



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

FACULDADE DE MEDICINA

DIEGO PETROCELLI

Revisão Sistemática e Metanálise da Eficácia da Pesquisa de Corpo Inteiro pré-
dose terapêutica com ^{131}I em indivíduos com Carcinoma Diferenciado da
Tireoide

Dissertação apresentada a Faculdade de
Medicina, Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”, Campus de
Botucatu, para obtenção do título de Mestre
em Pesquisa Clínica.

Orientadora: Profa. Assistente Dra. Vania dos Santos Nunes Nogueira

Botucatu
2018



DIEGO PETROCELLI

Revisão Sistemática e Metanálise da Eficácia da Pesquisa de Corpo Inteiro pré-dose terapêutica com ^{131}I em indivíduos com Carcinoma Diferenciado da Tireoide

Dissertação apresentada a Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre em Pesquisa Clínica.

Orientadora: Profa. Assistente Dra. Vania dos Santos Nunes Nogueira

Botucatu
2018

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Petrocelli, Diego.

Revisão sistemática e metanálise da eficácia da pesquisa de corpo inteiro pré-dose terapêutica com ^{131}I em indivíduos com carcinoma diferenciado da tireoide / Diego Petrocelli.
- Botucatu, 2018

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu
Orientador: Vânia dos Santos Nunes Nogueira
Capes: 40101061

1. Tireoide - Câncer. 2. Tireoidectomia. 3. Medicina nuclear. 4. Detectores nucleares de corpo inteiro. 5. Radioisótopos do iodo. 6. 3-Iodobenzilguanidina. 7. Iofetamina. 8. Terapêutica.

Palavras-chave: câncer diferenciado de tireoide; dose ablativa com ^{131}I ; pesquisa de corpo inteiro com ^{123}I ou ^{131}I .

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, Prof.^a Dr.^a Vânia dos Santos Nunes Nogueira, pela oportunidade e confiança. Agradeço por toda ajuda e por ter acreditado em mim e neste trabalho. Registro aqui o meu muitíssimo obrigada. Sem seu apoio esta conquista não seria possível.

À Prof.^a Dr.^a Gláucia Maria F. da Silva Mazeto pela sua participação na banca do exame de qualificação e defesa. Agradeço pelas suas observações, todas de grande importância para o fechamento deste trabalho.

À Prof.^a Dr.^a Sônia Marta Moriguchi por todo o auxílio acadêmico. Agradeço por todas as considerações do exame de qualificação e orientação durante todo processo, que permitiram que este trabalho amadurecesse.

Ao Prof. Dr. Leonardo P. dos Santos Fernandes pela sua participação na banca do exame de defesa. Agradeço todas as considerações que fizeram engrandecer o trabalho.

A todos funcionários e amigos do Setor de Medicina Nuclear do Hospital das Clínicas de Botucatu por contribuírem com experiências e toda amizade ao longo desses anos

Ao Hospital das Clínicas de Botucatu (HCFMB) e à Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB), por disponibilizar suas instalações e serviços.

Ao Programa de Pós-graduação em Pesquisa Clínica.

A minha companheira e amiga Nadine Maués pela paciência, compreensão e apoio em todos os momentos.

Aos meus pais Eduardo e Rosana, ao meu irmão Vinícius e a toda minha família por todo incentivo e postarem credibilidade a mim.

RESUMO

Introdução: apesar de existirem controvérsias, alguns serviços utilizam a pesquisa de corpo inteiro (PCI) com ^{131}I previamente a dose terapêutica com esse radionuclídeo no tratamento dos cânceres diferenciados da tireoide (CDT). Os defensores dessa conduta argumentam uma melhor otimização da dose ablativa, e os contrários afirmam que essa PCI poderia ocasionar o “efeito *stunning*”, caracterizado pela redução da captação tecidual do ^{131}I no tratamento com a dose ablativa, comprometendo com isso o tratamento e o prognóstico desses indivíduos. **Objetivo:** avaliar se a PCI com ^{131}I , pré-dose ablativa, interfere na eficácia da dose terapêutica de iodo quanto a remissão da doença após a tireoidectomia total ou quase total em indivíduos com CDT. **Metodologia:** foi realizada uma revisão sistemática da literatura na qual foram incluídos estudos controlados randomizados, não randomizados e observacionais, nos quais os pacientes estavam em pós-operatório de tireoidectomia total ou subtotal devido um dos CDT, e foram alocados a um dos dois grupos: PCI diagnóstica com ^{131}I realizada antes da dose terapêutica com I^{131} (intervenção), ou a PCI realizada com ^{123}I antes da dose ablativa, ou não realização da PCI diagnóstica antes da dose terapêutica (ambos controle). O desfecho principal foi a remissão da doença avaliada pela taxa de sucesso ablativo em pelo menos seis meses de seguimento. **Resultados:** depois de realizadas as pesquisas nas bases eletrônicas Embase (1980–25/04/2017), Pubmed (1966–25/04/2017), CENTRAL (Registro de Ensaio Controlado da Colaboração Cochrane) (25/04/2017) e Biblioteca Virtual da Saúde (1982–25/04/2017) foram identificadas 3005 referências. Dois revisores avaliaram independentemente os títulos e os resumos identificados pela pesquisa bibliográfica, e desses trabalhos, 23 eram potencialmente elegíveis, e por isso foram selecionados para leitura na íntegra. Foram incluídos 12 estudos, sendo quatro prospectivos e oito retrospectivos. Os primeiros envolveram 176 pacientes e os últimos 1241 indivíduos. Nos quatro estudos prospectivos, a taxa de sucesso ablativo em seis meses foi de 86% no grupo intervenção e 87% no controle, a metanálise não mostrou diferença significativa entre os grupos (RR 1,02; IC: 0,92,1,13, $p = 0,66$, $I^2 = 0\%$). Dentre os estudos observacionais, quatro estudos não apresentaram diferenças significativas entre os grupos, e em três o grupo controle teve uma taxa de sucesso ablativo significativamente maior. **Conclusão:** com uma qualidade da evidência baixa, dentre os estudos prospectivos não houve diferença significativa quanto a taxa de sucesso ablativo em pacientes que realizaram a PCI com ^{131}I pré-dose ou a fizeram com ^{123}I ou não fizeram essa PCI diagnóstica. Dentre os estudos observacionais, em três estudos os indivíduos que realizaram a PCI com ^{131}I pré-dose tiveram uma redução

significativa na taxa de sucesso ablativo em seis meses de seguimento, enquanto que em quatro estudos não houve diferença significativa entre os grupos.

Descritores: câncer diferenciado de tireoide, pesquisa de corpo inteiro com ^{131}I ou ^{123}I , dose ablativa com ^{131}I

ABSTRACT

Introduction: Although being controversial, some services use Whole Body Imaging (WBI) with ^{131}I prior to the ablative dose with this radiopharmaceutical in the treatment of differentiated thyroid cancers (DTC). Proponents of this approach argue for a better optimization of the ablative dose, and opponents argue that this WBI could lead to the "stunning effect" characterized by reduced tissue uptake of ^{131}I in ablative dose treatment, thereby compromising treatment and prognosis of these individuals. **Objective:** To evaluate whether WBI with ^{131}I , ablative pre-dose, interferes with the efficacy of the therapeutic dose of iodine as remission of the disease after total or near total thyroidectomy in individuals with DTC. **Methodology:** A systematic review of the literature was conducted in which randomized, non-randomized and observational studies were included in which the patients were in the late postoperative period of total or subtotal thyroidectomy due to one of the DCT and were assigned the diagnostic WBI with I^{131} before the ablative dose (intervention) or they performed WBI with ^{123}I before the ablative dose, or non-performance of the diagnostic WBI (directly ablative dose with ^{131}I) (control). The primary outcome was disease remission assessed by the ablative success rate at least six months after follow-up. **Results:** After performing the searches in the following electronic databases Embase (1980-25/04/2017), Pubmed (1966-25/04/2017), CENTRAL (Cochrane Controlled Trials Register) (04/25/2017) and Virtual Health Library (1982-25 /04/2017), we identified 3005 references. Two reviewers independently assessed the titles and abstracts identified by the literature search, and of these, 23 were potentially eligible, and they were selected for reading in full. Twelve studies were included: four are prospective and eight retrospective. In the four prospective studies, the ablative success rate at six months was 86% in the intervention group and 87% in the control, the meta-analysis showed no significant difference between the groups (RR 1.02, CI 0.92,1.13, $p = 0.66$, $I^2 = 0\%$). Among the observational studies, four studies did not present significant differences between the groups, and in three the control group had a significantly higher ablative success rate. **Conclusion:** With a low quality of evidence, among the prospective studies there was no significant difference in the ablative success rate in patients who underwent pre-dose PCI with ^{131}I or performed it with ^{123}I or did not have this diagnostic PCI. Among observational studies, in three studies, individuals who performed pre-dose PCI with ^{131}I had a significant reduction in ablative success rate at six months of follow-up, whereas in four studies there was no significant difference between groups.

Keywords: Differentiated Thyroid Cancer, Whole Body Imaging with ^{131}I or ^{123}I , ablative dose with ^{131}I

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Comparação entre os grupos dos artigos prospectivos e retrospectivos analisados	23
Tabela 2 - Risco de viés para cada domínio dos estudos observacionais.....	30
Tabela 3 - Apresentação da qualidade da evidência pelo GRADE do principal desfecho estudado: taxa de sucesso ablativo.	33

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fluxo de seleção dos artigos da revisão sistemática	20
Figura 2 - Resultado apresentado em porcentagem sobre o julgamento dos revisores para cada item do risco de viés dos estudos incluídos.....	28
Figura 3 - Sumário da avaliação do risco de viés para cada estudo incluído	28
Figura 4 - Metanálise da taxa de sucesso ablativo dos estudos prospectivos.....	31
Figura 5 - Metanálise da taxa de sucesso ablativo dos estudos retrospectivos	32

SUMÁRIO

1	Introdução.....	11
2	Hipótese.....	14
3	Objetivo.....	15
4	Metodologia.....	16
4.1	Critério de Elegibilidade	16
4.2	Estratégia de Busca (Apêndice 1).....	17
4.3	Seleção dos Estudos.....	17
4.4	Extração de dados, avaliação do risco de viés e da qualidade da evidência (Apêndice 2)	17
4.5	Síntese e análise de dados – Metanálise	18
4.6	Qualidade da Evidência	19
5	Resultados	20
5.1	Seleção de Estudos.....	20
5.2	Estudos incluídos (Tabela 1).....	21
6	Risco de viés dos estudos incluídos	27
6.1	Estudos Prospectivos (Figura 2 e 3)	27
6.2	Estudos Retrospectivos (Tabela 2).....	29
7	Metanálise	31
7.1	Avaliação da Qualidade de Evidência de acordo com o Grade (Tabela 3)	33
8	Discussão	34
9	Conclusão	37
10	Referências	38
	Apêndice 1	44
	Apêndice 2	47
	Anexo 1	50

1 Introdução

Apesar dos carcinomas de tireoide serem raros, o uso crescente da ultrassonografia da glândula e o estudo citológico dos nódulos por meio da punção, tem aumentado seu diagnóstico no Brasil e no mundo (1,2). As informações sobre as tendências de incidência nos países em desenvolvimento são limitadas ao estado de São Paulo, que tem uma das taxas mais altas de câncer de tireoide em todo o mundo, sendo maior do que nos Estados Unidos (3).

As neoplasias originadas das células foliculares apresentam espectro histológico que variam desde as bem-diferenciadas até as indiferenciadas. As primeiras, denominadas, genericamente, como carcinomas diferenciados da tireoide (CDT), subdividem-se nos carcinomas papilífero e folicular. Já as neoplasias indiferenciadas, bastante raras, são representadas pelos carcinomas anaplásico.

O carcinoma papilífero da tireoide atinge todas as idades, inclusive crianças. Seu crescimento geralmente é lento, com pouca chance de acometimento fora da glândula tireoide. Porém, pode chegar aos gânglios linfáticos do pescoço e desenvolver metástases a distância (4).

Já o carcinoma folicular atinge em sua maioria mulheres acima dos 40 anos de idade, também possui um crescimento lento e raramente compromete os linfonodos. No entanto, comparado aos papilíferos, ele possui uma chance de disseminação hematológica maior, com possibilidade de desenvolver metástases em outros órgãos, como ossos e pulmões (5,6).

O câncer diferenciado de tireoide embora seja três vezes mais frequente em mulheres, acomete também os homens. A faixa etária de maior risco é entre 25 e 65 anos (7), e quando precocemente diagnosticado, ele é um tumor geralmente curável (8).

Outra neoplasia importante da tireoide compreende o carcinoma medular, derivado das células parafoliculares da tireoide, podendo ser esporádico ou familiar, associado às Neoplasias Endócrinas Múltiplas tipo 2. É considerado uma doença rara, porém mais agressiva e com menos chance de cura quando comparados ao CDT (9).

A etiologia dos CDT ainda não está totalmente esclarecida, mas indivíduos com fatores de risco como histórico familiar positivo, idade, sexo e exposição à radiação possuem maiores chances de desenvolver essas neoplasias (3).

A avaliação dos nódulos de tireoide parte do histórico familiar do paciente e com o exame físico (crescimento na região do pescoço). Diante da suspeita de um nódulo na região cervical, são solicitados ultrassonografia cervical, função tireoidiana por meio da dosagem do

hormônio estimulador da tireoide (TSH) e punção aspirativa com agulha fina (PAAF), indicada para a maioria dos nódulos maiores do que 1 cm, ou em menores se houver suspeita de malignidade ao ultrassom, em especial presença de microcalcificações (10).

Uma vez que o resultado da PAAF é compatível com CDT, a primeira abordagem terapêutica é a retirada cirúrgica da glândula tireoide. Na sequência, recomenda-se o tratamento complementar com iodo radioativo (^{131}I), em especial nos pacientes de risco intermediário ou alto de recidiva (8,9,11). A iodoterapia tem por objetivo a destruição das células tireoidianas remanescentes por meio da radiação liberada pelo ^{131}I . Com o tratamento adequado os CDT caracterizam-se por uma evolução com baixo risco de morbidade e mortalidade (12).

Após o tratamento alguns exames são necessários para analisar a evolução do paciente, principalmente para avaliar a presença de restos de tecidos anormais (metastáticos) (13). Uma maneira de detecção residual é a dosagem de tireoglobulina (TG). A TG é uma glicoproteína secretada por células tireoidianas normais ou neoplásicas. Ela é considerada um marcador tumoral extremamente sensível, sendo amplamente utilizada como método diagnóstico de recidiva da lesão (14).

Outra ferramenta diagnóstica para mostrar a efetividade da retirada do tumor é a pesquisa de corpo inteiro (PCI) realizada na de medicina nuclear. Na PCI são realizadas imagens do corpo do paciente para investigação de eventuais restos de tecidos tireoidianos e possíveis metástases cervicais regionais e/ou à distância. Este exame diagnóstico consiste na ingestão de uma pequena quantidade de material radioativo, o iodo cujo acúmulo ocorre em células tireoidianas funcionantes com topografia habitual ou disseminada, e assim detectando a presença de tecido tireoidiano por meio da concentração de ^{131}I . O iodo administrado tende também a se concentrar normalmente na região de glândulas salivares e no estômago e sua maior parte é eliminada pela urina, seguida de fezes e suor. Os riscos de reações adversas são mínimos, com restrição para a não realização do exame em gestantes ou em amamentação. A principal indicação da PCI é realizá-la cinco a sete dias após a dose terapêutica com ^{131}I , pois a mesma além de ser preditora do sucesso da ablação é capaz de identificar metástases não suspeitadas (9).

Entretanto, apesar de existirem controvérsias, alguns serviços utilizam também a PCI diagnóstica previamente a dose terapêutica com ^{131}I (10,15). Este exame é questionado pela literatura com argumentos de que esta PCI simplesmente não mudaria a conduta médica a ser tomada, gerando um gasto desnecessário ao setor de saúde e um desconforto dispensável ao paciente. Além disso, existem relatos de que a PCI pré-dose com o ^{131}I produz o chamado

efeito *stunning* ou atordoamento do tecido alvo, caracterizado pela redução da captação terapêutica do ^{131}I dos remanescentes tireoidianos ou tecido tumoral, comprometendo com isso o tratamento e o prognóstico desses indivíduos (10).

Os argumentos a favor desta conduta terapêutica defendem que a PCI diagnóstica fornece informações necessárias para adequar a dose terapêutica ao paciente, muitas vezes alterando o tratamento e diminuindo a taxa de exposição a doses elevadas e desnecessárias de radiação (16). Adicionado a isso, alguns afirmam que a PCI pré-dose pode ser útil quando a extensão do remanescente da tireoide ou a doença residual não pode ser determinada com precisão a partir do relatório cirúrgico ou ultrassonografia de pescoço prévia ao procedimento. Na tentativa de evitar esse efeito *stunning*, os defensores desse procedimento recomendam que a PCI diagnóstica pré-dose seja realizada com ^{123}I e que, na ausência do mesmo, se utilize entre 2 e 5 mCi de ^{131}I , sendo a terapia com ^{131}I (se necessária) disponibilizada três a cinco dias depois (17), outros preconizam doses até mais baixas como 1mCi de ^{131}I (18). Assim estudos mostram que a interferência do isótopo administrado para gerar o atordoamento sobre as medidas de captação é eliminada se, em vez do iodo ^{131}I , utilizarmos um isótopo de meia vida mais curta ou mesmo a irradiação externa, como utilização do ^{123}I (15).

Em relação à interferência da PCI pré-dose com ^{131}I na eficácia da remissão da doença após a dose ablativa, a literatura é controversa. Alguns estudos indicaram que esse atordoamento foi clinicamente significativo, afetando o resultado da dose, consequentemente interferindo no prognóstico desses indivíduos (19). Em outros estudos, os autores concluíram que o exame diagnóstico não influenciou nesse desfecho (20).

Assim propusemo-nos a realizar essa revisão sistemática da literatura para responder a seguinte pergunta: em pacientes em pós-operatório de tireoidectomia total ou subtotal devido CDT, a PCI diagnóstica com ^{131}I realizada antes da dose terapêutica com iodo interfere na remissão da doença?

2 Hipótese

A nossa hipótese é que a PCI diagnóstica com ^{131}I realizada antes da dose ablativa não interfere na eficácia da dose terapêutica de iodo após a tireoidectomia total ou quase total em indivíduos com carcinoma diferenciado de tireoide.

3 Objetivo

Este trabalho teve como objetivo avaliar se em indivíduos com Carcinoma Diferenciado da Tireoide a PCI com ^{131}I realizada antes da dose terapêutica com iodo interfere na remissão da doença.

4 Metodologia

Esta revisão sistemática foi elaborada de acordo com a metodologia da colaboração Cochrane (21), e foi reportada de acordo com o *PRISMA Statement* (22), que consiste em um tutorial com 27 itens para redação da estrutura da revisão sistemática. A mesma foi registrada na PROSPERO CRD42017070056 (Anexo 1).

4.1 Critério de Elegibilidade

Como esperava-se encontrar poucos estudos randomizados, e os encontrados proporcionariam uma baixa qualidade de evidências, os estudos observacionais foram também incluídos nessa revisão. Foram então incluídos estudos controlados, randomizados, não randomizados e observacionais que seguiram a estrutura “PICO” abaixo:

Pacientes

Indivíduos (sem restrição de sexo e idade) em pós-operatório tardio de tireoidectomia total ou subtotal devido a um dos CDT; (papilífero ou folicular).

Intervenção

PCI diagnóstica com ^{131}I , realizada antes da dose terapêutica com ^{131}I .

Comparação

PCI realizada com ^{123}I antes da dose terapêutica, ou não realização da PCI diagnóstica (dose ablativa com ^{131}I direto).

Outcomes (Desfechos)

Os desfechos avaliados foram: remissão da doença avaliada pela taxa de sucesso ablativo, presença de *stunning* (observação visual ou captação do radionuclídeo) e eventos adversos.

O sucesso ablativo foi definido pela dosagem sérica da tireoglobulina estimulada menor que 2ng/mL e anti-tireoglobulina normal. Foram também considerados como sucesso ablativo a presença de um USG de tireoide sem sinais de recidiva, e PCI sem sinais de captação anômala durante o seguimento desses indivíduos. Em relação ao tempo de avaliação dos desfechos, consideramos como intervalo mínimo de avaliação seis meses após a

realização da dose terapêutica.

Critérios de Exclusão

Foram excluídos estudos não controlados e aqueles cuja casuística foi composta por outros tipos de câncer de tireoide além dos diferenciados.

4.2 Estratégia de Busca (Apêndice 1)

Foram criadas quatro estratégias de busca gerais e adaptáveis às bases de dados eletrônicas na área da saúde: Embase (1980–25/04/2017), PubMed (1966–25/04/2017), CENTRAL (Registro de Ensaio Controlado da Colaboração Cochrane) (25/04/2017) e LILACS (via Biblioteca Virtual da Saúde) (1982–25/04/2017). Buscamos também por estudos elegíveis no Trip database, SCOPUS, Web of Science, CINAHL, Australasian Medical Index, and Chinese Biomedical Literature Database. Trabalhos elegíveis em andamento e não publicados foram pesquisados no *Clinical.Trials.gov website*, no Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos (REBEC) além de buscas manuais em anais de congresso e repositório de teses e dissertações. Não houve restrição do idioma e nem de ano. Para a construção da estratégia foram utilizados os seguintes descritores e com seus respectivos sinônimos: câncer de tireoide, pesquisa de corpo inteiro, iodo. Na base eletrônica PubMed foi aplicado o filtro da Cochrane para estudos clínicos controlados.

4.3 Seleção dos Estudos

Dois revisores (DP e JMSC) avaliaram independentemente os títulos e os resumos identificados pela pesquisa bibliográfica, e os estudos potencialmente elegíveis para inclusão na revisão foram selecionados para leitura na íntegra, e posteriormente avaliados se estariam de acordo com o PICO dessa revisão. Em caso de discordância nesse processo de seleção, um terceiro revisor foi consultado (VSNN).

4.4 Extração de dados, avaliação do risco de viés e da qualidade da evidência (Apêndice 2)

Dos estudos selecionados para inclusão, ambos os revisores utilizaram uma ficha de extração, afim de que todas as informações referentes aos critérios de elegibilidade, qualidade metodológica e principais desfechos de cada estudo incluído fossem registradas. Os estudos randomizados e os prospectivos não randomizados foram avaliados de acordo com os critérios descritos no Manual dos Revisores Cochrane (21), que leva em consideração sete domínios: o

processo de randomização, sigilo da alocação, cegamento dos participantes e investigadores, cegamento dos avaliadores de desfechos, se as perdas foram incluídas na análise final, relato seletivo de desfecho e outros. Com exceção do cegamento dos participantes e investigadores que não pode ser cega, cada um dos outros itens foi classificado pelos dois revisores como baixo risco de viés, alto risco de viés ou indeterminado.

Nos estudos observacionais, o risco de viés dos mesmos foi avaliado pelo Cochrane ACROBAT-NRSI (“A Cochrane Risk Of Bias Assessment Tool for Non-Randomized Studies”) (23). Este instrumento permite avaliar o risco de viés de estudos de intervenção, porém não randomizados e observacionais. São contemplados sete domínios: viés de confusão, viés devido a seleção dos participantes do estudo, viés devido a aferição da intervenção, viés de performance e contaminação entre os grupos, perdas, viés na mensuração dos desfechos e relato seletivo dos desfechos. Os três primeiros são considerados vieses pré-intervenção, e são considerados distintos entre estudos randomizados e não randomizados. Já os quatro últimos são vieses potencialmente presentes também em estudos randomizados. Para cada um desses sete domínios, o instrumento apresenta questões específicas para auxiliar no julgamento do risco de viés; e, por fim, classifica o risco de viés em: baixo, moderado, grave, crítico e sem informação para julgamento.

4.5 Síntese e análise de dados – Metanálise

Os dados referentes à remissão da doença (sim ou não) foram plotados em uma metanálise, utilizando-se o software *Review Manager* 5.3. Foi calculado o risco relativo com intervalo de confiança (IC) de 95% nos estudos prospectivos, nos retrospectivos foram calculadas as razões de chances (OR), também com IC de 95%. Nós escolhemos o modelo de efeito randômico como modelo de análise da metanálise. O método do inverso da variância foi o método estatístico utilizado para ponderar as estimativas de efeito entre os estudos incluídos. A inconsistência entre os resultados dos estudos incluídos foi averiguada pela inspeção visual do gráfico de floresta (ausência de sobreposição dos IC em torno das estimativas de efeito dos estudos individuais) e também pelo teste de inconsistência de Higgins ou I^2 , no qual $I^2 > 50\%$ indica moderada probabilidade de heterogeneidade.

As causas potenciais da heterogeneidade entre os estudos também foram avaliadas (análise de subgrupo ou por análise de sensibilidade excluindo ensaios clínicos de baixa qualidade metodológica).

4.6 Qualidade da Evidência

A qualidade da evidência da estimativa de efeito da intervenção para os desfechos que puderam ser plotados na metanálise foram geradas de acordo com o *GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation) Working Group* (24). O GRADE avalia a qualidade da evidência de determinada tecnologia em saúde sobre um desfecho, com ênfase nos desfechos mais importantes do ponto vista do paciente. Os estudos randomizados têm a melhor qualidade da evidência, porém a qualidade diminui de acordo com as limitações que interferem nas estimativas do efeito do tratamento.

Estas limitações incluem além do risco de viés citado acima, a presença de *inconsistência* - relacionada à variabilidade entre os resultados dos estudos incluídos na metanálise; existência de *evidência indireta* – uma forma de analisar se os estudos incluídos compararam a intervenção de interesse, na população de interesse, cujos resultados são também sobre desfechos de interesse; presença de *imprecisão* – ou seja, a rescisão da estimativa de efeito pela amplitude do intervalo de confiança de 95%; e, por fim, a ocorrência de *viés de publicação* do resultado dos desfechos analisados. Este último refere-se à redução da qualidade de evidência quando se suspeita que não foram publicados os “estudos negativos”, normalmente aqueles que não mostram nenhum efeito significativo da intervenção (25).

5 Resultados

5.1 Seleção de Estudos

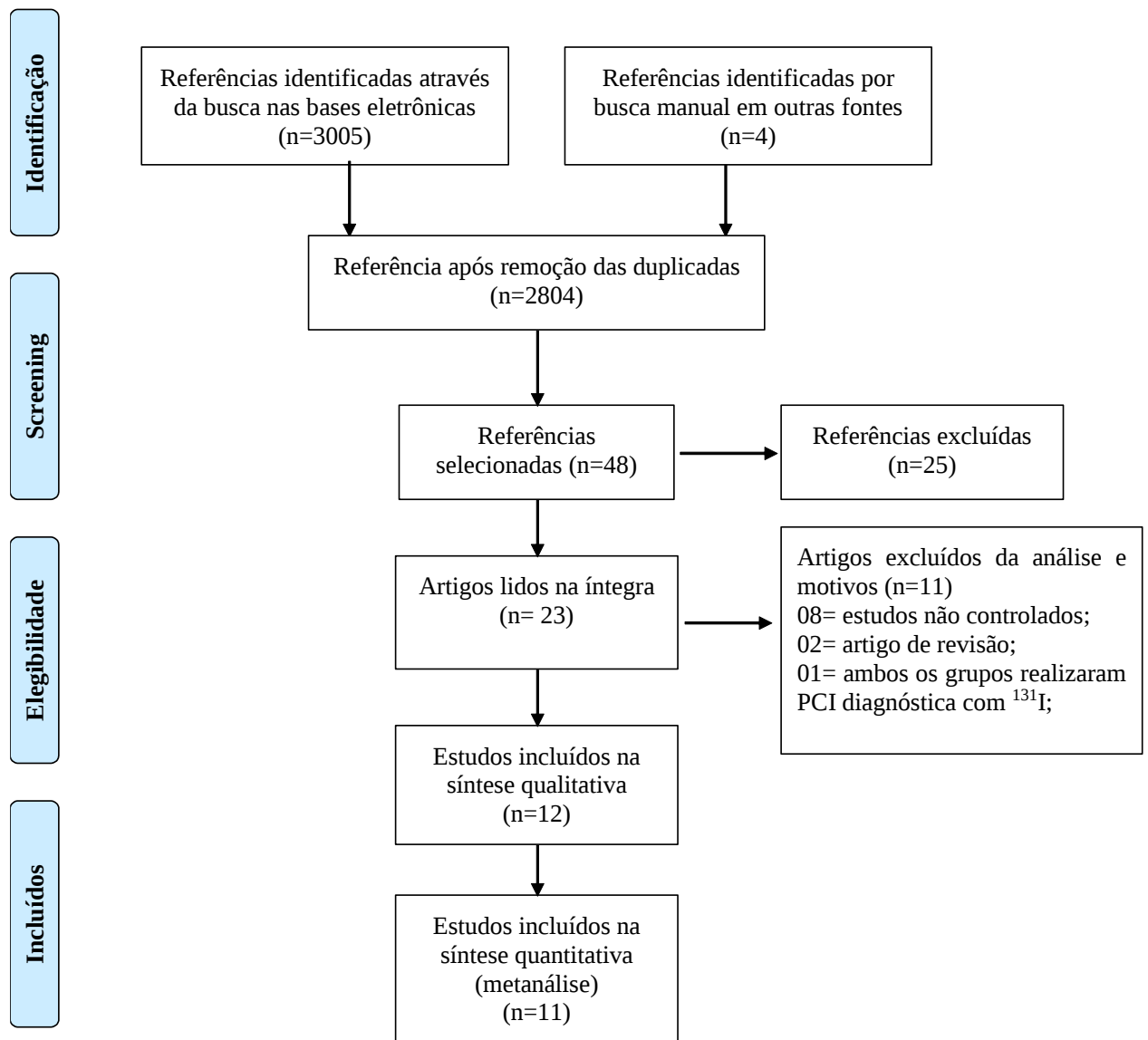


Figura 1 - Fluxo de seleção dos artigos da revisão sistemática

Depois de realizadas as pesquisas nas bases eletrônicas citadas, foram identificadas 3005 referências, e após a pesquisa de duplicatas pelo software *Mendeley*, restaram 2804 artigos (figura 1).

Desses trabalhos, 23 eram potencialmente elegíveis para inclusão na revisão, e por isso foram selecionados para leitura na íntegra. Porém, 11 foram excluídos, cujos motivos estão a seguir: oito estudos não eram controlados (14–16,26–30), dois eram artigos de revisão (31,32), no último estudo ambos os grupos realizaram a PCI pré dose com ^{131}I , porém o grupo controle foi submetido a uma dose bem baixa (2,2-3,7 MBq) (33).

5.2 Estudos incluídos (Tabela 1)

Foram incluídos 12 artigos, sendo quatro de intervenção (prospectivos) (20,34–36), oito são estudos observacionais (retrospectivos) (17,19,37–42). Os primeiros envolveram 176 pacientes e os últimos 1241 indivíduos. Em todos eles, os sujeitos da pesquisa tiveram o diagnóstico confirmado de câncer diferenciado de tireoide, foram submetidos a tireoidectomia total ou quase total e realizaram dose terapêutica com ^{131}I . Em cada estudo os pacientes foram separados em dois grupos: o primeiro que recebeu dose diagnóstica de ^{131}I antes da ablação (grupo intervenção), o segundo que realizou a dose terapêutica direta sem realizar a PCI diagnóstica com ^{131}I , ou a fizeram, mas por meio do ^{123}I (grupo controle/comparação).

Em todos esses estudos, tanto para a realização da PCI diagnóstica, quanto para o recebimento da dose terapêutica, todos os pacientes estavam com o TSH > 30μIU/ml. Em todos os trabalhos esse nível de TSH foi obtido por meio da retirada ou da não reposição da levotiroxina sódica.

A tabela 1 apresenta o desenho de cada estudo e para cada grupo (intervenção e controle) constam informações referentes ao número de pacientes recrutados, média da idade, tipo histológico do câncer de tireoide, dose da PCI diagnóstica utilizada, intervalo entre a PCI pré-dose e a ablação, dose ablativa administrada, tempo de seguimento, desfechos analisados, critérios utilizados pelos autores para classificar os pacientes como tendo ou não sucesso ablativo, taxa de sucesso ablativo. Todos os estudos utilizaram como critério de elegibilidade pacientes com CDT que realizaram tireoidectomia e pacientes que receberam dose ablativa com ^{131}I .

Dentre os estudos prospectivos, dois foram randomizados (35,36) e os demais apenas controlados (20,34). Em todos eles a maioria dos cânceres era papilífero. Apenas no Amin *et al.* (20) o grupo controle não fez a PCI diagnóstica pré dose terapêutica, nos demais o grupo controle recebeu o ^{123}I (34–36). Em relação a dose da PCI diagnóstica com ^{131}I , Amin *et al.* e Leger *et al.* (20,35) utilizaram 5 mCi, Hilditch *et al.* (34) usou 3,2 mCi, e Silberstein *et al.* (36) 2 mCi. No que se refere a dose terapêutica, dois utilizaram 100 mCi (35,36), um 110 mCi (34)

e apenas Amin *et al.* (20) aplicou de acordo com o risco de recorrência (baixo risco 80 mCi, médio 100 mCi e alto 125 mCi). Em todos o tempo de seguimento e avaliação dos desfechos foram em seis meses após dose ablativa. Como critério de sucesso de ablação, dois levaram em consideração apenas a PCI com baixa captação (34,35), e dois adicionaram a esse resultado a tireoglobulina indetectável no momento do procedimento (20,36).

Tabela 1 - Comparação entre os grupos dos artigos prospectivos e retrospectivos analisados

Estudo	Desenho do estudo (*)	Número de pacientes (Incluídos/Analisados)	Idade (média)	Tipo Histológico do CDT	Dose da PCI pré-dose	Tempo entre a PCI pré-dose e a ablação (dias)	Dose Terapêutica (mCi)	Tempo de seguimento (meses)	Desfechos	Critério Para Sucesso De Ablação	Taxa De Sucesso De Ablação (% Pacientes)	Stunning
Amin, 2013	Prospectivo (Total ou quase-total)	G1=20/20 G2=20/20	G1=43,8 G2=39,4	G1= 18 Pap. 2 Fol. G2= 15 Pap. 5 Fol	G1= ¹³¹ I 5mCi G2= Não Realizada	11	Baixo Risco 80 Médio Risco 100 Meta E Linfonodo 125	6	1.PCI 2.US 3.TG	Baixa captação na PCI, Tg <2ng/ML, Usg cervical sem restos tumorais	G1=75 G2=80	
Hilditch, 2001	Prospectivo (Total)	G1=26/26 G2=16/16	G1=52.5 G2=39.5	G1=16 Pap. 8 Fol. 1 Pap. e Fol 1 Pouco Diferenciado G2= 9 Pap. 4 Fol. 3 Pouco Diferenciado	G1= ¹³¹ I 3,2mCi G2= ¹²³ I 5,5mCi	3-38	110	6	1. Stunning 2. PCI	Baixa captação na PCI, taxa de doses	G1=100 G2=93,7	G1=26/26 G2=15/16
Leger, 1998	RDZ (Total ou quase-total)	G1=19/17 G2=32/28	G1=49 G2=50	37 Pap. 5 Fol. 2 Pap. com foco oncocítico 1 Oncocítico	G1= ¹²³ I e ¹³¹ I 5mCi G2= ¹²³ I 0,25-0,55mCi	35±15	100	6	1. <i>Stunning</i> 2. Nova dose ablativa	Baixa captação na PCI, ausência de remanescentes, não necessidade de uma 2ª dose	G1=94 G2=92,8	G1=5/17 G2=0/28
Silberstein, 2007	RDZ (Total)	G1=24/23 G2=26/26	G1=42,9 G2=42,4	G1=21 Pap. 2 Fol. G2=22 Pap. 4 Fol.	G1= ¹³¹ I 2mCi G2= ¹²³ I 0,4mCi	3	100	6-8	1.PCI 2.TG	Baixa captação na PCI, TG indetectável	G1=73 G2=80,7	
El-Saban, 2013	Retrospectivo (Total ou quase-total)	G1=50 G2=50	G1= 43.8 G2= 39.4	G1=35 Pap. 15 Folicular G2= 38 Pap. 12 Fol.	G1= ¹³¹ I 5mci G2= Não Realizada	3	100-150	6	1.PCI 2.TG 3.Us	Baixa captação na PCI, Tg <2ng/ml, US Cervical sem restos tumorais	G1=70 G2=76	

Hu, 2003	Retrospectivo (Total ou quase-total)	G1=126/126 G2=119/119 (1987 a 2000)	G1=40.5 G2=39.6	G1=119Pap. 7 Fol. G2=113 Pap. 6 Fol.	G1= ¹³¹ I 5mCi G2= Não Realizada	4-14	100	6 -12	1.PCI 2.TG	Baixa captação na PCI, TG indetectável	G1=44,4 G2=72,2	
Lees, 2002	Retrospectivo (Total ou quase-total)	G1= 36 G2= 36 (1996 a 1999)	G1= 46.0 G2= 47.6	G1= 33Pap. 03 Fol. G2= 32 Pap. 04 Fol.	G1= ¹³¹ I 5mCi G2= ¹²³ I 20 mCi	1-7	100-200	3-6	1.PCI 2.TG 3. TSH	Não necessidade de dose ablativa adicional	G=47 G2=86	
Morris, 2001	Retrospectivo (?)	G1= 37 (1989-1994) G2=63 (1990-1999)	G1=40.5 G2=43.1	G1= 35 Pap. 01 Fol. 01 Hurthle G2= 60 Pap. 02 Fol. 01 Hurthle	G1= ¹³¹ I 3-5mCi G2= Não Realizada	2-5	100-200	4-42	PCI	Baixa captação na PCI	G1=64 G2=66	
Rosário, 2005	Retrospectivo (Total)	G1=69/69 G2=76/76 (2000 a 2003)	41.4	109 Pap. 31 Fol. 5 Hurthle	G1= ¹³¹ I 5mCi G2= Não Realizada	3	100-200	6	1. Stunning 2.PCI	Baixa captação na PCI, Tg <2ng/ML	G1=60 G2=73	G1= 0/69 G2=0/76
Park ,1994	Retrospectivo (Total ou quase-total)	G1= 26 G2=14 (1980-1992)	G1=50.3 G2=50	G1= 20 Pap. 06 Fol. G2=10 Pap. 04 Fol.	G1= ¹³¹ I 3-10mCi G2= ¹²³ I 300 µCi	2-3	100-200	?	Stunning	Observação visual pela PCI pós dose de baixa captação do ¹³¹ I pelos tecidos residuais e metastáticos	Não avaliado	G1= 20/26 G2= 0/14
Verbug,2009	Retrospectivo (Total Ou Parcial)	G1=51/51 G2=48/4 (2002 a 2005)	G1= 43.8 G2= 45.2	G1= 39 Pap. 12 Fol. G2= 40 Pap. 8 Fol.	G1= ¹³¹ I 1mCi G2= Não Realizada	11	100-150	6-12	1.PCI 2.TG 3. Anticorpos	Baixa captação na PCI, TG Indetectável, TSH Baixo	G1=65 G2=33	
Yap,2014	Retrospectivo (Total ou quase-total)	G1=305 (2004 a 2008) G2=237 (2009 a 2011)	-	G1= 260 Pap. 45 Fol. G2= 206 Pap. 31 Fol.	G1= ¹³¹ I 1mCi G2= Não Realizada	2-3	95	6-36	1.PCI 2.TG	Baixa captação na PCI, TG Indetectável, TSH Baixo	G1=97 G2=100	

G1=grupo intervenção; G2= grupo controle; RDZ=randomizado; Pap.=papilífero; Fol.= folicular ; *tipo de tireoidectomia; - informações não disponibilizadas pelos autores

Leger *et al.* (35) recrutaram 32 indivíduos no grupo controle, porém foram analisados 28, quatro foram excluídos pois não apresentaram restos de tecidos tireoidianos na PCI diagnóstica e por isso repetiram o processo com ^{131}I . No grupo intervenção foram excluídos dois pacientes, um precisou repetir a dose diagnóstica com I^{131} e o segundo morreu durante o estudo por causa não relacionada ao câncer de tireoide.

Silberstein *et al.* (36) recrutaram 24 indivíduos para o grupo intervenção e analisou 23, um paciente foi perdido por causa não divulgada durante o estudo.

Dentre os estudos retrospectivos, todos eles apresentaram o câncer papilífero com maior número de casos (17,19,37–42). Apenas nos estudos de Less *et al.* (19) e Park *et al.* (40) o grupo controle recebeu o ^{123}I para a realização da PCI diagnóstica, os demais estudos não realizaram a PCI diagnóstica e os pacientes receberam a dose ablativa direto (17,37–39,41,42). Em relação a dose da PCI diagnóstica com ^{131}I , quatro estudos utilizaram 5 mCi (17,19,37,38), um estudo utilizou de 3 a 10mCi (40), outro estudo 3 a 5mCi (39) e dois estudos utilizaram 1 mCi (41,42). No que se refere a dose ablativa, um estudo utilizou 95 mCi (42), um 100 mCi (38), dois na faixa de 100-150mCi (37,41) e quatro na faixa de 100 a 200mCi (17,19,39,40). Em todos esses estudos, o tempo de seguimento e avaliação dos desfechos foram em seis meses após dose ablativa (17,19,37–42). Como critério de sucesso de ablação, todos levaram em consideração a PCI com baixa captação (17,19,37–42), cinco adicionaram a esse resultado a tireoglobulina indetectável no momento do procedimento (17,19,37–42). Os dados dos estudos retrospectivos também constam na tabela 1.

Em relação ao tempo entre a PCI diagnóstica e a realização da dose ablativa/terapêutica, nos estudos prospectivos em média utilizaram de intervalo maior que os retrospectivos. Hilditch *et al.* (34) e Leger *et al.* (35) utilizaram em alguns pacientes um intervalo acima de 30 dias, Amin *et al.* (20) uma média de 11 dias e Silberstein *et al.* (36) apenas 3 dias. Já os estudos retrospectivos essa média de intervalo foi menor, apenas Hu *et al.* (38) e Verbug *et al.* (41) alguns pacientes o intervalo foi acima de 7 dias, todos os outros menor que 7 dias, sendo que em 4 estudos (17,37,40,42) esse tempo foi de até 3 dias.

Quatro estudos fizeram relato da PCI pós dose de baixa captação do ^{131}I pelos tecidos residuais metastáticos, caracterizando o efeito *stunning*. Dois estudos são prospectivos, Hilditch *et al.* (34) observou uma diminuição na captação em todos os pacientes que realizaram a PCI diagnóstica e em 15 dos 16 que realizaram a dose terapêutica direta não havendo diferença significativa entre os grupos, já Leger *et al.* (35) relataram diminuição em 5 pacientes de 17 que realizaram a PCI diagnóstica e não foi observada diminuição em nenhum do grupo controle.

Nos estudos retrospectivos Rosário *et al.* (17) não observaram diminuição na captação de ^{131}I em nenhum paciente de ambos os grupos, já Park *et al.* (40) relataram diminuição apenas no grupo que receberam a dose diagnóstica em 20 dos 26 pacientes. Efeito *stunning* não foi plotado na metanálise pela alta inconsistência.

6 Risco de viés dos estudos incluídos

6.1 Estudos Prospectivos (Figura 2 e 3)

No que se refere ao processo de randomização: Amin *et al.* (20) e Hilditch *et al.* (34) não foram randomizados e por isso foram classificados como alto risco de viés tanto para esse domínio quanto para o sigilo da alocação. Nos estudos de Leger *et al.* (35) e Silberstein *et al.* (36), apesar de serem randomizados, os autores não informaram como ocorreu esse processo assim foram então considerados como tendo risco indeterminado para a randomização e sigilo da alocação.

Quanto ao cegamento dos participantes, como em todos os estudos (20,34–36) eles estavam cientes se iriam ou não realizar a PCI diagnóstica, foi considerado como alto risco de viés.

Quanto à análise cega dos desfechos Amin *et al.* (20) relataram que os analisadores dos desfechos revisaram todas as imagens de forma independente sem conhecimento da história do paciente, tendo sido considerado de baixo risco. Hilditch *et al.* (34), Leger *et al.* (35) e Silberstein *et al.* (36) não reportaram nenhuma informação a respeito, portanto o risco foi considerado indeterminado.

Em relação às perdas, Amin *et al.* (20) e Hilditch *et al.* (34) não tiveram perdas nos estudos, portanto o risco de viés foi considerado baixo. Leger *et al.* (35) teve uma perda de 12,5% no grupo controle e de 10% no grupo intervenção. Mesmo tendo sido justificadas, consideramos como risco indeterminado porque as mesmas não foram incluídas na análise final. Silberstein *et al.* (36) teve apenas uma perda no grupo intervenção, e foi considerado com baixo risco.

Quanto ao relato seletivo de desfecho, todos os quatro estudos (20,34–36) não forneceram informação quanto ao registro ou publicação do protocolo, de maneira que não pudemos comparar os desfechos avaliados em relação aos propostos. Para os quatro estudos esse quesito foi classificado como incerto.

Não foram identificados outros possíveis vieses nos mesmos.

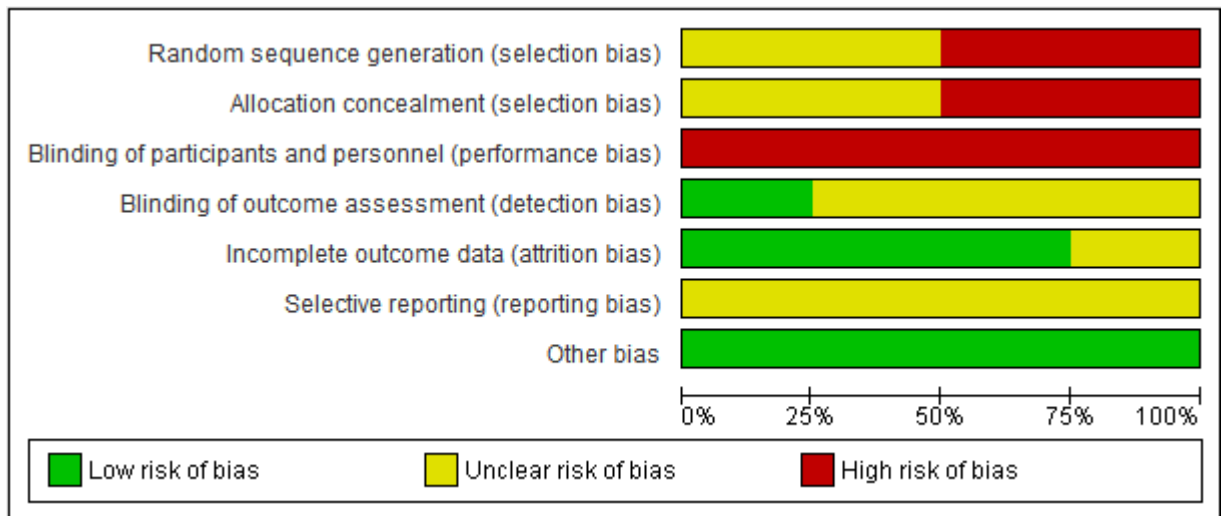


Figura 2 - Resultado apresentado em porcentagem sobre o julgamento dos revisores para cada item do risco de viés dos estudos incluídos

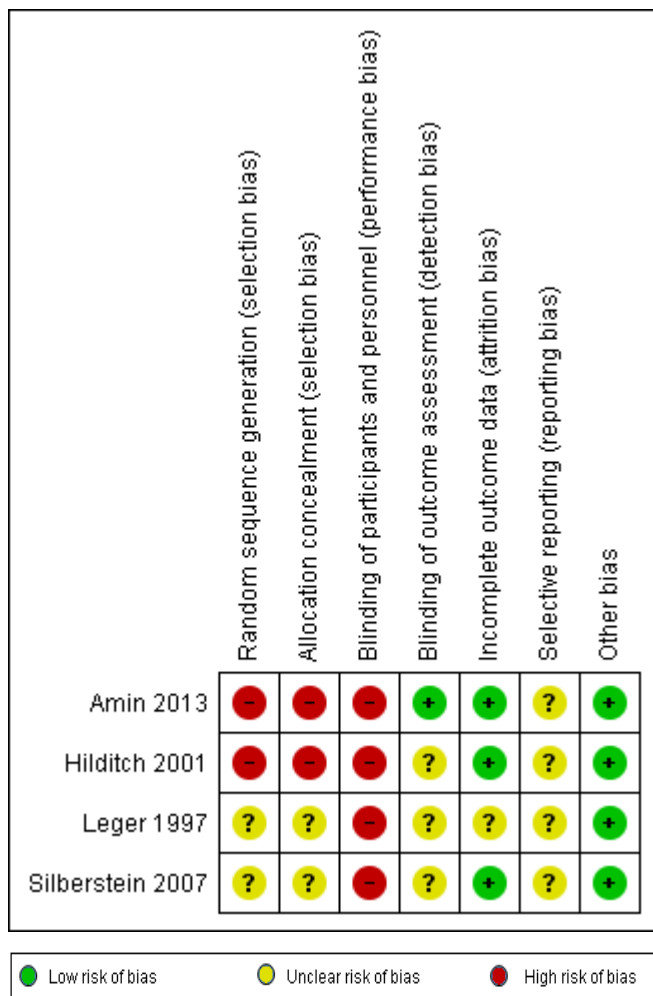


Figura 3 - Sumário da avaliação do risco de viés para cada estudo incluído

6.2 Estudos Retrospectivos (Tabela 2)

Para os oito estudos incluídos (17,19,37–42), não foram detectados fatores de confusão que pudessem ter favorecidos ou não o seguimento do grupo intervenção ou controle, todos os grupos apresentaram concordância na amostragem dos participantes (média de idade semelhante, a maioria do tipo de câncer foi o papilífero, e sem metástase a distância) portanto tanto para o domínio confundimento quanto seleção dos participantes foi considerado como baixo o risco de viés para todos os estudos (17,19,37–42).

Em relação a aferição quanto ao tipo de intervenção utilizada (PCI diagnóstica ou dose ablativa direta), consideramos como risco moderado em todos os estudos incluídos (17,19,37–42). Isso porque essa informação foi coletada retrospectivamente, havendo com isso o risco de um paciente ter sido erroneamente classificado como intervenção ou controle.

Quanto a possibilidade de desvios de conduta relacionados ao tipo de intervenção, consideramos baixo risco de viés para todos os estudos (17,19,37–42) porque o fato do paciente ter realizado ou não a PCI diagnóstica não alteraria as condutas relacionadas ao seguimento.

A exceção de Yap *et al.* (42), nenhum outro estudo (17,19,37–41) relatou perdas durante os seis meses de seguimento. Yap *et al.* (42) teve uma perda de 4,8% para realização da PCI entre três e doze meses após a dose ablativa, por isso todos foram considerados como baixo risco de viés.

No que se refere a aferição dos desfechos, consideramos como baixo o risco de viés em todos os estudos incluídos (17,19,37–42), pois os mesmos não são subjetivos de maneira que saber ou não a que grupo o paciente pertencia não iria interferir na interpretação dos exames.

Em relação ao relato seletivo dos desfechos os estudos incluídos (17,19,37–42) não informaram a presença de um protocolo de trabalho a priori, por isso classificamos esse domínio em todos os estudos como sem informação de julgamento.

Tabela 2 - Risco de viés para cada domínio dos estudos observacionais

Estudo	Confundimento	Seleção dos participantes	Aferição da intervenção	Desvios de conduta relacionados ao tipo de intervenção	Perdas	Aferição nos desfechos	Relato seletivo dos desfechos
El-Saban, 2013	😊	😊	😞	😊	😊	😊	😐
Hu, 2003	😊	😊	😞	😊	😊	😊	😐
Less,2002	😊	😊	😞	😊	😊	😊	😐
Morris, 2001	😊	😊	😞	😊	😊	😊	😐
Park, 1994	😊	😊	😞	😊	😊	😊	😐
Rosário,2005	😊	😊	😞	😊	😊	😊	😐
Verbug,2009	😊	😊	😞	😊	😊	😊	😐
Yap,2014	😊	😊	😞	😊	😊	😊	😐

😊 baixo risco 😞 risco moderado 😐 sem informação

7 Metanálise

Tanto nos estudos prospectivos quanto retrospectivos só puderam ser plotados na metanálise os dados referentes a taxa de sucesso ablativo.

Nos quatro estudos prospectivos (Amin *et al.* (20), Hilditch *et al.* (34), Leger *et al.* (35) e Silberstein *et al.* (36)) a taxa de sucesso ablativo em seis meses foi de 86% no grupo intervenção e 87% no controle, a metanálise não mostrou diferença significativa entre os grupos (RR 1,02; IC: 0.92,1.13 , $p = 0.66$, $I^2=0\%$, figura 4)

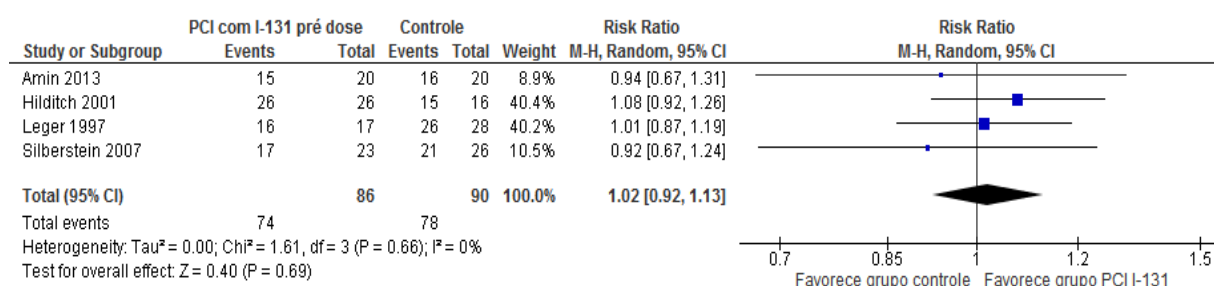


Figura 4 - Metanálise da taxa de sucesso ablativo dos estudos prospectivos

Na metanálise dos sete estudos retrospectivos (17,19,37–39,41,42) a taxa de sucesso ablativo foi significativamente menor no grupo que recebeu a PCI pré dose com ^{131}I comparado com o grupo que foi para dose ablativa direta (64% versus 77%, $\text{RR}=0,49$; IC: 0.30 ,0.79; figura 5). Porém houve uma inconsistência nesse resultado que foi verificado pela não sobreposição de alguns intervalos de confiança e pelo $I^2 = 68\%$. Isso ocorreu porque em três estudos (19,38,41) a taxa de sucesso foi significativamente maior no grupo controle e em quatro não houve diferença significativa (17,37,39,42). Foi realizada metanálise de acordo com a dose de PCI diagnóstico com ^{131}I (5mCi versus 1mCi) mas a heterogeneidade se manteve. Não foram identificadas outras diferenças entre os grupos que pudessem justificar essa inconsistência. Por isso, pelo fato de não conseguirmos explicar essa heterogeneidade entre esses resultados, não podemos utilizar esse dado da metanálise como estimativa de efeito final da PCI pré-dose com ^{131}I na taxa de remissão do CDT. Podemos afirmar apenas que quatro estudos não apresentaram diferenças significativas entre os grupos, e em três o grupo controle teve uma taxa de sucesso ablativo significativamente maior.

Embora, quatro estudos tenham avaliado a presença do efeito *stunning* pela visualização na PCI (17,34,35,43), os mesmos não tiveram os seus resultados plotados na metanálise, pois essa resultou numa heterogeneidade maior que 90%, no qual não foi possível

explicar a casa dessa inconsistência.

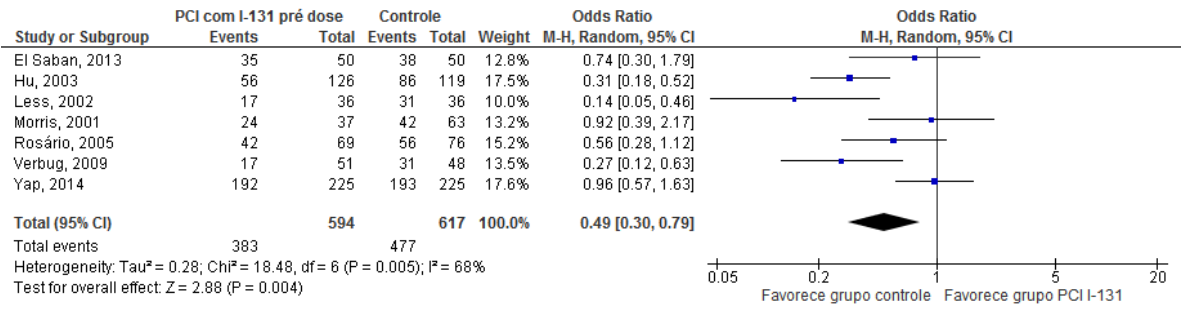


Figura 5 - Metanálise da taxa de sucesso ablativo dos estudos retrospectivos

7.1 Avaliação da Qualidade de Evidência de acordo com o Grade (Tabela 3)

Nos estudos prospectivos (20,34–36), de acordo com o GRADE, a qualidade da evidência da estimativa de efeito da PCI pré-dose para o desfecho primário sucesso ablativo foi baixa (Tabela 3).

Tabela 3 - Apresentação da qualidade da evidência pelo GRADE do principal desfecho estudado: taxa de sucesso ablativo.

	Qualidade da Evidência						Efeito Absoluto Ilustrativo (IC 95%)		Qualidade da Evidência
	Nº de participantes (estudos)	Risco de Viés	Inconsistência	Avaliação Indireta	Imprecisão	Viés de Publicação	PCI diagnostica com ¹³¹ I antes da dose ablativa	PCI diagnostica com ¹²³ I ou dose ablativa direta	Efeito Relativo (RR e DR IC 95%)
Taxa de Sucesso Ablativo em 06 meses	176 (04 estudos)	Sim (-1)	Não	Não	Sim (-1)	Não*	86%	87%	RR 1,02 (0,92 a 1,13) DR 1% (-8% a 10%)

Legenda: *não foi possível avaliar o viés de publicação devido o número de estudos incluídos terem sido inferior a 10. RR: Risco Relativo; DR: Diferença entre os riscos absolutos

Foi rebaixado um nível de evidência no risco de viés porque dois estudos não eram randomizados, nos randomizados o processo de randomização e alocação não foram informados. Foi rebaixado um nível na imprecisão devido o pequeno número de eventos e pacientes (estudos pequenos), e com isso não foi atingido o tamanho ótimo da informação (TOI). Não foi possível avaliar o viés de publicação pelo número de estudos incluídos (<10).

8 Discussão

Ao longo das últimas décadas, a incidência de câncer de tireoide aumentou significativamente em todo o mundo, quase triplicando o número de casos diagnosticados, porém sem qualquer alteração na taxa de mortalidade, permanecendo como um dos cânceres de melhor prognóstico (44).

A terapia com ^{131}I após a tireoidectomia é importante para eliminar resíduos microscópicos em leito tireoidiano e/ou lesões metastáticas, o que diminui a incidência de recorrências e a mortalidade, especialmente em pacientes de alto risco. Outra vantagem de se realizar a dose ablativa com iodo é a melhora no seguimento dos pacientes acometidos. Pois a presença de tecido tireoidiano normal remanescente pode interferir nos estudos com ^{131}I ou ^{123}I por apresentar alta captação desse radiofármaco, além desse tecido produzir tireoglobulina em níveis significativos, e isso influenciar no status de controle da doença. Portanto, a ablação aumenta a especificidade dos estudos de PCI subsequentes para detecção de lesões recorrentes ou metastáticas e facilita a interpretação dos valores de tireoglobulina (45).

Apesar da alta chance de sobrevida livre da doença, alguns pacientes com CDT podem apresentar tumores mais agressivos, com chances expressivas de recidiva e metástases. Por isso, na tentativa de proporcionar para estes indivíduos a mesma evolução, vários pesquisadores têm buscado identificar fatores de prognóstico que possam, essencialmente, dividir os pacientes com CDT em indivíduos de baixo, moderado e alto risco.

Esses fatores que predizem aqueles pacientes que terão uma longa sobrevida livre de doença e aqueles, que apesar da eficiência da terapêutica empregada terão um mau prognóstico são: a idade, tipo histológico do CDT, a extensão local da doença, a presença de linfonodos cervicais comprometidos e a existência de doença metastática a distância (46).

A PCI pré-dose com o ^{131}I tem sido instituída no sentido de proporcionar uma conduta mais precisa em relação a dose ablativa aplicada nos pacientes que irão recebê-la, e consequentemente fazê-la mais efetiva na remissão do CDT. Porém, pela possibilidade do efeito *stunning*, e isso interferir na evolução da doença, alguns autores a tem contraindicado. Essa revisão sistemática foi realizada justamente para tentar resolver essa controvérsia na literatura.

Apesar da escolha da metodologia dessa revisão ser de acordo com a colaboração Cochrane, fizeram parte dos critérios de elegibilidade os estudos observacionais. Isso ocorreu devido a possibilidade de não encontrarmos estudos prospectivos, além do fato de que estudos

observacionais bem conduzidos podem proporcionar uma qualidade de evidência moderada a alta de acordo com o GRADE.

Foram incluídos quatro estudos prospectivos (20,34–36) e oito observacionais (retrospectivos) (17,19,37–42), os últimos incluíram um total de 1241 indivíduos e os primeiros 176. Em todos os estudos prospectivos os resultados não mostraram diferença quanto ao sucesso da taxa ablativa avaliada em seis meses de seguimento, de maneira que a metanálise também não mostrou diferença entre os grupos. A qualidade da evidência pelo GRADE foi baixa, significando dizer que a confiança na estimativa do efeito da PCI na evolução dos CDT é limitada e o verdadeiro efeito pode ser substancialmente diferente do efeito estimado.

Entre os estudos observacionais, Park *et al.* (40) por não avaliar a taxa de sucesso ablativo como havíamos proposto não foi plotado na metanálise, dos demais, quatro (17,37,39,42) não mostraram diferença significativa entre os grupos nesse desfecho, e em três (19,38,41) a taxa de sucesso foi significativamente maior no grupo que não fez a PCI pré-dose com o ^{131}I . Isso proporcionou uma alta inconsistência na estimativa final, de maneira que não foi possível utilizá-la como estimativa de efeito final dessa intervenção. Levando em consideração que os estudos retrospectivos são mais passíveis de vieses, em especial pela alta chance de viés na aferição da intervenção, optamos por considerar apenas os estudos prospectivos na estimativa final da intervenção.

Contudo não podemos totalmente desprezar os resultados dos estudos retrospectivos cuja efetividade da dose ablativa foi prejudicada pela PCI pré-dose com o ^{131}I . Principalmente, porque o estudo observacional de maior casuística, Yap *et al.* (42), e cuja estimativa de efeito da intervenção não interferiu na taxa de sucesso ablativo a longo prazo, a dose da PCI pré-dose com o ^{131}I foi de 1mCi. Além disso, os autores relatam uma taxa de sucesso ablativo de 96% ao final dos três anos de seguimento em ambos grupos, porém não expressam em números absolutos quantos pacientes continuaram no seguimento já que o tempo é relativamente grande para acompanhamento de um número expressivo de pacientes, e muito provavelmente ocorreram perdas que podem ter influenciado esse resultado final.

De acordo com associação americana de tireoide, as PCIs diagnósticas pré-dose, quando realizadas, devem utilizar ^{123}I (1,5-3 mCi) ou uma baixa atividade de ^{131}I (1-3 mCi), com a atividade terapêutica administrada otimamente dentro de 72 horas após a atividade diagnóstica (fraca recomendação, evidência de baixa qualidade) (18). No caso, estudos aconselham escolher o ^{123}I , por ter propriedades mais favoráveis como radiação gama de 159 keV e meia vida física de 13 horas, e alta pureza radionuclídica (15). A radiação gama do ^{123}I

predominância de emissão de energia de 159 keV (86%) também apresenta baixa interferência nas medidas feitas na janela do ^{131}I (364 keV), exceto o primeiro dia pós-irradiação, porém sua produção é feita em ciclotron o que implica maior custo (47). Outro fator importante relatado na literatura seria que a dose equivalente em animais que recebem ^{123}I é decorrente de radiação γ (gama), enquanto, na prática clínica, com o uso de ^{131}I , a maior parte da dose se deve à radiação β (beta). Porém, pela própria definição de dose equivalente, o efeito biológico (atordoamento) deveria se dar independentemente de a radiação ser eletromagnética ou particulada (48). Além de não haver dados na literatura comprovando o efeito stunning em pacientes que realizaram a PCI diagnóstica utilizando o ^{123}I .

Já o consenso brasileiro sobre o tratamento e seguimento dos pacientes com CDT afirma que a PCI pré-dose apresenta menor sensibilidade para metástases quando comparada a PCI pós-dose, e sua realização pode implicar num risco de atordoamento do tecido alvo, atraso no tratamento e aumento de custo. Ao contrário, a PCI pós-dose, realizada aproveitando a mesma atividade e preparo da ablação com ^{131}I tem maior sensibilidade e é capaz de identificar metástases não suspeitadas. Assim, em pacientes com dados anatomopatológicos e cirúrgicos conhecidos, a PCI pré-dose não é recomendada (9).

Sendo assim, em relação a PCI diagnóstica realizada ou não, nos estudos prospectivos, apenas Amin *et al.* (20) os pacientes do grupo controle realizaram a dose terapêutica direta, os demais estudos (34–36) realizaram a PCI diagnóstica utilizando ^{123}I . Já nos estudos retrospectivos apenas Lees *et al.* (19) utilizaram o ^{123}I a PCI diagnósticas e os outros sete estudos (17,37–42) os pacientes receberam a dose terapêutica direta.

Nos três estudos (34,35) que avaliaram tanto a taxa de sucesso ablativo quanto o efeito *stunning* não mostrou relação entre esses desfechos em conjunto.

As principais limitações da presente revisão e que implicaram na baixa qualidade da evidência dos presentes achados estão relacionadas ao número pequeno de pacientes incluídos nos estudos prospectivos, ao risco de viés relacionado ao processo de alocação dos indivíduos ao grupo intervenção ou controle e, o mais importante, tempo de seguimento curto (apenas de seis meses), o que impossibilitou a avaliação dos desfechos mais importantes do ponto de vista do paciente, como mortalidade e tempo de sobrevida livre da doença.

9 Conclusão

Com uma qualidade da evidência baixa, dentre os estudos prospectivos não houve diferença significativa quanto a taxa de sucesso ablativo em pacientes em pós-operatório de CDT e que realizaram a PCI com ^{131}I pré-dose ou a fizeram com ^{123}I ou foram para a dose ablativa direto. Dentre os estudos observacionais, em três estudos os indivíduos que realizaram a PCI com ^{131}I pré-dose tiveram uma redução significativa na taxa de sucesso ablativo em seis meses de seguimento, enquanto que em quatro estudos não houve diferença significativa entre os grupos

10 Referências

1. Davies L, Welch HG. in the United States , 1973-2002. 2012;295(18).
2. Mazzaferri EL. Thyroid cancer and Graves' disease. J Clin Endocrinol Metab [Internet]. 1990;70(4):826–9. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2180977>
3. Veiga LHS, Neta G, Aschebrook-kilfoy B, Ron E, Devesa SS. Thyroid Cancer Incidence Patterns in Sao Paulo, Brazil, and the U.S. SEER Program, 1997–2008. 2013;23(6):748–57.
4. Chen L, Zhu Y, Zheng K, Zhang H, Guo H, Zhang L, et al. The presence of cancerous nodules in lymph nodes is a novel indicator of distant metastasis and poor survival in patients with papillary thyroid carcinoma. J Cancer Res Clin Oncol [Internet]. 2017;0(0):0. Available at: <http://link.springer.com/10.1007/s00432-017-2345-2>.
5. Leoncini E, Ricciardi W, Cadoni G, Arzani D, Petrelli L, Paludetti G, et al. Adult height and head and neck cancer: A pooled analysis within the INHANCE Consortium. Head Neck. 2014;36(10):1391.
6. Nixon IJ, Coca-Pelaz A, Kaleva AI, Triantafyllou A, Angelos P, Owen RP, et al. Metastasis to the Thyroid Gland: A Critical Review. Ann Surg Oncol [Internet]. 2016;1–7. Available at: <http://link.springer.com/10.1245/s10434-016-5683-4>.
7. Câncer de Tireóide - - Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia [Internet]. [citado 9 de janeiro de 2018]. Available at: <https://www.endocrino.org.br/cancer-de-tireoide/>
8. Ward LS, Assumpção LVM. Câncer diferenciado da tiróide: fatores prognósticos e tratamento. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2004;48(1).
9. Rosário PW, Ward LS, Carvalho G a, Graf H, Maciel RMB, Maciel LMZ, et al. Nódulo tireoidiano e câncer diferenciado de tireoide: atualização do consenso brasileiro. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2013;4(57):240–64.
10. Up F, In P, Carcinomas T, Follicular OF. Dos Carcinomas Diferenciados Da Tiróide.

11. Stuschke M, Stiiben G, Sauerwein W, Sack H. Differentiated Thyroid Cancer. 1996;(614):172–80.
12. Sapienza MT, Endo IS, Campos Neto GC, Tavares MGM, Marone MMS. Tratamento do carcinoma diferenciado da tireóide com iodo-131: intervenções para aumentar a dose absorvida de radiação. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2005;49(3):341–9.
13. Cho D, Choi KH. 1162Pserum Thyroglobulin Levels After Reoperation for Nodal Recurrence in Patients Who Underwent Total Thyroidectomy for Papillary Thyroid Carcinoma (Ptc). *Ann Oncol* [Internet]. 2014;25(suppl_4):iv404-iv404. Available at: <https://academic.oup.com/annonc/annonc/article/2241866/1162P%3Cbreak>
14. Urhan M, Dadparvar S, Mavi A, Houseni M, Chamroonrat W, Alavi A, et al. Iodine-123 as a diagnostic imaging agent in differentiated thyroid carcinoma: A comparison with iodine-131 post-treatment scanning and serum thyroglobulin measurement. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007;34(7):1012–7.
15. Muraret JP, Daver A, Minier JF, Larra F. Influence of scanning doses of iodine- 131 on subsequent first ablative treatment outcome in patients operated on for differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med*. 1998;39(9):1546–50.
16. Avram AM, Esfandiari NH, Wong KK. Preablation 131-I scans with SPECT/CT contribute to thyroid cancer risk stratification and 131-I therapy planning. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(5):1895–902.
17. Rosário PWS, Rezende LL, Maia FFR, Fagundes TA. Cause Stunning When the Ablative Dose is. 2005;49:420–4.
18. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* [Internet]. 2016;26(1):1–133. Available at: <http://online.liebertpub.com/doi/10.1089/thy.2015.0020>
19. Lees W, Mansberg R, Roberts J, Towson J, Chua E, Turtle J. The clinical effects of thyroid stunning after diagnostic whole-body scanning with 185 MBq 131I. *Eur J Nucl*

- Med. 2002;29(11):1421–7.
20. Amin A, Amin M, Badwey A. Stunning phenomenon after a radioactive iodine-(1)(3)(1)I diagnostic whole-body scan: Is it really a point of clinical consideration? Nucl Med Commun. 2013;34(1473–5628 (Electronic)):771–6.
 21. Higgins JPT, Green S (Sally E, Cochrane Collaboration. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Wiley-Blackwell; 2008. 649 p.
 22. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA Statement for Reporting Systematic Reviews and Meta-Analyses of Studies That Evaluate Health Care Interventions: Explanation and Elaboration. PLoS Med [Internet]. 21 de julho de 2009 [citado 21 de fevereiro de 2017];6(7):e1000100. Available at: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pmed.1000100>
 23. Sterne JAC, Higgins JPT RB. ROBINS-I tool - Risk of bias in non-randomized studies - of interventions [Internet]. 2014 [citado 21 de fevereiro de 2017]. Available at: <https://sites.google.com/site/riskofbiastool/welcome/home>
 24. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction - GRADE evidence profiles and summary of findings tables. J Clin Epidemiol. 2011;64(4):383–94.
 25. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Vist GE, Falck-Ytter Y SH. GRADE: What is “Quality of Evidence” and Why is It Important to Clinicians?-- 《Chinese Journal of Evidence-Based Medicine》 2009年02期. Chinese J Evid Based Med [Internet]. 2009 [citado 21 de fevereiro de 2017];9:133–7. Available at: http://en.cnki.com.cn/Article_en/CJFDTOTAL-ZZXXZ200902009.htm
 26. Sisson JC, Avram AM, Lawson SA, Gauger PG, Doherty GM. The so-called stunning of thyroid tissue. J Nucl Med. setembro de 2006;47(9):1406–12.
 27. Ali N, Sebastian C, Foley RR, Murray I, Canizales AL, Jenkins PJ, et al. The management of differentiated thyroid cancer using 123I for imaging to assess the need for 131I therapy. Nucl Med Commun. fevereiro de 2006;27(2):165–9.
 28. Nostrand D Van, Aiken M, Atkins F, Moreau S, Garcia C, Acio E, et al. The Utility of

- Radioiodine Scans Prior to Iodine 131 Ablation in Patients with Well-Differentiated Thyroid Cancer. 2009;19(8).
29. Man S, Mun A. Effect of a Diagnostic Dose of 185 MBq 131 I on Postsurgical Thyroid Remnants. 2000;41(12):83–5.
 30. Cohen JB, Kalinyak JE, McDougall IR. Clinical implications of the differences between diagnostic 123I and post-therapy 131I scans. Nucl Med Commun. fevereiro de 2004;25(2):129–34.
 31. Kalinyak JE, McDougall IR. Whole-body scanning with radionuclides of iodine, and the controversy of “thyroid stunning”. Nucl Med Commun. setembro de 2004;25(9):883–9.
 32. Woolfenden JM. Thyroid Stunning Revisited. :1403–6.
 33. Koutsikos JB. Stunning after I-131 Diagnostic Whole-Body Scanning: Is There any Impact in the Management of Patients with Differentiated Thyroid Cancer? 2012;
 34. Hilditch TE, Dempsey MF, Bolster AA, McMenemin RM, Reed NS. Self-stunning in thyroid ablation: Evidence from comparative studies of diagnostic 131I and 123I. Eur J Nucl Med. 2002;29(6):783–8.
 35. Leger FA, Izembart M, Dagousset F, Barritault L, Baillet G, Chevalier A, et al. Decreased uptake of therapeutic doses of iodine-131 after 185-MBq iodine-131 diagnostic imaging for thyroid remnants in differentiated thyroid carcinoma. Eur J Nucl Med. 1998;25(3):242–6.
 36. Silberstein EB. Comparison of Outcomes After 123 I Versus 131 I Preablation Imaging Before Radioiodine Ablation in Differentiated Thyroid Carcinoma. 2007;1043–6.
 37. El-Saban K, Al-Sakhri H, Al-Zahrani A. Effect of stunning of diagnostic 131-iodine doses on ablative doses for differentiated thyroid cancer patient’s outcome. J Solid Tumors [Internet]. 2013;3(6):11–9. Available at: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L370106527>
 38. Hu YH, Wang PW, Wang ST, Lee CH, Chen HY, Chou FF, et al. Influence of i

- diagnostic dose on subsequent ablation in patients with differentiated thyroid carcinoma: discrepancy between the presence of visually apparent stunning and the impairment of successful ablation. *Nucl Med Commun*. 2004;25(8):793–7.
39. Morris LF, Waxman AD, Braunstein GD. The Nonimpact of Thyroid Stunning: Remnant Ablation Rates in ¹³¹I-Scanned and Nonscanned Individuals. 2015;86(November):3507–11.
 40. Park H.M., Orrin W, Edmondson JW, Richard B, Manatunga A, AM. Influence of Diagnostic Radioiodines on the Dose of Iodine-131 Uptake of Ablative. 1994;4(1).
 41. Verburg FA, Verkooijen RBT, Stokkel MPM, Van Isselt JW. The success of ¹³¹I ablation in thyroid cancer patients is significantly reduced after a diagnostic activity of 40 MBq ¹³¹I. *NuklearMedizin* [Internet]. 2009;48(4):138–42. Available at: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L355282891>
 42. Yap BK, Murby B. No adverse affect in clinical outcome using low preablation diagnostic ¹³¹I activity in differentiated thyroid cancer: Refuting thyroid-stunning effect. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(7):2433–40.
 43. Park HM, Perkins OW, Edmondson JW, Schnute RB, Manatunga a. Influence of diagnostic radioiodines on the uptake of ablative dose of iodine-131. *Thyroid*. 1994;4(1):49–54.
 44. Rahman GA. Extent of surgery for differentiated thyroid cancer: Recommended guideline. *Oman Med J*. 2011;26(1):56–8.
 45. Pacini F, Lippi F, Formica N, Elisei R, Anelli S, Ceccarelli C, et al. Therapeutic doses of iodine-131 reveal undiagnosed metastases in thyroid cancer patients with detectable serum thyroglobulin levels. *J Nucl Med* [Internet]. 1987;28(12):1888–91. Available at: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L18017100>
 46. Barbosa MM, Sá GM de, Lima RRM de A, Kligerman J, Farias TP de, Chagas MJ. Carcinoma papilífero de alto risco da glândula tireóide: influência dos fatores prognósticos em 126 pacientes. *Rev Col Bras Cir* [Internet]. 2001;397–400. Available

at: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-699120010006000002&lang=pt

47. Sapienza MT, Coelho B, Okamoto MRY, LN F, Marques TW, Ono CR, et al. Avaliação experimental do atordoamento da tireóide em camundongos. Radiol Bras [Internet]. 2001;34(6):333–6. Available at: <http://www.scielo.br/pdf/%5Cn/rb/v34n6/7665.pdf>
48. Tecnécio-m O. Radiotraçadores. Soc Bras Cardiol. 2006;86:14–5.

Apêndice 1

Estratégia de Busca Medline (via PubMed)

#1 "Thyroid Neoplasms"[Mesh] OR (Thyroid Neoplasm) OR (Neoplasms, Thyroid) OR (Thyroid Carcinoma) OR (Carcinoma, Thyroid) OR (Carcinomas, Thyroid) OR (Thyroid Carcinomas) OR (Cancer of Thyroid) OR (Thyroid Cancers) OR (Thyroid Cancer) OR (Cancer, Thyroid) OR (Cancers, Thyroid) OR (Cancer of the Thyroid) OR (Thyroid Adenoma) OR (Adenoma, Thyroid) OR (Adenomas, Thyroid) OR (Thyroid Adenomas) OR (Hurthle Cell Thyroid Neoplasia) OR (Follicular thyroid cancer) OR (Papillary thyroid carcinoma) OR (Papillary Carcinoma Of Thyroid) OR (Thyroid carcinoma, papillary) OR (Nonmedullary Thyroid Carcinoma) OR (Familial Nonmedullary Thyroid Cancer)

#2 "Whole Body Imaging"[Mesh](Imagings, Whole Body) OR (Whole Body Imagings) OR (Whole Body Scanning) OR (Whole Body Scan) OR (Scan, Whole Body) OR (Scans, Whole Body) OR (Whole Body Screening) OR (Screening, Whole Body) OR (Screenings, Whole Body) OR (Whole Body Screenings) OR (Imaging, Radionuclide) OR (Radioisotope Scanning) OR (Scintigraphy) OR (Gamma Camera Imaging) OR (Imaging, Gamma Camera) OR (Scanning, Radioisotope) OR (Scintiphotography) OR (diagnostic dose)

#3 "Iodine"[Mesh] OR (radioiodine) OR (therapeutic dose) OR (Radioiodine therapy) OR (radioiodine ablation) OR (radionuclides of iodine) OR (*Ablative Dose*) OR (131I-iodine) OR (iodine-131 treatment) OR (131I ablation) OR (131 iodine)

#4 (randomized controlled trial [pt] OR controlled clinical trial [pt] OR randomized controlled trials [mh] OR random allocation [mh] OR double-blind method [mh] OR single-blind method [mh] OR clinical trial [pt] OR clinical trials [mh] OR ("clinical trial" [tw]) OR ((singl* [tw] OR doubl* [tw] OR trebl* [tw] OR tripl* [tw]) AND (mask* [tw] OR blind* [tw])) OR (placebos [mh] OR placebo* [tw] OR random* [tw] OR research design [mh:noexp] OR comparative study [mh] OR evaluation studies [mh] OR follow-up studies [mh] OR prospective studies [mh] OR control* [tw] OR prospectiv* [tw] OR volunteer* [tw]) NOT (animals [mh] NOT humans [mh]))

#1 AND #2 OR #3 AND #4

EMBASE (via Elsevier)

#1 'thyroid tumor'/exp OR 'thyroid gland tumor' OR 'thyroid gland tumour' OR 'thyroid neoplasm' OR 'thyroid neoplasms' OR 'thyroid tumor' OR 'thyroid tumour' OR 'tumor, thyroid gland' OR 'tumour, thyroid gland'

#2 'whole body imaging'/exp OR 'whole body imaging' OR 'whole body radiography' OR 'whole body screening'

#3 'iodine'/exp OR '131 I' OR '131 iodine' OR '131 radioiodine' OR '131I' OR 'I 131' OR 'I 131 iodine therapy' OR 'I131' OR 'iodide 131' OR 'iodide I 131' OR 'iodide I131' OR 'iodine 1131' OR 'iodine 131 isotope' OR 'iodine 131 radionuclide' OR 'iodine I 131' OR 'iodine I131' OR 'iodine131' OR 'iodium 131' OR 'iodium I 131' OR 'iodone I 131' OR 'jodium 131' OR 'radioactive iodine 131' OR 'radioactive iodine I 131' OR 'radioiodine 131' OR 'radioiodine I 131'

CENTRAL Cochrane

#1 MeSH descriptor: [Thyroid Neoplasms] explode all trees 600

#2 'Thyroid Cancers' or 'Thyroid Cancer' or 'Neoplasm, Thyroid' or 'Neoplasms, Thyroid' or 'Thyroid Carcinoma' or 'Carcinoma, Thyroid' or 'Carcinomas, Thyroid' or 'Thyroid Carcinomas' or 'Cancer of Thyroid' or 'Thyroid Cancers' or 'Thyroid Cancer' or 'Cancer, Thyroid' or 'Cancers, Thyroid' or 'Cancer of the Thyroid' or 'Thyroid Adenoma' or 'Adenoma, Thyroid' or 'Adenomas, Thyroid' or 'Thyroid Adenomas' 1872

#3 #1 or #2 1948

#4 MeSH descriptor: [Iodine] explode all trees 786

#5 'Iodine' or 'Iodine Isotopes' or 'Iodine Radioisotopes' or 'Isotopes' or 'Radioisotopes' 4985

#6 #4 or #5 4985

#7 MeSH descriptor: [Whole Body Imaging] explode all trees 81

#8 'Whole Body Imagings Whole Body' or 'Imagings, Whole Body' or 'Whole Body Imagings' or 'Whole Body Scanning' or 'Whole Body Scan' or 'Scan, Whole Body' or 'Scans, Whole Body' or 'Whole Body Screening' or 'Screening, Whole Body' or 'Screenings, Whole Body' or 'Whole Body Screenings' 1911

#9 #7 or #8 1949

#10 #3 and #6 and #9 88

Biblioteca Virtual da Saúde (BVS) em Formulário IAHX

#1 MH:"Neoplasias da Glândula Tireoide" OR (Câncer de Tireoide) OR (Câncer da Tireoide) OR (Câncer da Glândula Tireoide) OR MH: C04.588.322.894\$ OR MH: C04.588.443.915\$ OR MH: C19.344.894\$ OR MH: C19.874.788\$

#2 MH:" Imagem Corporal Total" OR (Varredura Corporal Total) OR MH: E01.370.350.925\$ OR MH: E05.979\$

#3 MH:"Iodo" OR (5-Iodo-2'-desoxiuridina) OR (Iododesoxiuridina) OR (IUdR) OR MH: D03.383.742.680.852.300.400\$ OR MH: D13.570.230.430.609\$ OR MH: D13.570.685.852.300.400\$

#1 AND #2 AND #3 =06

Apêndice 2

Formulário para Extração de Dados

Sobrenome Primeiro Autor	Ano

Elegibilidade

Tipo de Estudo: _____

Pacientes	Intervenção	Controle	Desfechos

Participantes	
Tamanho da amostra	
Idade (media, DP e faixa)	
Sexo (num e %)	

Risco de Viés dos Estudos Incluídos

Randomização	
Descrever abaixo	Classificação
	Baixo
	Alto
	Indeterminado

Sigilo da Alocação	
Descrever abaixo	Classificação
	Baixo
	Alto
	Indeterminado
Cegamento	
Pesquisador	Sim / Não / Incerto
Participante	Sim / Não / Incerto
Avaliador do desfecho	Sim / Não / Incerto
Perdas	
Sem perdas ou < 20% e balanceado entre grupos	Descrever:
> 20% ou não balanceado	Descrever:
Análise por ITT	Sim / Não / Incerto
Desfecho Seletivo	
Inclui desfechos esperados	Sim / Não / Incerto
Descreve desfechos primários	Sim / Não / Incerto
Incerto	Sem / Não
Outros riscos de viés	

Características do estudo	
	Detalhes
Multicêntrico / centro único	
Países	

Critérios de inclusão de participantes e exclusão	
Número participantes randomizados	
Perdas	
Número participantes analisados	
Tempo de seguimento	
Desfechos analisados	

Extração de dados dicotômicos

Desfecho	Intervenção: N=	Controle: N=
Taxa de Sucesso Ablativo		
Presença de Stunning		
Outros		

Anexo 1

Systematic review

To edit the record click Start an update below. This will create a new version of the record - the existing version will remain unchanged.

1. * Review title.

Give the working title of the review, for example the one used for obtaining funding. Ideally the title should state succinctly the interventions or exposures being reviewed and the associated health or social problems. Where appropriate, the title should use the PI(E)COS structure to contain information on the Participants, Intervention (or Exposure) and Comparison groups, the Outcomes to be measured and Study designs to be included.

Systematic review of influence of whole-body scanning with radionuclides of iodine, previously the ¹³¹I ablative treatment, in patients with differentiated thyroid carcinoma

2. Original language title.

For reviews in languages other than English, this field should be used to enter the title in the language of the review. This will be displayed together with the English language title.

Revisão Sistemática do efeito da Pesquisa de Corpo Inteiro pré-dose no tratamento com ¹³¹I de indivíduos com carcinoma diferenciado da tireoide

3. * Anticipated or actual start date.

Give the date when the systematic review commenced, or is expected to commence.

01/06/2017

4. * Anticipated completion date.

Give the date by which the review is expected to be completed.

01/06/2018

5. * Stage of review at time of this submission.

Indicate the stage of progress of the review by ticking the relevant Started and Completed boxes. Additional information may be added in the free text box provided.

Please note: Reviews that have progressed beyond the point of completing data extraction at the time of initial registration are not eligible for inclusion in PROSPERO. Should evidence of incorrect status and/or completion date being supplied at the time of submission come to light, the content of the PROSPERO record will be removed leaving only the title and named contact details and a statement that inaccuracies in the stage of the review date had been identified.

This field should be updated when any amendments are made to a published record and on completion and publication of the review.

The review has not yet started: No

Review stage	Started	Completed
Preliminary searches	Yes	No
Piloting of the study selection process	Yes	No
Formal screening of search results against eligibility criteria		No No
Data extraction	No	No
Risk of bias (quality) assessment	No	No
Data analysis	No	No

Provide any other relevant information about the stage of the review here (e.g. Funded proposal, protocol not yet finalised).

6. * Named contact.

The named contact acts as the guarantor for the accuracy of the information presented in the register record.

Diego Petrocelli

Email salutation (e.g. "Dr Smith" or "Joanne") for correspondence:

7. * Named contact email.

Give the electronic mail address of the named contact.

diego_dp02@hotmail.com

8. Named contact address

PLEASE NOTE this information will be published in the PROSPERO record so please do not enter private information Give the full postal address for the named contact.

Enter the full postal address for the named contact.

Avenida Professor Mario Rubens Guimarães Montenegro, s/n, Bairro UNESP, Campus de Botucatu, zip code: 18618-687, Botucatu-São Paulo, Brazil

9. Named contact phone number.

Give the telephone number for the named contact, including international dialling code.
+551438801171

10. * Organisational affiliation of the review.

Full title of the organisational affiliations for this review and website address if available. This field may be completed as 'None' if the review is not affiliated to any organisation.

Botucatu Medical School, State University/UNESP, Sao Paulo, Brazil

Organisation web address:

www.fmb.unesp.br

11. Review team members and their organisational affiliations.

Give the title, first name, last name and the organisational affiliations of each member of the review team. Affiliation refers to groups or organisations to which review team members belong.

Mr Diego Petrocelli. Botucatu Medical School

Professor Gláucia MFS Mazeto. Assistant Professor at Botucatu Medical School

Professor Sônia Marta Moriguchi. Assistant Professor

at Botucatu Medical School Professor Vania Nunes-

Nogueira. Assistant Professor at Botucatu Medical School

12. * Funding sources/sponsors.

Give details of the individuals, organizations, groups or other legal entities who take responsibility for initiating, managing, sponsoring and/or financing the review. Include any unique identification numbers assigned to the review by the individuals or bodies listed.

Botucatu Medical School - State University/UNESP, Sao Paulo, Brazil

13. * Conflicts of interest.

List any conditions that could lead to actual or perceived undue influence on judgements concerning the main topic investigated in the review.

None

14. Collaborators.

Give the name and affiliation of any individuals or organisations who are working on the review but who are not listed as review team members.

15. * Review question.

State the question(s) to be addressed by the review, clearly and precisely. Review questions may be specific or broad. It may be appropriate to break very broad questions down into a series of related more specific questions. Questions may be framed or refined using PI(E)COS where relevant.

In patients with differentiated thyroid carcinoma, what is the influence of whole-body scanning with radionuclides of iodine, previously the ablative treatment with ¹³¹I? The objective of this review is to evaluate if the whole-body scanning, previously the ¹³¹I ablative treatment, can negatively interfere in the management of patients with differentiated thyroid carcinoma.

16. * Searches.

Give details of the sources to be searched, search dates (from and to), and any restrictions (e.g. language or publication period). The full search strategy is not required, but may be

supplied as a link or attachment.

Four general and adaptive search strategies will be created for the electronic health databases: EMBASE, MEDLINE, LILACS and Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). The following databases will also be searched for eligible studies: Trip database, Scopus, Web of Science, CINAHL, Australasian Medical Index, and Chinese Biomedical Literature Database.

The MeSH terms and synonyms of differentiated thyroid carcinoma, whole body scanning and iodine will be used.

There will be no language or year restriction.

We will also look for unpublished studies on ClinicalTrials.gov website, Brazilian Registry of Clinical Trials (ReBec) and the gray literature, through abstracts published in annals and lectures of congress.

17. URL to search strategy.

Give a link to the search strategy or an example of a search strategy for a specific database if available (including the keywords that will be used in the search strategies).

Yes I give permission for this file to be made publicly available

18. * Condition or domain being studied.

Give a short description of the disease, condition or healthcare domain being studied. This could include health and wellbeing outcomes.

In the management of differentiated thyroid carcinoma there are some controversies regarding the use of whole-body scanning with radionuclide of iodine, previously the ablative treatment with ¹³¹I. Some researchers have reported that whole-body scanning, previously the ablative treatment with ¹³¹I, can cause the "stunning effect", defined as the decreased uptake of ¹³¹I of the ablative dose for therapy for remnant thyroid tissue or functioning metastases, after the ¹³¹I diagnostic dose. Stunning effect has been further expanded to include reduced efficacy of therapeutic ¹³¹I. The implication is that the diagnostic dose of ¹³¹I inhibits uptake of the therapeutic ¹³¹I and hence that treatment is less effective, causing negative effects in the prognosis of these individuals.

19. * Participants/population.

Give summary criteria for the participants or populations being studied by the review. The preferred format includes details of both inclusion and exclusion criteria.

Individuals operated for differentiated thyroid carcinoma.

20. * Intervention(s), exposure(s).

Give full and clear descriptions or definitions of the nature of the interventions or the exposures to be reviewed.

Whole-body scanning with ¹³¹I, previously the ablative treatment with ¹³¹I.

21. * Comparator(s)/control.

Where relevant, give details of the alternatives against which the main subject/topic of the

review will be compared (e.g. another intervention or a non-exposed control group). The preferred format includes details of both inclusion and exclusion criteria.

Direct ablative treatment with ¹³¹I or whole-body scanning with ¹²³I, previously the ablative treatment.

22. * Types of study to be included.

Give details of the types of study (study designs) eligible for inclusion in the review. If there are no restrictions on the types of study design eligible for inclusion, or certain study types are excluded, this should be stated. The preferred format includes details of both inclusion and exclusion criteria.

Prospective or retrospective controlled studies.

23. Context.

Give summary details of the setting and other relevant characteristics which help define the inclusion or exclusion criteria.

24. * Primary outcome(s).

Give the pre-specified primary (most important) outcomes of the review, including details of how the outcome is defined and measured and when these measurement are made, if these are part of the review inclusion criteria.

Ablation success rate (evaluated after ablative treatment by thyroglobulin levels less than 2 ng/ml, normal antithyroglobulin levels, neck sonography without signs of recurrence and no abnormal ¹³¹I uptake for high risk patients), presence of scintigraphic stunning (visual observation or quantitative radiiodine uptake). Timing and effect measures

25. * Secondary outcome(s).

List the pre-specified secondary (additional) outcomes of the review, with a similar level of detail to that required for primary outcomes. Where there are no secondary outcomes please state 'None' or 'Not applicable' as appropriate to the review

Adverse events.

Timing and effect measures

26. Data extraction (selection and coding).

Give the procedure for selecting studies for the review and extracting data, including the number of researchers involved and how discrepancies will be resolved. List the data to be extracted.

Two reviewers independently will select the titles and abstracts identified by the bibliographic research, and the studies potentially eligible for inclusion will be selected for reading in full and subsequently evaluated for adequacy to the proposed PICO. In case of disagreement in this selection process, there will be a consensus decision. The authors of the original studies will be contacted if important information were missing. In case of duplicate

publications or more reports from the primary study, data extraction will be optimized using the best available information for all items from the same study.

27. * Risk of bias (quality) assessment.

State whether and how risk of bias will be assessed (including the number of researchers involved and how discrepancies will be resolved), how the quality of individual studies will be assessed, and whether and how this will influence the planned synthesis.

For randomized trials, risk of bias will be assessed according to Cochrane Reviewers Handbook, which takes into account seven domains: the random sequence generation, allocation concealment, blinding of participants and personnel, blinding of outcome assessment, incomplete outcome data, selective reporting and others. Each of these items will be classified by the two reviewers as being of low risk of bias, high risk of bias or unclear.

28. * Strategy for data synthesis.

Give the planned general approach to synthesis, e.g. whether aggregate or individual participant data will be used and whether a quantitative or narrative (descriptive) synthesis is planned. It is acceptable to state that a quantitative synthesis will be used if the included studies are sufficiently homogenous.

For the dichotomous outcomes, relative risk will be calculated with a 95% confidence interval and we will express continuous variables as weighted mean difference along with their 95% confidence intervals. Potential causes of heterogeneity among the studies will also be analyzed. We used the I-squared statistic to measure the proportion of statistical heterogeneity for each outcome result.

29. * Analysis of subgroups or subsets.

Give details of any plans for the separate presentation, exploration or analysis of different types of participants (e.g. by age, disease status, ethnicity, socioeconomic status, presence or absence or co-morbidities); different types of intervention (e.g. drug dose, presence or absence of particular components of intervention); different settings (e.g. country, acute or primary care sector, professional or family care); or different types of study (e.g. randomised or non-randomised).

None planned.

30. * Type and method of review.

Select the type of review and the review method from the lists below.

Select the health area(s) of interest for your review. Type of review

Cost effectiveness	No
Diagnostic	No
Epidemiologic	No
Individual patient data (IPD) meta-analysis	No
Intervention	No

Meta-analysis	No	
Methodology	No	
Network meta-analysis	No	
Pre-clinical	No	
Prevention	No	
Prognostic	No	
Prospective meta-analysis (PMA)	No	No
Qualitative synthesis	No	
Review of reviews	No	
Service delivery	No	
Systematic review	Yes	
Other	No	
Health area of the review		
Alcohol/substance misuse/abuse	No	No
Blood and immune system	No	
Cancer	No	
Cardiovascular	No	
Care of the elderly	No	
Child health	No	
Complementary therapies	No	
Crime and justice	No	
Dental	No	
Digestive system	No	
Ear, nose and throat	No	
Education	No	
Endocrine and metabolic disorders	No	No
Eye disorders	No	
General interest	No	
Genetics	No	
Health inequalities/health equity	No	No

Infections and infestations	No	
International development	No	
Mental health and behavioural conditions	No	
Musculoskeletal	No	
Neurological	No	
Nursing	No	
Obstetrics and gynaecology	No	
Oral health	No	
Palliative care	No	
Perioperative care	No	
Physiotherapy	No	
Pregnancy and childbirth	No	
Public health (including social determinants of health)	No	
Rehabilitation	No	
Respiratory disorders	No	
Service delivery	No	
Skin disorders	No	
Social care	No	
Surgery	No	
Tropical Medicine	No	
Urological	No	
Wounds, injuries and accidents	No	
Violence and abuse	No	

31. Language.

Select each language individually to add it to the list below, use the bin icon to remove any added in error.

English

There is an English language summary.

32. Country.

Select the country in which the review is being carried out from the drop down

list. For multi-national collaborations select all the countries involved. Brazil

33. Other registration details.

Give the name of any organisation where the systematic review title or protocol is registered (such as with The Campbell Collaboration, or The Joanna Briggs Institute) together with any unique identification number assigned. (N.B. Registration details for Cochrane protocols will be automatically entered). If extracted data will be stored and made available through a repository such as the Systematic Review Data Repository (SRDR), details and a link should be included here. If none, leave blank.

34. Reference and/or URL for published protocol.

Give the citation and link for the published protocol, if there is one

Yes I give permission for this file to be made publicly available

35. Dissemination plans.

Give brief details of plans for communicating essential messages from the review to the appropriate audiences.

We aim to publish this systematic review in a A1 journal.

Do you intend to publish the review on completion?

Yes

36. Keywords.

Give words or phrases that best describe the review. Separate keywords with a semicolon or new line. Keywords will help users find the review in the Register (the words do not appear in the public record but are included in searches). Be as specific and precise as possible. Avoid acronyms and abbreviations unless these are in wide use. Thyroid cancer

Whole Body scan

Iodine

Systematic review

Meta-analysis

37. Details of any existing review of the same topic by the same authors.

Give details of earlier versions of the systematic review if an update of an existing review is being registered, including full bibliographic reference if possible.

38. * Current review status.

Review status should be updated when the review is completed and when it is published.

Review_Ongoing

39. Any additional information.

Provide any other information the review team feel is relevant to the registration of the review.

40. Details of final report/publication(s).

This field should be left empty until details of the completed review are available.