do TSHrh, que decresce para $87,5 \pm 5,9$ mL/min após 4 a 12 semanas do TSHrh, representando uma queda de cerca de 10% no RFG.

Atribui, então, como efeito do TSH no parênquima renal, inclusive calculando qual a variação de RFG em relação à variação do TSH, encontrando relação inversa entre as variáveis com escore de Pearson de 0,60. Porém, seu estudo apresenta dois problemas para realizar esta afirmação. O primeiro refere-se ao modo como mediu o RFG por meio de equação com base em creatinina. Apesar de ter escolhido a equação que parece ter melhor correlação com o ⁵¹Cr-EDTA, a falta de precisão e a possível interferência com metabolismo extrarrenal da creatinina tornam sua conclusão menos sólida. O segundo problema é que não mediu os hormônios tireoidianos nos dois tempos, tendo medido o T3 somente na segunda coleta. Desta forma, é impossível excluir a possibilidade de que a relação não estivesse contida num maior nível de hormônio tireoideo

durante a primeira coleta, que seria o real responsável pelo fenômeno de maior RFG, como nos pacientes hipertireoideos de Hollander *et al.*²⁰, sendo, então, um fator de confusão para sua conclusão a respeito da ação do TSH. Assim, a partir de nossos dados confrontados com a literatura, entendemos que haveria necessidade de estudo com diferentes níveis de estímulo por TSHrh para entender sua contribuição no RFG ou potencial ação renal direta, possivelmente, em um modelo animal controlado.

Por fim, por meio de nosso estudo, não foi possível estabelecer relações entre variação de RFG e a variação dos parâmetros clínicos de peso, T4 livre e TSH. Chou *et al.* mostram forte correlação entre T4 e o RFG em seu estudo índice de correlação Pearson de 0,75⁸⁶. Este fenômeno não foi reproduzido pelo presente estudo. Uma forma de se estudar esta relação poderá ser feita por meio de um futuro estudo que avalie, em múltiplos tempos, os níveis de hormônios tireoidianos e o RFG associado em cada um destes tempos.

5.5 Parâmetros físicos do comportamento do radioiodo em relação ao ritmo de filtração glomerular e a seus efeitos em dose absorvida

Um dos principais pontos de interesse em avaliar as diferenças entre o comportamento do RFG nas duas formas de estímulo do TSH para o tratamento com iodo radioativo reside em entender se variações do RFG poderiam se associar ao tempo de eliminação do radioiodo e, conseqüentemente, a sua retenção temporal.

Um parâmetros de interesse para afirmarmos similaridade entre os tratamentos nos grupos são as doses administradas em cada grupo. Pela Tabela 13, foi possível afirmar que não houve diferenças entre os grupos para as doses administradas de iodo-131. Com esta informação, pode-se dizer que houve similaridade entre os grupos nos tratamentos. A partir deste pressuposto inicial, pode ser analisada a eliminação do radioiodo e suas implicações na ATTR do CDT.

Menzel *et al.*, em avaliação comparativa entre 64 pacientes submetidos a estímulo por uso do TSHrh com 163 pacientes submetidos à suspensão da RHT, encontra meia-vida efetiva do radioiodo de $0,43 \pm 0,11$ dias (ou $10,32 \pm 2,64$ horas) para o uso do TSHrh, enquanto encontra $0,54 \pm 0,11$ dias (ou $12,96 \pm 2,64$ horas) para a suspensão da RHT²⁹.

Pode haver impacto populacional ou individual no risco futuro de complicações de exposições à radiação, com destaque para aquelas ocorridas na infância em relação a tratamentos com radioiodo¹⁰¹. Já nos pacientes adultos, pode-se considerar que, quanto maior a exposição à radiação, maior é o risco associado a efeitos indesejáveis, como, por exemplo, dose em medula óssea¹⁰². Mas não se permite esquecer que, nas terapias radiativas, deve haver um balanço entre potenciais riscos e benefícios já que o resultado do tratamento também pode depender da dose absorvida de radiação pela lesão²⁴. Outro ponto que não pode ser esquecido é que os modelos de risco biológico por menores doses de radiação ainda são controversos e nem sempre acompanham os efeitos biológicos observados¹⁰³.

Em teoria a dose de radiação depositada em qualquer tecido ao se utilizar uma fonte não selada como o radioiodo é decorrente do número de emissões radioativas, da energia de cada emissão radioativa, e do tempo em que este tecido é irradiado. O número de emissões radiativas é dependente da atividade administrada, e essa é conhecida, pois é medida antes de ser aplicada no paciente. Em uma ablação pós-tireoidectomia total de pacientes de risco intermediário, a atividade de ^{131}I administrada ao paciente pode variar sendo encontradas doses de 100 a 150 mCi^{98,99,104}. A energia de cada emissão também acaba por conhecida, pois essa é tabulada para cada isótopo radioativo. Porém, o tempo de irradiação de cada tecido varia de paciente para paciente de acordo com seu padrão de retenção do radioisótopo, como no caso de remanescentes tireoidianos¹⁰⁵.

Como este tempo de irradiação é o tempo em que o isótopo ficou alojado ou foi excretado pelo paciente, acaba sendo relacionado à meia-vida efetiva do radioisótopo no tecido de interesse, e que é uma composição da

meia-vida física do radioisótopo e da meia-vida biológica deste isótopo. Neste caso, a meia-vida biológica representa os fatores inerentes à biologia individual de cada paciente, como, por exemplo, a taxa de eliminação urinária e de eliminação fecal do radioiodo.

Portanto, conhecer como se comporta o radioiodo frente ao RFG de cada paciente pode ser interessante já que poderia influenciar tanto na biodisponibilidade de circulação e incorporação do iodo radioativo, bem como na retenção deste, e, em teoria, ser fator importante na dose absorvida, seja por tecidos alvo seja por tecidos saudáveis. Ou seja, conhecer a relação entre ritmo de filtração glomerular renal e a meia-vida efetiva do radioiodo em cada paciente poderia contribuir para um melhor entendimento de fatores biológicos capazes de interferir na efetividade de um tratamento, ou no risco de complicações associadas à irradiação de tecidos saudáveis.

Avaliar as doses efetivas em corpo inteiro que se associam proporcionalmente a riscos de efeitos estocásticos da radiação e se há benefício em se reduzir as atividades administradas em pacientes com disfunção renal torna-se tema de interesse¹⁰⁶. Não foi escopo do presente estudo avaliar o impacto do RFG nos efeitos agudos ou mensuráveis da radiação, que seriam os de maior interesse na avaliação de resposta à terapia. Pacini *et al.*, em estudo prévio, demonstram menor captação percentual do radioiodo em leito tireoidiano cervical¹⁰⁷. Contudo, a literatura médica evidencia, de forma sólida, que os efeitos agudos com os diferentes preparos são semelhantes, resultando em equivalência de eficiência de tratamento com estes preparos^{98,99}.

Os resultados apresentados na Tabela 13 demonstraram as propriedades do radioiodo nos grupos A e B. Pelos resultados de *p*-valor encontrados, podemos afirmar que não houve diferenças estatísticas significativas entre os dois grupos para as variáveis estudadas. Pudemos observar que os valores de meia-vida efetiva do radioiodo se assemelham aos publicados por Menzel *et al.* para ambas as formas de estímulo do TSH, estando contidos dentro de um desvio padrão²⁹. Também em nossa amostra, ocorreu uma menor meia-vida efetiva no grupo submetido ao

estímulo por TSHrh, ainda que sem diferença estatística significativa. Esta falta de diferença estatística pode ser um fenômeno decorrente do menor número de sujeitos de pesquisa incluídos neste estudo.

Nosso estudo também demonstrou, portanto, que, para um efeito mensurável e significativo de queda do RFG no preparo do grupo A, seu impacto no T1/2 efetivo não foi significativo ou proporcional. Assim, foi possível afirmar que, teoricamente, o risco associado à exposição à radiação entre os grupos foi semelhante. Então, mesmo com o decréscimo de RFG, o grupo A, quando avaliado como população, não apresentaria razões para se esperar maior incidência de efeitos indesejáveis da radiação, em relação ao grupo que utilizou TSHrh. Como há custos envolvidos na administração do TSHrh, que, por si só, é uma medicação de elevado preço, ponderar o risco de um preparo em relação ao outro é muito importante, pesando os benefícios em relação ao custos. É indiscutível que o uso do TSHrh apresenta como benefício principal o paciente não estar imposto ao regime de hipotireoidismo e seus sintomas como já discutido previamente. Porém, em pacientes com filtração glomerular normal, não é possível afirmar que o uso do TSHrh reduziria populacionalmente riscos associados à radiação ionizante somente por prevenir redução do RFG, em pacientes com RFG inicial normal. Outros parâmetros de risco não foram avaliados pelo presente estudo.

Uma possível explicação para esta observação é que outros fatores envolvidos na determinação da excreção renal final total do radioiodo, tais como uma importante contribuição de reabsorção ou secreção tubular, possam minimizar o efeito das diferenças de filtração glomerular. Faber, Siersbaek-Nielsen e Kirkegaard, em avaliação do metabolismo de excreção renal dos hormônios tireoidianos, hipotetizam que o número de átomos de iodo nestes hormônios poderia determinar o sentido do seu transporte tubular (secreção ou reabsorção)¹⁰⁸, o que permite hipotetizar que, possivelmente, a carga de iônica de iodo também possa determinar o sentido de seu transporte tubular. Como Karanikas *et al.* avaliam, em seu estudo, apesar do déficit de RFG no hipotireoidismo induzido, não há

disfunção renal tubular associada a esta condição³⁶. Este achado auxilia a justificar a hipótese de que os mecanismos de troca tubular de íons de iodo possa ter um perfil fisiológico diferente do RFG no hipotireoidismo. Consequentemente, teríamos uma distinção clara entre filtração glomerular e excreção renal do radioiodo.

Outra hipótese é a de que os mecanismos de concentração tubular renal do iodo na urina possam estar favorecendo a reabsorção, já que os pacientes passaram por preparo com a finalidade de reduzir a carga corpórea de iodo não radioativo. Assim, o organismo estaria compensando a redução da ingesta de iodo, bem como, sua depleção do estoque, por meio de uma reabsorção tubular aumentada.

A ingesta hídrica pelo paciente e número de micções também podem ter importância e papel na composição do T1/2 biológico de cada paciente. O efeito do RFG estaria diluído em outros fatores de confusão com igual ou maior importância na relação entre eliminação do radioiodo e, consequentemente, na composição final do T1/2 efetivo.

Um viés na avaliação da relação entre RFG e T1/2 efetivo no presente estudo pode ter sido a inclusão de somente pacientes com filtração glomerular preservada. Ainda que estes tenham apresentado queda do RFG no momento pós-preparo, em média, o seu RFG ainda se encontrava dentro de parâmetros normais. Portanto, não podemos excluir a hipótese de que cada paciente ainda poderia apresentar uma reserva de RFG capaz de manter a homeostase do paciente e, consequentemente, impedir a observação de efeitos do RFG na eliminação do radioiodo.

A literatura científica demonstra achados variados ao estado de hipotireoidismo em modelos animais e análises moleculares. Estudos de 1974 de Emmanouel *et al.* fazem demonstrações que, no hipotireoidismo em ratos, a carga de água eliminada é reduzida, principalmente, pelo RFG, não tendo importante relação com supressão incompleta do hormônio antidiurético ou com capacidade reabsortiva reduzida¹⁰⁹. Logo, a capacidade de reabsorção de água também parece estar preservada. Já Ishiguro *et al.* relacionam a homeostase do fósforo à regulação da transcrição gênica de

cotransportes baseados em sódio por hormônios tireoidianos¹¹⁰. Já a relação entre hormônios tireoidianos e cotransporte renais de iodo ainda necessitam ser mais bem estudados. Chen *et al.* abordam a relação da filtração glomerular em relação ao hipotireoidismo sob a perspectiva da liberação não osmótica de vasopressina e aquaporinas renais na disfunção de diluição urinária pelos rins e encontra sua secreção aumentada também relacionada a aumento da expressão renal de aquaporina2 resultando em distúrbio da regulação tubular renal da diluição urinária¹¹¹. Já Rodríguez-Gómez *et al.*, em sua publicação de 2013, estudam a relação do estado tireoidiano em ratos e a densidade de capilares cardíacos e renais, além da morfologia glomerular, e encontra que a presença de hormônios tireoidianos pode estimular a capilaridade, porém que desordens tireoidianas não se associam à rarefação microvascular cortical ou medular renal¹¹².

É evidente a complicada rede de relações fisiológicas entre a concentração sanguínea de hormônios tireoidianos e a regulação das diversas funções renais, como também são complexas suas associações com demais órgãos, como coração e vasos. Também é evidente a lacuna de conhecimento médico capaz de explicar, de uma forma mais completa, todas estas interações. Estas hipóteses devem ser motivadoras de novos estudos para que seja possível melhor compreender o papel de cada aspecto fisiológico que possa se relacionar à eliminação urinária do radioiodo também.

Outra resultado interessante é apresentado no Gráfico 19, em que se tentou estabelecer relação entre o RFG e o T1/2 efetivo de cada paciente. Pode-se notar que há tendência de redução do T1/2 efetivo quanto maior for o RFG do paciente. Apesar do baixo coeficiente de correlação de Pearson, interpretou-se estes achados como havendo discreta relação inversa entre o T1/2 efetivo e o RFG, com poder de previsão de qual será o T1/2 efetivo a partir de um determinado RFG sendo pobre. Também é possível observar que a inclinação dos resultados no gráfico é sutil, logo, espera-se que outros fatores não controlados no presente estudo possam ter importância na compensação da variação do RFG e a determinação do T1/2 efetivo do

radioiodo em cada organismo individual. Abre-se, então, o precedente para que sejam buscados estes fatores com o interesse de otimizar o tratamento, reduzindo riscos associados a ele. Uma possível limitação que também deve ser considerada para estas observações pode ser o pequeno número de pacientes incluídos no estudo. Estudos com maior população e objetivo exclusivo de realizar esta correlação talvez possam apresentar resultados mais significativos.

Gonzalez, em sua dissertação apresentada em 2013, realiza avaliações dosimétricas para pacientes sob estímulo do TSHrh em relação à suspensão da RHT também submetidos a RIT¹¹³. Realiza dosimetria de radiações para corpo inteiro utilizando metodologia dosimétrica baseada em amostras sanguíneas e urinárias para determinar a meia-vida efetiva do radioiodo e compara com metodologia de avaliação de dano citogenético que pode ser considerada uma forma mais direta de mensurar os efeitos biológicos reais da radiação. Em seu estudo, apresenta 22 pacientes divididos em 2 grupos de 11 pacientes, sendo um grupo submetido a TSHrh e o outro à suspensão da RHT. Encontra volume urinário de 24 horas maior no grupo submetido a TSHrh de $3,08 \pm 1,05$ L em relação aos $2,20 \pm 0,97$ L que observa no grupo submetido à suspensão da RHT, porém sem diferenças significativas na sua análise estatística. Atribui esta observação a possíveis efeitos renais dos estímulos do TSH, porém não realiza avaliações fisiológicas renais específicas para estabelecer correlação.

Nas avaliações de parâmetros físicos da RIT em seus pacientes, Gonzalez observa dose efetiva de $29,5 \pm 9,8$ mSv/MBq na suspensão da RHT e $14,5 \pm 9,7$ mSv/MBq no grupo sob estímulo do TSHrh com diferença estatística significativa entre os grupos, bem como encontra T1/2 efetivo obtido por medidas a 2 metros de $15,5 \pm 4,9$ h para o grupo sob suspensão da RHT e de $11,3 \pm 3,8$ no grupo tratado com TSHrh, que também apresenta diferenças estatísticas significativas¹¹³. No entanto, apresenta valores de doses administradas de $167,9 \pm 14,7$ mCi para o grupo de suspensão da RHT e $155,3 \pm 11,0$ mCi para os pacientes também com diferenças estatísticas significativas entre si¹¹³. O fato das doses administradas terem

sido diferentes enfraquece o poder de suas observações do comportamento físico do radioiodo.

Quando seus resultados são comparados aos do presente trabalho, apresentados na Tabela 13, vimos similaridade para a meia-vida efetiva no uso do TSHrh, porém nossos resultados não reproduziram a maior meia-vida efetiva da suspensão da RHT observada por Gonzalez, bem como nossos resultados não reproduziram a diferença de dose efetiva também observada por Gonzalez. Uma possível explicação para estas observações poderia residir nas diferenças entre metodologias empregadas nos dois estudos para avaliações dos parâmetros físicos da RIT, podendo estar relacionada a uma menor precisão e maior limitação da metodologia utilizada no presente estudo, que não utilizou amostras sanguíneas e de urina para avaliar o comportamento do radioiodo.

Porém, quando Gonzalez avalia aberrações cromossômicas e não observa diferenças estatísticas significativas entre os grupos que seria a medida direta de efeitos biológicos das radiações, torna-se questionável o significado clínico da diferença de dose efetiva obtida por seu método. Inclusive apresenta valores de percentual de células apresentando aberrações cromossômicas maior de 6,3% no grupo submetido ao TSHrh nas primeiras 24 horas, enquanto o grupo submetido à suspensão da RHT apresenta 5,5%. Já nos tempos de 7 e 30 dias após RIT apresentando valores de 4,1% e 3%, para o grupo da suspensão da RHT, e 3,7% e 2,4%, para o TSHrh, respectivamente¹¹³. Estas observações estão em desacordo teórico com o esperado pelas estimativas de dose efetiva em seus pacientes, mas estão de acordo com as observações de dose efetiva de nosso estudo.

Portanto, as metodologias empregadas em ambos os estudos podem estar limitadas em suas estimativas de dano biológico por falta ou excesso de complexidade, e estudos que possam correlacionar métodos mais precisos em prever o comportamento biológico e os riscos de complicações são necessários para melhor compreender o problema,

inclusive quando se tratam de exposições à radiação em pacientes adultos¹¹⁴.

5.6 Limitações e perspectivas

O estudo avaliou pacientes em situações usuais da RIT, não padronizando a ingestão hídrica. Não foram realizados estudos da perfusão renal ou excreção de iodo (iodúria) ou outros eletrólitos que permitissem compreensão mais profunda do impacto do hipotireoidismo induzido em outros parâmetros de função renal. A maior elucidação de mecanismos tubulares possivelmente seja crítica para compreender a divergência de achados da redução de RFG, não estar obrigatoriamente vinculada a uma maior dose de radiação absorvida.

Também não foi abordada a relação do hipotireoidismo com alterações cardiovasculares ou do eixo renina-angiotensina-aldosterona, que podem estar relacionadas à redução do RFG, conforme previamente discutido. A relação temporal entre o hipotireoidismo e as alterações do RFG também poderiam ser mais bem caracterizados em desenho experimental em modelos animais, correlacionando medidas seriadas de RFG, eletrólitos e parâmetros de fisiologia renal com as dosagens hormonais tireoidianas.

Também são limitados os métodos de estimativa da dosimetria de radiações ionizantes, bem como, os modelos utilizados para prever efeitos biológicos. Para que se possa estudar medidas que visem reduzir exposições desnecessárias de tecidos sadios, ainda são necessários aperfeiçoamento nestes métodos dosimétricos e modelos biológicos.

Trabalhos futuros com desenho específico para avaliar a função tubular renal, a perfusão renal, o comportamento das arteríolas renais e a resposta do eixo renina-angiotensina-aldosterona no hipotireoidismo, bem como o comportamento da função cardíaca são necessários para melhor avaliar e esclarecer os mecanismos fisiopatológicos envolvidos na redução do RFG decorrente da falta de hormônio tireoidiano.

Mais estudos futuros correlacionando o comportamento biológico do radioiodo durante um tratamento com os efeitos celulares em curto e longo prazo também são necessários para uma constante otimização do uso da radiação e para que se aplique o menor uso razoavelmente atingível da radiação para o efeito biológico desejado de redução de recorrência e mortalidade, bem como, tratamento do câncer bem diferenciado da tireoide.

6 Conclusão

6 CONCLUSÃO

Com base nos resultados obtidos no presente estudo, concluímos que:

1. Em pacientes portadores de CDT já submetidos à tireodectomia total e que se submetem a tratamento ablativo com iodo-131, o preparo com suspensão da terapia hormonal substitutiva tireoidiana leva a uma redução do ritmo de filtração glomerular medido por ^{51}Cr -EDTA quando em comparação ao preparo com uso de TSHrh, que demonstra estabilidade no ritmo de filtração glomerular.
2. Nos pacientes em preparo para RIT, há moderada correlação entre os resultados medidos por ^{51}Cr -EDTA com equações baseadas em creatinina quando avaliados individualmente. O presente estudo sugere a escolha da equação MDRD modificada na avaliação destes pacientes quando não disponível o método padrão com ^{51}Cr -EDTA.
3. Não foi possível estabelecer relação clara entre a variação do RFG nos pacientes submetidos ao preparo com suspensão hormonal tireoidiana e a variação dos parâmetros clínicos de TSH sérico, T4 livre sérico e peso do paciente.
4. O RFG é estável ao longo do preparo e no acompanhamento precoce após o uso do TSH recombinante humano, enquanto demonstra comportamento decrescente ao longo do tempo de suspensão da reposição hormonal tireoidiana, voltando a se estabilizar com tendência à recuperação no acompanhamento precoce após retorno da reposição hormonal tireoidiana.

5. Em nosso estudo, não houve impacto de diferenças em relação à dose efetiva de radiação em corpo inteiro decorrentes do preparo com suspensão hormonal tireoidiana ou pelo uso do TSH recombinante humano na radioiodoterapia em pacientes com filtração glomerular inicial normal antes do preparo para radioiodoterapia.

7 ANEXOS

7.1 Anexo A – Aprovação do comitê de ética

<small>ORGANIZAÇÃO SOCIAL DE SAÚDE</small>	INSTITUTO DO CÂNCER DO ESTADO DE SÃO PAULO Octávio Frias de Oliveira Secretaria de Estado da Saúde Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo	<small>FUNDAÇÃO FACULDADE DE MEDICINA</small>
---	--	--

Memo ICESP – Pesquisa 43/11.

São Paulo, 10 de janeiro de 2011.

A/C: Dr. Marcelo Tatit Sapienza e Dr. George B Coura Filho
Departamento: Radiologia
Disciplina: MEDICINA NUCLEAR

Referente ao projeto

Filtração glomerular: efeitos da suspensão hormonal tireoidiana versus TSH recombinante humano na Radioiodoterapia do Câncer da Tireóide.

Pesquisador responsável:

Encaminhamos Parecer do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo referente à solicitação de execução do projeto supracitado no ICESP para que seja encaminhado ao Comitê de Ética em Pesquisa.

Por gentileza, após aprovação/ciência do Comitê de Ética em Pesquisa, solicitamos que nos envie os documentos citados abaixo:

- Envio da carta de aprovação/ciência do CEP referente a participação do ICESP;
- Envio Mensal da lista de pacientes incluídos no estudo;
- Cópia dos Relatórios Semestrais/Final e publicação;

Por gentileza, protocolar esta carta confirmando o recebimento e enviar por fax 55 (11) 3893-3504

Agradecemos à colaboração e estamos disponíveis para maiores esclarecimentos.

Roberto Jun Arai Gerente de Pesquisa Clínica Instituto do Câncer do Estado de São Paulo ICESP	Ana Cláudia P Sanguin Assuntos regulatórios Instituto do Câncer do Estado de São Paulo – ICESP
---	--

Pesquisa Clínica do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo “Octávio Frias de Oliveira”
Av. Dr. Arnaldo, 251, 12º Andar, Sala 5, Cerqueira César, São Paulo – SP, 01246-000 Brasil
Telefone: 55 11 3983-2619, Fax: 55 11 3893-3504
www.icesp.org.br

7.2 Anexo B – Termo de consentimento livre esclarecido

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

1

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: SEXO: .M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO: Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE:
CEP: TELEFONE: DDD (.....)
2. RESPONSÁVEL LEGAL
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
DOCUMENTO DE IDENTIDADE: SEXO: M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO: Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE:
CEP: TELEFONE: DDD (.....)

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: Filtração glomerular: Efeitos da suspensão da reposição hormonal tireoidiana versus TSH recombinante humano na iodoterapia do Câncer da Tireóide

PESQUISADOR : Dr. George Barberio Coura Filho
CARGO/FUNÇÃO: Médico Nuclear. INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 112.052
UNIDADE DO HCFMUSP: ICESP

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO ☐ RISCO MÉDIO ☐
RISCO BAIXO ☒ RISCO MAIOR ☐

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 1 a 2 anos.

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

- 1 – O estudo tem por objetivo compreender o efeito das formas de preparo para o tratamento com iodo-131 no carcinoma bem diferenciado da tireóide que já foi indicado para o senhor(a);
- 2 – O seu tratamento com iodo-131 não sofrerá alteração, inclusive em seu preparo, **sendo bem estabelecido em literatura médica a eficácia do seu tratamento sob suspensão hormonal ou sob uso de tireotrofina alfa**, no entanto sua participação no estudo adicionará a realização de exames de função renal comuns em medicina e que normalmente não seriam realizados;
- 3 – Os exames adicionais que serão realizados envolvem a determinação da função renal por EDTA-Cr51 e coletas de sangue por punção periférica da veia do antebraço; **sendo assim o senhor(a) será submetido à dois procedimentos de determinação da função renal por EDTA-Cr51, um imediatamente antes de iniciar o preparo necessário ao seu tratamento e outro imediatamente antes do tratamento após cumprido o preparo necessário; as demais coletas de sangue serão feitas nos mesmos momentos dos exames com EDTA-Cr51 e logo após o término do tratamento, otimizando e coincidindo com suas vindas já programadas ao hospital. O exame com EDTA-Cr51 será realizado no Centro de Medicina Nuclear do HCFMUSP localizado no complexo hospitalar do Hospital das Clínicas, e será realizado com administração do EDTA-Cr51 por via venosa e duas coletas de sangue 4 e 6 horas depois. Durante seu exame não existem restrições significativas.**
- 4 – Apesar do exame com EDTA-Cr51 utilizar radiação ionizante a atividade da mesma é inferior à de um raio-X de tórax e de 1000 à 3000 vezes menor que a que é utilizada nos tratamentos para câncer da tireóide não trazendo nenhum risco adicional ao senhor(a). O desconforto dos exames envolvidos no estudo é somente o mesmo de punções venosas;
- 5 – Não há benefício direto para o participante do estudo, porém o entendimento do comportamento da função renal durante o preparo poderá levar a modificações que possam beneficiar os pacientes que necessitarão do mesmo tratamento que o senhor(a) no futuro. **A duração do estudo está prevista para 2 anos, pois pacientes poderão ser incluídos durante este período, porém a participação do senhor(a) será somente durante a realização do tratamento do senhor dentro do intervalo habitual de 32 a 48 dias envolvido nos tratamentos com iodo-131, não envolvendo portanto alteração do cronograma do seu tratamento.**
- 6 – Garantia de acesso: em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Dr George B. Coura Filho, que pode ser encontrado no endereço Av. Dr. Arnaldo, 251, 4º subsolo Cerqueira César CEP 01246-000 e nos Telefone(s) 3893-4564 e 3893-4563. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 3069-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 3069-6442 ramal 26 – E-mail: cappesq@hcnet.usp.br
- 8 – É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição;

3

09 – Direito de confidencialidade – As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente;

10 – Direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores;

11 – Despesas e compensações: não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

12 - Compromisso do pesquisador de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo " Filtração glomerular: Efeitos da suspensão da reposição hormonal tireoidiana *versus* TSH recombinante humano na iodoterapia do Câncer da Tireóide"

Eu discuti com o Dr.George B. Coura Filho sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal Data ____ / ____ / ____

Assinatura da testemunha Data ____ / ____ / ____

para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo Data ____ / ____ / ____

7.3 Anexo C - Folha de trabalho ⁵¹Cr-EDTA

Documento Pertinente - FMUSPHC

SMN – InRad – HCFMUSP		Código: DP/InRad/SMN-REC-004		
	Clínica do Serviço de Medicina Nuclear		Data: 22/08/2011		Rev:00
	FICHA TÉCNICA – EXAMES <i>IN VITRO</i> 2		Próxima Rev.: 22/08/2012		

LABORATÓRIO IN VITRO

<p align="center">ETIQUETA PACIENTE</p> <p>(Recepção gera 06 etiquetas pequenas : seringa + tubos de coleta + tubo para análise) (Recepção gera 02 etiquetas grandes: ficha técnica + livro de registro)</p>	<p>Confere pedido médico? ☐ Sim</p> <p>Radiofármaco: _____ Atividade(μCi) _____</p> <p>Peso seringa antes: _____</p> <p>Peso seringa depois : _____</p> <p>Peso final: _____</p> <p>Responsável: _____</p>
--	---

ENFERMAGEM

Confere paciente? ☐ Sim	Confere orientação ao paciente ? ☐ Sim	Jejum ☐ Sim ☐ Não
Peso: _____	Altura: _____	Idade: _____ Responsável: _____

ADMINISTRAÇÃO DO RADIOFÁRMACO

Confere paciente? ☐ Sim	Excluída gravidez e amamentação: ☐ Sim
Via de administração ☐ Intravenosa	Local _____ Hora _____
Responsável _____	
Interrupção durante administração ☐ Não ☐ Sim Qual? _____	
Controle de contagens no sítio de injeção (Filtragem glomerular) _____	

COLETA DE AMOSTRA DE SANGUE (contralateral a injeção)

Exame:	Tempo	Horário previsto da coleta	Horário efetivo da coleta	Responsável pela coleta
() Filtração Glomerular				
() Volume Plasmático				
() Volume eritrocitário				

Interrupção na coleta () não () sim: _____ _____

PROCESSAMENTO DAS AMOSTRAS

Amostra na geladeira () sim () não

Centrifugação () sim

Separação do plasma () sim Hemólise () não () sim + ++ +++ ++++

Contagem do plasma () sim

Cálculo () sim

Liberado () sim Responsável _____

7.4 Anexo D – Folha de trabalho projeto

FOLHA DE TRABALHO DO PROJETO:

Filtração glomerular: efeitos da suspensão hormonal tireoidiana *versus* TSH recombinante humano na radioiodoterapia do Câncer da Tireoide

Paciente: _____.

Paciente nº estudo: _____.

RGHC: _____.

Idade: _____ anos (data de nascimento: ____/____/____) sexo: F ____ / M ____.

Grupo: Suspensão Hormonal ____ / TSH recombinante humano ____.

Parâmetro/Momento	Pré-preparo	Pós-preparo	Pós-DT Imediato	Pós-DT tardio
Data (nº dia)	__/__/__()	__/__/__()	__/__/__()	__/__/__()
Peso (kg)				
Altura (m)				
PA (mmHg)				
FC (bpm)				
Uréia				
Creatinina				
Albumina				
RFG equação 1				
RFG equação 2				
EDTA-Cr51				
T4 livre				
TSH				
Tireoglobulina				
Anti-tireoglobulina				

Sintomas	Pré-preparo	Pós-preparo	Pós-DT Imediato	Pós-DT tardio
Redução da FC				
Obstipação				
Irregularidade menstrual				
Deficit de memória				
Cansaço				
Dores musculares				
Sonolência				
Pele seca				
Queda de cabelo				
Ganho de peso				
Elevação de colesterol sanguíneo				
Depressão				

Reações Adversas Thyrogen	

Dose Administrada: _____ mCi.

Data e horário: __/__/__ as __:__ hs.

Data alta: __/__/__.

Medidas de taxa de exposição a 1 metro durante internação:

	Dia 1 __/__/__.	Dia 2 __/__/__.	Dia 3 __/__/__.	Dia 4 __/__/__.	Dia 5 __/__/__.
Taxa (mR/h)					
Horário					

Medidas de taxa de exposição a 2 metros para o projeto:

	3 horas	24 horas	48 horas	PCI pós-dose () horas
Taxa (mR/h)				
Contagens cervical				
Contagens coxa				
Contagens do Padrão				
Fator de correção				
% captação				

7.5 Anexo E –Orientações de preparo para terapia com iodo-131 no ICESP

INSTITUTO DO
CÂNCER
DO ESTADO DE
SÃO PAULO
SECRETARIA DE SAÚDE

INSTITUTO DO CÂNCER DO ESTADO DE SÃO PAULO
OCTAVIO FRIAS DE OLIVEIRA
SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FUNDAÇÃO
FACULDADE DE MEDICINA

INSTITUTO DO CÂNCER DO ESTADO DE SÃO PAULO
OCTAVIO FRIAS DE OLIVEIRA
 SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
 FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

16. Não utilizar esmalte (pés e mãos) de nenhuma cor durante o preparo para internação;
17. Não utilizar maquiagem de nenhum tipo durante o preparo para internação;
18. Não utilizar tintura de cabelo, bronzadores por um mês durante o preparo para internação;
19. Não tomar banho de mar durante o preparo para internação;
20. Não utilizar por um mês (tintura de iodo inclusive anti-séptico, exames ginecológicos, tratamento dentário cirúrgico ou de canal);
21. O Sr (a) não deve ter feito nos últimos 3 (três) meses exames de Raio-X ou Tomografia com contraste;
22. Avise a enfermagem tel: **3893-2357 (Alô Enfermeiro)**;
23. O serviço de gerenciamento de leito (GILAC) entrará em contato com o Sr (a) sobre a data de sua internação.
24. Os exames de laboratório serão realizados no ICESP, piso Térreo.

SUSPENDER

MEDICAMENTOS E OUTROS
Medicação antitireoideana: (Propiltiouracil, metimazol, carbimazol) Ex.: Tapazol e outros.
Hormônios tireoideano: (tiroxina) Ex.: Levotiroxina, Puran T4, Tetroid, Synthroid, Euthyrox, Levoid e outros.
Polivitaminas e suplementos que contenham iodo
Medicamentos que contenham iodo: Vit B12, antiparasitário (vermes), xarope para tosse.
Iodo Tópico: Pele
Medicamento tópico (pele), esmalte de unha, bronzeador, tintura para cabelo, maquiagem, tratamento dentário ou de canal.
Anti-sépticos com iodo (medicação na pele quando há ferimento), (Povidine, mercúrio, etc);
Contrastes iodados para exames: RX, Tomografia, Cateterismo.
Exame ginecológico: Teste de Schiller
Amlodarona: Ex.: Ancoron, Antlansil e outros.

RADIOIODOTERAPIA

- ☒ INÍCIO DO PREPARO: __/__/__
- ☒ INÍCIO DA DIETA: __/__/__
- ☒ RETORNO COM NUTRICIONISTA: __/__/__
- ☒ COLETA DE SANGUE: __/__/__ (Jejum 4 h)
- ☒ RETORNO COM ENFERMAGEM: __/__/__
- ☒ EXAME DE PCI: __/__/__ (1ª etapa) - JEJUM 4 HORAS __/__/__ (2ª etapa) – NÃO PRECISA DE JEJUM
- ☐ DATA PREVISTA PARA INTERNAÇÃO: __/__/__ ou __/__/__ Enfªs.....

7.6 Anexo F – Orientações de dieta para terapia com iodo-131 no ICESP

INSTITUTO DO CÂNCER DO ESTADO DE SÃO PAULO
OCTAVIO FRIAS DE OLIVEIRA
SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

Serviço de Nutrição e Dietética
Orientações Gerais

ORIENTAÇÃO SOBRE O TRATAMENTO DE RADIOIODOTERAPIA

Nome do Paciente: _____

Iniciar dieta em ____/____/____ e mante-lá até a internação.

O iodo radioativo é utilizado na forma de iodeto de sódio (Nal-131), um elemento que contém algumas características físicas a mais que o iodo encontrado no sal. Assim apresenta algumas semelhanças com o iodo, podendo também ser captado pela glândula tireóide, por isso faz-se necessário uma dieta pobre em iodo durante o tratamento, para não haver competição na captação.

ORIENTAÇÃO DA DIETA COM RESTRIÇÃO DE IODO

Você deve realizar esta dieta com restrição de iodo 15 dias antes do procedimento.

Sal iodado, sal marinho e alimentos salgados, são fontes de iodo; como não sabemos qual o tipo de sal que os restaurantes utilizam, talvez convenha você não comer fora durante este período.

GRUPO DE ALIMENTOS	NÃO PERMITIDOS	PERMITIDOS
Sal	Sal iodado (normal) Salgadinhos Batata frita industrializada	Sal não iodado
Peixes	Peixes de água salgada Frutos do mar Camarão Ostras	Peixe de água doce (ex: truta, pintado, tilapia)
Aves	Frango ou peru frescos injetados com caldo ou aditivos	Frango fresco ou congelado
Carnes	Carne defumada Carne de sol Caldo de carne Presunto Embutidos Bacon Salsicha Lingüiça	Carnes vermelhas frescas ou congeladas
Laticínios	Leite Sorvete Queijo Requeijão Iogurte Manteiga Creme de leite Leite condensado	Leite em pó desnatado Margarina sem sal
Ovos	Gema de ovo	Clara de ovo
Pães Massas Cereais Grãos	Pães e bolachas industrializados Pizza Cereias em caixas (Sucrilho, Cornflakes) Nozes Castanhas Amendoim Macarrão com ovo	Pão (caseiro) Bolacha (caseira) Torrada (caseira) Fermento Macarrão sem ovo (sêmola) Arroz Aveia Milho (espiga) Trigo

INSTITUTO DO CÂNCER DO ESTADO DE SÃO PAULO
OCTAVIO FRIAS DE OLIVEIRA

 SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
 FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

GRUPO DE ALIMENTOS	NÃO PERMITIDOS	PERMITIDOS
Frutas	Frutas enlatadas ou em calda Frutas secas Coco	Frutas frescas Sucos de frutas frescas
Leguminosas	Soja e derivados (molho shoyu, tofu, leite de soja, carne de soja (PVT), etc)	Feijão Ervilha (fresca) Lentilha
Vegetais	Enlatados (azeitonas, picles, milho verde, ervilha, seleta, conservas, cogumelo, palmito) Molho de tomate industrializado Agrião Repolho Aipo (Salsão) Couve Chucrute	Alface Batata sem casca Beterraba Brócolis Cebola Cenoura Espinafre Escarola Pepino Tomate
Gorduras Óleos	Óleo de coco Óleo de dendê Óleo de amendoim Óleo de soja Gorduras hidrogenadas	Óleo de milho Óleo de canola Óleo de girassol Azeite de oliva
Bebidas	Chá industrializado Chás de frutas e flores Café solúvel Refrigerantes Sucos industrializados	Chá de ervas frescas e sachês Café de filtro Sucos naturais de frutas Polpa de fruta congelada Água de coco natural
Doces	Doces com gema de ovo Chocolate Sorvetes com leite Chantilly Milkshake Cremes para sobremesas Barras de cereal Gelatina colorida Geléia industrializada	Açúcar Adoçante Mel Geléia (caseira) Sorvete de fruta (caseiro) Gelatina sem sabor incolor Goiabada
Temperos e Molhos	Temperos prontos (ex: Sazon®, Knorr®) Catchup Mostarda Molho inglês Maionese Molhos prontos para salada	Ervas em geral (ex: orégano, alecrim, salsa) Alho e cebola Sal não iodado Vinagre Limão

* Proibido o consumo de corante vermelho nº 3 FD&C, que aparece em muitos alimentos, balas, pirulitos e chicletes ou em pilulas vermelhas ou marrom e nos refrigerantes à base de cola e whisky.

* Proibido o consumo de alimentos que contêm carragena, ágar-ágar, algina ou alginato, todos feitos de algas.

IMPORTANTE

O consumo de sal iodado ou de alimentos que contenham iodo interfere no tratamento reduzindo muito sua eficácia, caso não esteja seguindo as orientações informe aos profissionais para que seu tratamento com iodo seja prorrogado. O não cumprimento desta dieta impede a realização do tratamento.

Qualquer dúvida entre em contato.

Serviço de Nutrição e Dietética
Tel: 3893-4853

8 Referências

8 REFERÊNCIAS

1. Seidlin SM, Marinelli LD, Oshry E. Radioactive iodine therapy: effect on functioning metastases of adenocarcinoma of the thyroid. *J Am Med Assoc*. 1946 Dec 7;132(14):838-47.
2. Van Nostrand D, Wartofsky L. Radioiodine in the treatment of thyroid cancer. *Thyroid Funct Dis*. 2007 Sep;36(3):807-22.
3. Filetti S, Bidart J, Arturi F, Caillou B, Russo D, Schlumberger M. Sodium/iodide symporter: a key transport system in thyroid cancer cell metabolism. *Eur J Endocrinol*. 1999 Nov 1;141(5):443-57.
4. Sapienza MT, Endo IS, Campos Neto GC, Tavares MG, Marone MMS. Tratamento do carcinoma diferenciado da tireóide com iodo-131: intervenções para aumentar a dose absorvida de radiação. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2005;49(3):341-9.
5. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2009 Oct 27;19(11):1167-214.
6. Luster M, Clarke SE, Dietlein M, Lassmann M, Lind P, Oyen WJG, et al. Guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008;35(10):1941-59.
7. Durante C, Haddy N, Baudin E, Leboulleux S, Hartl D, Travagli JP, et al. Long-Term Outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Aug;91(8):2892-9.
8. Mazzaferri EL, Kloos RT. Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(4):1447-63.
9. Doi SA, Engel JM, Onitilo AA. Total thyroidectomy followed by postsurgical remnant ablation may improve cancer specific survival in differentiated thyroid carcinoma. *Clin Nucl Med*. 2010;35(6):396-9.
10. Ladenson PW, Braverman LE, Mazzaferri EL, Brucker-Davis F, Cooper DS, Garber JR, et al. Comparison of administration of recombinant human thyrotropin with withdrawal of thyroid hormone for radioactive iodine scanning in patients with thyroid carcinoma. *N Engl J Med*. 1997;337(13):888-96.

11. Haugen BR, Pacini F, Reiners C, Schlumberger M, Ladenson PW, Sherman SI, et al. A comparison of recombinant human thyrotropin and thyroid hormone withdrawal for the detection of thyroid remnant or cancer 1. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(11):3877-85.
12. Robbins RJ, Tuttle RM, Sharaf RN, Larson SM, Robbins HK, Ghossein RA, et al. Preparation by recombinant human thyrotropin or thyroid hormone withdrawal are comparable for the detection of residual differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(2):619-25.
13. Luster M, Lassmann M, Haenscheid H, Michalowski U, Incerti C, Reiners C. Use of recombinant human thyrotropin before radioiodine therapy in patients with advanced differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(10):3640-5.
14. Robbins RJ, Larson SM, Sinha N, Shaha A, Divgi C, Pentlow KS, et al. A retrospective review of the effectiveness of recombinant human TSH as a preparation for radioiodine thyroid remnant ablation. *J Nucl Med.* 2002;43(11):1482-8.
15. Jarząb B, Handkiewicz-Junak D, Roskosz J, Puch Z, Wygoda Z, Kukulska A, et al. Recombinant human TSH-aided radioiodine treatment of advanced differentiated thyroid carcinoma: a single-centre study of 54 patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2003;30(8):1077-86.
16. Pacini F, Ladenson PW, Schlumberger M, Driedger A, Luster M, Kloos RT, et al. Radioiodine ablation of thyroid remnants after preparation with recombinant human thyrotropin in differentiated thyroid carcinoma: results of an international, randomized, controlled study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(3):926-32.
17. Elisei R, Schlumberger M, Driedger A, Reiners C, Kloos RT, Sherman SI, et al. Follow-up of low-risk differentiated thyroid cancer patients who underwent radioiodine ablation of postsurgical thyroid remnants after either recombinant human thyrotropin or thyroid hormone withdrawal. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(11):4171-9.
18. Iglesias P, Diez JJ. Thyroid dysfunction and kidney disease. *Eur J Endocrinol.* 2009;160(4):503-15.
19. Suher M, Koc E, Ata N, Ensari C. Relation of thyroid dysfunction, thyroid autoantibodies, and renal function. *Ren Fail.* 2005;27(6):739-42.
20. Hollander JG, Den Wulkan RW, Mantel MJ, Berghout A. Correlation between severity of thyroid dysfunction and renal function. *Clin Endocrinol.* 2005;62(4):423-7.

21. Kreisman SH, Hennessey JV. Consistent reversible elevations of serum creatinine levels in severe hypothyroidism. *Arch Intern Med.* 1999;159(1):79-82.
22. Subramanian S, Goldstein DP, Parlea L, Thabane L, Ezzat S, Ibrahim-Zada I, et al. Second primary malignancy risk in thyroid cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid.* 2007;17(12):1277-88.
23. von Falck C, Beer G, Gratz KF, Galanski M. Renal metastases from follicular thyroid cancer on SPECT/CT. *Clin Nucl Med.* 2007;32(9):751-2.
24. Maxon HR, Thomas SR, Hertzberg VS, Kereiakes JG, Chen I-W, Sperling MI, et al. Relation between effective radiation dose and outcome of radioiodine therapy for thyroid cancer. *N Engl J Med.* 1983;309(16):937-41.
25. Alexander C, Bader JB, Schaefer A, Finke C, Kirsch C-M. Intermediate and long-term side effects of high-dose radioiodine therapy for thyroid carcinoma. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* 1998;39(9):1551-4.
26. Hall EJ. Is there a place for quantitative risk assessment? *J Radiol Prot.* 2009;29(2A):A171.
27. Shore RE. Radiation impacts on human health: certain, fuzzy, and unknown. *Health Phys.* 2014;106(2):196-205.
28. Scott BR. It's time for a new low-dose-radiation risk assessment paradigm-one that acknowledges hormesis. *Dose-Response.* 2008;6(4):333-51.
29. Menzel C, Kranert WT, Döbert N, Diehl M, Fietz T, Hamscho N, et al. rhTSH stimulation before radioiodine therapy in thyroid cancer reduces the effective half-life of ¹³¹I. *J Nucl Med.* 2003;44(7):1065-8.
30. Hänscheid H, Lassmann M, Luster M, Thomas SR, Pacini F, Ceccarelli C, et al. Iodine biokinetics and dosimetry in radioiodine therapy of thyroid cancer: procedures and results of a prospective international controlled study of ablation after rhTSH or hormone withdrawal. *J Nucl Med.* 2006;47(4):648-54.
31. Remy H, Borget I, Leboulleux S, Guilabert N, Lavielle F, Garsi J, et al. ¹³¹I effective half-life and dosimetry in thyroid cancer patients. *J Nucl Med.* 2008;49(9):1445-50.
32. Rahn KH, Heidenreich S, Brückner D. How to assess glomerular function and damage in humans. *J Hypertens.* 1999;17(3):309-17.

33. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. *Ann Intern Med.* 1999;130(6):461-70.
34. Chantler C, Barratt TM. Estimation of glomerular filtration rate from plasma clearance of 51-chromium edetic acid. *arch dis child.* 1972 Aug 1;47(254):613-7.
35. Villabona C, Sahun M, Roca M, Mora J, Gómez N, Gómez JM, et al. Blood volumes and renal function in overt and subclinical primary hypothyroidism. *Am J Med Sci.* 1999;318(4):277.
36. Karanikas G, Schütz M, Szabo M, Becherer A, Wiesner K, Dudczak R, et al. Isotopic renal function studies in severe hypothyroidism and after thyroid hormone replacement therapy. *Am J Nephrol.* 2003;24(1):41–5.
37. Requisitos de Radioproteção e Segurança para Serviços de Medicina Nuclear CNEN-NE-3.05. Comissão Nacional de Energia Nuclear; 1996.
38. Medeiros FSR, Sapienza MT, Prado ES, Agena F, Shimizu MH, Lemos FB, et al. Validation of plasma clearance of 51Cr-EDTA in adult renal transplant recipients: comparison with inulin renal clearance. *Transpl Int.* 2009;22(3):323-31.
39. Jødal L, Brøchner-Mortensen J. Reassessment of a classical single injection 51Cr-EDTA clearance method for determination of renal function in children and adults. Part I: analytically correct relationship between total and one-pool clearance. *Scand J Clin Lab Invest.* 2009;69(3):305-13.
40. Brøchner-Mortensen J, Jødal L. Reassessment of a classical single injection 51Cr-EDTA clearance method for determination of renal function in children and adults. Part II: Empirically determined relationships between total and one-pool clearance. *Scand J Clin Lab Invest.* 2009;69(3):314-22.
41. Cockcroft DW, Gault H. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron.* 1976;16(1):31-41.
42. Froissart M. Predictive performance of the modification of diet in renal disease and Cockcroft-Gault equations for estimating renal function. *J Am Soc Nephrol.* 2005 Feb 9;16(3):763-73.
43. Willegaignon J, Guimaraes MI, Sapienza MT, Stabin MG, Malvestiti LF, Marone M, et al. A new proposal for monitoring patients in nuclear medicine. *Health Phys.* 2006;91(6):624-9.

44. Taïeb D, Sebag F, Farman-Ara B, Portal T, Baumstarck-Barrau K, Fortanier C, et al. Iodine biokinetics and radioiodine exposure after recombinant human thyrotropin-assisted remnant ablation in comparison with thyroid hormone withdrawal. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(7):3283-90.
45. Rosner B. *Fundamentals of biostatistics*. Cengage Learning; 2010.
46. Martin Bland J, Altman D. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Orig Publ.* 1986 Feb 8;327(8476):307-10.
47. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing Kidney Function - measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med.* 2006 Jun 8;354(23):2473-83.
48. Brassard M, Borget I, Edet-Sanson A, Giraudet A-L, Mundler O, Toubeau M, et al. Long-term follow-up of patients with papillary and follicular thyroid cancer: a prospective study on 715 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(5):1352-9.
49. McDonald RH, Goldberg LI, McNay JL, Tuttle EP. Effects of dopamine in man: augmentation of sodium excretion, glomerular filtration rate, and renal plasma flow. *J Clin Invest.* 1964 Jun;43(6):1116-24.
50. Leitschuh M, Cupples LA, Kannel W, Gagnon D, Chobanian A. High-normal blood pressure progression to hypertension in the Framingham Heart Study. *Hypertension.* 1991 Jan 1;17(1):22-7.
51. Shin DH, Lee MJ, Lee HS, Oh HJ, Ko KI, Kim CH, et al. Thyroid hormone replacement therapy attenuates the decline of renal function in chronic kidney disease patients with subclinical hypothyroidism. *Thyroid.* 2013;23(6):654-61.
52. Lo JC, Chertow GM, Go AS, Hsu C-Y. Increased prevalence of subclinical and clinical hypothyroidism in persons with chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2005 Mar;67(3):1047-52.
53. Lim VS, Fang VS, Katz AI, Refetoff S. Thyroid dysfunction in chronic renal failure. *J Clin Invest.* 1977 Sep 1;60(3):522-34.
54. Cooper DS. Subclinical hypothyroidism. *N Engl J Med.* 2001;345(4):260-5.
55. Meier CA, Braverman LE, Ebner SA, Veronikis I, Daniels GH, Ross DS, et al. Diagnostic use of recombinant human thyrotropin in patients with thyroid carcinoma (phase I/II study). *J Clin Endocrinol Metab.* 1994 Jan;78(1):188-96.

56. Hershman JM. Human chorionic gonadotropin and the thyroid: hyperemesis gravidarum and trophoblastic tumors. *Thyroid*. 1999 Jul;9(7):653-7.
57. Rosenbaum M, Hirsch J, Murphy E, Leibel RL. Effects of changes in body weight on carbohydrate metabolism, catecholamine excretion, and thyroid function. *Am J Clin Nutr*. 2000 Jun 1;71(6):1421-32.
58. Schrier RW. Body Water Homeostasis: clinical disorders of urinary dilution and concentration. *J Am Soc Nephrol*. 2006 Jun 21;17(7):1820-32.
59. Mallick U, Harmer C, Yap B, Wadsley J, Clarke S, Moss L, et al. Ablation with low-dose radioiodine and thyrotropin alfa in thyroid cancer. *N Engl J Med*. 2012 May 3;366:1674-85.
60. Tuttle RM, Brokhin M, Omry G, Martorella AJ, Larson SM, Grewal RK, et al. Recombinant human TSH-assisted radioactive iodine remnant ablation achieves short-term clinical recurrence rates similar to those of traditional thyroid hormone withdrawal. *J Nucl Med*. 2008 Apr 15;49(5):764-70.
61. Spencer CA, LoPRESTI JS, Fatemi S, Nicoloff JT. Detection of residual and recurrent differentiated thyroid carcinoma by serum thyroglobulin measurement. *Thyroid*. 1999 May;9(5):435-41.
62. Filesi M, Signore A, Ventroni G, Melacrinis FF, Ronga G. Role of initial iodine-131 whole-body scan and serum thyroglobulin in differentiated thyroid carcinoma metastases. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 1998 Sep;39(9):1542-6.
63. Spies WG, Wojtowicz CH, Spies SM, Shah AY, Zimmer AM. Value of post-therapy whole-body I-131 imaging in the evaluation of patients with thyroid carcinoma having undergone high-dose I-131 therapy. *Clin Nucl Med*. 1989 Nov;14(11):793-800.
64. Pacini F, Capezzone M, Elisei R, Ceccarelli C, Taddei D, Pinchera A. Diagnostic 131-iodine whole-body scan may be avoided in thyroid cancer patients who have undetectable stimulated serum Tg levels after initial treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 Apr;87(4):1499-501.
65. Parmar MS. Chronic renal disease. *BMJ*. 2002 Jul 13;325(7355):85-90.
66. Griffin MR, Yared A, Ray WA. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and acute renal failure in elderly persons. *Am J Epidemiol*. 2000 Mar 1;151(5):488-96.

67. Escobar-Morreale HF, Obregón MJ, Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G. Replacement therapy for hypothyroidism with thyroxine alone does not ensure euthyroidism in all tissues, as studied in thyroidectomized rats. *J Clin Invest*. 1995 Dec 1;96(6):2828-38.
68. Chou KM, Chiu SY, Chen CH, Yang NI, Huang BY, Sun CY. Correlation of clinical changes with regard to thyroxine replacement therapy in hypothyroid patients: focusing on the change of renal function. *Kidney Blood Press Res*. 2011;34:365-72.
69. Rodondi N, Newman AB, Vittinghoff E, de Rekeneire N, Satterfield S, Harris TB, et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of heart failure, other cardiovascular events, and death. *Arch Intern Med*. 2005 Nov 28;165(21):2460.
70. Cappola AR, Fried LP, Arnold AM, Danese MD, Kuller LH, Burke GL, et al. Thyroid status, cardiovascular risk, and mortality in older adults. *JAMA*. 2006 Mar 1;295(9):1033.
71. Polikar R, Burger AG, Scherrer U, Nicod P. The thyroid and the heart. *Circulation*. 1993 May 1;87(5):1435-41.
72. Utku U, Gokce M, Ozkaya M. Changes in cerebral blood flow velocity in patients with hypothyroidism. *Eur J Endocrinol*. 2011 Sep;165:465-8.
73. Diekman M, Harms M, Endert E, Wieling W, Wiersinga W. Endocrine factors related to changes in total peripheral vascular resistance after treatment of thyrotoxic and hypothyroid patients. *Eur J Endocrinol*. 2001 Apr 1;144(4):339-46.
74. Hall JE, Guyton AC, Jackson TE, Coleman TG, Lohmeier TE, Trippodo NC. Control of glomerular filtration rate by renin-angiotensin system. *Am J Physiol*. 1977 Nov;233(5):F366-72.
75. Asmah BJ, Wan Nazaimoon WM, Norazmi K, Tan TT, Khalid BA. Plasma renin and aldosterone in thyroid diseases. *Horm Metab Res*. 1997 Nov;29(11):580-3.
76. Kobori H, Ichihara A, Suzuki H, Miyashita Y, Hayashi M, Saruta T. Thyroid hormone stimulates renin synthesis in rats without involving the sympathetic nervous system. *Am J Physiol*. 1997 Feb;272(2 Pt 1):E227-32.
77. Marchant C, Brown L, Sernia C. Renin-angiotensin system in thyroid dysfunction in rats. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1993 Sep;22(3):449-55.
78. Park CW. Thyroxine treatment induces upregulation of renin-angiotensin-aldosterone system due to decreasing effective plasma volume in patients with primary myxoedema. *Nephrol Dial Transplant*. 2001 Sep 1;16(9):1799-806.

79. Lavender S, Hilton PJ, Jones NF. The measurement of glomerular filtration-rate in renal disease. *Lancet*. 1969 Dec;294(7632):1216-9.
80. Haugen HN, Blegen EM. The true endogenous creatinine clearance. *Scand J Clin Lab Invest*. 1953 Jan;5(1):67-71.
81. Lee Rodgers J, Nicewander WA. Thirteen ways to look at the correlation coefficient. *Am Stat*. 1988 Feb;42(1):59-66.
82. Lamb E. Assessment of kidney function in adults. *Medicine*. 2011;39(6):306-11.
83. Hollander JG den, Wulkan RW, Mantel MJ, Berghout A. *Is cystatin C a marker of glomerular filtration rate in thyroid dysfunction?* United States; 2003.
84. Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, Eckfeldt JH, Feldman HI, Greene T, et al. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *N Engl J Med*. 2012 Jul 5;367(1):20-9.
85. Inker LA, Eckfeldt J, Levey AS, Leiendecker-Foster C, Rynders G, Manzi J, et al. Expressing the CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) cystatin C equations for estimating GFR with standardized serum cystatin C values. *Am J Kidney Dis*. 2011 Oct;58(4):682-4.
86. Chou K-M, Chiu SY, Chen C-H, Yang N-I, Huang B-Y, Sun C-Y. Correlation of clinical changes with regard to thyroxine replacement therapy in hypothyroid patients: focusing on the change of renal function. *Kidney Blood Press Res*. 2010;34(5):365-72.
87. Carrero JJ, Qureshi AR, Axelsson J, Yilmaz MI, Rehnmark S, Witt MR, et al. Clinical and biochemical implications of low thyroid hormone levels (total and free forms) in euthyroid patients with chronic kidney disease. *J Intern Med*. 2007 Dec;262:690-701.
88. Ruiz-Ortega M, Ruperez M, Esteban V, Rodriguez-Vita J, Sanchez-Lopez E, Carvajal G, et al. Angiotensin II: a key factor in the inflammatory and fibrotic response in kidney diseases. *Nephrol Dial Transplant*. 2006 Jan 1;21(1):16-20.
89. Schneider AB, Line BR, Goldman JM, Robbins J. Sequential serum thyroglobulin determinations, ¹³¹I scans, and ¹³¹I uptakes after triiodothyronine withdrawal in patients with thyroid cancer*. *J Clin Endocrinol Metab*. 1981 Dec;53(6):1199-206.
90. Spencer CA, LoPRESTI JS, Fatemi S, Nicoloff JT. Detection of residual and recurrent differentiated thyroid carcinoma by serum thyroglobulin measurement. *Thyroid*. 1999 May;9(5):435-41.

91. Bachelot A, Cailleux AF, Klain M, Baudin E, Ricard M, Bellon N, et al. Relationship between tumor burden and serum thyroglobulin level in patients with papillary and follicular thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2002 Aug;12(8):707-11.
92. Graf H, Paz-Filho G. Uso do TSH humano recombinante no câncer diferenciado de tireóide. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2007;51(5):806-12.
93. Verburg FA, de Keizer B, Lips CJM, Zelissen PMJ, de Klerk JMH. Prognostic significance of successful ablation with radioiodine of differentiated thyroid cancer patients. *Eur J Endocrinol*. 2005 Jan 1;152(1):33-7.
94. Castagna MG, Pinchera A, Marsili A, Giannetti M, Molinaro E, Fierabracci P, et al. Influence of human body composition on serum peak thyrotropin (TSH) after recombinant human TSH administration in patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Jul;90(7):4047-50.
95. Zanolli-Fregonara P, Duron F, Keller I, Khoury A, Devaux J-Y, Hindié E. Stimulation test in the follow-up of thyroid cancer: plasma rhTSH levels are dependent on body weight, not endogenously stimulated TSH values. *Nucl Med Commun*. 2007;28(4):257-9.
96. Emmanouel DS, Lindheimer MD, Katz AI. Mechanism of impaired water excretion in the hypothyroid rat. *J Clin Invest*. 1974 Oct;54:926-34.
97. Marenzi G, Grazi S, Giraldo F, Lauri G, Perego G, Guazzi M, et al. Interrelation of humoral factors, hemodynamics, and fluid and salt metabolism in congestive heart failure: Effects of extracorporeal ultrafiltration. *Am J Med*. 1993 Jan;94(1):49-56.
98. Schlumberger M, Catargi B, Borget I, Deandreis D, Zerdoud S, Bridji B, et al. Strategies of radioiodine ablation in patients with low-risk thyroid cancer. *N Engl J Med*. 2012;366(18):1663-73.
99. Mallick U, Harmer C, Yap B, Wadsley J, Clarke S, Moss L, et al. Ablation with low-dose radioiodine and thyrotropin alfa in thyroid cancer. *N Engl J Med*. 2012;366(18):1674-85.
100. Duranton F, Lacoste A, Faurous P, Deshayes E, Ribstein J, Avignon A, et al. Exogenous thyrotropin improves renal function in euthyroid patients, while serum creatinine levels are increased in hypothyroidism. *Clin Kidney J*. 2013 Oct 1;6(5):478-83.
101. Kumagai A, Reiners C, Drozd V, Yamashita S. Childhood thyroid cancers and radioactive iodine therapy: necessity of precautionous radiation health risk management. *Endocr J*. 2007 Dec;54(6):839-47.

102. Vaiano A, Traino AC, Boni G, Grosso M, Lazzeri P, Colato C, et al. Comparison between remnant and red-marrow absorbed dose in thyroid cancer patients submitted to ^{131}I ablative therapy after rh-TSH stimulation versus hypothyroidism induced by L-thyroxine withdrawal. *Nucl Med Commun*. 2007;28(3):215-23.
103. Tubiana M, Feinendegen LE, Yang C, Kaminski JM. The linear no-threshold relationship is inconsistent with radiation biologic and experimental data¹. *Radiology*. 2009 Apr;251(1):13-22.
104. Khan SA, Khan MS, Arif M, Durr-E-Sabih, Rahim MK, Ahmad I. Radiation dose-rate reduction pattern in well-differentiated thyroid cancer treated with I^{-131} . *J Coll Physicians Surg Pak*. 2015 Jul;25(7):510-3.
105. Flux GD, Haq M, Chittenden SJ, Buckley S, Hindorf C, Newbold K, et al. A dose-effect correlation for radioiodine ablation in differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010 Feb;37(2):270-5.
106. Willegaignon J, Ribeiro VPB, Sapienza M, Ono C, Watanabe T, Buchpiguel C. Is it necessary to reduce the radioiodine dose in patients with thyroid cancer and renal failure? *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2010;54(4):413-8.
107. Pacini F, Molinaro E, Castagna MG, Lippi F, Ceccarelli C, Agate L, et al. Ablation of thyroid residues with 30 mCi ^{131}I : a comparison in thyroid cancer patients prepared with recombinant human TSH or thyroid hormone withdrawal. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(9):4063-8.
108. Faber J, Siersbaek-Nielsen K, Kirkegaard C. Renal handling of thyroxine, 3,5,3'- and 3,3',5'-triiodothyronine, 3,3'- and 3',5'-diiodothyronine in man. *Acta Endocrinol*. 1987 May;115(1):144-8.
109. Emmanouel DS, Lindheimer MD, Katz AI. Mechanism of impaired water excretion in the hypothyroid rat. *J Clin Invest*. 1974;54(4):926.
110. Ishiguro M, Yamamoto H, Masuda M, Kozai M, Takei Y, Tanaka S, et al. Thyroid hormones regulate phosphate homeostasis through transcriptional control of the renal type IIa sodium-dependent phosphate co-transporter (Npt2a) gene. *Biochem J*. 2010;427:161-9.
111. Chen Y-C, Cadnapaphornchai MA, Yang J, Summer SN, Falk S, Li C, et al. Nonosmotic release of vasopressin and renal aquaporins in impaired urinary dilution in hypothyroidism. *Am J Physiol-Ren Physiol*. 2005;289(4):F672-8.

112. Rodríguez-Gómez I, Banegas I, Wangenstein R, Quesada A, Jiménez R, Gómez-Morales M, et al. Influence of thyroid state on cardiac and renal capillary density and glomerular morphology in rats. *J Endocrinol.* 2013;216(1):43-51.
113. Gonzalez JA. *Desenvolvimento de cálculos dosimétricos para pacientes com câncer diferenciado de tireoide com terapia com ¹³¹I (NaI) precedida de rec-hTSH e correlação entre dose absorvida e efeitos deletérios da radiação no organismo humano* [Dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2013.
114. Shuryak I, Sachs RK, Brenner DJ. Cancer risks after radiation exposure in middle age. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102(21):1628-36.