



Universidade de Brasília - Hospital Universitário de Brasília
Faculdade de Medicina
Residência Médica em Endocrinologia Pediátrica

JÚLIA MARTINS AZEVEDO EYER THOMAZ

**ESTUDO DE DESFECHOS CLÍNICOS NO
TRATAMENTO DA DOENÇA DE GRAVES NA
POPULAÇÃO PEDIÁTRICA ACOMPANHADA
EM HOSPITAL TERCIÁRIO NO DISTRITO
FEDERAL – 20 ANOS DE AVALIAÇÃO**

Brasília – DF

2024

JÚLIA MARTINS AZEVEDO EYER THOMAZ

**ESTUDO DE DESFECHOS CLÍNICOS NO TRATAMENTO
DA DOENÇA DE GRAVES NA POPULAÇÃO
PEDIÁTRICA ACOMPANHADA EM HOSPITAL
TERCIÁRIO NO DISTRITO FEDERAL – 20 ANOS DE
AVALIAÇÃO**

Trabalho de Conclusão da Residência Médica em Endocrinologia Pediátrica apresentado à Universidade de Brasília - Hospital Universitário de Brasília - UnB HUB/EBSERH, como requisito parcial para obtenção de título de área de atuação em Endocrinologia Pediátrica

Professora Orientadora: Dra. M.e. Fernanda Sousa Cardoso Lopes

Brasília – DF

2024

MT465e Martins Azevedo Eyer Thomaz, Júlia
Estudos de desfechos clínicos no tratamento da Doença de Graves na população pediátrica acompanhada em hospital terciário no Distrito Federal - 20 anos de avaliação / Júlia Martins Azevedo Eyer Thomaz; orientador Fernanda Sousa Cardoso Lopes. -- Brasília, 2024.
47 p.

Monografia (Especialização - Residência Médica em Endocrinologia Pediátrica) -- Universidade de Brasília, 2024.

1. Doença de Graves. 2. Crianças e adolescentes. 3. Radioiodoterapia. 4. Recidiva. I. Sousa Cardoso Lopes, Fernanda, orient. II. Título.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Júlia Martins Azevedo Eyer Thomaz

ESTUDO DE DESFECHOS CLÍNICOS NO TRATAMENTO DA DOENÇA DE GRAVES NA POPULAÇÃO PEDIÁTRICA ACOMPANHADA EM HOSPITAL TERCIÁRIO NO DISTRITO FEDERAL – 20 ANOS DE AVALIAÇÃO

Trabalho de Conclusão da Residência Médica em Endocrinologia Pediátrica apresentado à Universidade de Brasília - Hospital Universitário de Brasília - UnB HUB/EBSERH, como requisito parcial para obtenção de título de área de atuação em Endocrinologia Pediátrica

Comissão Examinadora

Professor Dr. Luiz Cláudio Gonçalves de Castro
Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília

Dra. Elisa de Oliveira Naves
Centro de Pesquisa Clínica do Brasil

Dra. M.e. Fernanda Sousa Cardoso Lopes (Orientadora)
Hospital Universitário de Brasília / Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares

Brasília, 26 de fevereiro de 2024

AGRADECIMENTOS

A finalização deste trabalho é um marco importante de uma longa caminhada que se inicia.

Agradeço ao Dr. Luiz Cláudio, à Dra. Fernanda e à Dra. Renata por todo auxílio e ensinamento ao longo dos últimos dois anos. É um prazer tê-los como referência, médicos brilhantes e humanos.

Agradeço em especial à Dra. Fernanda, que me orientou na confecção deste estudo e foi guia e suporte fundamental durante toda a trajetória.

Agradeço aos meus colegas de residência Ana Luiza, Danielle, Heliana, Júlia, Juliana, Victor e Pamela, por toda história compartilhada.

Agradeço aos meus pais, Eduardo e Cristina, minha irmã Clara e ao Felipe por serem suporte sempre.

RESUMO

Introdução: A Doença de Graves (DG) é a principal causa de hipertireoidismo na infância e cursa com o aumento na síntese de hormônios tireoidianos e suas consequências metabólicas. A abordagem terapêutica é desafiadora e visa a normalização da síntese dos hormônios tireoidianos, com o uso de drogas antitireoidianas (DAT), radioiodoterapia (RAI) ou cirurgia. A taxa de remissão da doença com o uso de DAT é baixa e outras opções terapêuticas são necessárias para o tratamento definitivo, como a RAI. **Justificativa:** No atendimento pediátrico do Hospital Universitário de Brasília (HUB), observou-se uma taxa de recidiva da DG pós RAI elevada, portanto, a avaliação dos fatores clínicos e laboratoriais associados aos desfechos clínicos dos pacientes e a terapia estabelecida se fez necessária. **Objetivo:** Conhecer os dados de desfechos clínicos dos pacientes pediátricos com DG em tratamento tanto com DAT, quanto após RAI, para avaliação da taxa de sucesso terapêutico e possíveis fatores envolvidos na taxa de recidiva. **Metodologia:** Estudo retrospectivo, observacional, por meio de avaliação dos registros dos prontuários de pacientes abaixo dos 19 anos de idade, do HUB, com DG confirmada. **Resultados:** Foram incluídos 21 pacientes, sendo 71,4% (15/21) do sexo feminino ($p=0,049$) e média de idade ao diagnóstico de $9,63 \pm 3,51$ anos. A maioria da amostra era pré-púbere (12/21) ao diagnóstico, com diferença nas proporções de indivíduos de acordo com o estágio puberal ($p=0,016$). Dezesesseis pacientes foram encaminhados à RAI, com uma taxa de recidiva de 25%. Dez pacientes com T4 livre maior que 5 ng/dL ao diagnóstico foram encaminhados à RAI, enquanto três apresentavam valores de T4 livre inferior a 5 ng/dL, com uma diferença significativa entre os grupos ($p=0,016$). Pacientes com recidiva após a RAI apresentaram maior idade ao diagnóstico do que os pacientes sem recidiva ($p=0,032$). **Conclusão:** O estudo sugere que o T4L ao diagnóstico acima de 5ng/dL seja uma ferramenta relevante para indicar uma baixa resposta terapêutica à DAT, e consequente evolução para terapia definitiva - RAI. A maior frequência de diagnóstico de DG em pré-puberes, neste estudo, parece sugerir que o fenômeno da autoimunidade venha se manifestando mais precocemente nessa população estudada. A taxa de recidiva após a RAI em nosso estudo não divergiu de outras coortes.

Palavras-chave: doença de Graves; radioiodoterapia; hipertireoidismo; drogas

antitireoidianas, pediatria.

ABSTRACT

Disease (GD) is the main cause of hyperthyroidism in childhood and its pathophysiology is related to the increase in thyroid hormone synthesis and its metabolic consequences. The therapeutic approach is challenging, and the aim is to normalize the thyroid hormone levels with the use of anti-thyroid drugs (ATD), radioactive iodine therapy (RAI) and surgery. There is a low disease remission rate with the DAT use and other therapeutic options are necessary to stablish definitive treatment, such as RAI. **Justification:** In pediatric care at the Hospital Universitário de Brasília (HUB), it has been observed a high rate of GD recurrence after RAI, therefore, we pursued an evaluation of clinical and laboratory factors that might be associated with patients' clinical outcomes. **Objective:** To understand the clinical outcome of pediatric patients with GD submitted to treatment both with ATD and after RAI; to evaluate the therapeutic success rate and possible factors involved in the recurrence rate. **Methodology:** Retrospective, observational study, through evaluation of medical records of patients younger than 19 years of age, from HUB, with confirmed GD. **Results:** Twenty-one patients were included, 71.4% (15/21) female ($p=0.049$), mean age at diagnosis $9,63 \pm 3,51$ years. Most of the sample was prepubertal (12/21) at diagnosis ($p=0.016$). Sixteen patients were referred to RAI, with a recurrence rate of 25%. Ten patients with free T4 greater than 5 ng/dL at diagnosis were referred to RAI, while 3 had free T4 values lower than 5 ng/dL ($p=0.016$). Patients with recurrence after RAI were older at diagnosis than patients without recurrence ($p=0.032$). **Conclusion:** The study suggests that a FT4 above 5 ng/dL at diagnosis is a relevant tool for pointing to a low therapeutic response to ATD, and, consequently, progression to definitive therapy - RAI. There was an elevated frequency of GD diagnosis in pre-pubertal individuals, and it might suggest that autoimmunity dysregulation is manifesting earlier in the studied population. The recurrence rate after RAI in our study, did not differ from other cohorts.

Keywords: Graves' disease; radioiodine therapy; hyperthyroidism, anti-thyroid drug.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Fisiologia da síntese do hormônio tireoidiano.....	12
Figura 2 – Desfechos clínicos avaliados após o tratamento com DAT e após o tratamento definitivo - RAI	23
Figura 3 – Comparação das concentrações de T4 livre entre pacientes que foram ou não submetidos à RAI	26
Figura 4 – Comparação da dose utilizada na RAI entre pacientes que evoluíram para hipotireoidismo e pacientes apresentaram recidiva.....	28

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Perfil sociodemográfico e clínico dos participantes	22
Tabela 2 – Associação entre dose máxima de MTM em mg/kg e a condição de hipotireoidismo para pacientes submetidos aos tratamentos com MTM	24
Tabela 3 – Comparação dos valores de TRAb UI/L, cintilografia > 35% 24h e Idade segundo a realização ou não de RAI.....	25
Tabela 4 – Proporções de pacientes que realizaram ou não RAI e análise de associação com T4 livre dividido em dois grupos.....	25
Tabela 5 – Proporções de pacientes submetidos à RAI e análise de associação com a classificação Tanner.....	26
Tabela 6 – Comparação dos valores de TRAb e dose máxima de MTM em mg/kg segundo a classificação Tanner dos pacientes	27
Tabela 7 – Proporções de pacientes com histórico familiar de doença autoimune e análise de associação com a RAI.....	27
Tabela 8 – Comparação dos valores de TRAB e idade ao diagnóstico segundo o histórico familiar de doença autoimune dos pacientes	28
Tabela 9 – Proporções de pacientes submetidos à RAI com incidência ou não de recidiva e análise de associação com valores de T4 livre	29
Tabela 10 – Comparação dos valores de TRAb, cintilografia, idade ao diagnóstico e tempo de tratamento com DTA nos pacientes submetidos à RAI segundo a incidência ou não de recidiva	29

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- ATA – Sociedade Americana de Tireoide (*American Thyroid Association*)
- DAT – Drogas anti-tireoidianas
- DG – Doença de Graves
- EANM – Associação Europeia de Medicina Nuclear (*European Agency of Nuclear Medicine*)
- ETA – Associação Europeia de Tireoide (*European Thyroid Association*)
- H₂O₂ – Peróxido de hidrogênio
- HT – Hormônios tireoidianos
- HUB – Hospital Universitário de Brasília
- I¹³¹ – Iodo-131
- IMC – Índice de massa corporal
- mCi – Milicurie
- MTM – Metimazol
- NIS – Simportadores de sódio-iodeto
- PTU – Propiltiouracil
- RAI – Radioiodoterapia
- RAIU – Captação do iodo radioativo
- T3 – Triiodotironina
- T4 – Tiroxina
- T4 livre – Tiroxina livre
- Tc99m – Pertecnetato
- TCLE – Termo de consentimento livre esclarecido
- TDAH – Transtorno e déficit de atenção e hiperatividade
- TPO – Tireoperoxidase
- TRAb – Anticorpos do receptor do TSH
- TSH – Hormônio estimulador da tireoide
- TSI – Imunoglobulina estimuladora da tireoide
- USG – Ultrassonografia
- ZE – Z-escore

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
2	JUSTIFICATIVA	17
3	OBJETIVOS	18
3.1	OBJETIVO GERAL.....	18
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	18
4	MÉTODOS	19
4.1	CARACTERIZAÇÃO DA PESQUISA	19
4.2	ASPECTOS ÉTICOS.....	19
4.3	AMOSTRA	19
4.3.1	Critérios de inclusão	19
4.3.2	Critérios de exclusão	20
4.4	METODOLOGIA	20
4.5	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	21
4.5.1	Softwares utilizados	21
5	RESULTADO	22
5.1	PERFIL SOCIODEMOGRÁFICO E CLÍNICO.....	22
5.2	ANÁLISES COMPARATIVAS.....	24
5.2.1	Comparações gerais	24
5.2.2	Comparações quanto à RAI	24
5.2.3	Comparações quanto ao estadiamento de Tanner	26
5.2.4	Comparações quanto à presença de história familiar de doença autoimune	27
5.2.5	Comparações quanto à recidiva após RAI	28
6	DISCUSSÃO	30
7	CONCLUSÃO	36
	REFERÊNCIAS	37
	APÊNDICES	40
	APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	40
	APÊNDICE B – Termo de Assentimento Livre e Esclarecido	42
	ANEXOS	43
	ANEXO A – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA	43

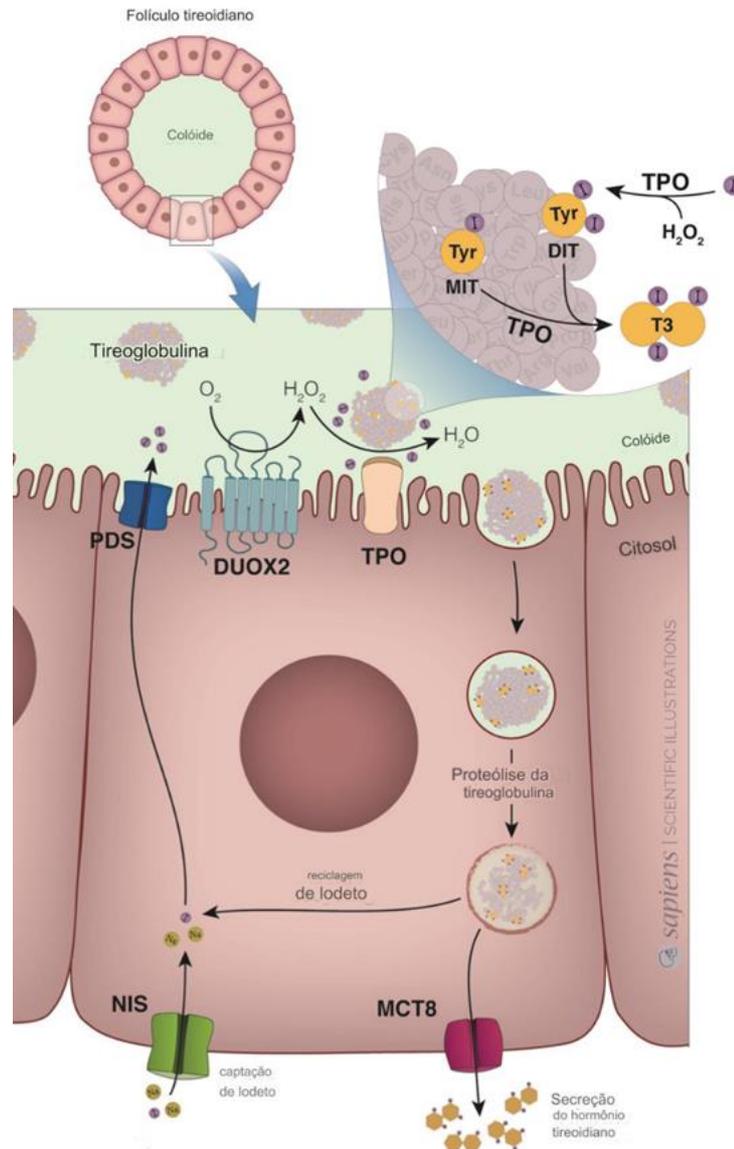
1 INTRODUÇÃO

O hipertireoidismo é uma condição clínica em que ocorre o excesso na síntese ou secreção de hormônios tireoidianos (HT). A principal causa da doença em crianças e adolescentes é a Doença de Graves (DG), doença autoimune em que autoanticorpos estimulam a glândula da tireoide a aumentar excessivamente a síntese de HT. Sua incidência estimada varia entre 1 a 2,91:100.000 casos por ano em menores de 15 anos (1,2).

Na fisiologia da tireoide (Figura 1), observa-se que a produção dos HT é desencadeada a partir da ligação do hormônio estimulador da tireoide (TSH) em seu receptor, na superfície da célula folicular da tireoide. Essa ligação controla a ação dos simportadores de sódio-iodeto (NIS), permitindo o influxo intracelular de Iodeto, que por meio da ação da pendrina é transportado para o coloide. Na membrana apical dos tireócitos, o iodeto é oxidado a iodo, a partir da ação enzimática da tireoperoxidase (TPO). Para que esse processo ocorra, é necessário a presença de peróxido de hidrogênio (H_2O_2), cofator enzimático na reação de oxidação catalisada pela TPO. A formação de H_2O_2 ocorre a partir da ação de flavoproteínas, as *dual oxidases* (DUOX1 e DUOX2). A ação da TPO, DUOX1 e DUOX2 são processos chave na síntese dos HT. Posteriormente o iodo é acoplado aos resíduos de tirosina e à tireoglobulina para a formação dos hormônios tireoidianos, triiodotironina (T3) e tiroxina (T4) (3).

O T3 é o hormônio de principal ação nos tecidos alvo, e o T4 é convertido periféricamente em T3 para a ação hormonal ocorrer. Ele está envolvido em diversos processos metabólicos, influenciando a taxa metabólica basal, termogênese tecidual, a produção de colesterol e resistência vascular sistêmica. O T3 se liga a receptores nucleares regulando a expressão de genes para controle do metabolismo e o seu excesso pode levar a perda ponderal, aumento do peristaltismo intestinal, alterações cardiovasculares (fibrilação atrial, eventos embólicos e colapso cardíaco), alterações neuropsiquiátricas, fraqueza muscular, tremores (4).

Figura 1 – Fisiologia da síntese do hormônio tireoidiano



Fonte: Apartado de Ortiga-Carvalho et al., 2016. (3) NIS, simportador de sódio-iodeto; PDS, pendrina; DUOX, *dual oxidase*; TPO, tireo-peroxidase; MIT, monoiodotirosina; DIT, diiodotirosina.

No hipertireoidismo, as manifestações clínicas iniciais são a taquicardia, bócio e aumento do apetite, da frequência evacuatória e tremores. Em crianças mais jovens, as manifestações podem ser mais difíceis de identificar e observa-se mais frequentemente as alterações de comportamento, tais como transtorno e déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) e distúrbios de sono. Há relatos de aumento na velocidade de crescimento, de avanço de idade óssea, e aumento na reabsorção óssea, mas com recuperação completa após um ano de normalização da função tireoidiana (5).

Diante dos sintomas de hipertireoidismo, o diagnóstico é feito a partir da dosagem TSH e dos hormônios tireoidianos (T3 e T4), principalmente em sua forma livre. Observa-se uma redução do TSH, muitas vezes indetectável, associado a um aumento do T3 e da tiroxina livre (T4 livre) (5).

Para confirmar a etiologia autoimune da DG, é necessário identificar a presença de anticorpos anti-receptor do TSH (TRAb). Estes anticorpos são marcadores de atividade de doença, e quando estimuladores, se ligam ao receptor de TSH e aumentam a síntese dos hormônios tireoidianos. A dosagem de TRAb também tem implicação no acompanhamento clínico destes pacientes, pois seus níveis tendem a reduzir com o tratamento. Os TRAb podem ser estimuladores, neutros ou, bloqueadores. Um ensaio laboratorial foi desenvolvido para a dosagem apenas dos anticorpos estimuladores da tireoide – a imunoglobulina estimuladora da tireoide (TSI). A avaliação da TSI é mais sensível para o diagnóstico de DG, mas por ser um ensaio caro e de difícil acesso, ainda é pouco utilizado (4,6,7).

Na impossibilidade de avaliação do TRAb é possível estabelecer a causa do hipertireoidismo a partir de exames de imagem. A cintilografia de tireoide, com pertecnetato (Tc99m) e Iodo-131 (I^{131}), é uma opção para essa diferenciação entre DG e um nódulo hiperfuncionante. Ela respalda o diagnóstico de DG quando se observa um aumento difuso da captação da glândula em 24 horas (> 35% de captação). A desvantagem desse método é a exposição à radiação. A ultrassonografia (USG) de tireoide é um auxílio diagnóstico, mas de baixa especificidade, que evidenciará um aumento do volume tireoidiano e de vascularização com uma textura hiperecogênica da tireoide (8).

Para o tratamento da DG em crianças e adolescentes, há duas linhas bem estabelecidas. A primeira linha consiste no uso de drogas antitireoidianas (DAT), sendo o metimazol (MTM) a principal escolha para a faixa pediátrica, uma vez que apresenta menos efeitos colaterais, especialmente quanto sua hepatotoxicidade. Seu mecanismo de ação é inibir a ligação do iodo à molécula de tireoglobulina, com consequente redução da síntese dos HT. A diretriz da Associação Europeia de Tireoide (ETA) para o manejo da DG pediátrica (2022) recomenda o uso de MTM, na dose inicial de 0,15 a 0,3 mg/kg, podendo chegar até 0,5 mg/kg em situações de difícil controle. O objetivo do uso do MTM é alcançar a remissão da doença. No entanto, apenas 20 a 30% dos pacientes apresentarão remissão permanente após o uso de DAT. Assim, na maioria das vezes, os pacientes pediátricos necessitam de outras

opções terapêuticas para um tratamento definitivo. O propiltiouracil (PTU), outra DAT, foi descontinuado para uso pediátrico em 2008 pelo FDA (Food and Drug Administration, dos Estados Unidos), devido ao alto risco de falência hepática nesta população (1,2,4,9,10).

A remissão da DG é definida com a normalização dos hormônios tireoidianos após um ano da suspensão do tratamento com DAT. Existem alguns fatores clínicos relacionados a menor chance de remissão, como um aumento da glândula mais de 2,5 vezes o esperado para a idade, crianças menores de 12 anos, não-caucasianos, persistência de níveis elevados de TRAb durante o tratamento com DAT, ou níveis de T4 livre maiores que 4 ng/dL ao diagnóstico (4,11).

A segunda linha terapêutica é também chamada de tratamento definitivo e inclui a tireoidectomia e a radioiodoterapia (RAI). O objetivo dessa linha terapêutica é estabelecer o hipotireoidismo, por ser uma condição de mais fácil controle e de fácil manejo clínico. A indicação do tratamento definitivo ocorre quando há falha terapêutica com DAT, recidiva da doença, contraindicações ao uso da medicação ou reações adversas (4).

A tireoidectomia é indicada para crianças menores que 5 anos de idade, no caso de bócio maior que 80 gramas ou presença de sinais compressivos locais, na presença de tireotoxicose grave com sintomas neurológicos, em situações de orbitopatia de Graves e em gestantes. A cirurgia leva à resolução imediata do hipertireoidismo e tem alta taxa de conversão para hipotireoidismo, mas não é a primeira escolha terapêutica por apresentar elevada morbidade (risco de paralisia do nervo laríngeo recorrente, hipoparatiroidismo e hemorragia local), além de ser um procedimento de alto custo, de difícil acesso e necessitar de cirurgias com grande volume de cirurgias de tireoide (5,12,13).

A RAI consiste em uma opção que se equivale ao tratamento cirúrgico, uma vez que pela ação do I^{131} os folículos tireoidianos são destruídos, sendo substituído por tecido fibroso. A ação do iodo pode ser direta com indução de morte celular pelo I^{131} , ou indireta, pela formação de radicais livres (14).

A dose de I^{131} a ser administrada na RAI ainda não é consenso para DG. Alguns autores defendem o uso de uma dose fixa, com variação mínima estimada a depender da gravidade do quadro, e outros utilizam a dosimetria, com cálculo de acordo com o volume da tireoide e o valor da captação do iodo radioativo (RAIU) das últimas 24 horas (14).

A radioiodoterapia pode ter como efeito colateral imediato a dor local e edema, após a primeira semana do tratamento, e o aumento da circulação dos hormônios tireoidianos por destruição da glândula, agravando um quadro prévio de tireotoxicose. Para evitar a ocorrência da tireotoxicose é recomendado que a RAI seja realizada em pacientes previamente tratados com DAT, já em um estado de normalização dos HT, com suspensão do uso de dois a cinco dias antes do procedimento. Outro efeito colateral possível é a ocorrência de sialoadenite, a partir da captação do iodo pelas glândulas salivares e consequente dano celular. Os sintomas mais comuns são a dor local, xerostomia ou disgeusia. O risco de câncer após a exposição ao iodo não foi demonstrado em estudos de longo prazo em crianças e ainda é controverso. Mas a idade para a indicação de iodo para a população pediátrica vem sendo reduzida ao longo dos anos (5,13,14).

Após a RAI, espera-se que o paciente venha a necessitar de reposição com levotiroxina, indicando a eficácia do tratamento definitivo. A evolução para o hipotireoidismo se estabelece em média até 6 meses pós-RAI, podendo ocorrer em até 9 meses. Em alguns pacientes, o hipotireoidismo pode se estabelecer por um curto período e, em seguida, o hipertireoidismo recidivar. A taxa de sucesso terapêutico após a RAI parece ter relação direta com a atividade de iodo administrada. Uma revisão sistemática em adultos comprovou que doses mais altas de I¹³¹ levam a maiores taxas de ablação funcional da tireoide (13–15).

Até o momento, não foi identificado um fator específico relacionado à falha terapêutica na população pediátrica. Mas existem fatores descritos que mostram reduzida taxa de cura em crianças, que são o tamanho da glândula e atividade de iodo utilizada (2,12,15).

Ao avaliar a atividade de iodo por grama de tecido tireoidiano, um estudo descreveu que 20-45% das crianças mantiveram-se em hipertireoidismo após o uso de 0,05 a 0,1 milicurie (mCi)/g de tecido tireoidiano. Já as crianças que foram tratadas com 0,15 a 0,2 mCi/g de tecido tireoidiano, 60-95% evoluíram para hipotireoidismo. Outro estudo descreveu o resultado de adolescentes tratados com 0,08 a 0,12, 0,2 a 0,25 e 0,27 a 0,364 mCi/g de tecido tireoidiano, com taxas de sucesso de hipotireoidismo de 50%, 70% e 95%, respectivamente (12,16,17).

Diante do exposto, vê-se a necessidade de avaliar os desfechos clínicos dos pacientes com DG na faixa etária pediátrica em acompanhamento no serviço de Endocrinologia Pediátrica do Hospital Universitário de Brasília (HUB) quanto ao

tratamento com DAT e após tratamento definitivo com I¹³¹, a fim de entender a taxa de sucesso terapêutico, recidiva a longo prazo e os possíveis fatores que podem influenciar nesse desfecho clínico.

2 JUSTIFICATIVA

A DG é conhecida por ser uma doença autoimune de difícil controle e com muitos desafios terapêuticos, em que a maioria dos pacientes evoluem para tratamento permanente como cirurgia ou terapia com I¹³¹.

No atendimento de crianças e adolescentes do ambulatório do HUB nós observamos um aumento nos casos de recidiva da DG após o tratamento com a radioiodoterapia. A partir desta observação, vimos a necessidade de buscar os fatores envolvidos na recidiva da doença e avaliar se esses resultados no tratamento estabelecido são semelhantes aos documentados em outros centros de referência.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Conhecer os desfechos clínicos dos pacientes pediátricos com DG em tratamento medicamentoso com DAT ou submetidos à RAI, com avaliação da taxa de sucesso terapêutico e identificação de possíveis causas de recidiva da doença, desde o tempo de tratamento com DAT e dose de I¹³¹ realizadas.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar o perfil clínico dos pacientes em acompanhamento no ambulatório especializado com diagnóstico de DG tais como tempo de tratamento com DAT e a dose utilizada, idade de diagnóstico da DG, estadiamento puberal, presença de história familiar de doenças autoimunes, IMC, dosagem de TRAb e dos hormônios tireoidianos ao diagnóstico e dados de cintilografia.

- Avaliar os pacientes em uso de DAT por mais de dois anos e o desfecho clínico e controle da doença, caracterizando remissão, manutenção da DAT com controle da doença ou falha terapêutica com encaminhamento ao tratamento definitivo.

- Avaliar o perfil clínico e bioquímico dos pacientes encaminhados à RAI, tais como tempo de tratamento com DAT e a dose utilizada, idade de diagnóstico da DG, dosagem de TRAb e dos hormônios tireoidianos ao diagnóstico, e cintilografia.

4 METODOS

4.1 CARACTERIZAÇÃO DA PESQUISA

Trata-se de um estudo retrospectivo, observacional, realizado por meio da análise de prontuários de crianças e adolescentes com DG em acompanhamento no ambulatório do HUB, pelo período de dezembro de 2003 a dezembro de 2023.

4.2 ASPECTOS ÉTICOS

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do colegiado CEP/FM, registrado pelo número de parecer 6.634.931, CAAE 76897224.7.0000.5558 (ANEXO A).

O termo de consentimento livre esclarecido (TCLE) foi enviado aos pacientes com movimentação de prontuário no período inferior a 24 meses e com idade superior a 18 anos ou seus responsáveis legais. (APÊNDICE A). Para pacientes entre 10 e 18 anos, foi utilizado também o termo de assentimento livre e esclarecido (APÊNDICE B).

Foi obtido a isenção de TCLE pelo CEP/FM para pacientes sem movimentação de prontuário há mais de 24 meses.

4.3 AMOSTRA

Os participantes do estudo foram selecionados a partir de uma amostra de conveniência dos pacientes atendidos no ambulatório de Endocrinologia Pediátrica do HUB.

Para o cálculo amostral utilizamos o site: <http://openepi.com/SampleSize/SSPropor.htm>, levando em consideração, a partir de dados epidemiológicos, a incidência da DG de 0,01% na população pediátrica e que a cidade de Brasília-DF tem atualmente 742.779 habitantes abaixo dos 19 anos (IBGE 2022), sendo necessário de pelo menos 1 paciente com DG para a viabilidade do estudo.

4.3.1 Critérios de inclusão

Foram incluídos neste estudo crianças e adolescentes com diagnóstico clínico e laboratorial de DG entre 0 e 19 anos, caracterizado por TSH abaixo 0,01 μ UI/mL, hormônios tireoidianos acima do valor de referência do laboratório (T3, T4 ou T4 livre), TRAb > 1,75 UI/mL pelo método de quimioluminescência ou eletroquimioluminescência ou cintilografia de tireoide, com Tc99m e I¹³¹, com captação de I¹³¹ superior a 35% em 24 horas.

4.3.1 Critérios de exclusão

Foram excluídos do estudo os pacientes com acompanhamento clínico inferior a 12 meses e que faziam uso de medicações que pudessem interferir nos exames laboratoriais de tireoide, tais como: biotina, heparina, fenitoína e carbamazepina ou pacientes com perda de seguimento no serviço e acompanhamento inferior a dois anos.

4.4 METODOLOGIA

Os dados dos pacientes foram obtidos por pesquisa em prontuário físico e eletrônico disponibilizados pelo arquivo do HUB. Foram documentadas em planilha online, no programa Planilhas Google, as informações clínicas e laboratoriais obtidas em consulta ao prontuário do paciente e foram levantados dados demográficos, tais como: sexo, idade ao diagnóstico da DG, estadió puberal (Tanner), dados de peso, estatura e índice de massa corporal (IMC) – foi incluído para análise o Z-escore (ZE) dos dados de estatura e IMC, calculados por meio do aplicativo para computador AnthroPlus v1.0.4 – a presença de história familiar de doenças autoimunes, entre elas doenças da tireoide (hipotireoidismo autoimune, DG), artrite reumatoide e lúpus eritematoso sistêmico, além de exames laboratoriais (TSH, T4 livre, T3 e TRAb) e de imagem (cintilografia), na ocasião do diagnóstico.

Quanto ao tratamento com DAT, foi avaliado a droga utilizada (MTM ou PTU), tempo de tratamento medicamentoso e a dose máxima administrada. Os desfechos após o uso de DAT avaliados foram: eutireoidismo, hipotireoidismo, manutenção do tratamento com DAT e evolução para tratamento definitivo – RAI.

Para avaliação da RAI foram coletados dados de dose de I¹³¹ utilizada e o

tempo de remissão da doença após a RAI e o desfecho clínico após a RAI (hipotireoidismo, eutireoidismo e recidiva). O tempo de remissão da doença após a RAI foi avaliado a partir da data de início da reposição de levotiroxina ou da normalização do TSH e T4 livre.

Para a análise dos dados a amostra foi dividida em grupos, de acordo com o estadiamento de Tanner ao diagnóstico em pré-púberes (M1, G1), púberes (M2-M4, G2-G4) e pós-púberes (M5, G5).

Em relação à gravidade do quadro bioquímico do T4 livre ao diagnóstico, a amostra foi dividida em dois grupos, com T4 livre inferior a 5 ng/dL (leve) e T4 livre maior ou igual a 5 ng/dL (moderado/grave).

4.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística descritiva dos dados foi conduzida para compreender a distribuição das variáveis do estudo, usando tabelas de contingência para as variáveis categóricas e medidas de tendência central e de dispersão para as variáveis numéricas.

O teste de Shapiro-Wilk foi usado para avaliar a normalidade das variáveis quantitativas, sob a hipótese nula de que os dados seguem uma distribuição normal. Para estas amostras, a abordagem paramétrica adotada foi o teste t de Student para duas variáveis numéricas ou a análise de variância (ANOVA) para situações com mais de três variáveis. Para variáveis não-paramétricas, os testes utilizados foram os testes de Mann-Whitney para avaliar dois grupos e Kruskal-Wallis – para avaliar as diferenças entre três ou mais grupos de participantes.

O teste de homogeneidade de Qui-Quadrado foi aplicado para avaliar a distribuição das características sociodemográficas e clínicas dos participantes. O teste de independência de Qui-Quadrado foi usado para verificar como as características sociodemográficas e clínicas podem interferir nos resultados dos exames dos pacientes. A hipótese nula é que as variáveis são independentes.

Adotou-se um nível de significância $\alpha = 0,05$ para todas os testes estatísticos realizados, assim, para valores de $p \geq 5\%$, deve-se considerar a hipótese nula.

4.5.1 Softwares Utilizados

Todas as análises foram realizadas por meio do software R (18)

5 RESULTADO

5.1 PERFIL SOCIODEMOGRÁFICO E CLÍNICO

A Tabela 1 mostra a descrição do perfil sociodemográfico e clínico dos participantes deste estudo.

Tabela 1 – Perfil sociodemográfico e clínico dos participantes.

Contagem (proporção) para dados categóricos e média \pm desvio-padrão para dados quantitativos

Variável		n (%) ou Média \pm Desvio-padrão	Mediana (Q1-Q3)	Significância (p)
Sexo (n=21)	F	15 (71,4)		0,049 ¹
	M	6 (28,6)		
Idade ao diagnóstico – anos (n=21)		9,63 \pm 3,51		0,36 ²
z-Estatura (DP) (n=19)		1,03 \pm 0,99		0,57 ²
z-IMC (DP) (n=19)		-0,60 \pm 1,47		0,19 ²
Classificação Tanner	Pré-púbere	12 (57,1)		0,016 ¹
	Pós-púbere	2 (9,5)		
	Púbere	5 (23,8)		
	NA	2 (9,5)		
T4 livre (ng/dL)	<5 ng/dL	8 (38,1)		0,64 ¹
	>5 ng/dL	10 (47,6)		
	NA	3 (14,3)		
T4 livre (ng/dL) (n=19)			5,52 (2,32-7,77)	0,038 ²
TRAb (UI/L) (n=16)			18,47 (9,08-39,3)	0,005 ²
Cintilografia > 35% 24h (n=16)		60,95 \pm 13,14		0,3 ²
Dose máxima de MTM (mg/kg) (n=18)		0,73 \pm 0,20		0,69 ²
Tempo de tratamento com DAT (anos) (n=21)		3,07 \pm 2,02		0,2 ²
Dose utilizada na RAI (mCi) (n=15)		13,18 \pm 4,24		0,43 ²

¹ Teste de Homogeneidade de Qui-quadrado, ² Teste de normalidade de Shapiro-Wilk

NA: sem informação, p: significância do teste de Homogeneidade de Qui-Quadrado ou de normalidade de Shapiro-Wilk.

Foram incluídos 21 pacientes no estudo, mas nem todos apresentavam as informações completas das variáveis avaliadas, assim a análise de cada dado foi feita de forma isolada, excluindo o paciente que não tivesse determinada informação.

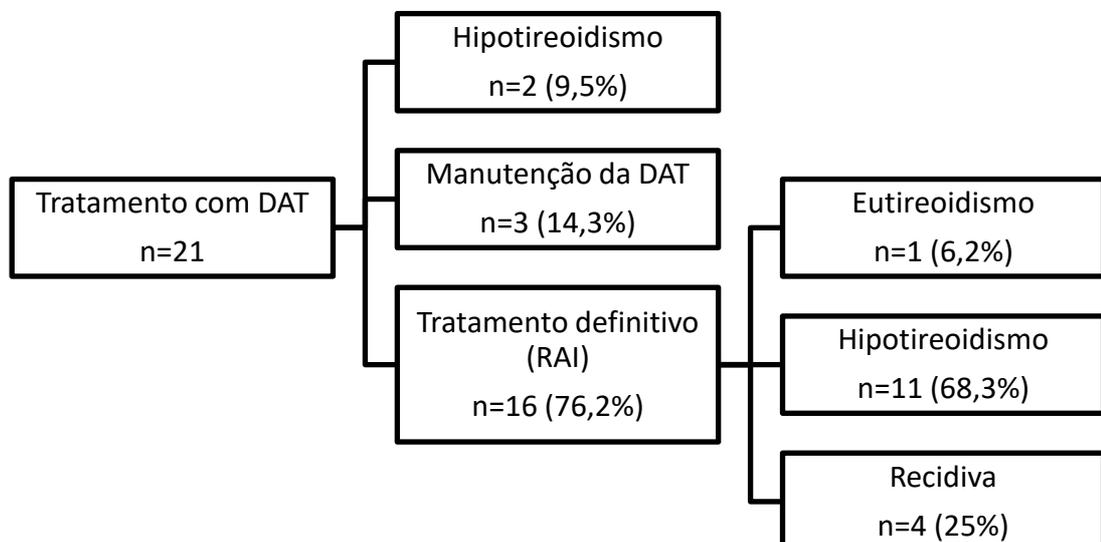
Em relação ao sexo 71,4% (15/21) da amostra era do sexo feminino, com uma frequência de 2,5 vezes maior que no sexo masculino. Segundo o estadiamento de Tanner, 57,1% (12/21) da amostra era pré-púbere ao diagnóstico, com proporções diferentes de indivíduos nos estádios puberais ($p= 0,016$), sendo que dois pacientes não apresentavam esse dado.

Dezoito pacientes tinham a dosagem de T4 livre ao diagnóstico, sendo que 47,6% (10/21) tiveram medidas de T4 livre maiores que 5 ng/dL. Foi encontrada a dosagem de TRAb em 16 pacientes. Dezesesseis pacientes da amostra realizaram ao diagnóstico cintilografia com avaliação da captação de I^{131} após 24h.

Todos os pacientes foram tratados com DAT, e a maior parte dos participantes (81%) realizou o tratamento com MTM. Dois participantes foram tratados inicialmente com PTU, mas por efeitos colaterais à medicação, foi substituída pelo MTM. Dois pacientes realizaram o tratamento exclusivamente com PTU e ambos foram encaminhados a RAI posteriormente.

Os desfechos clínicos após o tratamento com DAT e RAI estão descritos na Figura 2. Dos quatro pacientes que apresentaram recidiva após a RAI, três foram encaminhados à segunda RAI após um ano e um optou por manter o uso de DAT.

Figura 2 – Desfechos clínicos avaliados após o tratamento com DAT e após o tratamento definitivo - RAI



No grupo que realizou RAI, a dose média de I^{131} foi de 13,48 mCi ($\pm 4,24$ mCi) e o tempo médio para remissão do hipertireoidismo foi de 2,63 meses ($\pm 0,63$ meses). O paciente que não apresentava dado de dose de I^{131} utilizada foi excluído desta análise.

Não foi possível avaliar o preparo para o procedimento – alimentação restrita em lodo – por não constar esse dado no prontuário.

Apenas 5 pacientes realizaram, em algum momento, a USG de tireoide, impossibilitando realizar a estimativa da dose de I^{131} a partir do volume tireoidiano.

5.2 ANÁLISES COMPARATIVAS

5.2.1 Comparações Gerais

O estudo avaliou o tempo de tratamento com DAT quanto à evolução para hipotireoidismo. O grupo que evoluiu para hipotireoidismo teve uma média de tempo de 1,96 ano ($\pm 0,64$ anos) e o grupo que não evoluiu para hipotireoidismo uma média de 3,19 anos ($\pm 2,09$ anos). Esses resultados sugerem que não houve uma diferença significativa no tempo médio de DAT entre os grupos ($p = 0,13$).

A Tabela 2 mostra a associação entre a dose máxima em mg/kg de MTM e a evolução para hipotireoidismo. Três pacientes foram excluídos desta análise, dois que utilizaram apenas o PTU como tratamento e um paciente sem registro de dose no prontuário.

Tabela 2 – Associação entre dose máxima em de MTM em mg/kg e a condição de hipotireoidismo para pacientes submetidos aos tratamentos com MTM.

Condição	Grupo	Dose máxima em mg/kg			Teste t de Student (p)
		N	Média \pm Desvio-padrão	Mediana	
Hipotireoidismo pós DAT	Não	16	0.72 (0.21)	0.67	0.88
	Sim	2	0.75 (0.18)	0.75	

5.2.2 Comparações quanto a RAI

Os grupos foram divididos quanto à realização de RAI e a associação quanto aos valores de TRAb, porcentagem de captação de I^{131} em 24 horas na cintilografia e

idade ao diagnóstico. Na Tabela 3 é possível avaliar a associação entre esses dados. Não foram encontradas diferenças estatísticas entre as categorias e a terapia utilizada.

Tabela 3 – Comparação dos valores de TRAb, cintilografia > 35% 24h e Idade segundo a realização ou não de RAI.

Fator	RAI	N	Média ± Desvio-padrão	Mediana (Q1-Q3)	Significância (p)
TRAb (UI/L)	Não	4		11,74 (9,84-25,34)	0,43 ¹
	Sim	12		27,41 (8,87-40)	
Cintilografia > 35% 24h	Não	2	45,26 (11,67)	45,26	0,24 ²
	Sim	14	63,20 (12,06)	65,86	
Idade (anos)	Não	5	8,11 (4,64)	6,08	0,41 ²
	Sim	16	10,11 (3,11)	10,58	

¹ Teste de Mann-Whitney, ² Teste t de Student

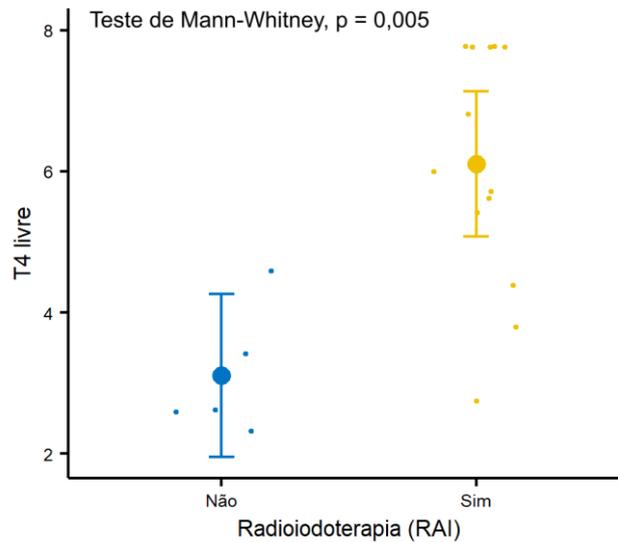
Ao avaliar a evolução para o tratamento definitivo (RAI) em relação ao valor de T4 livre ao diagnóstico observamos uma associação significativa ($p = 0,016$). Dos pacientes que foram encaminhados à RAI, três apresentavam valores T4 livre abaixo de 5 ng/dL ao diagnóstico, enquanto dez pacientes apresentavam valores de T4 livre maiores ou iguais a 5 ng/dL (Tabela 4).

Tabela 4 – Proporções de pacientes que realizaram ou não RAI e análise de associação com T4 livre dividido em dois grupos.

Fator	Grupo	RAI		Teste de Qui-Quadrado (p)
		Não	Sim	
T4 livre	<5 ng/dL	5	3	0,016
	≥5 ng/dL	0	10	

Comparando os valores absolutos de T4 livre ao diagnóstico, a mediana foi 2,62 ng/dL (variação de 2,32 a 4,6 ng/dL) no grupo que não foi encaminhado à RAI e 6 ng/dL (variação de 2,76 a 7,77 ng/dL) no grupo que realizou a RAI, com uma diferença significativa ($p = 0,005$) entre os grupos, como ilustra a Figura 3.

Figura 3 – Comparação das concentrações de T4 livre entre pacientes que foram ou não submetidos à RAI. Média e intervalo de 95% de confiança.



5.2.3 Comparações quanto ao estadiamento de Tanner

A Tabela 5 apresenta as proporções de pacientes submetidos à RAI e o estadiamento puberal ao diagnóstico. Dos 14 participantes que tinham dados sobre o estadiamento puberal e que realizaram a RAI, a maioria era pré-púbere (57,1%). Do grupo que não realizou RAI, a maior parte também foi pré-púbere (80%).

Tabela 5 – Proporções de pacientes submetidos a RAI e análise de associação com a classificação Tanner.

Classificação Tanner	RAI		Teste de Qui-Quadrado (p)
	Não	Sim	
Pré-púbere	4	8	0,263
Púbere	0	5	
Pós-púbere	1	1	

A comparação entre os valores de TRAb e dose máxima de MTM em mg/kg em relação ao estágio puberal está descrita na Tabela 6. Estes resultados sugerem que os valores de TRAB e a dose máxima de MTM não divergiram de forma significativa entre os pacientes pré-púbere, púbere e pós-púbere.

Tabela 6 – Comparação dos valores de TRAb e dose máxima de MTM em mg/kg segundo a classificação Tanner dos pacientes.

Fator	Classificação Tanner	N	Média ± Desvio-padrão	Mediana (Q1-Q3)	Significância (p)
TRAb (UI/L)	Pré-púbere	9		35 (10,98-39,65)	0,44 ¹
	Púbere	4		9,61 (6,23-26,48)	
	Pós-púbere	1		10,6	
Dose máxima em mg/kg	Impúbere	10	0,75 ± 0,14	0,73	0,37 ²
	Púbere	4	0,66 ± 0,32	0,59	
	Pós-púbere	2	0,54 ± 0,11	0,54	

¹ Teste de Kruskal-Wallis, ² ANOVA

5.2.4 Comparação quanto à presença de história familiar de doença autoimune

O estudo considerou dois grupos quanto à presença de histórico familiar de doença autoimune e comparou entre eles os valores de TRAb ao diagnóstico, idade ao diagnóstico e realização de RAI.

A Tabela 7 apresenta as proporções de pacientes com histórico familiar de doença autoimune, divididas quanto ao encaminhamento à RAI. Não houve evidências significativas de associação entre as variáveis na amostra analisada.

Tabela 7 – Proporções de pacientes com histórico familiar de doença autoimune e análise de associação com a RAI.

Doença autoimune	RAI		Teste de Qui-Quadrado (p)
	Não	Sim	
Não	3	10	0,92
Sim	2	6	

A Tabela 8 descreve a análise comparativa dos valores de TRAb, dose máxima de MTM utilizada e idade de diagnóstico com base no histórico familiar de doença autoimune dos pacientes.

Tabela 8 – Comparação dos valores de TRAb e idade ao diagnóstico segundo o histórico familiar de doença autoimune dos pacientes

Fator	Doença autoimune	N	Média ± Desvio-padrão	Mediana (Q1-Q3)	Significância (p)
TRAb (UI/L)	Não	10		27,41 (9,08-39,3)	0,62 ¹
	Sim	6		12,92 (10,6-35)	
Idade ao diagnóstico (anos)	Não	13	9,07 ± 3,51	8,83	0,37 ²
	Sim	8	10,55 ± 3,54	10,58	

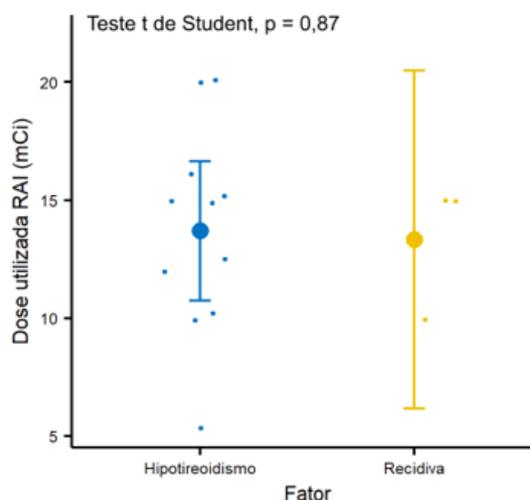
¹ Teste de Mann-Whitney, ² Teste t de Student

5.2.5 Comparações quanto à recidiva após RAI

Considerando os pacientes que foram submetidos a RAI, foi avaliada a influência dos fatores clínicos e laboratoriais na incidência de recidiva, bem como o tratamento realizado pelo paciente. Sendo assim, os 16 participantes que realizaram RAI foram divididos em dois grupos: os pacientes com recidiva (n = 4) e os pacientes sem recidiva (n = 12).

Em um primeiro momento, buscou-se avaliar os desfechos de eutireoidismo, hipotireoidismo e recidiva em relação a dose de I¹³¹ utilizada. Apenas um paciente evoluiu para eutireoidismo, com a dose de 7 mCi. Portanto, o estudo buscou comparar a dose de I¹³¹ utilizada na RAI (mCi) entre pacientes que apresentaram hipotireoidismo e os pacientes que evoluíram para recidiva, como demonstra a Figura 4.

Figura 4 – Comparação da dose utilizada na RAI entre pacientes que evoluíram para hipotireoidismo e pacientes apresentaram recidiva. Média e intervalo de 95% de confiança.



A Tabela 9 demonstra a presença de recidiva em relação à análise dos valores de T4 livre ao diagnóstico.

Tabela 9 – Proporções de pacientes submetidos à RAI com incidência ou não de recidiva e análise de associação com valores de T4 livre.

Fator	Grupo	Recidiva		Teste de Qui-Quadrado (p)
		Não	Sim	
T4 livre (ng/dL)	<5	2	1	0,913
	≥5	7	3	

A Tabela 10 demonstra a comparação dos valores de TRAb, cintilografia, idade ao diagnóstico e tempo de tratamento com DTA nos pacientes submetidos à RAI, com base na incidência ou não de recidiva. Os dados sugerem que os pacientes com recidiva tinham maior idade ao diagnóstico que os pacientes sem recidiva ($p=0,032$). Os demais fatores não demonstraram significância estatística entre os grupos.

Tabela 10 – Comparação dos valores de TRAb, cintilografia, idade ao diagnóstico, tempo de tratamento com DAT nos pacientes submetidos a RAI segundo a incidência ou não de recidiva.

Fator	Recidiva	N	Média ± Desvio- padrão	Mediana (Q1-Q3)	Significância (p)
TRAb (UI/L)	Não	9		20,16 (7,56-39,65)	0,71 ¹
	Sim	3		34,67 (12,95-40)	
Cintilografia > 35% 24h	Não	11	65,68 ± 10,56	67,71	0,32 ²
	Sim	3	54,10 ± 15,16	49,59	
Idade ao diagnóstico (anos)	Não	12	9,41 ± 3,25	10,12	0,032 ²
	Sim	4	12,21 ± 1,38	12,29	
Tempo de tratamento com DAT (anos)	Não	12	3,12 ± 1,74	2,79	0,46 ²
	Sim	4	2,27 ± 1,86	1,87	

¹ Teste de Mann-Whitney, ² Teste t de Student

6 DISCUSSÃO

A DG na população pediátrica é uma doença rara e, na maioria das vezes, o tratamento medicamentoso não é suficiente para a sua remissão (5,19).

Este estudo buscou avaliar o perfil clínico e laboratorial ao diagnóstico de DG dos pacientes atendidos em nosso serviço. A frequência de DG no sexo feminino foi de 2,5 vezes maior no masculino. Esse dado vai ao encontro com outras casuísticas, como a de Simon et al, em 2018, que avaliaram o perfil epidemiológico de crianças com hipertireoidismo na França. Das 670 crianças que participaram do estudo 76,6% eram do sexo feminino, com predomínio de 3,27 vezes maior de meninas. Essa diferença de frequência entre os sexos também é documentada na adolescência (20).

A prevalência de doenças autoimunes na população feminina é significativamente maior, dentre elas a doença autoimune da tireoide. Conrad et al (2023), avaliaram a incidência e prevalência ajustadas por idade e por sexo em 19 doenças autoimunes na população do Reino Unido, em que 63,9% da população estudada era do sexo feminino (21). Uma hipótese para esse fenômeno é que o hormônio feminino, o estrogênio, oscila no organismo feminino exatamente como a frequência de doenças autoimunes nesta população, com maior prevalência no período da menacme e com picos na gestação. Foram encontrados também, receptores α de estrógeno em fibroblastos do tecido orbital de pacientes com DG, mostrando um papel desse receptor na fisiopatologia da doença. Genes de susceptibilidade à doença autoimune estão em proximidade com o locus do ESR2, que codifica um dos dois tipos de receptor estrogênico. Outra teoria associada à prevalência de doença autoimune no sexo feminino é da inativação do cromossomo X, em que a inativação assimétrica do mesmo cromossomo X em mais de 80% das células pode desencadear a desregulação imune (22).

A presença de história familiar de doença autoimune foi avaliada quanto à sua associação com uma evolução mais precoce da DG, se apresentavam diferentes valores de TRAb ou se eram encaminhados à RAI com maior frequência. Não houve correlação significativa entre essas análises. Manji et al, em 2006, observaram que a presença de histórico de doença autoimune da tireoide estava presente em 50% de sua coorte e os pacientes com DG e histórico familiar positivo tiveram a mediana de idade mais baixa ao diagnóstico, sem correlação com gravidade de doença (23).

Outro achado interessante nessa coorte foi a maior frequência de pacientes

pré-púberes ao diagnóstico, o que não é descrito na literatura. Em um estudo italiano Gastaldi et al (2014) avaliaram 115 pacientes com DG e identificaram uma frequência de 60,7% de pacientes púberes (24). Um estudo brasileiro, em 2013, no qual se avaliou crianças e adolescente com DG, os autores descreveram que 86% dos pacientes eram púberes ao diagnóstico, em ambos os sexos (25).

O aumento na frequência de DG nos pacientes mais jovens pode ser um fenômeno imunológico que vem sendo demonstrado em outras doenças autoimunes, como no diabetes mellitus tipo 1. A “hipótese da higiene” tenta justificar esse achado, em que crianças menos expostas a agentes infecciosos teriam prejuízos no sistema imunológico e estariam mais susceptíveis a doenças autoimunes em idades mais precoces (26).

Outras hipóteses, relacionam-se a exposições ambientais, como exposição a novos vírus e a agentes causadores de mudanças epigenéticas que possam causar a desregulação imune precoce. Um potencial fator ambiental é a exposição a desreguladores endócrinos, que são substâncias químicas capazes de mimetizar a ação hormonal. Benvenga et al (2022) descreveram uma associação entre a prevalência de doenças autoimunes da tireoide em populações expostas à áreas poluídas, próximo a indústrias petroquímicas, e em áreas rurais com maior exposição a pesticidas. Eles descreveram também uma maior prevalência de DG em militares que foram expostos ao agente laranja (herbicida utilizado na guerra do Vietnã) (27).

A chance de remissão da DG após DAT em pacientes menores de 12 anos é menor do que em pacientes mais velhos (4). Mas apesar dessa amostra estudada ter sido composta por um maior número de pacientes pré-púberes, não houve diferença entre os grupos quanto à indicação de terapia definitiva. Shulman et al, realizaram um estudo com 100 crianças e adolescentes com DG para encontrar diferenças clínicas entre pacientes púberes e pré-púberes ao diagnóstico, e encontraram dados semelhantes ao nosso estudo quanto à evolução para tratamento definitivo em pré-púberes. Eles descreveram que 25 pacientes, sendo oito pré-púberes, foram encaminhados à RAI após a falha com DAT. Um dado observado por eles foi quanto à duração do tratamento para a remissão da DG, que foi significativamente mais longa no grupo pré-púbere (28).

O uso de DAT é, na maioria das vezes, a primeira opção terapêutica para crianças e adolescentes com DG. O tempo de tratamento com DAT para avaliar remissão da DG é em média de três anos, podendo se estender para cinco anos, a

dependem das características clínicas que indicam maior chance de remissão (2). Em relação ao tempo de tratamento a diretriz da Sociedade Americana de Tireoide (ATA), 2016, tem como recomendação forte, que pacientes tratados com MTM, sem remissão após 1 a 2 anos, devem ser encaminhados para um tratamento definitivo (4). Em nossa avaliação o tempo médio de tratamento foi 3,07 anos ($\pm 2,02$ DP), dentro da média estabelecida em ambas as diretrizes.

Em relação à dose utilizada, a dose máxima de MTM foi de 0,73 mg/kg/dia ($\pm 0,2$ DP), que é considerada uma média de dose mais alta. O uso de doses mais altas em nossos pacientes pode refletir um controle mais difícil da doença e até uma dificuldade de adesão ao tratamento. Outro ponto que dá sustentação a essa hipótese é que a maioria dos pacientes necessitou de terapia definitiva, mesmo com uma média de tempo de tratamento adequada.

Cerca de 20 a 30% das crianças e adolescentes com DG evolui com remissão da doença após 2 anos de DAT, mas em nossa avaliação apenas 9,5% evoluiu com remissão após tratamento medicamentoso. Gu et al (China, 2020), buscaram identificar os fatores que influenciam a remissão da DG em menores de 7 anos. Eles encontraram que o valor de TRAb ao diagnóstico foi um preditor independente para remissão com DAT nesta faixa etária (11). No nosso estudo, em que a maior parte da amostra era pré-púbere, o valor de TRAb não diferiu entre os grupos quanto ao encaminhamento à RAI.

A chance de remissão com DAT pode variar e depender do tempo de tratamento. Estudos relatam 24,1% de remissão após 1,5 a 2,5 anos de tratamento, 31% de remissão com 2,5 a cinco anos de DAT e 43,7% de chance de remissão com cinco a seis anos de tratamento (2). Alguns fatores estão envolvidos na chance de remissão da DG com o tratamento com DAT. Kaguelidou et al, em 2008, realizaram um estudo multicêntrico observacional com 154 crianças, para identificar os fatores envolvidos na remissão após dois anos de DAT. Crianças maiores de cinco anos tinham menor chance de recidiva, e indicadores bioquímicos como T4L e TRAb em não-caucasianos estavam envolvidos com maior taxa de recidiva. Por último as crianças que tiveram tempo prolongado de tratamento com DAT tiveram 43% de remissão para cada 12 meses a mais de tratamento (29). Já em nossa avaliação, os valores de TRAb ao diagnóstico e idade ao diagnóstico parecem não ter correlação com a remissão da DG.

Na amostra analisada, os pacientes que necessitaram de terapia definitiva

foram os que apresentaram maiores valores de T4 livre ao diagnóstico, demonstrando que este fator bioquímico parece ser uma boa ferramenta para prever o curso da doença, demonstrando que estes pacientes não costumam ter remissão da doença com DAT e necessitam de terapia definitiva.

Um achado semelhante a outros estudos foi a relação do T4 livre ao diagnóstico e o risco de doença de difícil controle. A Diretriz Japonesa para o tratamento da DG com início na infância, de 2016, estabelece valores de corte para prever a gravidade de evolução da DG, sendo que valores de T4 livre inferiores a 5 ng/dL são considerados doença leve, moderada para valores entre 5 a 7 ng/dL e doença grave para valores maiores ou iguais a 7 ng/dL. Entende-se por doença grave aquela que não evoluiu para remissão com DAT após um a dois anos de tratamento ou com muitas recidivas de hipertireoidismo (30).

Em nosso estudo, observou-se uma taxa de recidiva de 25% de hipertireoidismo após a RAI. As taxas de recidiva parecem variar bastante na literatura. Cohen (2016) et al, encontraram uma taxa de recidiva de 12,1% (1). Letterman et al, em uma revisão sistemática avaliaram a eficácia da RAI na população pediátrica e encontraram uma taxa de sucesso em 12 meses, variando de 42,8 a 97,5% (10). Já em outro estudo (Pinto et al, 2007) a taxa de recidiva após a RAI em 22 pacientes foi de 27% (31). Azizi e Amouzegar, 2018, realizaram uma coorte com 304 pacientes de cinco a 19 anos com DG, 136 pacientes realizaram a RAI e 20 deles (14,7%) persistiram com o hipertireoidismo, com necessidade de uma segunda RAI (32). Assim, a taxa de recidiva observada em nosso estudo não parece ser diferente da encontrada na literatura.

Alguns autores tentam estabelecer os fatores envolvidos nessa taxa de recidiva. Na revisão sistemática de Lutterman, et al (2021), o achado é de que a taxa de sucesso no tratamento varia com a atividade de I^{131} utilizada. Nos estudos avaliados em que o objetivo da RAI era atingir o hipotireoidismo, uma atividade de 0,3 a 0,41 mCi de I^{131} por grama de tireoide teve de 85 a 94% de taxa de sucesso. Todos os pacientes acompanhados em nosso serviço, realizaram a RAI a partir de uma dose de I^{131} fixa, mas a maioria dos estudos encontrados para avaliação da atividade de I^{131} utilizada, e a sua relação com a taxa de recidiva na população pediátrica, é baseada na dose calculada a partir do volume tireoidiano. Nessa revisão sistemática apenas um estudo utilizou a dose fixa de I^{131} de 15 mCi no tratamento, com evolução para hipotireoidismo em 97,5% dos casos. Esta atividade de I^{131} utilizada é considerada

alta para crianças, quando comparada aos estudos que utilizam a dose calculada pelo volume tireoidiano (10).

Em nossa avaliação a atividade de I^{131} utilizada foi em média de 13,18 mCi ($\pm 4,24$ mCi), uma dose considerada alta se comparado a outros estudos. Na maior coorte de pacientes pediátricos com DG, relatada anteriormente (Azizi e Amouzegar, 2018), a atividade de I^{131} utilizada foi de 0,2 mCi por grama de tireoide, com 14,7% de recidiva. Supondo que um volume tireoidiano grande é em torno de 60 gramas, em que a RAI não seria indicada, a dose máxima utilizada a partir da dosimetria seria de 12 mCi, ou seja, apesar de não termos o volume tireoidiano avaliado em nossa casuística, o valor de mCi/g de tireoide encontrado seria inferior à dose fixa estabelecida na coorte (32,33).

A Diretriz para RAI de doenças benignas da tireoide, da Associação Europeia de Medicina Nuclear (EANM), 2023, estabelece que a dose atividade de I^{131} utilizada no tratamento da DG pode ser fixa ou calculada a partir do volume tireoidiano de RAIU. A maior desvantagem do uso da dose fixa é administrar uma dose de I^{131} maior do que a necessária, que poderá expor outros tecidos a altas taxas de radiação sem necessidade. De acordo com a diretriz a dose fixa de I^{131} utilizada em crianças varia de 5 a 20 mCi, mas a recomendação é realizar a dosimetria a partir do volume tireoidiano, sempre que disponível, para minimizar os efeitos da exposição à radiação (13).

Entre os grupos que evoluiu com recidiva após a RAI, a média de dose de I^{131} utilizada não teve diferença significativa, portanto não pode ser considerada em nosso estudo um fator que contribuiu para a recidiva.

Nesta coorte não encontramos diferença significativa entre os grupos que evoluíram ou não com recidiva, quanto aos valores de TRAb ao diagnóstico, T4 livre, captação de I^{131} na cintilografia ou tempo de tratamento com DAT. Namwongprom et al (2020) realizaram um estudo para avaliar a taxa de sucesso de tratamento após a RAI em criança com hipertireoidismo, e também não encontraram fatores que levassem a maior taxa de recidiva após RAI. Sua amostra englobou 32 pacientes e após 6 meses da RAI, 21 deles foram considerados adequadamente tratados e 11 foram classificados como falha terapêutica. Ao buscar fatores contribuintes para a falha terapêutica, não houve diferença entre os grupos quanto à idade, sexo, história familiar de hipertireoidismo, duração do tratamento com DAT ou dose de I^{131} administrada (12).

A idade ao diagnóstico da DG foi o único achado significativo entre os grupos que evoluíram ou não com recidiva. Os dados sugerem que os pacientes com recidiva tinham maior idade ao diagnóstico que os pacientes sem recidiva. Uma hipótese para este achado é que os paciente mais velhos possam ter um maior volume tireoidiano e, portanto, tenham um fator intrínseco associado a risco de falha terapêutica.

Outro fator que pode influenciar na recidiva após a RAI é o preparo para a realização do exame, com a dieta isenta de fontes de Iodo, para que a glândula tireoide tenha avidéz por esse elemento. Não foi possível avaliar este dado em nosso estudo, mas as diretrizes não colocam a dieta como um fator fundamental para o sucesso do tratamento. A diretriz da EANM descreve que nenhuma dieta específica é necessária, mas é sensato evitar alimentos ricos em Iodo (frutos do mar, ovos, leite) e o sal iodado sete dias antes do procedimento (13). A mesma orientação é descrita na diretriz da ATA, em que não é necessária uma dieta especial antes da RAI, mas suplementos ricos em Iodo devem ser evitados sete dias antes, pois pacientes com RAUI baixo podem ter uma melhor retenção do Iodo administrado no tratamento (4).

Limitações do estudo

Este estudo apresenta algumas limitações que podem ter interferido em sua análise, sendo o número de pacientes a principal limitação. Um fator que contribuiu para a redução da amostra foi que nem todos os pacientes acompanhados realizaram o TRAb, pela indisponibilidade no HUB. E por mesmo motivo, também não foi possível uma avaliação periódica deste marcador de atividade de doença ao longo do tempo e que poderia ser avaliado como preditor de recidiva da RAI.

Nem todos os pacientes apresentavam todos os dados completos, com necessidade de exclusão de alguns para a análise.

Outra limitação é quanto à RAI, que não foi realizada no mesmo local, com a possibilidade de variação da técnica de escolha de dose e orientações de preparo.

7 CONCLUSÃO

Este estudo corrobora que o T4L ao diagnóstico é uma ferramenta relevante para determinar uma resposta terapêutica à DAT, ou seja, valores acima de 5ng/dL estão associados à baixa resposta à DAT e encaminhamento dos pacientes a terapia definitiva, no caso, à RAI. Nossa população estudada também ilustrou uma maior frequência de diagnóstico de DG em pacientes jovens, pré-puberes, sugerindo que a autoimunidade parece estar se manifestando mais precocemente que em outras coortes, porém esse é um dado local.

A taxa de recidiva após a RAI em nosso estudo não divergiu de outros estudos. A atividade de I¹³¹ parece estar diretamente relacionada à taxa de recidiva, mas em nosso estudo não foi possível realizar avaliação detalhada e a dose fixa utilizada em nosso serviço, parece ser mais alta do que a utilizada na população pediátrica.

Quanto aos possíveis fatores envolvidos na recidiva após a RAI, observou-se que os dados clínicos/laboratoriais avaliados não diferiram entre os grupos, mas o estudo sugere que na amostra de pacientes estudados, aqueles mais velhos apresentaram maior frequência de recidiva pós RAI.

REFERÊNCIAS

1. Cohen RZ, Felner EI, Heiss KF, Wyly JB, Muir AB. Outcomes analysis of radioactive iodine and total thyroidectomy for pediatric Graves' disease. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2016 Mar 1;29(3):319–25.
2. Mooij CF, Cheetham TD, Verburg FA, Eckstein A, Pearce SH, Léger J, et al. 2022 European Thyroid Association Guideline for the management of pediatric Graves' disease. *Eur Thyroid J*. 2022;11(1).
3. Ortiga-Carvalho TM, Chiamolera MI, Pazos-Moura CC, Wondisford FE. Hypothalamus-pituitary-thyroid axis. *Compr Physiol*. 2016 Jul 1;6(3):1387–428.
4. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid*. 2016 Oct 1;26(10):1343–421.
5. Léger J, Oliver I, Rodrigue D, Lambert AS, Coutant R. Graves' disease in children. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2018 Dec 1;79(6):647–55.
6. Scappaticcio L, Trimboli P, Keller F, Imperiali M, Piccardo A, Giovanella L. Diagnostic testing for Graves' or non-Graves' hyperthyroidism: A comparison of two thyrotropin receptor antibody immunoassays with thyroid scintigraphy and ultrasonography. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2020 Feb 1;92(2):169–78.
7. van Balkum M, Schreurs MWJ, Visser WE, Peeters RP, Dik WA. Comparison of two different TSH-receptor antibody assays: A clinical practice study. *Heliyon*. 2023 Dec;9(12):e22468.
8. Lane LC, Wood CL, Cheetham T. Graves' disease: moving forwards. *Arch Dis Child*. 2023 Apr;108(4):276–81.
9. Cooper DS. Antithyroid Drugs [Internet]. 2005. Available from: www.nejm.org
10. Lutterman SL, Zwaveling-Soonawala N, Verberne HJ, Verburg FA, Van Trotsenburg ASP, Mooij CF. The Efficacy and Short- And Long-Term Side Effects of Radioactive Iodine Treatment in Pediatric Graves' Disease: A Systematic Review. Vol. 10, *European Thyroid Journal*. S. Karger AG; 2021. p. 353–63.
11. Gu Y, Liang X, Liu M, Wu D, Li W, Cao B, et al. Clinical features and predictors of remission in children under the age of 7 years with Graves' disease. *Pediatr Investig*. 2020 Sep 1;4(3):198–203.
12. Namwongprom S, Dejkhamron P, Unachak K. Success rate of radioactive iodine treatment for children and adolescent with hyperthyroidism. *J Endocrinol Invest*. 2021 Mar 1;44(3):541–5.

13. Campennì A, Avram AM, Verburg FA, Iakovou I, Hänscheid H, de Keizer B, et al. The EANM guideline on radioiodine therapy of benign thyroid disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2023 Sep 1;50(11):3324–48.
14. Mariani G, Tonacchera M, Grosso M, Orsolini F, Vitti P, Strauss HW. The role of nuclear medicine in the clinical management of benign thyroid disorders, part 1: Hyperthyroidism. *Journal of Nuclear Medicine*. 2021 Mar 1;62(3):304–12.
15. Kaplowitz PB, Jiang J, Vaidyanathan P. Radioactive iodine therapy for pediatric Graves' disease: A single-center experience over a 10-year period. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2020 Mar 1;33(3):383–9.
16. Rivkees SA, Sklar C, Freemark M. The Management of Graves' Disease in Children, with Special Emphasis on Radioiodine Treatment [Internet]. 1998. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article/83/11/3767/2865199>
17. Rivkees SA, Cornelius EA. Influence of Iodine-131 Dose on the Outcome of Hyperthyroidism in Children [Internet]. 2003. Available from: www.aappublications.org/News
18. R CORE TEAM. R: A Language and Environment for Statistical Computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing, 2024.
19. Rivkees SA. Approach to the Patient: Management and the Long-term Consequences of Graves' Disease in Children. Vol. 107, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. Endocrine Society; 2022. p. 3408–17.
20. Simon M, Rigou A, Le Moal J, Zeghnoun A, Le Tertre A, De Crouy-Chanel P, et al. Epidemiology of childhood hyperthyroidism in France: A nationwide population-based study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2018;103(8):2980–7.
21. Conrad N, Misra S, Verbakel JY, Verbeke G, Molenberghs G, Taylor PN, et al. Incidence, prevalence, and co-occurrence of autoimmune disorders over time and by age, sex, and socioeconomic status: a population-based cohort study of 22 million individuals in the UK. *The Lancet*. 2023 Jun;401(10391):1878–90.
22. Wémeau J Louis, Klein M, Sadoul JL, Briet C, Vélayoudom-Céphise FL. Graves' disease: Introduction, epidemiology, endogenous and environmental pathogenic factors. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2018 Dec 1;79(6):599–607.
23. Manji N, Carr-Smith JD, Boelaert K, Allahabadia A, Armitage M, Chatterjee VK, et al. Influences of age, gender, smoking, and family history on autoimmune thyroid disease phenotype. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2006;91(12):4873–80.
24. Gastaldi R, Poggi E, Mussa A, Weber G, Vigone MC, Salerno M, et al. Graves disease in children: Thyroid-stimulating hormone receptor antibodies as remission markers. *Journal of Pediatrics*. 2014;164(5).

25. Cury AN, Meira VT, Monte O, Marone M, Scalissi NM, Kochi C, et al. Clinical experience with radioactive iodine in the treatment of childhood and adolescent Graves' disease. *Endocr Connect*. 2012 Oct 25;2(1):32–7.
26. Vehik K, Hamman RF, Lezotte D, Norris JM, Klingensmith G, Bloch C, et al. Increasing Incidence of Type 1 Diabetes in 0- to 17-Year-Old Colorado Youth. *Diabetes Care*. 2007 Mar 1;30(3):503–9.
27. Benvenga S, Elia G, Ragusa F, Paparo SR, Sturniolo MM, Ferrari SM, et al. Endocrine disruptors and thyroid autoimmunity. Vol. 34, *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism*. Bailliere Tindall Ltd; 2020.
28. Shulman DI, Muhar I, Jorgensen EV, Diamond FB, Bercu BB, Root AW. Autoimmune Hyperthyroidism in Prepubertal Children and Adolescents: Comparison of Clinical and Biochemical Features at Diagnosis and Responses to Medical Therapy. Vol. 7, *THYROID*. Mary Ann Lieben, Inc; 1997.
29. Kaguelidou F, Alberti C, Castanet M, Guitteny MA, Czernichow P, Léger J, et al. Predictors of autoimmune hyperthyroidism relapse in children after discontinuation of antithyroid drug treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Oct;93(10):3817–26.
30. Committee on Pharmaceutical Affairs JS for PE and the PTDCJTA (Taskforce for the R of the G for the T of COGD, Minamitani K, Sato H, Ohye H, Harada S, Arisaka O. Guidelines for the treatment of childhood-onset Graves' disease in Japan, 2016. *Clin Pediatr Endocrinol*. 2017;26(2):29–62.
31. Pinto T, Cummings EA, Barnes D, Salisbury S. Clinical course of pediatric and adolescent Graves' disease treated with radioactive iodine. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2007 Sep;20(9):973–80.
32. Azizi F, Amouzegar A. Management of thyrotoxicosis in children and adolescents: 35 years' experience in 304 patients. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2018 Jan 26;31(2):159–65.
33. Silberstein EB, Alavi A, Balon HR, Clarke SEM, Divgi C, Gelfand MJ, et al. The SNMMI practice guideline for therapy of thyroid disease with ¹³¹I 3.0. Vol. 53, *Journal of Nuclear Medicine*. 2012. p. 1633–51.

APÊNDICES

APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Convidamos o(a) Senhor(a) a participar do projeto de pesquisa “Estudo de desfechos clínicos pós-tratamento com Radioiodoterapia na Doença de Graves Pediátrica acompanhados em Hospital terciário no Distrito Federal - 20 anos de seguimento”, sob a responsabilidade da pesquisadora Júlia Martins Azevedo Eyer Thomaz. Este convite é feito por você ser responsável pelo(a) menor _____, que acompanha com a equipe de Endocrinologia Pediátrica da Unidade da Criança e do Adolescente do Hospital Universitário de Brasília (UCA-HUB) por apresentar Doença de Graves.

A Doença de Graves é conhecida por ser uma doença autoimune de difícil controle. Assim, o objetivo desta pesquisa é avaliar a taxa de sucesso do tratamento após a radioiodoterapia em pacientes com Doença de Graves para encontrar as causas de falha do tratamento da doença após a radioiodoterapia.

O(a) senhor(a) receberá todos os esclarecimentos necessários antes e no decorrer da pesquisa e asseguramos que seu nome não aparecerá, sendo mantido o mais rigoroso sigilo pela omissão total de quaisquer informações que permitam identificá-lo(a).

A sua participação será por meio da disponibilização de acesso aos dados do seu prontuário, construído ao longo do seu acompanhamento com a equipe de Endocrinologia Pediátrica.

O risco decorrente de sua participação na pesquisa é quanto a divulgação de dados confidenciais disponíveis em prontuário, mas que será mínimo, uma vez que o acesso a essas informações será restrita a um grupo pequeno de pesquisadores, que irão garantir a integridade dos documentos analisados. Se você aceitar participar, contribuirá para a identificação dos fatores que levam a falha de tratamento dos pacientes com Doença de Graves, com possibilidade de melhoria no tratamento.

O(a) Senhor(a) pode se recusar a responder qualquer questão que traga constrangimento, podendo desistir de participar da pesquisa em qualquer momento sem nenhum prejuízo para o(a) senhor(a).

Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo e não há compensação financeira relacionada a sua participação, que será voluntária.

Caso haja algum dano direto ou indireto decorrente de sua participação nessa pesquisa, você receberá assistência integral e gratuita, pelo tempo que for necessário, obedecendo os dispositivos legais vigentes no Brasil. Caso você sinta algum desconforto relacionado aos procedimentos adotados durante a pesquisa, o senhor(a) pode procurar o pesquisador responsável para que possamos ajudá-lo.

Os resultados da pesquisa serão divulgados no Hospital Universitário de Brasília podendo ser publicados posteriormente. Os dados e materiais serão utilizados somente para esta pesquisa e ficarão sob a guarda do pesquisador por um período de cinco anos, após isso serão destruídos.

Se o(a) Senhor(a) tiver qualquer dúvida em relação à pesquisa, por favor telefone para: Júlia Martins Azevedo Eyer Thomaz (Hospital Universitário de Brasília) no telefone (61) 992035306, disponível inclusive para ligação a cobrar, e no e-mail juliaeyer@hotmail.com.

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina

(CEP/FM) da Universidade de Brasília. O CEP é composto por profissionais de diferentes áreas cuja função é defender os interesses dos participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade e contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos. As dúvidas com relação à assinatura do TCLE ou os direitos do participante da pesquisa podem ser esclarecidas pelo telefone (61) 3107-1918 ou do e-mail cepfm@unb.br, horário de atendimento de 8h30 às 12h30 e de 14h30 às 16h, de segunda à sexta-feira. O CEP/FM está localizado na Faculdade de Saúde/Faculdade de Medicina no 2º andar do prédio, Campus Universitário Darcy Ribeiro, Universidade de Brasília, Asa Norte.

Declaro que recebi todas as explicações sobre o estudo e concordo em permitir que o(a) menor _____, sob minha responsabilidade, participe deste estudo.

Recebi uma cópia deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, feito em duas vias de iguais e assinadas, e me foi dada a oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

Nome / assinatura

Júlia Martins Azevedo Eyer Thomaz
Pesquisador Responsável

Brasília, ____ de _____ de _____.

APÊNDICE B – Termo de Assentimento Livre e Esclarecido

Você está sendo convidado a participar da pesquisa “Estudo de desfechos clínicos pós-tratamento com Radioiodoterapia na Doença de Graves Pediátrica acompanhados em Hospital terciário no Distrito Federal - 20 anos de seguimento”, sob a responsabilidade da pesquisadora Júlia Martins Azevedo Eyer Thomaz, que é médica pediatra na Unidade da Criança e do Adolescente do Hospital Universitário de Brasília (UCA-HUB), onde você faz acompanhamento por apresentar Doença de Graves. Seus pais ou responsáveis permitiram a sua participação.

Nesta pesquisa queremos entender como está o tratamento dos pacientes com a Doença de Graves tratados no hospital, qual é a medicação mais utilizada, por quanto tempo é necessário utilizar a medicação, se a radioiodoterapia está fazendo o efeito desejado. Isso pode contribuir para melhorar o seu tratamento e de outros pacientes.

Ninguém saberá que você está participando da pesquisa. Os resultados da pesquisa vão ser publicados no HUB, mas sem identificar o nome das crianças e adolescentes que participaram.

A sua participação limita-se a autorização ao acesso das suas informações das consultas médicas já realizadas, construídas ao longo do seu acompanhamento com a equipe de Endocrinologia Pediátrica.

Você só precisa participar da pesquisa se quiser, é um direito seu e não terá nenhum prejuízo no seu acompanhamento. Outras crianças e adolescentes com Doença de Graves também irão participar.

Vocês não terão nenhum gasto para participar da pesquisa e poderão entrar em contato com o pesquisador responsável em qualquer época, pessoalmente ou por telefone, para esclarecer qualquer dúvida.

Seus pais ou responsáveis foram informados sobre este estudo, que ele foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília e como se comunicarem com o Comitê de Ética ou com a pesquisadora, se for preciso.

CONSENTIMENTO PÓS INFORMADO

Eu _____ aceito participar da pesquisa “Estudo de desfechos clínicos pós-tratamento com Radioiodoterapia na Doença de Graves Pediátrica acompanhados em Hospital terciário no Distrito Federal - 20 anos de seguimento”

Entendi as coisas ruins e as coisas boas que podem acontecer.

Entendi que posso dizer “sim” e participar, mas que, a qualquer momento, posso dizer “não” e desistir e que ninguém vai ficar com raiva de mim.

Os pesquisadores tiraram minhas dúvidas e conversaram com os meus responsáveis.

Recebi uma via deste termo de assentimento, li e concordo em participar da pesquisa.

Assinatura

Júlia Martins Azevedo Eyer Thomaz
Pesquisador Responsável

Brasília, ____ de _____ de _____.

ANEXOS

ANEXO A – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA

FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA -
UNB



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Estudo de desfechos clínicos pós-tratamento com Radioiodoterapia na Doença de Graves Pediátrica acompanhados em Hospital terciário no Distrito Federal - 20 anos de seguimento

Pesquisador: JULIA MARTINS AZEVEDO EYER THOMAZ

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 76897224.7.0000.5558

Instituição Proponente: EMPRESA BRASILEIRA DE SERVICOS HOSPITALARES - EBSE RH

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 6.634.931

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo retrospectivo, observacional, com a análise de prontuários de crianças e adolescentes com Doença de Graves (DG) que realizaram acompanhamento no ambulatório do Hospital Universitário de Brasília no período de dezembro de 2003 a dezembro de 2023. As informações clínicas e laboratoriais serão obtidas através da busca ativa realizada por meio de consulta ao prontuário do paciente. Serão avaliados: a) Dados demográficos: sexo, idade, procedência; b) idade ao diagnóstico da DG, exames laboratoriais (TSH, T4 livre, T3 e TRAb) e de imagem (cintilografia), na ocasião do diagnóstico e após o tratamento com RAIU (captação de iodo radioativo); c) dados de peso, estatura e IMC; d) História familiar de DG ou outras doenças autoimunes; e) Tratamento: uso de drogas antitireoidianas, tempo de tratamento com a medicação e a dose utilizada, indicação de RAI, dose de I^{131} utilizada por grama de tecido tireoidiano, tempo de remissão da doença após a RAI (radioiodoterapia); f) Desfecho: hipotireoidismo, eutireoidismo ou hipertireoidismo - recidiva da doença após RAI. Serão feitas análises descritivas da população estudada, dos resultados de ocorrência obtidos tanto globais, quanto específicos. A investigadora principal justifica a pesquisa com base na observação de que os pacientes em tratamento para DG no HUB vêm apresentando uma elevada incidência de recidiva de Graves após RAI. Essa incidência parece estar mais elevada que os achados na literatura médica. Por essa razão, se avaliará a frequência de pacientes que foram

Endereço: Universidade de Brasília, Campus Universitário Darcy Ribeiro - Faculdade de Medicina
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.910-900
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: (61)31071-7170 **E-mail:** cepfm@unb.br

FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA -
UNB



Continuação do Parecer: 6.634.931

submetidos a tratamentos para DG e seu comportamento ao longo do tempo. A amostra será obtida por conveniência, composta por 22 pacientes, que foram acompanhados no Hospital Universitário de Brasília, pela Equipe de Endocrinologia Pediátrica. Para o cálculo amostral utilizamos o site: <http://openepi.com/SampleSize/SSPropor.htm>, levando em consideração, a partir de dados epidemiológicos, a incidência da DG de 0,01% na população pediátrica e que a cidade de Brasília-DF tem atualmente 742.779 habitantes de 0 a 19 anos, de acordo com os dados do IBGE 2022. Apesar da população brasileira ser caracterizada, do ponto de vista étnico, como resultante de uma intensa miscigenação, não há estudos de prevalência da DG. Desta forma, considerou-se os dados de prevalência disponíveis na literatura. Para uma amostra de adequado poder estatístico, com intervalo de confiança de 95%, seria necessário no mínimo um paciente com DG. Os critérios de inclusão e de exclusão e os métodos de análise dos dados estão descritos no projeto básico.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: conhecer os dados de desfechos clínicos dos pacientes pediátricos com DG em tratamento tanto com DAT quanto após radiiodoterapia, com avaliação da taxa de sucesso terapêutico, para identificar as causas de recidiva da doença, desde a dose de tratamento de DAT e I¹³¹ realizadas.
Objetivo Secundário: a) avaliar a incidência da DG na população pediátrica no HUB; b) Estabelecer os fatores de risco clínicos e laboratoriais que caracterizem uma doença de difícil controle em que seja necessário o tratamento permanente; c) avaliar os pacientes em uso de drogas antitiroídicas (DATs) por mais de 2 anos e o desfecho clínico e o controle da doença; d) avaliar o perfil dos pacientes encaminhados à RAI, com avaliação dos fatores clínicos e laboratoriais, tais como tempo de tratamento com DATs e a dose utilizada, idade de diagnóstico da DG, dosagem de TRAb e dos hormônios tireoidianos, cintilografia.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: o estudo não implicará em nenhuma intervenção ou risco clínico adicional para os participantes e suas famílias. Os riscos envolvidos estão relacionados à quebra de confidencialidade dos dados, porém os autores seguirão a Lei Geral de Proteção de Dados (LGPD) e a manutenção do sigilo quanto às informações pessoais dos sujeitos envolvidos, se comprometendo a não divulgar nomes, iniciais, imagens ou qualquer dado que possibilite sua identificação.

Benefícios: os resultados do presente estudo poderão trazer benefícios a partir da identificação dos fatores que levam a falha de tratamento dos pacientes com

Endereço: Universidade de Brasília, Campus Universitário Darcy Ribeiro - Faculdade de Medicina
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.910-900
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: (61)31071-7170 **E-mail:** cepfm@unb.br

FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA -
UNB



Continuação do Parecer: 6.634.931

DG, com possibilidade de melhoria no tratamento dos pacientes.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de estudo analítico, retrospectivo, transversal de amostra de conveniência de pacientes portadores de DG atendidos pelo HUB. A pesquisa é factível, de baixo custo, reprodutível e original, e seus resultados contribuirão para entender melhor o porque de menor eficácia da resposta à RAIU e à RAI em pacientes atendidos na instituição.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

A pesquisadora apresentou todos os termos obrigatórios em conformidade com o solicitado por este CEP. Cabe ressaltar que o TCLE e o TCLE apresenta linguagem apropriada a um nível de leigo aos pais ou responsáveis, bem como para crianças acima de 10 anos. Adicionalmente, a pesquisadora apresentou um termo solicitando a dispensa do TCLE para aqueles pacientes que estejam há mais de 2 anos sem atendimento no HUB, com as devidas justificativas, porém não o assinou.

Recomendações:

Assinar o termo de solicitação de dispensa do TCLE. Julgo que essa recomendação não invalida o conjunto de documentos que indicam não haver óbices éticos e que a sua colocação como pendência retardaria em pelo menos um mês o início da coleta de dados, já que o prazo para a apresentação dos resultados é exíguo.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Julgo o projeto de pesquisa sem óbices de natureza ética e documental e voto por sua aprovação.

Considerações Finais a critério do CEP:

Após apreciação na reunião dia 31/01/2024 do colegiado CEP/FM o projeto foi aprovado. OBS: De acordo com a Resolução CNS 466/12, nos incisos II.19 e II.20, cabe ao pesquisador elaborar e apresentar ao CEP os relatórios parciais e final do seu projeto de pesquisa. Bem como a notificação de eventos adversos, de emendas ou modificações no protocolo para apreciação do CEP.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2256614.pdf	12/01/2024 09:27:01		Aceito

Endereço: Universidade de Brasília, Campus Universitário Darcy Ribeiro - Faculdade de Medicina
 Bairro: Asa Norte CEP: 70.910-900
 UF: DF Município: BRASÍLIA
 Telefone: (61)31071-7170 E-mail: cepfm@unb.br

FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA -
UNB



Continuação do Parecer: 6.634.931

Outros	LattesFemandaSousaCardosoLopes.pdf	12/01/2024 09:26:02	JULIA MARTINS AZEVEDO EYER THOMAZ	Aceito
Outros	LattesJuliaMartinsAzevedoEyerThomaz.pdf	11/01/2024 22:52:02	JULIA MARTINS AZEVEDO EYER THOMAZ	Aceito
Outros	CartadeEncaminhamento.pdf	11/01/2024 22:47:06	JULIA MARTINS AZEVEDO EYER THOMAZ	Aceito
Outros	ResumoEstruturado.docx	11/01/2024 22:42:09	JULIA MARTINS AZEVEDO EYER THOMAZ	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoGraves.docx	11/01/2024 22:24:14	JULIA MARTINS AZEVEDO EYER THOMAZ	Aceito
Cronograma	Cronograma.pdf	11/01/2024 22:21:17	JULIA MARTINS AZEVEDO EYER THOMAZ	Aceito
Declaração de Pesquisadores	TemodeResponsabilidade.pdf	11/01/2024 22:20:51	JULIA MARTINS AZEVEDO EYER THOMAZ	Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_2256614.pdf	08/01/2024 15:52:29		Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Cartadeanuencia.pdf	08/01/2024 15:49:52	JULIA MARTINS AZEVEDO EYER THOMAZ	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetodepesquisaGraves.pdf	08/01/2024 15:49:23	JULIA MARTINS AZEVEDO EYER THOMAZ	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TALE.pdf	08/01/2024 15:48:11	JULIA MARTINS AZEVEDO EYER THOMAZ	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	08/01/2024 15:48:01	JULIA MARTINS AZEVEDO EYER THOMAZ	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	DispensaTCLE.pdf	08/01/2024 15:47:50	JULIA MARTINS AZEVEDO EYER THOMAZ	Aceito
Orçamento	Planilhaorcamentaria.pdf	08/01/2024 15:47:16	JULIA MARTINS AZEVEDO EYER THOMAZ	Aceito
Cronograma	Cronograma.pdf	08/01/2024 15:47:02	JULIA MARTINS AZEVEDO EYER THOMAZ	Aceito

Endereço: Universidade de Brasília, Campus Universitário Darcy Ribeiro - Faculdade de Medicina
Bairro: Asa Norte CEP: 70.910-900
UF: DF Município: BRASÍLIA
Telefone: (61)31071-7170 E-mail: cepfm@unb.br

FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA -
UNB



Continuação do Parecer: 6.634.931

Folha de Rosto	frassinada.pdf	08/01/2024 15:42:00	JULIA MARTINS AZEVEDO EYER THOMAZ	Aceito
----------------	----------------	------------------------	---	--------

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BRASILIA, 05 de Fevereiro de 2024

Assinado por:

Antônio Carlos Rodrigues da Cunha
(Coordenador(a))

Endereço: Universidade de Brasília, Campus Universitário Darcy Ribeiro - Faculdade de Medicina
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.910-900
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)31071-7170 **E-mail:** cepfm@unb.br