

**C**ATES

**CENTRO COLABORADOR DO SUS  
AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS  
& EXCELÊNCIA EM SAÚDE**

**SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS  
SE 09/2016**

**Thyrogen® (alfatirotopina) para  
elevação do TSH em pacientes com  
câncer de tireoide pós tireidectomia**

**Belo Horizonte  
Junho - 2016**

Faculdade de Farmácia - UFMG  
Dep. de Farmácia Social  
[www.cates.org.br](http://www.cates.org.br)

UNIVERSIDADE FEDERAL  
DE MINAS GERAIS



2016. CCATES.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial. A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da área técnica.

Informações:

CENTRO COLABORADOR DO SUS: AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS E  
EXCELÊNCIA EM SAÚDE - CCATES

Faculdade de Farmácia UFMG

Av. Presidente Antônio Carlos 6627 Campus Pampulha

CEP: 31270-901, Belo Horizonte - MG

Tel.: (31) 3409-6394

Home Page: <http://www.ccates.org.br>

Elaboração:

Michael Ruberson Ribeiro da  
Silva

Mestre em Medicamentos e  
Assistência

Farmacêutica/UFMG

CCATES/UFMG

Wallace Breno Barbosa

Mestre em Medicamentos e  
Assistência

Farmacêutica/UFMG

CCATES/UFMG

Jéssica Barreto dos Santos

Mestre em Medicamentos e  
Assistência

Farmacêutica/UFMG

CCATES/UFMG

## RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** Thyrogen® (alfatirotopina – TSH recombinante humano)

**Indicação na bula:** é indicado como um tratamento coadjuvante para ablação por iodo radioativo de tecidos remanescentes de tireoide em pacientes que se submeteram a tireoidectomia total ou subtotal por câncer de tireoide bem diferenciado.

**Pergunta:** eficácia e segurança da alfatirotopina em pacientes com câncer diferenciado ou medular da tireoide.

**Evidências:** foram analisadas duas revisões sistemáticas que avaliaram pacientes com câncer diferenciado da tireoide. Os resultados indicam que a administração de TSH recombinante humano resultou numa taxa de ablação semelhante ao da retirada do hormônio da tireoide para pacientes com câncer diferenciado da tireoide, mas TSH recombinante humano forneceu uma melhor qualidade de vida no momento da ablação, o que não se manteve no período de três meses. Não foram encontrados estudos que avaliassem especificamente os efeitos do TSH recombinante humano com iodo radioativo no câncer medular da tireoide.

**Conclusões:** o tratamento pós tireoidectomia com iodo radioativo está indicado no tratamento do câncer diferenciado da tireoide, mas não para câncer medular da tireoide. Não há diferenças entre TSH recombinante humano e retirada do hormônio da tireoide para pacientes com câncer diferenciado da tireoide.

## CONTEXTO

O câncer da tireoide é a neoplasia endócrina mais comum no mundo e pode ser dividido em câncer diferenciado da tireoide (CDT), câncer medular da tireoide (CMT) e câncer indiferenciado (anaplásico) da tireoide (CIT) <sup>1</sup>.

O CDT é o tumor maligno da tireoide de origem de células epiteliais, sendo o câncer papilífero o principal representante desta categoria, correspondendo a 75 a 80% dos casos de CDT. Além do câncer papilífero, incluem-se dentro do grupo de CDT o câncer folicular e o câncer de células de Hürthle <sup>2,3</sup>.

O CMT é uma neoplasia originária das células C ou para-foliculares, um tipo de célula encontrada na tireoide responsável pela produção e secreção de calcitonina <sup>4</sup>. São neoplasias raras, correspondendo a no máximo 5% das neoplasias malignas da glândula tireoide. O CMT pode se apresentar de diferentes formas, incluindo os casos esporádicos e os associados à mutação do proto-oncogene RET, do inglês *rearranged during transfection* (hereditário) <sup>4,5,6</sup>.

**1-População acometida:** Pacientes com câncer medular da tireoide ou câncer folicular da tireoide.

**2-Prevalência/Incidência:** O CDT é a neoplasia maligna endócrina de maior prevalência no mundo e corresponde a mais de 90% de todos os tipos de neoplasia malignas da tireoide <sup>2,7</sup>. O CMT é uma neoplasia rara e tem uma prevalência estimada de 1 a 2% de todos os cânceres de tireoide nos Estados Unidos, abaixo da faixa comumente citada, de 3 a 5%<sup>4</sup>. No Brasil, a estimativa global para o câncer da tireoide para o ano de 2016 é de 6960 novos casos, com maior incidência entre as mulheres, sendo estimados em torno de 6264 casos de CDT e 350 casos de CMT <sup>8</sup>.

**3-Curso da doença:** O CDT tem excelente prognóstico, mesmo em casos de doença metastática. A taxa média de sobrevida em 10 anos de pacientes com câncer papilífero ultrapassa 95% nos casos de doença restrita à tireoide. Em pacientes com doença metastática, esta sobrevida é reduzida de maneira significativa (70% e 64% em 10 e 15 anos, respectivamente). Entretanto este

aumento da taxa de mortalidade é mais lento do que o observado em outras neoplasias malignas. Em cerca de 40% dos casos de CDT já se observam metástases linfáticas ao diagnóstico. Este fato proporciona consequências como altas taxas de recidiva locorregional, aumento da incidência de retratamento, alta morbidade, potencial redução da qualidade de vida e possível redução na sobrevida<sup>2</sup>.

O CMT apresenta-se na forma esporádica ou hereditária. Mutações ativadoras no proto-oncogene RET são responsáveis pela forma hereditária da neoplasia e o diagnóstico molecular é fundamental no manejo do CMT<sup>5,6</sup>. Na forma esporádica, cerca de 50% dos casos apresentam mutações somáticas do gene RET. A calcitonina é um biomarcador específico e altamente sensível para o diagnóstico do CMT. O antígeno carcinoembrionário (CEA) também é produzido pelas células C neoplásicas. Essas moléculas são utilizadas como marcadores prognósticos durante o acompanhamento dos pacientes. O CMT é um tumor indolente, apresentando-se como nódulo único na maioria dos casos esporádicos, enquanto no CMT hereditário é geralmente multicêntrico. O diagnóstico tende a ser tardio (geralmente na 5ª ou 6ª década de vida) nas formas esporádicas do tumor. Metástases em linfonodos cervicais são detectadas em cerca de 50% dos pacientes ao diagnóstico, enquanto metástases distantes ocorrem em 20% dos casos (variação de sete a 23%). A taxa de sobrevida em 10 anos para pacientes com tumor restrito à glândula é aproximadamente 95%, enquanto em pacientes com metástases a distância é de 25% em 5 anos e 10% em 10 anos<sup>5,6</sup>. O fígado é mais frequente sítio de metástases do CMT. A incidência de metástases ósseas no câncer da tireoide é de aproximadamente 5%, com tempo médio de sobrevida pós-metástase de  $5,3 \pm 1,3$  anos, e os pacientes com hipercalcemia apresentam menor sobrevivência<sup>6</sup>.

## DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA

**1-Nome da tecnologia:** Thyrogen®

**2-Princípio ativo:** Alfatirotropina (TSH recombinante humano)

**3-Registro na ANVISA:**

Sim, para esta indicação. Registro: 125430015. Validade: 04/2020.

É indicado para o tratamento adjuvante do CDT. Não especifica tratamento do CMT.

Sim, para outra indicação. Citar:

Não, o fabricante não recomenda este medicamento para esta finalidade, pois não há indicação expressa na Bula.

**4-Registro em outras agências internacionais:**

a) FDA

Sim       Não

Indicação: tratamento adjuvante do câncer diferenciado da tireoide (CDT).

b) EMA

Sim       Não

Indicação: tratamento adjuvante do câncer diferenciado da tireoide (CDT).

## OPÇÕES DE TRATAMENTO

### 1-Principais tecnologias disponíveis no mercado:

#### *Tratamento do CDT*

O tratamento clássico do CDT é a tireoidectomia seguida da radioterapia (RIT), em casos selecionados <sup>2,7</sup>.

O preparo para a terapia com radioiodo tem como objetivo aumentar a eficácia do tratamento. A principal medida relacionada à eficácia é a elevação dos níveis de TSH (hormônio estimulador da tireoide). A elevação deste hormônio estimulante pode ser obtida pela interrupção do uso de levotiroxina, induzindo hipotireoidismo endógeno (causando elevação fisiológica do TSH), ou pela administração exógena de TSH recombinante humano (TSHrh). Estudos em pacientes considerados de baixo/intermediário risco mostram que ambas as alternativas possuem valores semelhantes de eficácia na ablação de tecidos remanescentes. Outro ponto importante, é que não houve impacto negativo do uso de TSHrh nas taxas de recidiva de doença em pacientes cuja ablação foi realizada com TSHrh. Outra questão a ser considerada no preparo para a radioiodoterapia deve ser relativamente à dieta pobre em iodo, cuja ingestão diária deverá estar abaixo de 50 mcg/dia. O uso de TSHrh tem sido utilizado para a ablação de tecido remanescente tireoidiano em pacientes de baixo/intermediário risco no Brasil, EUA, Europa e outros países, porém a evidência é escassa. Assim, o emprego de TSHrh na RIT de pacientes com doença metastática não foi regulamentado no SUS<sup>2</sup>.

Outras medidas de tratamento incluem o uso da radioterapia externa em pacientes selecionados e quimioterapia, como tratamento paliativo em pacientes com CDT inoperável ou metastático<sup>2</sup>.

#### *Tratamento do CMT*

O principal tratamento dos pacientes portadores de CMT é a tireoidectomia total com esvaziamento eletivo do compartimento central do pescoço. A indicação do

esvaziamento lateral deve ocorrer na presença ou suspeita de metástase linfonodal <sup>4,6,9</sup>. Paciente com doença avançada localmente ou metástase à distância deve ser tratado com procedimentos cirúrgicos menos agressivos, visando manter controle local da doença, preservando a voz, a deglutição e a função das paratireoides e evitando complicações hemorrágicas por invasão de estruturas vasculares <sup>6,9</sup>.

Em caso de presença de metástases, podem ser utilizados tratamentos paliativos tais como a radioterapia e a quimioterapia em casos específicos. O uso de bifosfonatos endovenosos está bem estabelecido no controle da dor em pacientes com metástases ósseas em outras neoplasias malignas sólidas ou hematológicas <sup>4,6</sup>. Denosumabe também pode ser utilizado em pacientes com metástases ósseas doloridas <sup>4</sup>.

O tratamento pós tireoidectomia com iodo radioativo não está indicado no tratamento do CMT <sup>4,6</sup>.

## **2-Genérico (preenchimento apenas para medicamentos):**

Sim

Não

## **3-Preço do tratamento (preenchimento apenas para medicamentos):**

A dose diária definida (DDD) para a alfatirotropina na Organização Mundial de Saúde (OMS) é de 0,9 mg<sup>(10)</sup>. De acordo com a bula do fabricante do produto, devem ser administradas duas doses de 0,9 mg em intervalos de 24 horas por injeção intramuscular na região glútea (uma dose de 0,9 mg IM a cada 24 horas, por 2 dias) <sup>(11)</sup>. O preço do tratamento foi estimado considerando os valores da Câmara de Regulação do Mercado de Preços (CMED) da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), de 24 de junho de 2016, para os ICMS de 18%<sup>1</sup> e com o imposto desonerado (ICMS de 0%).

---

<sup>1</sup>ICMS 18% - AM, AP, BA, MA, MG, PB, PE, PR, RN, RS, SE, SP, TO e RJ.



**Tabela 1. Preço estimado do tratamento com alfatirotropina (Thyrogen®).**

ICMS	Dose diária recomendada	Apresentação	Valor do tratamento
0%	0,9 mg	1,1 MG PÓ LIÓF INJ CT 2 FA VD INC	R\$ 2.732,29
18%	0,9 mg	1,1 MG PÓ LIÓF INJ CT 2 FA VD INC	R\$ 3.423,86

LIÓF: liofilizado; INJ: injetável; CT: contem; FA: frasco-ampola; VD: vidro; INC: incolor.

**4-Preço do tratamento (preenchimento apenas para materiais/procedimentos):** Não se aplica

**5-Principal objetivo do tratamento:**

Marque as opções que julgar necessário

- Cura da doença
- Redução de surtos
- Estabilização do paciente
- Manutenção do tratamento de uma condição crônica
- Outros:

**BUSCA DE EVIDÊNCIAS**

**Data da busca (1): 27/06/2016**

**Pergunta estruturada/base pesquisada (1):**

Alfatirotropina é eficaz e segura para elevação do TSH associado ao câncer de tireoide?

Base pesquisada: PUBMED

**Data da busca (2): 27/06/2016**

**Pergunta estruturada/base pesquisada (2):**

Alfatirotropina é eficaz e segura para elevação do TSH associado ao câncer de tireoide?

Base pesquisada: Cochrane

## RESULTADOS COMPILADOS

Foram selecionadas duas revisões sistemáticas que avaliaram os efeitos do TSH recombinante humano (rhTSH) e a retirada do hormônio da tireoide (THW) para ablação<sup>2</sup> por iodo radioativo de tecidos remanescentes de tireoide no CDT. Não foram encontrados estudos que avaliassem especificamente o CMT.

Tu et al (2014) realizaram uma meta-análise de ensaios clínicos randomizados para comparar os efeitos de rhTSH e THW na estimulação do TSH antes da ablação dos remanescentes do CDT. Sete estudos foram incluídos na análise com um total de 1535 pacientes. As taxas de ablação do grupo rhTSH e o grupo THW não foram significativamente diferentes. Os pacientes no grupo de rhTSH apresentaram uma melhor qualidade de vida (QV) do que aqueles do grupo de THW no dia da ablação. No entanto, não houve diferença na QV em três meses após a ablação. Além disso, não houve diferenças significativas nos níveis de tireoglobulina (Tg) medidos pouco antes da ablação com iodo radioativo, ou em dias de isolamento hospitalar. Os eventos adversos graves foram relatados em dois dos sete estudos incluídos. No entanto, nenhum desses eventos adversos graves estavam relacionados com o tratamento. Apenas um estudo avaliou todos os eventos adversos na primeira semana e três meses após a ablação, e não houve diferenças significativas em eventos adversos entre os dois métodos de

---

<sup>2</sup> A ablação pós-operatória dos remanescentes tireoidianos com uma dose de iodo radioativo (<sup>131</sup>I) está indicada em casos de CDT. Deve ser realizada no pós-operatório da tireoidectomia total ou quase total, com o paciente em hipotireoidismo (TSH acima de 25-30 mU/L).

estimulação do TSH. Os resultados indicam que a administração de rhTSH resultou numa taxa de ablação semelhante ao do THW para pacientes com CDT, mas rhTSH forneceu uma melhor qualidade de vida no momento da ablação <sup>12</sup>.

Pak et al. (2014) avaliaram a eficácia de rhTSH versus THW antes da ablação do remanescente com radioiodo no CDT. Foram incluídos seis ensaios clínicos randomizados, com um total de 1.660 pacientes, que compararam o sucesso da ablação entre rhTSH e THW em 6 a 12 meses. Quando o sucesso da ablação foi definida como um corte de tiroglobulina (Tg) de 1 ng/mL ou um corte de Tg de 1 ng/mL além da modalidade de imagem, os resultados de rhTSH e THW foram semelhantes. Não houve diferenças significativas quando o sucesso da ablação foi definida como um corte de Tg de 2 ng /mL ou um corte de Tg de 2 ng/mL mais a modalidade de imagem. Quando uma verificação negativa do iodo 131 foi utilizada exclusivamente como definição de sucesso da ablação, os efeitos do rhTSH e THW não foram significativamente diferentes. Portanto, as taxas de sucesso de ablação são comparáveis entre rhTSH ou THW <sup>13</sup>.

## **ALTERNATIVAS DISPONÍVEIS NO SUS**

O Sistema Único de Saúde (SUS) atualmente apresenta Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) em Oncologia. O tratamento do CDT foi regulamentado pela Portaria SAS/MS nº 7, de 03 de janeiro de 2014. Entretanto, não existe um PCDT específico para o tratamento do CMT <sup>2</sup>.

De acordo com essa Portaria, o tratamento do CDT no âmbito do Sistema Único de Saúde inclui a cirurgia (tireoidectomia), a radioterapia, a radioterapia externa e a quimioterapia, esta última restrita a tratamento paliativo e em casos específicos <sup>2</sup>.

Os procedimentos encontram-se registrados na tabela do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) sob as seguintes codificações<sup>14</sup>:

<b>Código</b>	<b>Procedimento</b>
03.04.02.036-2	Quimioterapia do carcinoma de tireoide avançado
03.04.09.002-6	Iodoterapia do carcinoma diferenciado da tireoide (100 mCi)
03.04.09.001-8	Iodoterapia do carcinoma diferenciado da tireoide (150 mCi)
03.04.09.003-4	Iodoterapia do carcinoma diferenciado da tireoide (200 mCi)
03.04.09.004-2	Iodoterapia do carcinoma diferenciado da tireoide (250 mCi)
03.04.09.005-0	Iodoterapia de carcinoma diferenciado de tireóide (30 mCi)
03.04.09.006-9	Iodoterapia de carcinoma diferenciado de tireóide (50 mCi)
04.02.01.003-5	Tireoidectomia parcial
04.02.01.004-3	Tireoidectomia total
04.02.01.005-1	Tireoidectomia total com esvaziamento ganglionar
04.16.03.027-0	Tireoidectomia total em oncologia

Algumas opções de tratamento para CMT são encontradas no SUS, tais como tireoidectomia total ou parcial, quimioterapia<sup>14</sup> e radioterapia, através da atenção especializada em oncologia<sup>15</sup>.

## **RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS OU ORGANIZAÇÕES INTERNACIONAIS**

Não encontrado

### **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

O tratamento pós tireoidectomia com iodo radioativo está indicado no tratamento do CDT, mas não para CMT. Não foram encontrados estudos que avaliassem especificamente os efeitos do rhTSH com iodo radioativo no CMT. Foram encontrados estudos que avaliaram pacientes com CDT. Os resultados indicam que a administração de rhTSH resultou numa taxa de ablação semelhante ao do THW para pacientes com CDT, mas rhTSH forneceu uma melhor qualidade de vida no momento da ablação para pacientes com CDT, o que não se manteve no período de três meses. Por fim, a retirada do hormônio da tireoide é uma opção ao uso de rhTSH.

## REFERÊNCIAS

1. Katoh H, Yamashita K, Enomoto T, Watanabe M (2015) Classification and General Considerations of Thyroid Cancer. *Ann Clin Pathol* 3(1): 1045. 2015. Disponível em: < <https://www.jscimedcentral.com/Pathology/pathology-3-1045.pdf>>. Acesso em: 28 jun 2016.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas em Oncologia/Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde - Brasília : Ministério da Saúde, 2014.
3. Projeto Diretrizes. Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina. Câncer Diferenciado da Tireóide: Fatores de Risco e Diagnóstico. Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. Disponível em < [http://www.endocrinologia.org.br/media/sbem/downloads/restrita/emc/diretrizes/tiroide/emc\\_tiroide\\_04.pdf](http://www.endocrinologia.org.br/media/sbem/downloads/restrita/emc/diretrizes/tiroide/emc_tiroide_04.pdf)>. Acesso em: 28 jun 2016.
4. Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H, Elisei R, Evans DB, Gagel RF, Lee N, Machens A, Moley JF, Pacini F, Raue F, Frank-Raue K, Robinson B, Rosenthal MS, Santoro M, Schlumberger M, Shah M, Waguespack SG; American Thyroid Association Guidelines Task Force on Medullary Thyroid Carcinoma. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2015 Jun;25(6):567-610. doi: 10.1089/thy.2014.0335. Review. PubMed PMID: 25810047; PubMed Central PMCID: PMC4490627.
5. Schlumberger M, Bastholt L, Dralle H, Jarzab B, Pacini F, Smit JW; European Thyroid Association Task Force. 2012 European thyroid association guidelines for metastatic medullary thyroid cancer. *Eur Thyroid J*. 2012 Apr;1(1):5-14. doi: 10.1159/000336977. Epub 2012 Mar 28. Erratum in: *Eur Thyroid J*. 2012;1(2):54. PubMed PMID: 24782992; PubMed Central PMCID: PMC3821456.
6. Maia AL, Siqueira DR, Kulcsar MA, Tincani AJ, Mazeto GM, Maciel LM. Diagnosis, treatment, and follow-up of medullary thyroid carcinoma: recommendations by the Thyroid Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2014 Oct;58(7):667-700. English, Portuguese. PubMed PMID: 25372577.

7. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, Pacini F, Randolph GW, Sawka AM, Schlumberger M, Schuff KG, Sherman SI, Sosa JA, Steward DL, Tuttle RM, Wartofsky L. 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*. 2016 Jan;26(1):1-133. doi: 10.1089/thy.2015.0020. PubMed PMID: 26462967; PubMed Central PMCID: PMC4739132.
8. Instituto Nacional do Câncer. INCA. Estatísticas 2016. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/sintese-de-resultados-comentarios.asp>>. Acesso em: 28 jun 2016.
9. Diretrizes Clínicas na Saúde Suplementar. Câncer Medular de Tireoide: Tratamento. Sociedade Brasileira de Cirurgia de Cabeça e Pescoço; Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabolismo; Sociedade Brasileira de Patologia; Sociedade Brasileira de Cancerologia; Colégio Brasileiro de Radiologia; Sociedade Brasileira de Medicina de Família e Comunidade. 31 jan 2011. Disponível em <[http://diretrizes.amb.org.br/ans/cancer\\_medular\\_de\\_tireoide-tratamento.pdf](http://diretrizes.amb.org.br/ans/cancer_medular_de_tireoide-tratamento.pdf)>. Acesso em: 27 jun 2016.
10. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index 2016. thyrotropin alfa. Disponível em: <[http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/?code=H01AB01](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=H01AB01)>. Acesso em: 02 jun 2016.
11. Genzyme Corporation. Thyrogen®. Bula do Profissional. 19 jun 2015. Disponível em [http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=5164712015&pIdAnexo=2676338](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=5164712015&pIdAnexo=2676338)>. Acesso em: 27 jun 2016.
12. Pak K, Cheon GJ, Kang KW, Kim SJ, Kim IJ, Kim EE, Lee DS, Chung JK. The effectiveness of recombinant human thyroid-stimulating hormone versus thyroid hormone withdrawal prior to radioiodine remnant ablation in thyroid cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Korean Med Sci*. 2014 Jun;29(6):811-7. doi: 10.3346/jkms.2014.29.6.811. Epub

2014 May 30. PubMed PMID: 24932083; PubMed Central PMCID: PMC4055815.

13. Tu J, Wang S, Huo Z, Lin Y, Li X, Wang S. Recombinant human thyrotropin-aided versus thyroid hormone withdrawal-aided radioiodine treatment for differentiated thyroid cancer after total thyroidectomy: a meta-analysis. *Radiother Oncol.* 2014 Jan;110(1):25-30. doi: 10.1016/j.radonc.2013.12.018. Epub 2014 Jan 28. Review. PubMed PMID: 24485353.
14. Departamento de Informática do SUS (DATASUS). Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS - SIGTAP. Tabela Unificada. Consultar Procedimentos. Disponível em: <<http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>>. Acesso em: 28 jun 2016.
15. Brasil. Ministerio da Saúde. Secretaria de Atenção a Saúde. PORTARIA Nº 140, DE 27 DE FEVEREIRO DE 2014 Redefine os critérios e parâmetros para organização, planejamento, monitoramento, controle e avaliação dos estabelecimentos de saúde habilitados na atenção especializada em oncologia e define as condições estruturais, de funcionamento e de recursos humanos para a habilitação destes estabelecimentos no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). Disponível em: <[bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2014/prt0140\\_27\\_02\\_2014.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2014/prt0140_27_02_2014.html)>. Acesso em: 28 jun 2016.