

Cesar Augusto Cardoso

**Pacientes com carcinoma papilífero de tireoide  
tratados com tireoidectomia total e não  
submetidos a dose ablativa com iodo radioativo:  
evolução da captação cervical do iodo radioativo e  
da tireoglobulina**

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

Programa de Clínica Cirúrgica  
Orientador: Prof. Dr. Marcos Roberto Tavares

São Paulo  
2013

Cesar Augusto Cardoso

**Pacientes com carcinoma papilífero de tireoide  
tratados com tireoidectomia total e não  
submetidos a dose ablativa com iodo radioativo:  
evolução da captação cervical do iodo radioativo e  
da tireoglobulina**

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

Programa de Clínica Cirúrgica  
Orientador: Prof. Dr. Marcos Roberto Tavares

São Paulo  
2013

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

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

©reprodução autorizada pelo autor

Cardoso, Cesar Augusto

Pacientes com carcinoma papilífero de tireoide tratados com tireoidectomia total e não submetido a dose ablativa com iodo radioativo : evolução da captação cervical do iodo radioativo e da tireoglobulina / Cesar Augusto Cardoso. -- São Paulo, 2013.

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

Orientador: Marcos Roberto Tavares.

Descritores: 1.Neoplasia da glândula tireoide 2.Seguimentos 3.Tireoglobulina  
4.Cintilografia 5.Iodo 6.Ultrassonografia 7.Ultrassonografia Doppler 8.Estadiamento  
de neoplasias 9.Glândula tireoide/cirurgia 10.Tiroxina/administração & dosagem  
11.Tireoidectomia 12.Hipotireoidismo 13.Compostos radiofarmacêuticos 14.Estudos  
prospectivos

USP/FM/DBD-183/13

## **DEDICATÓRIA**

Dedico esta tese aos meus pais Antonio e Manderli, pelo exemplo de dedicação aos filhos e à carreira do magistério, e a minha esposa Karyna, por me apoiar em todos os momentos e ter me dado os meus filhos Juliana, Camila e Matheus.

## **AGRADECIMENTOS**

Ao Prof. Dr. Marcos Roberto Tavares, pelo incentivo, competência e paciência na orientação da tese, lendo e respondendo com muita rapidez todos os e-mails que lhe mandei.

À Profa. Dra. Cristina Chammas, pela realização de todos os exames de ultrassonografia e pelo auxílio nas revisões da tese.

À Dra. Tomoco, por me auxiliar no fluxo dos pacientes na medicina nuclear, na revisão dos laudos dos exames e na revisão da tese.

À Dra. Regina Maria Catarino, por ter realizado os exames de iodúria e pelo apoio na escrita, desde o projeto de pesquisa até a tese.

Ao Dr. Antonio Vitor Martins Priante, pelo apoio e auxílio nas revisões.

À Sra. Elci Isabel de Oliveira, pela coleta e armazenamento das amostras para dosagem de iodúria.

## **EPÍGRAFE**

Certa vez perguntaram ao Dalai Lama:

O que o surpreende mais na humanidade?

Ele respondeu:

"Os homens, pois perdem a saúde para juntar dinheiro e depois perdem o dinheiro para recuperar a saúde.

Por pensarem ansiosamente no futuro, esquecem o presente, e acabam por não viver nem no presente e nem o futuro...

Vivem como se nunca fossem morrer e morrem como se nunca tivessem vivido."

## NORMALIZAÇÃO ADOTADA

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

- Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).
- Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3. ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação, 2011.
- Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

# SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS

LISTA DE SÍMBOLOS

LISTA DE TABELAS

LISTA DE QUADROS

LISTA DE GRÁFICOS

RESUMO

ABSTRACT

<b>1 – INTRODUÇÃO</b> .....	1
<b>2 – OBJETIVO</b> .....	4
<b>3 -REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	5
3.1 – Incidência.....	5
3.2 – Estadiamento.....	6
3.3 – Tratamento.....	9
3.4 – Seguimento.....	12
<b>4 – MÉTODOS</b> .....	18
4.1 - Dimensionamento da amostra.....	18
4.2 - Critérios de inclusão e exclusão.....	18
4.3 - Ficha de identificação.....	20



4.4 - Reposição de levotiroxina.....	20
4.5 – Seguimento.....	20
4.5.1 – <i>Pesquisa de corpo inteiro com iodo-131</i> .....	21
4.5.2 – <i>Ultrassonografia cervical</i> .....	22
4.5.3 – <i>Punção aspirativa com agulha fina</i> .....	25
4.5.4 – <i>Exames laboratoriais</i> .....	25
4.6 - Análise estatística.....	26
4.7 - Destinação do material coletado.....	27
<b>5 – RESULTADOS</b> .....	28
<b>6 – DISCUSSÃO</b> .....	37
<b>7 – CONCLUSÃO</b> .....	45
<b>8 – ANEXOS</b> .....	46
<b>9 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	53

## LISTA DE ABREVIATURAS

Anti-TG	anticorpos anti-tireoglobulina
ATA	Associação Americana de Tireoide
CBDT	carcinoma bem diferenciado da tireoide
CPT	carcinoma papilífero de tireoide
DAIR	dose ablativa com iodo radioativo
EUA	Estados Unidos da América
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
Iodo-131	iodo radioativo
Iodúria	concentração de iodo urinário
IP	índice de pulsatilidade
IR	índice de resistividade
PAAF	punção aspirativa com agulha fina
PCI	pesquisa de corpo inteiro com iodo-131
RIT	radioiodoterapia
SPECT	câmara de cintilação tomográfica
TG	tireoglobulina
T4 livre	tiroxina livre
TSH	hormônio tireo-estimulante

USG	ultrassonografia de alta resolução
VPS	velocidade de pico sistólico
VDM	velocidade diastólica mínima

## LISTA DE SÍMBOLOS

°C	graus Celsius
cm	centímetro
cm/min	centímetros por minuto
keV	quilo elétrons-volt
MHz	megahertz
<	menor
≥	maior ou igual
μCi	microCurie
μg	micrograma
mCi	mileCurie
ml	mililitro
MHz	megaHertz
mm	milímetro
μg/Kg	micrograma por quilo

$\mu\text{g/L}$	micrograma por litro
$\mu\text{U/ml}$	microunidade por mililitro
$\text{ng/ml}$	nanograma por mililitro
$\text{U/ml}$	unidade por mililitro

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> – Distribuição dos pacientes conforme idade e sexo.....	28
<b>Tabela 2</b> – Estadiamento do tumor primário (T), classificação de risco e tamanho do tumor.....	29
<b>Tabela 3</b> – Resultado dos exames complementares nas avaliações inicial e final.....	30
<b>Tabela 4</b> – Resultado da ultrassonografia nas avaliações inicial e final.....	35

## **LISTA DE QUADROS**

<b>Quadro 1</b> – Relação dos resultados dos exames complementares nas avaliações inicial e final.....	32
--	----

## LISTA DE GRÁFICOS

<b>Gráfico 1</b> – Evolução da captação cervical do iodo-131...	33
<b>Gráfico 2</b> – Evolução da concentração sérica de TG estimulada.....	34



## RESUMO

Cardoso CA. Pacientes com carcinoma papilífero de tireoide tratados com tireoidectomia total e não submetidos a dose ablativa com iodo radioativo: evolução da captação cervical do iodo radioativo e da tireoglobulina [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2013.

**INTRODUÇÃO:** O tratamento e o seguimento do carcinoma papilífero de tireoide (CPT) são individualizados pelos riscos de recorrência e mortalidade. A indicação do iodo radioativo (iodo-131) para ablação de remanescente tireóideo captante é controversa em casos classificados como de baixo risco. Por diminuir a massa tireóidea remanescente, a dose ablativa com iodo-131 (DAIR) facilita o seguimento pós-operatório, mas tem riscos e onera o tratamento. Não se encontrou na literatura estudo demonstrando a evolução da captação cervical do iodo-131 e da concentração sérica de tireoglobulina (TG) em pacientes submetidos à tireoidectomia total por CPT de riscos muito baixo e baixo, sem DAIR. **OBJETIVO:** Avaliar a evolução da captação cervical do iodo-131 e da concentração sérica de TG em pacientes com CPT de baixo e muito baixo risco, após tireoidectomia total e não submetidos a DAIR. **MÉTODOS:** Foi realizado estudo prospectivo não randomizado em pacientes com CPT de baixo e muito baixo risco submetidos a tireoidectomia total, atendidos no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo no período setembro de 2008 novembro de 2011. Após a tireoidectomia foi ministrada levotiroxina na dose necessária para manter a concentração de hormônio tireo-estimulante (TSH) entre 0,5 e 1,0  $\mu\text{U}/\text{ml}$ . Dosagem sérica de TG, pesquisa de corpo inteiro com iodo-131 (PCI) e dosagem de iodo urinário foram realizadas sob estímulo de TSH endógeno elevado por interrupção da reposição hormonal com levotiroxina, por 30 dias, e dieta pobre em iodo por 15 dias. Foram realizadas ultrassonografias cervicais três e 12 meses após a tireoidectomia. As concentrações séricas de TSH e tiroxina livre sem supressão do TSH foram realizadas seis, nove e 12 meses após a tireoidectomia. **RESULTADOS:** Dos 26 pacientes incluídos, 22 eram do sexo feminino (84,6%), e quatro, do masculino (15,4%), com idade variando de 27 a 45 anos (média de 38,5 anos e mediana de 39,5 anos). Onze pacientes (42,3%) foram estratificados como de muito baixo risco, e 15 (57,7%), como de baixo risco. Todos os pacientes estavam em hipotireoidismo, no momento da avaliação inicial e final ( $\text{TSH} > 30 \mu\text{U}/\text{ml}$ ), e os exames realizados seis, nove e 12 meses após a operação, com ingestão de levotiroxina, mostraram as medianas da concentração de TSH de 3,4  $\mu\text{U}/\text{mL}$ , 0,3  $\mu\text{U}/\text{mL}$  e 1,5  $\mu\text{U}/\text{mL}$ , respectivamente. A média da captação de iodo-131 caiu de 1,9% na avaliação inicial para 0,5% na final, e a média da concentração sérica de TG estimulada caiu de 3,1  $\text{ng}/\text{mL}$  para 1,9  $\text{ng}/\text{mL}$ . **CONCLUSÃO:** Houve diminuição estatisticamente significativa da captação cervical do iodo-131 e da concentração sérica de TG sem DAIR nos pacientes submetidos a tireoidectomia total por CPT de baixo e muito baixo risco, sem supressão do TSH.

**Descritores:** 1.Neoplasia da glândula tireoide 2.Seguimentos 3.Tireoglobulina  
4.Cintilografia 5.Iodo 6.Ultrassonografia 7.Ultrassonografia Doppler 8.Estadiamento  
de neoplasias 9.Glândula tireoide/cirurgia 10.Tiroxina/administração & dosagem  
11.Tireoidectomia 12.Hipotireoidismo 13.Compostos radiofarmacêuticos 14.Estudos  
prospectivos

## ABSTRACT

Cardoso CA. Evolution of cervical radioactive iodine uptake and serum thyroglobulin after total thyroidectomy for the treatment of papillary thyroid carcinoma without radioiodine remnant ablation [dissertation]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2013.

**INTRODUCTION:** The treatment and follow-up of papillary thyroid carcinoma (PTC) are individualized according to the risk of recurrence and mortality. Radioiodine ablation of thyroid remnant is controversial in low-risk patients. By reducing the thyroid remnant, ablation with radioiodine facilitates the follow-up, but it adds risks and increases the cost of the treatment. We found no published study showing the outcome of cervical uptake of radioactive iodine and the serum concentration of thyroglobulin (TG) in patients undergoing total thyroidectomy for PTC classified as very low risk and low risk who did not undertake ablative dose of radioactive iodine. **OBJECTIVE:** The aim of this study was to document changes in the cervical uptake of radioiodine and changes in TG concentrations in low-risk and very low-risk PTC patients not submitted to radioiodine remnant ablation (RRA). **METHODS:** We conducted a prospective non-randomized study in patients with PTC classified as low risk and very low risk undergoing total thyroidectomy at the General Hospital of the University of Sao Paulo, School of Medicine, from September 2008 to November 2011. Levothyroxine was administered after thyroidectomy at a dose required to maintain the concentration of thyroid stimulating hormone (TSH) between 0.5 and 1.0  $\mu\text{U/ml}$ . Serum thyroglobulin, whole body scan with iodine-131 and urinary iodine were evaluated under high endogenous TSH stimulation after 30 days levothyroxine withdrawal and iodine-poor diet for 15 days. Neck ultrasounds were performed three and 12 months after thyroidectomy. The concentration of serum TSH and free thyroxine without TSH suppression were measured six, nine and 12 months after thyroidectomy. **RESULTS:** Of the 26 patients included, 22 were female (84.6%) and four were male (15.4%), aged ranged from 27 to 45 years (mean 38.5 years, median 39.5 years). Eleven patients (42.3%) were classified as very low risk and 15 (57.7%) as low risk. All subjects were hypothyroidism at the time of the initial and final evaluations (TSH > 30  $\mu\text{U/ml}$ ). Tests

performed six, nine and 12 months after the operation with levothyroxine showed the median concentration of TSH 3.4  $\mu\text{U/ml}$ , 0.3  $\mu\text{U/ml}$  and 1.5  $\mu\text{U/ml}$ , respectively. The average uptake of iodine-131 dropped 1.9% at baseline to the end of 1.5% and higher mean serum thyroglobulin fell from 3.1 ng/mL to 1.9 ng/ml. CONCLUSION: There was a statistically significant reduction in cervical radioiodine uptake and in stimulated TG level over one year's observation of low-risk and very low-risk papillary thyroid carcinoma patients who were not treated with RRA, even in the absence of TSH suppression.

Descriptors: 1.Thyroid neoplasms 2.Follow-up studies 3.Thyroglobulin 4.Radionuclide imaging 5.Iodine 6.Ultrasonography 7.Ultrasonography, Doppler 8.Neoplasm staging 9.Thyroid gland/surgery 10.Thyroxine/administration & dosage 11.Thyroidectomy 12.Hypothyroidism 13.Radiopharmaceuticals 14.Pro prospective studies.

# 1 - INTRODUÇÃO

O câncer de tireoide é o mais frequente dos tumores endócrinos malignos. (Mazzaferri et al., 2003; Coeli et al., 2005; Globocan, 2010; American Cancer Society, 2012). É classificado em bem diferenciado (papilífero e folicular), moderadamente diferenciado (medular) e indiferenciado (anaplásico). Os carcinomas bem diferenciados são responsáveis por 80 a 90% dos casos, dos quais 80 a 85% são do tipo papilífero (Schlumberger et al., 1999; Monaco et al., 2003).

O tratamento do carcinoma papilífero de tireoide (CPT) deve ser individualizado, devido ao risco de recorrência e mortalidade pelo câncer, e pode incluir a combinação de cirurgia, iodo radioativo (iodo-131) e supressão do hormônio tireo-estimulante (TSH) (Haugen, 2004, Cooper et al., 2009; Durante et al., 2010).

Nas últimas décadas foram introduzidas importantes inovações no tratamento e seguimento de pacientes com carcinoma bem diferenciado da tireoide (CBDT). Destacam-se a ultrassonografia de alta resolução (USG), a maior sensibilidade dos métodos de dosagem da concentração sérica de tireoglobulina (TG) e o uso do TSH recombinante humano (Schlumberger, 1999; Haugen et al., 1999; Mazzaferri et al., 2001; Robbins et al., 2002; Mazzaferri et al., 2003; Paccini et al., 2003; Torlontano et al., 2004; Pacini et al., 2005; Rosário et al., 2007).

É consenso que os casos de CDBT classificados como de muito baixo risco não se beneficiam da supressão do TSH nem do iodo radioativo (iodo-131) para ablação de remanescentes tireóideos captantes. Nos casos de alto risco a dose ablativa com iodo-131 (DAIR) e a supressão do TSH diminuem a recorrência e a mortalidade por seu potencial de eliminar remanescente tireóideo e tratar eventuais focos do CDBT não detectadas por outros métodos. Além disso, há aumento na sensibilidade da pesquisa de corpo inteiro com iodo-131 (PCI) decorrente da dose maior de iodo-131 ministrado (Shaha et al., 1997; Taylor et al., 1998; Pacini et al., 2006; Cooper et al., 2009). Contudo, nos casos de baixo risco, não estão claramente estabelecidos os benefícios da DAIR na redução da mortalidade e recorrência, assim como não está definido se o TSH deve ser suprimido e, nesse caso, por quanto tempo (Haugen, 2004; Sawka et al., 2004; Pacini et al., 2005; Pacini et al., 2006).

Os efeitos benéficos do uso terapêutico do iodo-131 devem ser demonstrados, uma vez que sua aplicação não é isenta de riscos. Sialoadenite, xerostomia, supressão de medula óssea e diminuição da função reprodutiva são efeitos colaterais de sua aplicação. Há também relato de aumento na incidência de segundo tumor maligno primário em pacientes com CPT tratados com iodo-131 (Ahmed e Shalet, 1985; Rubino et al., 2003; Pacini et al., 2006).

Há controvérsia sobre o benefício da DAIR com objetivo exclusivo de eliminar o remanescente tireóideo captante após tireoidectomia total. Alguns autores indicam DAIR para todos os casos, por facilitar o seguimento eliminando ou diminuindo o tecido tireóideo remanescente e, conseqüentemente, a concentração sérica de TG. Outros não a indicam para casos de baixo risco por falta de comprovação da eficácia e pela exposição

do paciente a riscos. Além disso, a indicação para todos os pacientes com CPT sobrecarrega os centros de medicina nuclear e onera o sistema de saúde (Hay et al., 2002; Mazzaferri et al., 2003).

Estudos mostram que a concentração sérica de TG pode continuar diminuindo por alguns anos após a DAIR (Barbaro et al., 2003; Chianelli, et al., 2009; Padovani et al., 2012). Não foi encontrado na literatura nenhum estudo prospectivo avaliando a evolução da captação cervical de iodo-131 e da concentração sérica de TG nos pacientes com CPT de baixo e muito baixo risco não submetidos a DAIR com a finalidade de demonstrar se não há redução da captação cervical do iodo-131 e da concentração sérica de TG decorrente do controle do TSH pelo uso da levotiroxina exógena.

## **2 – OBJETIVO**

Avaliar a evolução da captação cervical do iodo-131 e da concentração sérica de TG em pacientes com CPT de baixo e muito baixo risco, após tireoidectomia total e não submetidos a DAIR.



## **3 – REVISÃO DA LITERATURA**

### ***3.1 – Incidência***

O câncer de tireoide corresponde a cerca de 1% dos tumores malignos e 0,5% do total de mortes causadas por câncer. As mulheres são mais acometidas em uma razão de 3:1 (Chen et al., 2009; Kilfoy et al., 2009). Foram registrados no mundo 213.179 casos novos de câncer de tireoide no ano de 2008. Esses números indicam uma incidência de câncer de tireoide ajustada para o sexo feminino de 4,7/100.000 habitantes, e de 1,5/100.000 habitantes para o sexo masculino (Globocan, 2010). Nos Estados Unidos da América (EUA) foi estimada a ocorrência de 56.460 casos novos, com 1.780 mortes pelo câncer de tireoide para o ano de 2012 (American Cancer Society, 2012).

Aumento na incidência mundial do CBDT, principalmente de CPT, vem sendo observado nas últimas décadas, mantendo-se estáveis as incidências de carcinoma medular e anaplásico (Olaleye et al., 2011). A incidência de câncer de tireóide com diâmetro menor que um centímetro (microcarcinoma) nos EUA aumentou 120%, e de maiores que quatro centímetros, 56,2%, no período de 1973 a 2002 (Kilfoyet al., 2009). Já no sudeste da Inglaterra ocorreu aumento na incidência de 83,4% entre os anos de 1987 e 2006 (Olaleye et al., 2011). Apesar do aumento na incidência, a mortalidade decorrente dessa doença nos EUA manteve-se estável no período de 1973 a 2002 (Davies e Welch, 2006). Está em discussão se o aumento ocorreu na incidência ou na detecção, decorrente do uso disseminado da USG, que permite identificar e puncionar

nódulos a partir de dois milímetros (Mazzaferri et al., 2003; Davies e Welch, 2006; Chen et al., 2009; Cordioli et al., 2009; Kilfoy et al., 2009; Olaleye et al., 2011).

No Brasil, estudo realizado na cidade de Florianópolis demonstrou aumento de 132,3% na incidência de câncer de tireóide entre os anos 2000 e 2005 (Cordioli et al., 2009). A cidade de São Paulo apresenta a maior incidência de câncer de tireoide do Brasil, com taxa ajustada para o sexo feminino de 10,9/100.000 habitantes e, para o sexo masculino, de 0,7/100.000. Apesar desse aumento, a mortalidade por CDBT no Brasil diminuiu 21% entre os homens e 17% entre as mulheres, no período de 1980 a 1999 (Coeli et al., 2005).

### ***3.2 - Estadiamento***

Os métodos de estadiamento do câncer têm como objetivos predizer o prognóstico, auxiliar nas decisões das terapias adjuvantes, definir a frequência e intensidade do seguimento e facilitar a comunicação entre os profissionais de saúde (Edge et al., 2009). Foram desenvolvidos diversos métodos para classificar os pacientes com CDBT quanto ao prognóstico. Os sistemas AGES e MACIS foram desenvolvidos pela *Clínica Mayo*, com base no seguimento de 1.938 doentes. O sistema AGES classifica os doentes em quatro grupos. Os critérios são a idade, o grau de diferenciação do tumor, a extensão do tumor primário e a presença de metástase (Hay et al., 1987). Em 1993, o sistema AGES foi substituído pelo MACIS, que passou a considerar a idade no momento do diagnóstico, a presença de metástase, ressecção cirúrgica completa, invasão de tecidos extra tireóideos e o tamanho do tumor primário (Hay et al., 1993).

O sistema de estadiamento que vem sendo mais aplicado é o proposto pela *Union for International Cancer Control* (UICC) e pelo *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), que considera a extensão do tumor primário (T), a presença de metástase linfonodal (N) e a distância (M). O tumor primário de tireóide é assim classificado (Edge et al., 2009):

Tumor primário (T) – todas as categorias podem ser subdivididas em tumor único (a) ou multifocal (b);

TX tumor primário não pode ser avaliado;

T0 sem evidência de tumor primário;

T1 tumor com dois centímetros ou menos na sua maior dimensão, limitado à tireoide;

T2 tumor com mais de dois centímetros, mas não mais que quatro centímetros na sua maior dimensão, limitado à tireoide;

T3 tumor com mais de quatro centímetros na sua maior dimensão, limitado à tireoide, ou qualquer tamanho com mínima extensão extra tireóidea;

T4a tumor de qualquer tamanho que se estende além da cápsula da tireoide com invasão de tecidos moles do subcutâneo, laringe, traqueia, esôfago ou nervo laríngeo recorrente;

T4b tumor que invade a fáscia pré-vertebral ou que engloba a artéria carótida ou vasos mediastinais.

Para classificar os CDBT, além da extensão anatômica da doença é considerada também a idade do paciente no momento do diagnóstico. Os pacientes são divididos em

dois grupos: abaixo e acima de 45 anos. Considerando esses parâmetros, os doentes são classificados nos estágios I a IV. A maioria dos doentes com CBDT enquadra-se nos estágios I e II, com excelente prognóstico e com sobrevida em cinco anos superior a 90% (Loh et al, 1997; Paccini 2002; Edge et al., 2009).

O Sistema TNM foi desenvolvido para prever o risco de morte, e não recorrência da doença. Assim, para avaliar o risco de recidiva, os pacientes com CPT são classificados em três grupos (Pacini et al, 2005; Pacini et al, 2006):

- Muito baixo risco: tumor unifocal, menor que um centímetro, sem extensão além da cápsula da tireoide, e ausência de metástase linfonodal ou a distância;
- Baixo risco: tumor único ou multifocal, maior que um centímetro e menor que quatro centímetros, ou multifocal com o maior nódulo menor que um centímetro, sem extensão além da cápsula da tireoide; e ausência de metástase linfonodal ou a distância;
- Alto risco: tumor maior que quatro centímetros, ou com invasão além da cápsula da tireoide, e/ou com metástase linfonodal ou a distância.

O estadiamento inicial considera fatores clínicos e patológicos, e é realizado após o diagnóstico e terapia inicial. Dependendo da evolução clínica e da resposta ao tratamento, os riscos de recidiva e mortalidade podem se alterar. Assim, segundo a Associação Americana de Tireoide (ATA), os riscos de recidiva e mortalidade devem ser reavaliados com base em dados atuais do exame clínico e dos exames complementares (Cooper et al., 2009).

### **3.3 - Tratamento**

O tratamento inicial do CPT é cirúrgico, com remoção total do tumor primário e linfadenectomia cervical, se necessária (Haugen, 2000; Pacini et al., 2006; Cooper et al., 2009). A ATA preconiza a realização de linfadenectomia cervical apenas quando há confirmação de metástase linfonodal (linfadenectomia terapêutica). A linfadenectomia cervical profilática do compartimento central unilateral ou bilateral pode ser considerada quando o tumor primário for classificado como T3 ou T4 (Cooper et al., 2009).

A administração de levotiroxina tem como primeiro objetivo a reposição do hormônio tireóideo, para evitar o hipotireoidismo, e, no CBDT, esse medicamento pode inibir o crescimento de células neoplásicas residuais ou metastáticas. A supressão do TSH no soro, levando a concentração inferior a 0,1  $\mu\text{U/ml}$ , é indicada em pacientes com CBDT classificados como de alto risco e quando há evidência de doença residual e/ou níveis aumentados da concentração sérica de TG. Nos doentes de baixo e muito baixo risco, a taxa de recorrência é baixa, e o TSH pode ser mantido próximo do limite inferior de normalidade, mas não precisa ser suprimido, para evitar complicações da tireotoxicose, como arritmia cardíaca, aumento da pressão sistólica e redução da massa óssea (Wang et al., 1999; Mercurio et al., 2000; Schlumberger et al., 2004; Pacini et al., 2006; Cooper et al., 2009).

A capacidade das células do CBDT de captar o iodo-131 é um dos pilares do tratamento adjuvante e do seguimento. Utiliza-se geralmente o isótopo 131 do iodo, devido a sua estabilidade e meia vida relativamente curta. A PCI pode ser indicada no

diagnóstico de persistência ou recidiva de doença. O iodo-131 é usado para tratamento de persistência, recidiva ou metástase do CBDT e para ablação de remanescente tireóideo captante. É comum o achado de captação cervical do iodo-131 residual inicial de 0,5 a 2% em pacientes submetidos à tireoidectomia total, mesmo quando realizada por cirurgião experiente (Barbaro et al., 2003; Carlisle et al., 2003; Haugen, 2004).

A DAIR pode eliminar remanescente tireóideo captante e destruir câncer tireóideo microscópico, facilitando o seguimento (Wyngaarden, e McLougall, 1997; Haugen 2004; Pacini et al., 2005; Pacini et al., 2006). Contudo, o iodo-131 não é isento de riscos, podendo causar sialoadenite, xerostomia, supressão de medula óssea e diminuição da função reprodutiva (Ahmed e Shalet, 1985; Pacini et al., 2006). Em um estudo de coorte europeu, foi observado aumento de 30% no risco de segundo tumor maligno primário em pacientes tratados com iodo-131, com relação linear entre a dose cumulativa e o aumento do risco de tumores sólidos. Esses autores calcularam que a dose de 100 mCi está relacionada como excesso de 53 tumores sólidos e de três leucemias por 10.000 doentes em 10 anos de seguimento. Há também forte relação entre a dose cumulativa do iodo-131 e o risco de câncer ósseo, de partes moles, e de glândulas salivares (Rubino et al., 2003). Lye et al. (2011), avaliando a incidência de segundo tumor primário em pacientes com CBDT de baixo risco, demonstraram risco aumentado para câncer de glândulas salivares, rins, linfomas e leucemia, no grupo que recebeu DAIR, estimando um excesso de dois casos de leucemia por 10.000 pacientes tratados.

O tratamento adjuvante com iodo-131 e a supressão do TSH são individualizados de acordo com o risco de recorrência e mortalidade pelo câncer. Para os pacientes com CPT de muito baixo risco não está indicada supressão do TSH ou DAIR, sendo a

tireoidectomia o tratamento suficiente para cura, na maioria dos casos (Pacini et al., 2005; Cooper et al., 2009; Durante et al., 2010). Nos casos de alto risco, está bem documentado na literatura que a DAIR e a supressão do TSH diminuem a recorrência e a mortalidade (Shaha et al., 1997; Taylor et al., 1998; Pacini et al., 2006; Cooper et al., 2009). Nos casos de baixo risco, os benefícios da DAIR na redução da mortalidade e recorrência não estão claramente estabelecidos, em razão dos bons resultados com diferentes esquemas de tratamento. Além disso, a avaliação dos resultados da DAIR é dificultada porque a maior parte dos trabalhos é retrospectiva, inclui número insuficiente de casos, aplica fatores prognósticos e tratamentos diferentes, sem controle da supressão do TSH e sem padronização da definição de recorrência (Shaha et al., 1997; Taylor, 1998; Mazzaferri et al., 2001; Haugen, 2004; Pacini et al., 2005; Pacini et al., 2006; Vaisman et al., 2011).

Um estudo realizado com 2.444 casos de CDBT tratados na *Clínica Mayo*, no período de 1940 a 1999 concluiu que o maior uso da DAIR, principalmente na década de 1990, não melhorou a sobrevida, e que o aumento na taxa de recidiva, nessa década, foi reflexo da maior sensibilidade dos meios de detecção da recidiva loco-regional. Assim sendo, nesse serviço, não indicam a DAIR de rotina em pacientes com CDBT de baixo risco (Hay et al., 2002). Duas meta-análises concluíram que a diminuição da recorrência e da mortalidade decorrente da ablação de remanescente tireóideo em doentes de baixo risco ainda não pode ser confirmada (Sawka et al., 2004; Sacks et al., 2010).

### **3.4 - Seguimento**

O seguimento de pacientes com CDBT, além do controle da reposição hormonal tireóidea, tem como principal objetivo a detecção de persistência ou recidiva da doença (Paccini et al., 2003; Rosario et al., 2004). Inovações tecnológicas, como a USG, a dosagem da concentração sérica de TG e o TSH recombinante humano (*Thyrogen<sup>R</sup>, Genzyme Transgenic Corporation, Cambridge, MA*), auxiliam na individualização do tratamento e do seguimento, a partir de diagnóstico mais preciso e identificação precoce, tanto da doença inicial, quanto da recidiva (Schlumberger, 1999; Haugen et al., 1999; Robbins et al., 2002; Mazzaferri et al., 2003; Paccini et al., 2003; Torlontano et al., 2004; Pacini et al., 2005; Rosário et al., 2007).

No passado, a PCI era rotineiramente utilizada no seguimento do CDBT para indicação da DAIR ou terapêutica (Ferraz et al., 2001; Carlisle et al., 2003). Como a PCI tem menor sensibilidade que outros métodos para detecção de metástase regional, como a USG, ela é útil para avaliar o remanescente tireóideo, possibilitando cálculo efetivo da dose de iodo-131 a ser utilizado. A PCI também permite identificar locais de captação do iodo-131 após DAIR (Paccini et al., 2003; Rosario et al., 2004; Berger et al., 2011).

A TG é uma glicoproteína produzida pelas células foliculares tireóideas e pelo CDBT. Sua produção é estimulada pelo TSH. O achado da concentração sérica de TG basal aumentada ou em elevação com anticorpos anti-tireoglobulina (anti-TG) negativos é interpretado como persistência ou recidiva de doença (Cailleux et al., 2000; Wartofsky et al., 2002; Baudin et al., 2003). A dosagem da concentração sérica de TG estimulada pelo TSH é mais sensível para indicar persistência ou recidiva do CDBT (Wartofsky et al., 2002); contudo, quando indetectável, pode não ser suficiente para avaliação.



Schlumberger (1998) demonstrou que até 20% dos pacientes com concentração sérica de TG não estimulada indetectável e 5% dos com concentração sérica de TG estimulada indetectável apresentavam metástase linfonodal. Em estudo multicêntrico com 456 pacientes com CPT de baixo risco, a concentração sérica de TG estimulada apresentou sensibilidade de 81,6%, especificidade de 78,5% e acurácia global de 78,7% para a concentração sérica de TG estimulada. A maioria dos doentes (68%) que apresentava concentração sérica de TG estimulada positiva (entre um e 10 ng/ml) tornou-se negativa no seguimento de dois anos, com ou sem DAIR, o que possibilitou concluir que a presença de concentração sérica de TG estimulada positiva no primeiro ano após a tireoidectomia não deve ser considerada um indicador definitivo de persistência ou recorrência da doença, e que a DAIR não é necessária para a maioria dos doentes. No entanto, o aumento dos níveis da concentração sérica de TG durante o seguimento deve ser considerado um preditivo de persistência ou recidiva da doença (Torlontano et al., 2004).

Quando o anti-TG está presente no sangue, os valores da concentração sérica de TG podem ser enganosos, ficando acima ou abaixo do real, dependendo do método laboratorial utilizado e da quantidade de anticorpos. Porém, a negatificação do anti-TG na evolução é um ótimo preditivo de cura, fato relacionado à diminuição ou ausência de antígeno estimulando a produção do anticorpo (Chiovato, et al., 2003; Rosario et al. 2004).

Nos últimos anos, a USG assumiu importante papel no seguimento de pacientes tratados de CBDT, sendo o principal método de imagem para o diagnóstico de recidiva local e de metástase linfonodal cervical, muitas vezes não palpáveis (Ko et al., 2010).

Sua sensibilidade é superior à da PCI e da concentração sérica de TG estimulada para detecção de recidiva loco-regional. Cerca de 20 a 40% das metástases linfonodais não captam iodo-131, mesmo com a utilização de dose elevada do radiofármaco, e a concentração sérica de TG estimulada também pode ser negativa, principalmente nos linfonodos metastáticos menores que um centímetro (Paccini et al., 2003; Torlontano et al., 2004; Rosário et al., 2007). Torlontano et al. (2004) descreveram 3% de metástases linfonodais detectadas pela USG e confirmadas por punção aspirativa com agulha fina (PAAF) em pacientes com concentração sérica de TG estimulada inferior a 1ng/ml e com PCI negativa. Outra vantagem da USG é que ela independe do grau de diferenciação do tumor e da sua capacidade de captar o iodo-131 (Ko et al., 2010).

O compartimento central do pescoço (nível VI) é sede frequente de recidiva loco-regional do CBDT, e sua avaliação com USG apresenta algumas limitações, principalmente nos três primeiros meses após a manipulação cirúrgica, devendo ser evitada nesse período quando pode ocorrer um aumento da ecogenicidade do leito tireóideo pelo processo inflamatório (Rosário et al., 2007). Qualquer nódulo nessa localização deve ser considerado suspeito de recidiva, se for hipocogênico, apresentar margens irregulares, microcalcificações, áreas císticas ou hipervascularização difusa ao Doppler colorido (Sheth e Hamper, 2008; Ko et al., 2010). Shin et al. (2007) concluíram que o diagnóstico diferencial entre a recidiva do câncer de tireoide e as lesões benignas no leito tireóideo não pode ser realizado somente com os achados ultrassonográficos, devendo ser associado à PAAF. Em oposição, recente estudo descreveu que 34% dos pacientes com câncer de tireoide submetidos a tireoidectomia total apresentaram nódulos menores que 11 milímetros na loja tireóidea, e somente 9% deles apresentaram

crescimento. Portanto, essas lesões devem ser seguidas com USG seriada, reservando-se a PAAF para quando houver elevação da concentração sérica de TG ou crescimento dos nódulos (Rondeau et al., 2011).

Suspender a reposição de levotiroxina é o método tradicional para estimular a produção do TSH endógeno para dosar a concentração sérica de TG estimulada e para aumentar a captação do iodo-131 pelo remanescente tireóideo, pela doença residual ou metástase. Essa ação leva ao hipotireoidismo, traz impacto na qualidade de vida e risco de complicações cardiovasculares, principalmente em cardiopatas e idosos (Biondi, et al., 2003; Duntas e Biondi, 2007). O TSH recombinante humano permite o estímulo sem esses inconvenientes, tendo efeito comparável ao do TSH endógeno na detecção de metástase e no tratamento com iodo-131 (Schlumberger, 1999; Haugen et al., 1999; Robbins et al., 2002; Wartofsky et al., 2002; Mazzaferri et al., 2003; Torlotano et al., 2004; Pacini et al., 2005).

As formas radioativa e estável do iodo não são distinguíveis pelas células da tireoide ou de metástase do CBT. Por isso, para aumentar a efetividade do iodo-131, é necessário, não somente estímulo do TSH, mas também dieta pobre em iodo, pois altas concentrações de iodo estável competem com o iodo-131 e constituem a causa mais frequente de redução de sua captação (Carlisle et al., 2003). A medida da concentração de iodo urinário (iodúria) é o critério para definir se há saturação de iodo pela dieta por ocasião do exame. A dosagem da iodúria é parâmetro bioquímico que se correlaciona com a concentração sérica de iodo, pois, em condições normais, 90% da quantidade de iodo ingerida são excretadas pela urina. O nível de iodo urinário reflete diretamente a sua ingestão e sua dosagem pode ser realizada em amostra urinária isolada ou urina

coletada durante 24 horas (Pino et al., 1996; Sullivan et al., 2000). Estudos populacionais comparativos demonstram que há correlação entre os valores obtidos por coleta de amostras de urina ao acaso (coleta casual) com as amostras de urina de 24 horas, em razão da distribuição gaussiana da concentração de iodo na urina (Pretellet al., 2004). Há diferentes métodos para a determinação da iodúria, desde os automatizados, altamente sofisticados, aos manuais simples, que são suficientes para uso em programas de saúde pública (Sullivan et al., 2000). Com a finalidade de aumentar a captação do iodo-131, a Associação de Medicina Nuclear Europeia sugeriu uma dieta com restrição de iodo, quando possível inferior a 50 µg por dia, e a dosagem da iodúria antes da DAIR. Quando a iodúria for superior a 200 µg/L, a DAIR deverá ser postergada, para melhor preparo do paciente (Luster et al., 2008).

Barbaro et al. (2003) avaliaram a evolução da captação cervical do iodo-131 no leito tireóideo 45 dias e um ano depois da tireoidectomia em pacientes com CPT de baixo risco, comparando o estímulo com TSH recombinante (grupo um) e o endógeno (grupo dois) em pacientes submetidos a DAIR com 30 mCi. Nesse estudo não foi utilizado grupo controle sem DAIR. Na avaliação inicial, todos os pacientes apresentavam captação residual no leito tireóideo e, após um ano, 87,6% do grupo um e 75% do grupo dois não mostravam mais captação. Outro trabalho semelhante, porém utilizando a dose de 54 mCi de iodo-131 e medindo a concentração sérica de TG estimulada, demonstrou também que todos os pacientes pré-tratamento apresentavam captação cervical do iodo-131 residual e média da concentração sérica de TG de 1,9 e 3,3 ng/ml nos grupos com estímulo do TSH recombinante e do endógeno, respectivamente. Na reavaliação após um ano, 90,5% e 95,2% não apresentavam

captação cervical do iodo-131, e a concentração sérica de TG estava em 0,42 e 0,38 ng/ml, respectivamente (Chianelli, et al., 2009).

Schlumberger et al. (2012), considerando como ablação completa a USG cervical sem alterações e a dosagem da concentração sérica de TG estimulada inferior a 1 ng/ml, compararam a eficácia da ablação do remanescente tireóideo em pacientes de baixo risco, randomizando com uso do TSH recombinante, endógeno e doses de 30 mCi e 100 mCi, demonstrando resultados similares nos quatro grupos. Não foi realizada dosagem de iodúria para avaliar o preparo dos doentes, nem grupo controle sem DAIR.

## 4 - MÉTODOS

Foi realizado estudo prospectivo, não randomizado, em pacientes com CPT de baixo e muito baixo risco submetidos à tireoidectomia total, atendidos no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) no período de setembro de 2008 a novembro de 2011. O projeto de pesquisa foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HCFMUSP (CAPPESQ), conforme protocolo de pesquisa nº 0423/08 (Anexo A).

### *4.1 - Dimensionamento da amostra*

O tamanho da amostra, inicialmente de 60 pacientes, foi calculado com base na estimativa de redução de 1,5% da captação cervical do iodo-131 do iodo-131, entre as duas avaliações, considerando o poder do teste de 80% (1-beta) e erro tipo I (alfa) igual a 5%. Numa avaliação parcial, durante a inclusão dos casos, a diferença estatística foi alcançada com o grupo inicial de 18 pacientes. Na época dessa avaliação já haviam sido incluídos 29 pacientes, que constituíram o grupo de estudo, encerrando-se a inclusão de novos casos.

### *4.2 - Critérios de inclusão e exclusão*

#### a. Critérios de inclusão:

1. Idade entre 18 e 45 anos;

2. Ambos os sexos;
3. Doentes submetidos à tireoidectomia total;
4. Diagnóstico anatomopatológico de CPT padrão clássico;
5. Tumores com diâmetro menor ou igual a quatro centímetros, únicos ou multicêntricos, sem extensão além da cápsula tireóidea;
6. Estadiamento: pT1N0M0 ou pT2N0M0.

b. Critérios de exclusão:

1. Recusa do doente em participar do estudo;
2. Outras variantes anatomopatológicas do CPT;
3. Presença de extensão extra tireóidea;
4. Metástase cervical e/ou a distância detectada antes dos exames finais;
5. Contraindicação para suspensão da reposição de levotiroxina.

Os doentes foram informados pelo pesquisador sobre os objetivos do estudo, e aqueles que aceitaram participar do projeto assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo B).

#### ***4.3 –Ficha de identificação***

Foi preenchida uma ficha de identificação dos doentes, contendo dados pessoais, antecedentes patológicos, data e complicações da cirurgia, estadiamento anatomopatológico e os dados clínicos e de exames complementares em cada retorno (Anexo C).

#### ***4.4 –Reposição de levotiroxina***

A levotiroxina sódica foi prescrita na dose de dois a três mcg/kg de peso. A concentração do TSH sérico foi medida a cada três meses para adequar a dose de levotiroxina, visando atingir a concentração sérica de TSH entre 0,5 e 1  $\mu$ U/ml.

#### ***4.5 –Seguimento***

Todos os doentes foram submetidos a exame clínico pelo investigador principal a cada três meses, com palpação do pescoço buscando linfonodomegalias ou massas cervicais. Foram realizadas PCI e USG cervical, cerca de três e 15 meses após a tireoidectomia. Coleta de sangue para dosagem de TSH, tiroxina livre (T4 livre), TG e anti-TG foi feita a cada três meses. As PCI e a primeira e última dosagem da concentração sérica de TG foram realizadas com estímulo do TSH endógeno, sendo coletada amostra de urina antes de cada PCI, para dosar a iodúria.



#### **4.5.1 - Pesquisa de Corpo Inteiro com iodo-131**

A PCI com iodo-131 foi realizada em hipotireoidismo ( $TSH \geq 30 \mu U/mL$ ) após suspensão da reposição de levotiroxina por 30 dias e dieta pobre em iodo por 15 dias antes do exame.

##### ***Método da captação cervical do iodo-131***

A captação do iodo-131 foi realizada após 24 horas da administração oral de 10  $\mu Ci$  de iodo-131, em jejum, antecedendo a PCI, em sonda de captação *Captus 2000*<sup>®</sup> (*Capintec- Inc. NJ, EUA*), com ajuste para leitura em 364 keV e distância entre a sonda e o pescoço de 25 cm, resultando em campo de visão de 15 cm. A quantificação da captação foi realizada por meio da relação entre as leituras obtidas por um minuto das contagens da região cervical anterior e coxa do paciente, e da atividade administrada corrigida pelo decaimento do radioisótopo.

##### ***Método da pesquisa de corpo inteiro com iodo-131***

Administração oral de cinco mCi de iodo-131 seis horas após a realização da captação cervical do iodo-131. As imagens foram obtidas 48 horas após, em câmara de cintilação tomográfica (*SPECT*) de dois detectores *E.cam*<sup>®</sup> (*Siemens Medical Systems-Hoffman Estates-IL*), por meio de colimador de septos paralelos de alta energia e foto pico centrado em 364 keV com janela simétrica de 20%. A aquisição das imagens foi por técnica de varredura de corpo inteiro nas projeções anterior e posterior, em decúbito dorsal horizontal, na velocidade de oito cm/min, com matriz 256 x 1024, e imagens localizadas da região cervical, nas projeções anterior com hiperextensão do pescoço,

anterior com marcas de referência na fúrcula esternal e extremidades da cicatriz cirúrgica e laterais direita e esquerda, durante 10 minutos por projeção, com matriz de 128 x128 e zoom 1,45 vezes.

As imagens foram analisadas, pelo mesmo especialista em medicina nuclear, em relação à presença ou ausência de áreas que concentram o iodo-131, tanto na região cervical, incluindo-se a topografia do leito tireóideo, como no restante do corpo.

#### **4.5.2 - Ultrassonografia cervical**

Para os exames de USG (modo-B) e o dúplex-Doppler colorido, foram utilizados os equipamentos da marca Toshiba, modelo Aplio XG<sup>®</sup> e da marca Philips, modelo IU 22<sup>®</sup>, com uso de transdutor linear de alta resolução, com frequência fundamental ajustada em 10 MHz pelo mesmo especialista em USG.

A USG da região cervical foi realizada com o paciente em decúbito dorsal, hiperextensão cervical e, quando necessário, colocação de um coxim sob os ombros, para melhor posicionamento.

Inicialmente, foi realizada USG modo-B por meio de cortes longitudinais e transversais dessa região, para identificação de nódulos ou áreas nodulares na loja tireóidea, busca ativa nos níveis linfonodais acessíveis a USG (I, II, III, IV, V, VI), e pesquisa do nível VII, se houvesse janela acústica. Quando se identificou algum nódulo ou área suspeita, as suas características ecográficas foram descritas.

Após a realização da USG modo-B, os nódulos suspeitos eram examinados com Doppler colorido (convencional e de amplitude) e Doppler pulsado.

Foi utilizada a programação técnica, protocolada no equipamento para exame de tecidos superficiais, específica para tireoide. Durante o mapeamento com o Doppler (colorido e pulsado) eram solicitadas uma rápida apneia e interrupção da deglutição salivar, com a finalidade de reduzir os artefatos de movimento.

Os vasos perinodulares, quando presentes, foram analisados quanto a sua topografia, se periférica, central, ou ambas. Foi realizado estudo por meio do Doppler pulsado nos nódulos vascularizados, seguido de análise espectral (quantitativa) nos vasos com fluxo de padrão arterial, avaliando:

1. Índice de pulsatilidade (IP): definido como velocidade diastólica mínima (VDM) subtraída da velocidade de pico sistólico (VPS), dividida pela velocidade média (Burns, 1995);

2. Índice de resistividade (IR): definido como VDM subtraída da VPS, dividida pela VPS média (Burns, 1995).

Foram considerados como suspeitos de malignidade os nódulos bem definidos no leito ou linfonodos no compartimento central ou lateral com vascularização arterial intensa, vascularização desorganizada na região periférica, subcapsular, ou com vasos tortuosos e irregulares, vasos aberrantes ou com foco avascular (trombose de uma parte do linfonodo) ao mapeamento com Doppler colorido ou quando apresentavam pelo menos duas das características abaixo ao modo B:

- Forma arredondada;
- Ausência de hilo central;
- Hipoecogênico (fortemente);

- Necrose (áreas císticas ou hiperecogênicas);
- Sinais de invasão (contorno irregular, lobulado, parcialmente definido ou mal definido com estruturas adjacentes);
- Presença de microcalcificações.

Os casos que apresentavam apenas um dos sinais acima foram considerados indeterminados para malignidade, sugerindo-se seguimento clínico e repetição da USG.

Foram consideradas benignas no leito tireóideo as áreas indefinidas descritas como sólidas, ecogênicas, tenuemente hipoecogênicas ou hiperecogênicas, amorfas e sem vascularização ou com tênue vascularização (venosa e/ou arterial), sendo sugestivas de fibrose ou granuloma. Com relação aos linfonodos no compartimento central ou lateral, foram considerados como sinais de benignidade os seguintes parâmetros:

- Modo-B: os linfonodos com cortical hipoecogênica com hilo central hiperecogênico e espessado. Forma fusiforme ou alongada, sem microcalcificações ou áreas císticas. Contornos regulares e bem definidos;
- Ao mapeamento colorido: presença de vascularização na região central (hilar) do linfonodo, podendo haver algumas variações como: a) um vaso presente num dos polos do linfonodo, b) um vaso paralelo ao eixo longitudinal do linfonodo ou paralelo à superfície da pele, c) ramos vasculares periféricos partindo de um vaso central (no eixo longitudinal), d) pequenos segmentos de vasos centrais, esparsos no linfonodo. Ao Doppler pulsado IR menor que 0,8 e IP menor que 1,6.

#### 4.5.3 - Punção aspirativa com agulha fina

Todos os linfonodos ou nódulos bem definidos no leito tireóideo suspeitos de malignidade à USG foram puncionados. As punções foram guiadas por USG, com agulha de 23 gauge e seringa de 10 ml. As lâminas eram coradas pelos métodos hematoxilina-eosina, Papanicolau e Giemsa, para análise do patologista, e o material do lavado da agulha foi enviado para análise da TG.

#### 4.5.4 - Exames laboratoriais

Os exames laboratoriais de amostras sanguíneas foram realizados na rotina dos Laboratórios do HCFMUSP. Em dois casos que apresentavam anti-TG positivo, as dosagens da concentração sérica de TG não foram consideradas nos cálculos.

- **Dosagem do hormônio tireo-estimulante**

Método: automatizado imunofluorométrico (*Delfia*<sup>®</sup> - *Perkin Elmer*).

Valor de referência: 0,4 a 4,5  $\mu$ U/ml

Limite mínimo de detecção de 0,005  $\mu$ U/ml.

- **Dosagem da tiroxina livre**

Método: automatizado fluoroimunoensaio (*Delfia*<sup>®</sup> - *Perkin Elmer*).

Valor de referência: 0,7 a 1,5 ng/ml

Limite mínimo de detecção de 0,16 ng/ml.

- **Dosagem da tireoglobulina**

Método: automatizado quimioluminescência imunométrico (*Immulite 2000*<sup>®</sup> - *Siemens*)

Limite mínimo de detecção de 0,2 ng/ml.

- **Dosagem do anticorpo anti-tireoglobulina**

Método: automatizado por quimioluminescência sequencial imunométrico (*Immulite 1000<sup>®</sup> - Siemens*)

Consideradas negativas as amostras com valores inferiores a 40 U/ml

- **Dosagem do iodo urinário**

As amostras de urina foram coletadas em frasco coletor universal, com volume aproximado de 40 mL, e armazenadas em congelador a -20°C. Em seguida foram encaminhadas para a Seção de Análises Clínicas da Divisão de Patologia do Instituto Adolfo Lutz, para realização da dosagem do iodo urinário (Anexo D):

Método: manual colorimétrico de Sandell e Kolthoff(1937) modificado por Pino (1996).

Limite mínimo de detecção de 1µg/L.

Valores de referência em µg/L:

Suficiência	100 – 300
Deficiência Leve	50 – 99
Deficiência Moderada	25 – 49
Deficiência Grave	<25

#### ***4.6 – Análise estatística***

A análise estatística foi realizada com o programa de SPSS<sup>®</sup> 13.0 (*Statistical Package for the Social Science 13.0 – IBM*) para Windows.

Estatísticas descritivas de frequências absolutas e relativas foram utilizadas para descrever as variáveis categóricas. Medidas de tendência central (média e/ou mediana) foram utilizadas para descrever as variáveis numéricas.

A comparação dos valores dos resultados dos exames da primeira avaliação com os da avaliação final foi realizada pelo teste exato de Fisher, para as variáveis categóricas, e pelo teste de Wilcoxon, para as variáveis numéricas. Para avaliar a correlação entre as variáveis numéricas foi utilizado o teste de correlação de Spearman.

Em todos os testes estatísticos foram considerados significantes os valores de  $p$  menores ou iguais a 0,05.

#### ***4.7 – Destinação do material coletado***

Os resultados obtidos pela pesquisa foram enviados para publicação em revista científica. Materiais coletados (sangue e urina) foram descartados de acordo com as Normas do Gerenciamento de Resíduos de Serviço de Saúde da Instituição.

## 5 - RESULTADOS

Dos 29 pacientes selecionados para participar da pesquisa, três foram excluídos, dois pelo diagnóstico de metástase de CPT paratraqueal antes da realização dos exames finais, e um por apresentar acromegalia por adenoma de hipófise com contraindicação da suspensão da levotiroxina. Dos 26 pacientes incluídos, 22 eram do sexo feminino (84,6%), e quatro, do masculino (15,4%), com idade entre 27 e 45 anos (média de 38,5 anos e mediana de 39,5 anos) (Tabela 1).

**Tabela 1** – Distribuição dos pacientes conforme idade e sexo

Variável	Categoria	Número (%)
Sexo	Masculino	4 (15,4)
	Feminino	22 (84,6)
Idade (anos)	Mínima / Máxima	27 / 45
	Média / Desvio padrão	38,5 / 6,0
	Mediana	39,5

**FONTE:** Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Com relação ao estadiamento, 24 pacientes foram classificados como T1 e dois como T2. Em 11 casos dos classificados como T1 (45,8%) a neoplasia era multicêntrica. Onze pacientes (42,3%) foram estratificados como muito baixo risco e 15 (57,7%) como de baixo risco (Tabela 2).



**Tabela 2** – Estadiamento do tumor primário (T), classificação de risco e tamanho do tumor

Variável	Categoria	Número (%)
<b>Estágio T</b>	T1a	13 (50)
	T1b	11 (42,3)
	T2	2 (7,7)
<b>Risco</b>	Muito baixo	11 (42,3)
	Baixo	15 (57,7)
<b>Tamanho do tumor (centímetros)</b>	Mínima / Máxima	0,1 / 2,8
	Média / Desvio padrão	0,9 / 0,7
	Mediana	0,6

**FONTE:** Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Na realização da PCI inicial, a dosagem do TSH estava acima de 30  $\mu\text{U/mL}$  em todos os casos, com valores variando de 39,6 a 398,1  $\mu\text{U/mL}$  (média de 136,9  $\mu\text{U/mL}$  e mediana de 102,2  $\mu\text{U/mL}$ ). A dosagem inicial do anti-TG foi positiva em dois casos. A concentração sérica de TG estimulada pelo TSH, nos 24 casos que não apresentavam anti-TG positiva, variou de 0,2 ng/ml a 20,1 ng/ml (média de 3,1 ng/ml e mediana de 0,7 ng/ml) na avaliação inicial. A captação cervical do iodo-131 variou de 0,1 a 8,6% da dose administrada (média de 1,9% e mediana de 1,4%) (Tabela 3).

As medianas da concentração de TSH, seis, nove e 12 meses após a operação, com ingestão de levotiroxina, foram 3,4  $\mu\text{U/mL}$ , 0,3  $\mu\text{U/mL}$  e 1,5  $\mu\text{U/mL}$ , respectivamente.

Na segunda PCI, a dosagem do TSH variou de 56,5 a 484  $\mu\text{U/mL}$  (média de 148,5  $\mu\text{U/mL}$  e mediana de 126,1  $\mu\text{U/mL}$ ). A dosagem de anti-TG, que inicialmente era positiva em dois casos, tornou-se negativa em um, na dosagem final. A dosagem final da

concentração sérica de TG estimulada pelo TSH, nos 24 casos que inicialmente não apresentavam anti-TG positiva, variou de 0,2 ng/ml a 26,5 ng/ml (média de 1,9 ng/ml e mediana de 0,5 ng/ml), e a captação cervical do iodo-131 variou de 0,05 a 1,8%, (média de 0,5% e mediana de 0,4%) (Tabela 3).

**Tabela 3** – Resultado dos exames complementares na avaliação inicial e final

Variável	Categoria	Número (%) Avaliação inicial	Número (%) Avaliação Final	P
TSH <sup>1</sup> (μU/ml)	Média / DP <sup>2</sup>	136,9 / 98,2	148,5 / 100,1	0,166*
	Mediana	102,2	126,1	
	Mínima / Máxima	39,6 / 398,1	56,5 / 484,0	
Tiroxina livre (ng/ml)	Média / DP	0,3 / 0,05	0,3 / 0,01	0,918*
	Mediana	0,3	0,3	
	Mínima / Máxima	0,3 / 0,5	0,3 / 0,3	
Tireoglobulina (ng/ml)	Média / DP	3,1 / 4,9	1,9 / 5,3	0,006*
	Mediana	0,7	0,5	
	Mínima / Máxima	0,2 / 20,1	0,2 / 26,5	
Anti-Tg <sup>3</sup> (U/ml)	Positiva	2 (7,7)	1 (3,8)	0,07**
	Negativa	24 (92,3)	25 (96,1)	
Iodúria (μg/L)	Média / DP	137,9 / 40,7	173,9 / 36,0	
	Mediana	150,4	178	
	Mínima / Máxima	50,5 / 193,5	85,8 / 232,1	
PCI <sup>4</sup> (% de captação no leito tireóideo)	Média / DP <sup>2</sup>	1,9 / 2,1	0,5 / 0,4	<0,001*
	Mediana	1,4	0,4	
	Mínima / Máxima	0,1 / 8,6	0,05 / 1,8	

**FONTE:** Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

**Legenda:** <sup>1</sup> TSH: Hormônio tireo-estimulante  
<sup>2</sup> DP: Desvio padrão  
<sup>3</sup> Anti-Tg: Anticorpo anti-tireoglobulina  
<sup>4</sup> PCI: Pesquisa de corpo inteiro com iodo-131

\* Teste de Wilcoxon

\*\* Teste exato de Fisher

# Em dois casos com Anti-Tg positivo não foi dosada tireoglobulina

O Quadro 1 descreve individualmente os 26 casos incluídos no estudo com os resultados dos exames complementares na avaliação inicial e final.

Os pacientes números um e 11 do Quadro 1 apresentavam anti-TG com valores de 132 U/ml e 72,7 U/ml na avaliação inicial, e de 62,4 U/ml e menor que 40 U/ml na avaliação final, respectivamente.

A dosagem da iodúria foi realizada em 23 pacientes na avaliação inicial, variando de 50,5 µg/L a 193,5 µg/L (média de 137,9 µg/L e mediana 150,4 µg/L), e em 16 pacientes na avaliação final, variando de 85,8 µg/L a 232,1 µg/L (média de 173,9 µg/L e mediana 178 µg/L). Na avaliação inicial, 11 pacientes (47,8%), e na final, três pacientes (18,8%) apresentavam iodúria menor que 150 µg/L. Todos os pacientes da avaliação inicial e 12 (75%) da avaliação final estavam com valores inferiores a 200 µg/L (Tabela 3).

Na avaliação inicial, sete pacientes (29,2%) apresentavam concentração sérica de TG estimulada no limite inferior de detecção (0,2 ng/mL), aumentando para 11 pacientes (45,8%) na avaliação final. A captação cervical do iodo-131 foi inferior a 0,5% em cinco pacientes (19,2%) na avaliação inicial e em 16 (61,5%) na avaliação final.

A paciente número nove do Quadro 1 apresentou concentração sérica de TG inicial e final discrepante, em relação aos outros pacientes (concentração sérica de TG inicial de 20,1 ng/ml e final de 26,5 ng/ml). Ao excluir essa paciente da análise da concentração sérica de TG, observou-se uma diminuição do desvio padrão da amostra inicial, de 4,87 ng/ml para 3,3 ng/ml, e de 5,33 ng/ml para 1,1 ng/ml, na final.

**Quadro 1** – Relação dos resultados dos exames complementares nas avaliações inicial e final

N <sup>1</sup>	S <sup>2</sup>	I <sup>3</sup>	T <sup>4</sup>	D <sup>5</sup>	TSHI <sup>6</sup> (μU/ml)	TSHF <sup>7</sup> (μU/ml)	TGI <sup>8</sup> (ng/ml)	TGF <sup>9</sup> (ng/ml)	antiTGI <sup>10</sup>	antiTGF <sup>11</sup>	CCI <sup>12</sup> (%)	CCF <sup>13</sup> (%)	IodúriaI <sup>14</sup> (μg/L)	IodúriaF <sup>15</sup> (μg/L)	USGI <sup>16</sup>	USGF <sup>17</sup>	PAAF <sup>18</sup>
1	F	44	T1a	1	73,6	58,2	NR <sup>19</sup>	NR	positivo	negativo	2	0,8	96,7	185,8	negativo	negativo	NR
2	F	33	T1b	0,9	94,6	120,9	7,5	2,8	negativo	negativo	2,6	0,8	158,2	156,6	negativo	negativo	NR
3	F	27	T1b	0,6	107,6	149,0	0,9	0,2	negativo	negativo	0,8	0,1	68,5	85,8	negativo	negativo	NR
4	F	42	T1b	1,4	104,7	168,0	6,7	2,3	negativo	negativo	1,5	1	165,5	181,5	suspeito	suspeito	negativo
5	F	42	T1b	2	68,3	74,7	0,6	0,5	negativo	negativo	0,7	0,5	NR	NR	negativo	negativo	NR
6	M	45	T1b	0,7	64,0	63,9	0,6	0,2	negativo	negativo	1,6	0,5	91,0	125,2	negativo	negativo	NR
7	M	45	T1b	0,4	398,1	484,0	1	0,8	negativo	negativo	1	0,4	NR	NR	negativo	negativo	NR
8	F	45	T1b	1,3	124,0	137,0	0,2	0,2	negativo	negativo	0,7	0,3	160,8	NR	suspeito	suspeito	positivo
9	F	45	T1b	0,4	344,0	274,5	20,1	26,5	negativo	negativo	1,7	1,7	118,1	NR	suspeito	suspeito	positivo
10	F	37	T1b	2	56,0	56,5	NR	NR	positivo	positivo	0,6	0,3	153,3	175,7	negativo	negativo	NR
11	F	43	T2	2,8	111,0	131,2	13	3,4	negativo	negativo	7,8	1,8	137,3	210,0	negativo	suspeito	negativo
12	F	28	T1a	0,6	234,4	117,9	0,2	0,2	negativo	negativo	1,7	0,4	141,9	173,3	negativo	negativo	NR
13	F	45	T1a	0,5	99,8	64,1	0,2	0,2	negativo	negativo	2,3	0,3	152,6	168,0	suspeito	suspeito	negativo
14	F	37	T2	2,3	69,3	115,0	2,3	0,7	negativo	negativo	1,4	0,6	180,6	208,4	negativo	negativo	NR
15	F	32	T1a	0,4	88,8	87,1	1,4	0,5	negativo	negativo	2,4	0,7	150,4	153,2	negativo	negativo	NR
16	F	34	T1b	0,6	371,0	343	0,2	0,2	negativo	negativo	0,5	0,6	142,9	200,0	? <sup>20</sup>	negativo	NR
17	F	43	T1a	0,1	39,6	76,3	6	0,7	negativo	negativo	8,6	0,3	173,9	202,8	negativo	suspeito	negativo
18	F	28	T1a	1,1	187,0	176,0	0,4	0,2	negativo	negativo	0,7	0,05	187,1	180,3	negativo	negativo	NR
19	F	44	T1a	0,7	163,7	245,8	0,2	0,2	negativo	negativo	0,2	0,4	166,3	NR	negativo	negativo	NR
20	F	43	T1a	0,5	89,0	96,4	0,2	0,2	negativo	negativo	0,4	0,1	NR	NR	negativo	negativo	NR
21	F	35	T1a	0,8	170,0	181,2	0,2	0,2	negativo	negativo	0,1	0,1	NR	144,3	negativo	?	NR
22	M	35	T1a	0,2	137,0	136,0	0,5	0,2	negativo	negativo	3,8	0,8	193,5	232,1	negativo	negativo	NR
23	F	31	T1b	0,3	71,0	208,0	0,5	0,6	negativo	negativo	0,3	0,2	50,5	NR	?	negativo	NR
24	F	38	T1a	1,5	62,6	58,3	5,3	1,1	negativo	negativo	4,9	0,2	101,2	NR	suspeito	negativo	negativo
25	F	38	T1a	0,1	167,0	180,8	1,4	1,1	negativo	negativo	0,8	0,2	69,3	NR	negativo	negativo	NR
26	M	41	T1a	0,2	62,5	57,0	5,6	3,6	negativo	negativo	1,8	0,8	180,9	NR	?	negativo	NR

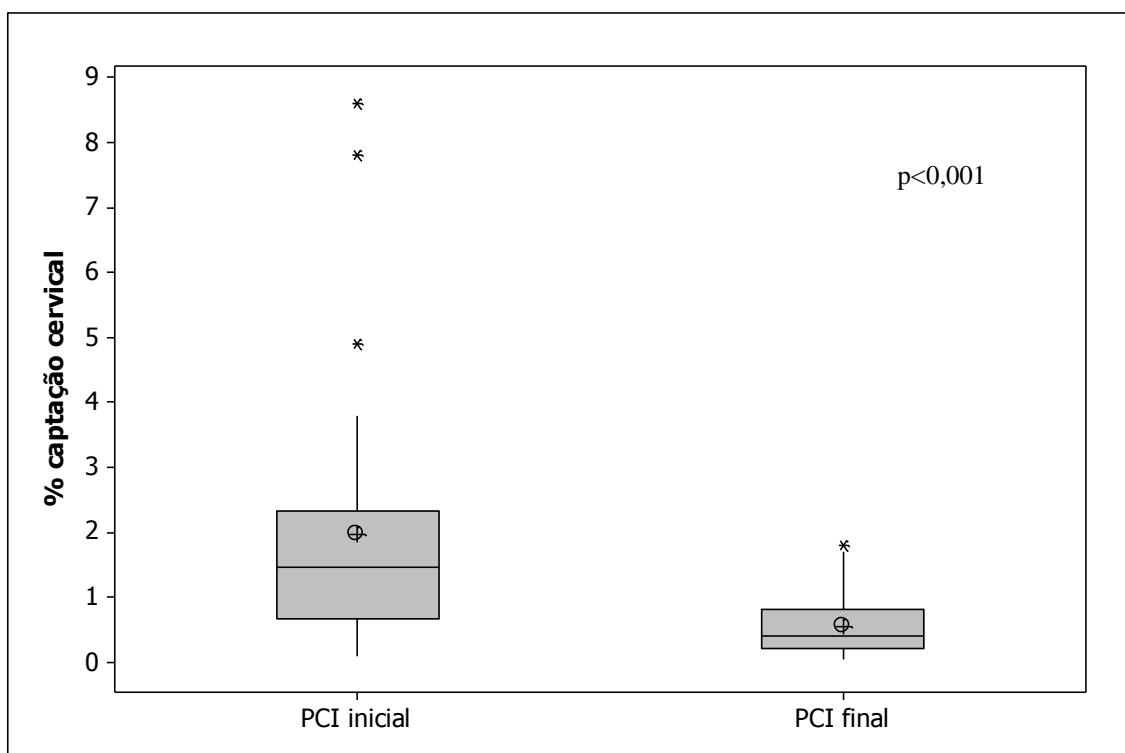
**FONTE:** Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

**Legenda**

1 N: Número do caso	2 S: Sexo (F: feminino; M: masculino)	3 I: Idade em anos
4 T: Estágio T do tumor	5 D: Diâmetro do maior nódulo em centímetros	6 TSHI: Hormônio tireo-estimulante inicial
7 TSHF: Hormônio tireo-estimulante final	8 TGI: Tireoglobulina inicial	9 TGF: Tireoglobulina final
10 antiTGI: Anticorpo anti--tireoglobulina inicial	11 antiTGF: Anticorpo anti--tireoglobulina final	12 CCI: Captação cervical com iodo-131 inicial
13 CCF: Captação cervical com iodo-131 final	14 IodúriaI: iodúria inicial	15 IodúriaF: iodúria final
16 USGI: Ultrassonografia cervical inicial	17 USGF: Ultrassonografia cervical final	18 PAAF: Punção aspirativa com agulha fina
19 NR: não realizado	20 ?: indeterminado	

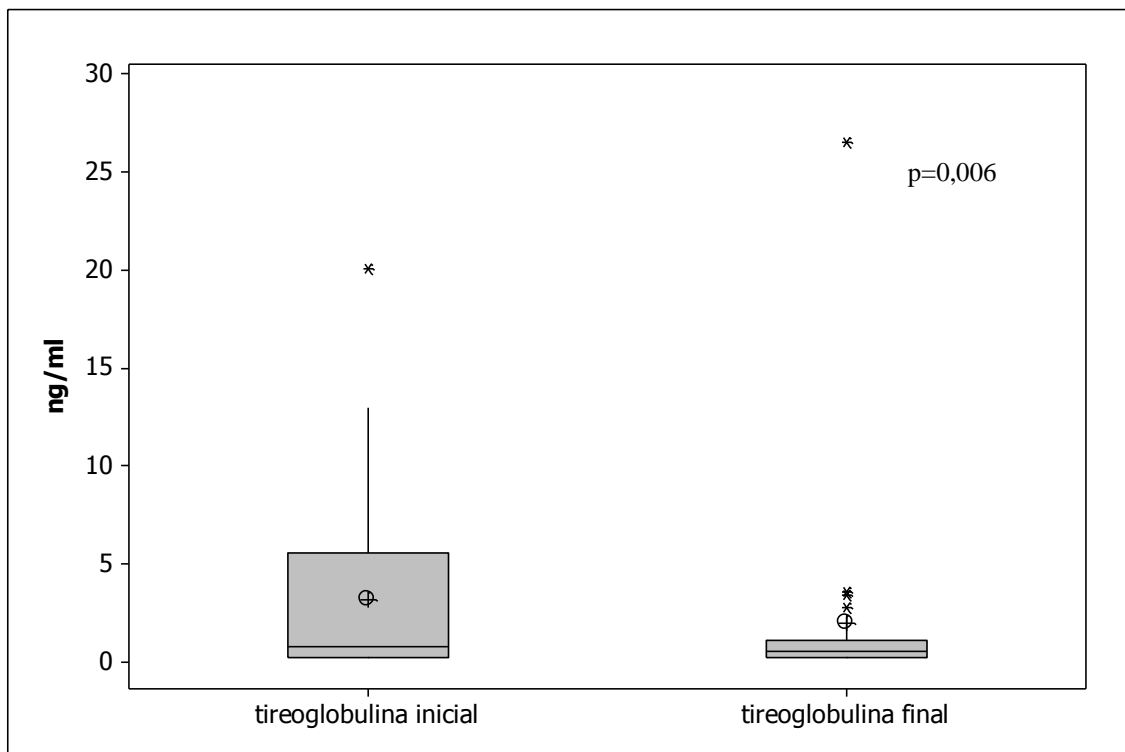
Houve diminuição estatisticamente significativa na captação cervical do iodo-131 ( $p < 0,001$ ) e nas dosagens da concentração sérica de TG estimulada ( $p = 0,006$ ) e entre as avaliações iniciais e finais (Gráficos 1 e 2).

**Gráfico 1** – Evolução da captação cervical de iodo-131 inicial e final



**FONTE:** Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

**Legenda:** PCI: pesquisa de corpo inteiro com iodo-131

**Gráfico 2** – Evolução da dosagem de tireoglobulina estimulada, inicial e final

FONTE: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Todos os pacientes fizeram as duas USG cervicais. Na avaliação inicial, em cinco pacientes (19,2%) foram detectados nódulos cervicais suspeitos de malignidade, dos quais quatro (17,4%) mantinham o mesmo padrão na avaliação final. Um caso que apresentava nódulo suspeito na primeira avaliação evoluiu para um padrão benigno na segunda avaliação, enquanto outros dois casos, que na avaliação inicial apresentavam padrão benigno, na avaliação final foram classificados como suspeitos (Tabela 4).

**Tabela 4**– Resultado da ultrassonografia nas avaliações inicial e na final.

Variável	Categoria	Número (%) Avaliação inicial	Número (%) Avaliação Final
USG <sup>1</sup>	Negativo	18 (69,3)	19 (73,1)
	Suspeito	5 (19,2)	6 (23,1)
	Indeterminado	3 (11,5)	1 (3,8)

**FONTE:** Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

**Legenda:**<sup>1</sup>USG: Ultrassonografia cervical de alta resolução

Todos os nódulos suspeitos na USG foram submetidos a PAAF; dois deles foram diagnosticados como metástase paratraqueal de CPT, e os demais, negativos para malignidade.

O primeiro caso diagnosticado como metástase de CPT (paciente número oito do Quadro 1) apresentou dosagem da concentração sérica de TG estimulada inicial de 20,1 ng/ml, com aumento para 26,5 ng/ml na avaliação final, mantendo a captação cervical do iodo-131 estável em 1,7%. O material obtido para a PAAF foi insuficiente para o diagnóstico citológico de metástase, mas a dosagem da TG no lavado da agulha foi positiva, com valor de 517,5 ng/ml. Esse caso ainda não foi submetido à linfadenectomia. O segundo paciente com metástase linfonodal (paciente número 9 do Quadro 1) teve o diagnóstico confirmado pelo exame citológico e pela TG no lavado (1034,1 ng/ml) do nódulo na região paratraqueal esquerda, com a concentração sérica de TG estimulada estável nas duas avaliações (0,2 ng/ml) e com diminuição da captação cervical do iodo-131 de 0,7% para 0,3%. Na linfadenectomia níveis VI e VII foi

constatada metástase em três linfonodos de oito analisados, com diâmetro máximo de oito milímetros.

O tempo entre a cirurgia e a primeira PCI variou de 42 a 237 dias (média de 101,5 dias e mediana de 100,5 dias), e entre a primeira e a segunda PCI variou de 318 a 417 dias (média de 375,5 dias e mediana de 367 dias). Não houve significância estatística entre o grau de diminuição da captação cervical do iodo-131 e o tempo decorrido entre a cirurgia e a primeira PCI ( $p=0,205$ ), nem entre a realização das duas PCI ( $p=0,785$ ).

Houve correlação positiva entre os valores da captação cervical com iodo-131 e da concentração sérica de TG estimulada, correlação de Spearman de 0,64 e 0,53, respectivamente na avaliação inicial e final, ambas com significância estatística ( $p=0,001$  e  $p=0,008$  respectivamente), demonstrando relação direta entre o nível da concentração sérica de TG e da captação cervical do iodo-131.



## 6 - DISCUSSÃO

Várias pesquisas têm relatado um aumento da incidência do CPT com estabilidade ou até queda na mortalidade por CBDT (Coeli et al., 2005; Davies e Welch, 2006; Cordioli et al., 2009; Kilfoy et al., 2009; Olaleye et al., 2011). Surgiu a dúvida: se não haveria exagero no tratamento e seguimento dos doentes, que poderiam, em alguns casos, estar mais agressivos que a própria doença. São relatados impactos negativos na qualidade de vida dos pacientes, com a interrupção da ingesta de levotiroxina para realizar as dosagens da concentração sérica de TG estimulada e para uso do iodo-131 (Biondi, et al., 2003; Duntas e Biondi, 2007). Os exames complementares e os retornos frequentes aos serviços médicos trazem aumento no custo, perda de dias de trabalho, sem comprovação da sua eficácia, em alguns casos. A DAIR é geralmente mais baixa que a dose terapêutica, mas não é isenta de riscos, estando relacionada à sialoadenite crônica, xerostomia e até a aumento de incidência de segundos tumores primários (Ahmed e Shalet, 1985; Rubino et al., 2003; Pacini et al., 2006; Lyer et al. 2011). Tais fatos trouxeram motivação para estudar se a DAIR com a finalidade exclusiva de eliminação do tecido tireóideo remanescente facilita mesmo o seguimento com a TG, ou se a redução da captação cervical do iodo-131 e da concentração sérica de TG não ocorre sem a DAIR. É importante salientar que o presente trabalho não avalia o risco de recidiva e persistência da doença.

O dimensionamento da amostra foi baseado numa estimativa de queda de 1,5% da captação do iodo-131, em um ano de observação. Esse número foi identificado em levantamento retrospectivo prévio da evolução da captação de iodo feita no Serviço de

Cirurgia de Cabeça e Pescoço do HCFMUSP e apresentado no XVI Congresso Brasileiro de Cirurgia de Cabeça e Pescoço (Tavares et al., 1997). Numa avaliação parcial para apresentação da qualificação da tese, o objetivo proposto foi alcançado após a inclusão de 18 pacientes. No momento dessa avaliação, 29 pacientes já estavam no protocolo e foram inicialmente mantidos. Três pacientes foram excluídos durante o seguimento, dois por recidiva antes da realização dos exames finais e um por ter o diagnóstico de adenoma de hipófise, sendo contraindicada a suspensão da levotiroxina. O grupo de estudo final foi composto por 26 pacientes.

O CPT é mais comum em mulheres, à razão de 6,4 mulheres para cada homem, na cidade de São Paulo. Na presente casuística, encontrou-se 5,5 mulheres para cada homem, diferença que pode ser explicada pelo pequeno tamanho da casuística (Coeli et al., 2005).

Baudin et al. (1998) analisaram 281 pacientes com microcarcinoma de tireoide (tumores menores que um centímetro), dos quais 40% eram multicêntricos, evidenciando que a multicentricidade está relacionada a aumento na taxa de recidiva (1,2% no unifocal e 8,6% no multifocal). Assim sendo, a presença da multicentricidade altera a classificação do risco em tumores menores que um centímetro, passando de muito baixo para baixo risco (Pacini et al., 2005, Pacini et al., 2006). Nesta casuística, sete pacientes (30,4%) com tumores menores que um centímetro apresentavam multicentricidade, sendo, portanto, classificados como baixo risco, em vez de muito baixo risco. Os dois pacientes que apresentaram metástase linfonodal e que foram mantidos no trabalho apresentavam mais de um foco de tumor na tireoide.

Para aumentar a captação do iodo-131 pelo remanescente tireóideo ou por doença residual ou recidiva de CDBT, e também para medir a concentração sérica de TG estimulada, o TSH sérico deve estar acima de 30  $\mu\text{U/mL}$ . Para que isso ocorra, os pacientes são orientados a suspender a reposição com levotiroxina por cerca de 30 dias, ou utilizar o TSH recombinante humano (Schlumberger, 1999; Haugen et al., 1999; Robbins et al., 2002; Warfosky et al., 2002; Biondi et al., 2003; Mazzaferri et al., 2003; Torlotano et al., 2004; Pacini et al., 2005). Como não se teve acesso ao TSH recombinante humano, os exames neste estudo foram feitos após suspensão da levotiroxina por 30 dias, e apresentaram dosagem de TSH superior a 30  $\mu\text{U/mL}$  em todos os pacientes nas duas PCI, com mediana de 102,2  $\mu\text{U/mL}$  e 126,1  $\mu\text{U/mL}$ , nas PCI inicial e final, respectivamente, o que demonstrou que todos estavam com estímulo adequado do TSH para realização dos exames.

Para a PCI ser efetiva, é necessária também restrição da ingestão de iodo estável com uma dieta pobre em iodo, preferencialmente inferior a 50  $\mu\text{g}$  por dia, para evitar a competição do iodo estável com o iodo-131 e consequente diminuição da sensibilidade e especificidade do método por diminuição da captação do iodo-131 (Carlisle et al., 2003; Luster et al., 2008). Na rotina do Serviço de Medicina Nuclear do HCFMUSP é realizada orientação verbal e escrita sobre a dieta e restrições necessárias para o procedimento com iodo-131, pelo médico, durante a consulta de avaliação.

Para avaliar o preparo dos pacientes quanto a restrição da ingestão de iodo, é utilizado o nível de iodo urinário a partir de amostras de urina ao acaso ou de urina de 24 horas por métodos automatizados ou manuais, por refletir diretamente a sua ingestão (Pino et al., 1996; Sullivan et al., 2000; Pretell et al., 2004). Como não é realizada

dosagem de iodúria na rotina do laboratório do HCFMUSP, foi firmada parceria com o Instituto Adolfo Lutz, para realizar as dosagens a partir do fornecimento dos reagentes pelo pesquisador. Assim sendo, no dia da coleta dos exames laboratoriais para a PCI, era realizada coleta de amostra de urina, ao acaso, e armazenada em congelador, para posterior encaminhamento para dosagem de iodúria. Por dificuldades operacionais, não foi coletada urina em todos os pacientes.

Luster et al, em 2008, sugeriram que, após dieta com restrição de iodo, a iodúria deve ser inferior a 200  $\mu\text{g/L}$ , para realização da DAIR. Dos 23 pacientes em quem foi dosada a iodúria na avaliação inicial, e dos 16, na avaliação final, os valores variaram de 50,5  $\mu\text{g/L}$  a 193,5  $\mu\text{g/L}$  e de 85,8  $\mu\text{g/L}$  a 232,1  $\mu\text{g/L}$ , respectivamente. Apenas três pacientes apresentaram iodúria acima de 200  $\mu\text{g/L}$ , todos na avaliação final. Assim, pode-se considerar que 100% dos pacientes que dosaram iodúria na avaliação inicial e 75% que o fizeram na final estavam com preparo adequado, com concentração inferior a 200  $\mu\text{g/L}$ . É importante destacar que há um aumento na concentração de iodo na dieta do brasileiro, devido a suplementação do iodo no sal de cozinha. Alves et al., em 2006, relataram que 79% das amostras de urina das crianças de Ribeirão Preto apresentavam iodúria superior a 300  $\mu\text{g/L}$ . Esse dado pode justificar os níveis de iodúria nos pacientes desta pesquisa, apesar da dieta prescrita.

O excesso de demanda em relação à capacidade de atendimento do Serviço de Medicina Nuclear gerou dificuldade de agendamento, com variação no tempo entre a cirurgia e os exames inicial e final, feitos sob estímulo do TSH. No entanto, o tempo médio entre a cirurgia e a primeira PCI foi de 101 dias, e o tempo médio entre a PCI inicial e a final foi de 371,7 dias, dentro do proposto para o estudo. Não houve diferença

estatisticamente significativa no grau de diminuição da captação cervical do iodo-131 e da concentração sérica de TG, com a variação de tempo entre a cirurgia e a primeira PCI, nem com a variação do tempo entre as duas PCI, provavelmente porque a variação no tempo não foi relevante ou não foi suficiente para ser detectada nos exames.

Torlontano et al. (2004) afirmaram que o aumento dos níveis da concentração sérica de TG durante o seguimento deve ser considerado um preditivo de persistência ou recorrência da doença, porém a presença da concentração sérica de TG estimulada positiva no primeiro ano após a tireoidectomia não deve ser considerada indicador definitivo de persistência ou recorrência. Isso porque em 68% dos pacientes que apresentavam concentração sérica de TG estimulada positiva (entre um e 10 ng/ml), elas tornaram-se negativas no seguimento de dois anos, com ou sem DAIR. Neste estudo, nove pacientes apresentavam concentração sérica de TG entre um e 10 ng/mL na avaliação inicial, dos quais quatro (44,4%) evoluíram para concentração sérica de TG inferior a um ng/ml na avaliação final. No entanto, em todos houve diminuição dos níveis da concentração sérica de TG, sem evidência de doença à USG e PAAF. No presente estudo, dois pacientes apresentaram aumento no nível da concentração sérica de TG estimulada entre a avaliação inicial e a final. No primeiro caso, ocorreu aumento na concentração sérica de TG de 0,5 ng/ml para 0,6 ng/ml, porém ocorreu diminuição da captação cervical do iodo-131 de 0,3% para 0,2%, e não foi encontrada imagem suspeita à USG. No segundo caso, a concentração sérica de TG estimulada inicial já elevada, de 20,10 ng/ml, atingiu 26,5 ng/ml no exame final. Nesse doente, a USG evidenciou nódulo com quatro milímetros, suspeito de metástase na região paratraqueal. O produto obtido na PAAF foi insuficiente para o diagnóstico citológico, mas a dosagem da TG no lavado

da agulha foi elevada. Rosario et al. (2007) relatam que, nos casos em que o material citológico foi insuficiente e a dosagem da TG no lavado da agulha foi positiva, o exame anatomopatológico confirmou metástase de CBDT, fato que não pode ainda ser confirmado neste caso, pois a paciente não foi submetida a linfadenectomia por perda de seguimento, devido a mudança para a região nordeste do Brasil.

Ressalta-se o desenvolvimento de metástase para linfonodo cervical em quatro (13,8%) dos 29 pacientes com CPT de baixo e muito baixo risco inicialmente analisados. Esses pacientes com metástase apresentavam nódulos de até um centímetro, dos quais três eram multicêntricos (T1b). Provavelmente esses pacientes têm algum fator ainda não identificado relacionado à progressão da doença.

O valor da USG foi evidenciado nesta pesquisa, ao se suspeitar e depois confirmar com PAAF guiada por USG o diagnóstico de metástase de CPT em paciente com dosagem da concentração sérica de TG estimulada estável em 0,2 ng/ml e com queda na captação cervical do iodo-131 de 0,7% para 0,3%. Torlontano et al. (2004) encontraram metástases linfonodais detectadas pela USG e confirmadas pela PAAF em 3% dos pacientes com concentração sérica de TG estimulada inferior a um ng/ml e PCI negativa.

Dois pacientes apresentaram anti-TG positiva na avaliação inicial. Em um, o anti-TG tornou-se negativo na avaliação final, e a captação cervical do iodo-131 diminuiu de dois para 0,8%. No outro caso, a anti-TG continuou positiva, porém apresentou diminuição de 132 U/ml para 62,4 U/ml entre as avaliações inicial e final.

Nesses dois casos, não foi identificado nenhum linfonodo ou massa cervical suspeita de recidiva ou metástase à USG. O fato do anti-TG tornar-se negativo em um caso e diminuir no outro, ambos sem evidência de doença, está relacionado à diminuição ou desaparecimento do antígeno que estimula a produção do anticorpo, quer seja tecido tireóideo remanescente, quer sejam células do CBDT. Essa evolução é preditora de bom prognóstico (Chiovato, et al., 2003; Rosario et al., 2004).

Grussendorf et al. (2011) demonstraram, em estudo randomizado, que ocorre diminuição, tanto do volume da tireoide quanto de nódulos tireóideos, com a reposição de levotiroxina durante um ano, mesmo sem dose supressiva (TSH variando de 0,2 a 0,8  $\mu\text{U/ml}$ ). O mesmo efeito pode ocorrer com o tecido tireóideo remanescente após tireoidectomia total, permitindo queda na captação cervical do iodo-131 e na concentração sérica de TG com a ingestão da levotiroxina. No presente estudo houve redução estatisticamente significativa, tanto da captação cervical do iodo-131 ( $p < 0,001$ ), quanto da dosagem da concentração sérica de TG estimulada ( $p = 0,006$ ), com relação diretamente proporcional entre ambas. Os valores da captação cervical do iodo-131 e da concentração sérica de TG estimulada na avaliação final apresentaram variação menor entre os pacientes. Esse fato foi demonstrado na proporção de 29,2% de pacientes com concentração sérica de TG no limite inferior de detecção (0,2 ng/mL), na avaliação inicial, e alcançou 45,8% na avaliação final. Foi demonstrado também, na captação cervical do iodo-131, que foi inferior a 0,5% na avaliação inicial em 19,2% dos pacientes, atingindo 61,5% dos pacientes na avaliação final. Esses achados provavelmente estão associados a diminuição do tecido tireóideo remanescente captante de iodo e produtor de TG pela reposição hormonal com levotiroxina, os quais foram

obtidos sem a supressão do TSH, visto que a mediana da concentração do TSH seis, nove e doze meses após a tireoidectomia foi de 3,4  $\mu\text{U/mL}$ , 0,3  $\mu\text{U/mL}$  e 1,5  $\mu\text{U/mL}$ , respectivamente.

A DAIR é indicada para eliminar resíduos tireóideos captantes e para destruição de eventual câncer tireóideo microscópico residual, facilitando o seguimento com a concentração sérica de TG (Haugen, 2004; Pacini et al., 2005; Pacini et al., 2006). Não há diferença na captação cervical do iodo-131 e na concentração sérica de TG, quando a DAIR é realizada com elevação do TSH por interrupção da ingesta de levotiroxina ou pelo uso de TSH recombinante. A queda da captação cervical do iodo-131 e da concentração sérica de TG é similar nos dois grupos (Barbaro et al., 2003; Chianelli, et al., 2009). Contudo, em nenhum estudo esse efeito foi comparado com um grupo sem DAIR, para verificar se a diminuição da captação cervical do iodo-131 e da concentração sérica de TG não acontece apenas com o controle do TSH. Este estudo demonstrou que ocorre diminuição estatisticamente significativa da concentração sérica de TG e da captação cervical do iodo-131 sem DAIR. Assim sendo, a DAIR não é necessária para alcançar esse resultado após a tireoidectomia total, e a não utilização de iodo-131 elimina as complicações e os riscos da radiação, traz economia ao sistema de saúde e aumenta a disponibilidade dos centros de medicina nuclear para tratar doentes de alto risco.



## 7 – CONCLUSÃO

Houve diminuição estatisticamente significativa na captação cervical do iodo-131 e na concentração sérica de TG sem DAIR nos pacientes submetidos à tireoidectomia total por CPT de baixo e muito baixo risco, mesmo sem a supressão do TSH.

## 8 - ANEXOS

### ANEXO A



### APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 16/07/2008, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **0423/08**, intitulado: "**CARCINOMA PAPILÍFERO DE TIREÓIDE TRATADO COM TIREOIDECTOMIA TOTAL E NÃO SUBMETIDO À DOSE ABLATIVA DE I131: EVOLUÇÃO DA CAPTAÇÃO CERVICAL DO IODO RADIOATIVO E DA TIREOGLOBULINA**" apresentado pelo Departamento de **CIRURGIA**, inclusive o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10/10/1996, inciso IX.2, letra "c").

Pesquisador (a) Responsável: **Prof. Dr. Marcos Roberto Tavares**

Pesquisador (a) Executante: **Cesar Augusto Cardoso**

CAPPesq, 21 de Julho de 2008

**PROF. DR. CLAUDIO LEONE**  
Vice - Presidente da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa

**ANEXO B**

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS**  
DA  
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

(Instruções para preenchimento no verso)

**I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL**

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

**DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA**

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: **CARCINOMA PAPILÍFERO DE TIREOIDE TRATADO COM TIREOIDECTOMIA TOTAL E NÃO SUBMETIDO À DOSE ABLATIVA DE I<sup>131</sup>: evolução da captação cervical do iodo-131 e da TG**

PESQUISADOR: Cesar Augusto Cardoso.....

CARGO/FUNÇÃO: Médico..... INSCRIÇÃO NO CONSELHO REGIONAL Nº 91.399.....

UNIDADE DO HCFMUSP: Disciplina de Cirurgia de Cabeça e Pescoço

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO  RISCO MÍNIMO  RISCO MÉDIO

4. DURAÇÃO DA PESQUISA: 2 anos.....

### III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA, CONSIGNANDO:

Todos os pacientes com tumor maligno da tireoide são classificados quanto ao risco de o tumor voltar, e você tem baixo risco de que isso aconteça. Você precisará de acompanhamento médico e **realização** de exames por toda a vida, para saber se precisará de algum outro tratamento, como uma nova cirurgia ou tratamento com iodo-131. A nossa pesquisa quer saber se você precisará fazer o iodo-131, ou se tratará apenas com o remédio (hormônio) da tireoide. A pesquisa durará um ano, e nesse período você precisará colher exames de sangue e urina, ultrassonografia do pescoço, além de ser submetido(a) duas vezes a um mapeamento do corpo inteiro com iodo-131. É importante dizer que todos os pacientes com doença igual a sua também precisam fazer todos esses exames, e que para fazer os mapeamentos você terá que ficar cerca de um mês fazendo uma dieta com pouco iodo. A principal vantagem de participar da pesquisa é que você não precisará entrar na fila, que poderia durar vários meses, para fazer o mapeamento do corpo inteiro, além de colaborar para que possamos tratar cada vez melhor os nossos doentes com tumor maligno da tireoide.

---

### IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA CONSIGNANDO:

A pessoa que aceitar participar da pesquisa terá direito a obter informações do andamento da pesquisa com o pesquisador, bem como liberdade para retirar o consentimento e deixar de participar do estudo a qualquer momento sem que isto traga prejuízo à continuidade do tratamento. A confidencialidade, sigilo e privacidade dos pacientes serão respeitados.

---

### V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Dr. *César Augusto Cardoso*, que pode ser encontrado no endereço *Av. Dr. Enéas Carneiro de Aguiar, 255, oitavo andar* Telefone(s) **30696425**. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 3069-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 3069-6442 ramal 26 – E-mail: [cappesq@hcnnet.usp.br](mailto:cappesq@hcnnet.usp.br)

---

### VI. OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES:

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

---

## VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo “**CARCINOMA PAPILÍFERO DE TIREOIDE TRATADO COM TIREOIDECTOMIA TOTAL E NÃO SUBMETIDO À DOSE ABLATIVA DE I<sup>131</sup>: evolução da captação cervical do iodo-131 e da TG**”.

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

-----  
Assinatura do paciente/representante legal

Data \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

-----  
Assinatura da testemunha

Data \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

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

*(Somente para o responsável pelo projeto)*

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

-----  
Assinatura do responsável pelo estudo

Data \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

## ANEXO C

## FICHA DE IDENTIFICAÇÃO

**NOME:** \_\_\_\_\_ **RG:** \_\_\_\_\_  
**IDADE:** \_\_\_\_\_ **DATA DE NASCIMENTO:** \_\_\_\_\_  
**SEXO:** ( 1 ) M ( 2 ) F **TELEFONE ( )** \_\_\_\_\_  
**PROCEDÊNCIA:** ( 3 ) CAPITAL ( 4 ) INTERIOR DE SP \_\_\_\_\_  
 ( 5 ) OUTROS ESTADOS \_\_\_\_\_  
**ESCOLARIDADE:** ( 6 ) ANALFABETO ( 7 ) 1º GRAU INCOMPLETO ( 8 ) 1º GRAU COMPLETO ( 9 ) 2º GRAU INCOMPLETO ( 10 ) 2º GRAU COMPLETO ( 11 ) SUPERIOR INCOMPLETO ( 12 ) SUPERIOR COMPLETO  
**OCUPAÇÃO:** \_\_\_\_\_  
**HPP:** ( 13 ) HAS ( 14 ) DM I ( 15 ) DM II ( 16 ) CARDIOPATIA \_\_\_\_\_  
 ( 17 ) PNEUMOPATIA \_\_\_\_\_ ( 18 ) TABAGISMO ( 19 ) ETILISMO  
**MEDICAMENTOS EM USO:** \_\_\_\_\_  
**DATA DA TIREOIDECTOMIA:** \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_  
**INDICAÇÃO CIRURGIA:** ( 20 ) SUSPEITA DE MALIGNIDADE ( 21 ) PLUMMER ( 22 ) GRAVES ( 23 ) COMPRESSÃO CERVICAL ( 24 ) ESTÉTICA  
**COMPLICAÇÕES:** ( 25 ) HEMATOMA ( 26 ) DISFONIA ( 27 ) INFECÇÃO ( 28 ) HIPOPARATIREOIDISMO ( 29 ) SEROMA  
**ESTADIAMENTO:** T\_\_\_N\_\_\_M\_\_\_AP:

**SEGUIMENTO**

**PRIMEIRA CONSULTA: (DATA \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_)**  
**PESCOÇO:** ( 30 ) NEGATIVO ( 31 ) POSITIVO \_\_\_\_\_  
 1 SEMANA ANTES DA PCI:  
**TSH:** ( 32 ) ATÉ 10 ( 33 ) >10 ATÉ 20 ( 34 ) >20 ATÉ 40 ( 35 ) >40 ATÉ 60 ( 36 ) >60 ATÉ 80 ( 37 ) >80 T4 LIVRE: \_\_\_\_\_ TG: ( 38 ) ATÉ 1 ( 39 ) >1 ATÉ 1,5 ( 40 ) >1,5 ATÉ 2 ( 41 ) >2 ANTI-TG ( 42 ) NEGATIVA ( 43 ) POSITIVA  
**IODÚRIA:** ( 44 ) < 2,5 ( 45 ) 2,5 A 4,9 ( 46 ) 5 A 9,9 ( 47 ) 10 A 30  
**PCI (\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_) CAPTAÇÃO:** ( 48 ) ATÉ 1 ( 49 ) >1 ATÉ 2 ( 50 ) >2 ATÉ 3 ( 51 ) >3 ATÉ 5 ( 52 ) >5 ATÉ 10 ( 53 ) >10  
**SEGUNDA CONSULTA: (DATA \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_)**  
**PESCOÇO:** ( 54 ) NEGATIVO ( 55 ) POSITIVO \_\_\_\_\_  
**TSH** ( 56 ) ATÉ 0,5 ( 57 ) >0,5 ATÉ 1 ( 58 ) >1 ATÉ 2 ( 59 ) >2 ATÉ 3 ( 60 ) >3 ATÉ 4 ( 61 ) >4 T4 LIVRE: \_\_\_\_\_ TG: ( 62 ) ATÉ 1 ( 63 ) >1 ATÉ 1,5 ( 64 ) >1,5 ATÉ 2 ( 65 ) >2 ANTI-TG ( 66 ) NEGATIVA ( 67 ) POSITIVA  
**TERCEIRA CONSULTA: (DATA \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_)**  
**PESCOÇO:** ( 68 ) NEGATIVO ( 69 ) POSITIVO \_\_\_\_\_  
**TSH** ( 70 ) ATÉ 0,5 ( 71 ) >0,5 ATÉ 1 ( 72 ) >1 ATÉ 2 ( 73 ) >2 ATÉ 3 ( 74 ) >3 ATÉ 4 ( 75 ) >4 T4 LIVRE: \_\_\_\_\_ TG: ( 76 ) ATÉ 1 ( 77 ) >1 ATÉ 1,5 ( 78 ) >1,5 ATÉ 2 ( 79 ) >2 ANTI-TG ( 80 ) NEGATIVA ( 81 ) POSITIVA  
**QUARTA CONSULTA: (DATA \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_)**  
**PESCOÇO:** ( 90 ) NEGATIVO ( 91 ) POSITIVO \_\_\_\_\_  
 1 SEMANA ANTES DA PCI:  
**TSH:** ( 92 ) ATÉ 10 ( 93 ) >10 ATÉ 20 ( 94 ) >20 ATÉ 40 ( 95 ) >40 ATÉ 60 ( 96 ) >60 ATÉ 80 ( 97 ) >80 T4 LIVRE: \_\_\_\_\_ TG: ( 98 ) ATÉ 1 ( 99 ) >1 ATÉ 1,5 ( 100 ) >1,5 ATÉ 2 ( 101 ) >2 ANTI-TG ( 102 ) NEGATIVA ( 103 ) POSITIVA  
**IODÚRIA:** ( 104 ) < 2,5 ( 105 ) 2,5 A 4,9 ( 106 ) 5 A 9,9 ( 107 ) 10 A 30  
**PCI (\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_) CAPTAÇÃO:** ( 108 ) ATÉ 1 ( 109 ) >1 ATÉ 2 ( 110 ) >2 ATÉ 3 ( 111 ) >3 ATÉ 5 ( 112 ) >5 ATÉ 10 ( 113 ) >10

## ANEXO D

*Detecção do iodo urinário*

1. Deixar as amostras de urina à temperatura ambiente;
2. Enumerar os tubos de ensaio para a realização da reação;
3. Homogeneizar as amostras em vórtex (agitador) e pipetar cada reagente segundo tabela abaixo:

Reagentes	Branco	Padrões	Amostras
H <sub>2</sub> O Mille Q	200µL	-----	-----
Padrão de 2µg/dL	-----	200µL	-----
Padrão de 5µg/dL	-----	200µL	-----
Padrão de 10µg/dL	-----	200µL	-----
Padrão de 15µg/dL	-----	200µL	-----
Urina	-----	-----	200µL
Persulfato de amônio	1mL	1mL	1mL

4. Agitar os tubos levemente, dentro da capela de segurança química, e colocá-los em banho seco em temperatura entre 91°C e 94°C por 30 minutos;
5. Retirar os tubos do banho seco e deixá-los em temperatura ambiente por 30 minutos;
6. Colocar os tubos em banho-maria a 37°C por 10 minutos e adicionar os reagentes abaixo relacionados:

Reagentes	Branco	Padrões	Amostras
Ácido Arsenioso	2mL	2mL	2mL
H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> 2,5N	1mL	1mL	1mL
H <sub>2</sub> O Mille Q	1mL	1mL	1mL

7. Adicionar 500 $\mu$ L de sulfato cérico, vedar o tubo com filme plástico, homogeneizar por inversão e retorná-lo para o banho-maria;
8. Iniciar a leitura no espectrofotômetro com UV/Visível no comprimento de onda de 405nm;
9. Todas as leituras serão registradas e impressas;
10. Descartar as amostras biológicas e os resíduos químicos segundo as Normas do Gerenciamento de Resíduos de Serviço de Saúde da Instituição.



## 9 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Ahmed SR, Shalet S. Gonadal damage due to radioactive iodine ( $I^{131}$ ) treatment for thyroid carcinoma. *Postgrad Med J*. 1985;61:361-2.

Alves MLD, Scandiuzzi SAM, Pelizzari LA, Jordão AM, Ramos APP, Navarro AM. Correlação entre níveis de iodúria, presença de bócio e título de anticorpos anti-tireóideos entre escolares de Ribeirão Preto. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2006;50(3):357.

American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2012, disponível em: <http://http://www.cancer.org/acs/groups/content/@epidemiologysurveillance/documents/document/acspc-031941.pdf> no dia 25/04/2013.

Barbaro D, Boni G, Meucci G, Simi U, Lapi P, Orsini P, Pasquini C, Piazza F, Caciagli M, Mariani G. Radioiodine treatment with 30 mCi after recombinant human thyrotropin stimulation in thyroid cancer: effectiveness for postsurgical remnants ablation and possible role of iodine content in L-thyroxine in the outcome of ablation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(9):4110-15.

Baudin E, Travagli JP, Ropers J, Mancusi F, Bruno-Bossio G, Caillou B, Cailleux AF, Lumbroso JD, Parmentier C, Schlumberger M. Microcarcinoma of the thyroid gland: the Gustave-Roussy Institute experience. *Cancer*. 1998;83(3):553-9.

Baudin E, Cao CD, Cailleux AF, Leboulleux S, Travagli JP, Schlumberger M. Positive predictive value of serum thyroglobulin levels, measured during the first year of follow-up after thyroid hormone withdrawal, in thyroid cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(3):1107-11.

Berger F, Friedrich U, Knesewitsch P, Hahn K. Diagnostic <sup>131</sup>I whole-body scintigraphy 1 year after thyroablative therapy in patients with differentiated thyroid cancer: correlation of results to the individual risk profile and long-term follow-up. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011;38:451-8.

Biondi B, Palmieri EA, Pagano L, Klain M, Scherillo G, Salvatore M, Fenzi G, Lombardi G, Fazio S. Cardiovascular safety of acute recombinant human thyrotropin administration to patients monitored for differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(1):211-4.

Burns P. Interpreting and analyzing the Doppler examination. In: Taylor KJW; Burns P; Wells PNT. *Clinical applications of Doppler ultrasound*. 2.ed. New York: Raven Press. 1995. p.55-98.

Cailleux AF, Baudin E, Travagli JP, Ricard M, Schumberger M. Is diagnostic iodine-131 scanning useful after total thyroid ablation for differentiated thyroid cancer? *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(1):175-8.

CAPPesq - MANUAL DE INSTRUÇÃO PARA O ENCAMINHAMENTO DE PROJETOS DE PESQUISA. Disponível em: <http://www.hcnet.usp.br/adm/dc/cappesq/> no dia 25/04/2013.

Carlisle MR, Lu C, McDougall IR, The interpretation of 131I scans in the evaluation of thyroid cancer, with an emphasis on false positive findings. *Nucl Med Commun.* 2003;24:715-35.

Chen AY, Jemal A, Ward EM. Increasing incidence of differentiated thyroid cancer in the United States, 1988-2005. *Cancer.* 2009;15:3801-7.

Chianelli M, Todino V, Graziano FM, Panunzi C, Pace D, Guglielmi R, Signore A, Papini E. Low-activity (2.0 GBq; 54 mCi) radioiodine post-surgical remnant ablation in thyroid cancer: comparison between hormone withdrawal and use of rhTSH in low-risk patients. *Eur J Endocrinol.* 2009;160:431-6.

Chiovato L, Latrofa F, Braverman LE, Pacini F, Capezzone M, Masserini L, Grasso L, Pinchera A. Disappearance of humoral thyroid autoimmunity after complete removal of thyroid antigens. *Ann Intern Med.* 2003;139(5):346-51.

Coeli MC, Brito AS, Barbosa FS, Ribeiro MG, Sieiro APAV, Vaisman M. Incidência e mortalidade por câncer de tireoide no Brasil. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2005;49:503-9.

Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, McLever B, Pacini F, Schlumberger M, Sherman SI, Steward DL, Tuttle RM. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 2009;19(11): 1-47.

Cordioli MICV, Canalli MHBS, Coral MH. Increase incidence of thyroid cancer in Florianopolis, Brazil: comparative study of diagnosed cases in 2000 and 2005. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2009;53(4):453-60.

Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. *JAMA.* 2006;295(18):2164-7.

Duntas LH, Biondi B. Short-term hypothyroidism after levothyroxine-withdrawal in patients with differentiated thyroid cancer: clinical and quality of life consequences. *Eur J Endocrinol.* 2007;156:13-9.

Durante C, Attard M, Torlontano M, Ronga G, Monzani F, Costante G, Ferdeghini M, Tumino S, Meringolo D, Bruno R, Toma G, Crocetti U, Montesano T, Dardano A, Lamartina L, Maniglia A, Giacomelli L, Filetti S. Identification and optimal postsurgical follow-up of patients with very low-risk papillary thyroid microcarcinomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(11):4882-8.

Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A. *AJCC Cancer Staging Manual.* 7a. ed. New York:Springer-Verlag; 2009. Cap. 8. p113-20.

Ferraz AR, Araújo Filho VJF, Gonçalves AJ, Fava AS, Lima RA. Diagnóstico e tratamento do câncer da tireoide. 2001. Projeto Diretrizes. Disponível em: [http://www.projetodiretrizes.org.br/projeto\\_diretrizes/022.pdf](http://www.projetodiretrizes.org.br/projeto_diretrizes/022.pdf) no dia 25/04/2013.

Globocan 2010. Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. Disponível em <http://globocan.iarc.fr/factsheets/populations/factsheet.asp?uno=900> no dia 25/04/2013.

Grussendorf M, Reiners C, Paschke R, Wegscheider K. Reduction of thyroid nodule volume by levothyroxine and iodine alone and in combination: A randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(9):2786–95.

Haugen BR, Pacini F, Reiners C, Schlumberger M, Ladenson PW, Sherman SI, Cooper DS, Graham KE, Braverman LE, Skarulis MC, Davies TF, DeGroot LJ, Mazzaferri EL, Daniels GH, Ross DS, Luster M, Samuels MH, Becker DV, Maxon III HR, Cavalieri RR, Spencer CA, McEllin K, Weintraub BD, Ridgway EC. A comparison of recombinant human thyrotropin and thyroid hormone withdrawal for the detection of thyroid remnant or cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(11):3877-85.

Haugen BR. Initial treatment of differentiated thyroid carcinoma. *Rev Endocr Metab Disord.* 2000;1(3):139-45.

Haugen BR. Patients with differentiated thyroid carcinoma benefit from radioiodine remnant ablation [editorial]. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(8):3665-7.

Hay ID, Grant CS, Taylor WF, McConahey WM. Ipsilateral lobectomy versus bilateral lobar resection in papillary thyroid carcinoma: a retrospective analysis of surgical outcome using a novel prognostic scoring system. *Surgery.* 1987;102:1088-95.

Hay ID BE, Goeller JR, Ebersold JR, Grant CS. Predicting outcome in papillary thyroid carcinoma: development of a reliable prognostic scoring system in a cohort of 1779 patients surgically treated at one institution during 1940 through 1989. *Surgery.* 1993;114:1139-47.

Hay ID, Thompson GB, Grant CS, Bergstralh EJ, Dvorak CE, Gorman CA, Maurer MS, McIvor B, Mullan BP, Oberg AL, Powell CC, Von Heerden JA, Goellner JR. Papillary thyroid carcinoma managed at the Mayo Clinic during six decades (1940-1999): temporal trends in initial therapy and long-term outcome in 2444 consecutively treated patients. *World J Surg.* 2002;26:879-85.

Kilfoy BA, Zheng T, Holford TR, Han X, Ward MH, Sjodin A, Zhang Y, Bai Y, Zhu C, Guo GL, Rothman N, Zhang Y. International patterns and trends in thyroid cancer incidence 1973-2002. *Cancer Causes Control.* 2009;20:525-31.

Ko MS, Lee JH, Shong YK, Gong GY, Baek JH. Normal and abnormal sonographic findings at the thyroidectomy sites in postoperative patients with thyroid malignancy. *AJR.* 2010;194:1596-609.

Loh KC, Greespan FS, Gee L, Miller TR, Yeo PPB. Pathological tumor-node-metastase (pTNM) staging for papillary and follicular thyroid carcinomas: a retrospective analysis of 700 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:3553-62.

Luster M, Clarke SE, Dietlein M, Lassmann M, Lind P, Oyen WJG, Tennvall J, Bombardieri E. Guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2008;35:1941-59.

Lyer NG, Morris LGT, Tuttle M, Shaha AR, Ganly I. Rising incidence of second cancers in patients with low-risk (T1N0) thyroid cancer who receive radioactive iodine therapy. *Cancer*. 2011;117:4439-46.

Mazzaferri EL, Kloos RT. Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(4):1447-63.

Mazzaferri EL, Robbins RJ, Spence CA, Braverman LE, Pacini F, Wartofsky L, Haugen BR, Sherman SI, Cooper DS, Braunstein GD, Lee S, Davies TF, Arafah BM, Landenson PW, Pinchera A. A consensus report of the role of serum thyroglobulin as a monitoring method for low-risk patients with papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(4):1433-41.

Mercuro G, Panzuto MG, Bina A, Leo M, Cabula R, Petrini L, Pigliaru F, Mariotti S. Cardiac function, physical exercise capacity, and quality of life during long-term thyrotropin-suppressive therapy with levothyroxine: effect of individual dose tailoring. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(1):159-64.

Monaco F. Classification of thyroid diseases: suggestions for a revision. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:1428-32.



Olaleye O, Ekrikpo U, Moorthy R, Lyne O, Weiseberg J, Black M, Mitchell D. Increasing incidence of differentiated thyroid cancer in southeast England: 1987-2006. *Eur Arch Otorhinolaringol.* 2011;268:899-906.

Pacini F. Follow-up of differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med.* 2002;29(2):S492-6.

Pacini F, Molinaro E, Castagna MG, Agate L, Elisei R, Ceccarelli C, Lippi F, Taddei D, Grasso L, Pinchera A. Recombinant human thyrotropin-stimulated serum thyroglobulin combined with neck ultrasonography has the highest sensitivity in monitoring differentiated thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(8):3668-73.

Pacini F, Schlumberger M, Harmer C, Berg GG, Cohen O, Duntas L, Jamar F, Jarzab B, Limbert E, Lind P, Reiners C, Franco SF, Smit J, Wiersinga W. Post-surgical use of radioiodine (<sup>131</sup>I) in patients with papillary and follicular thyroid cancer and the issue of remnant ablation: a consensus report. *Eur J Endocrinol.* 2005;153(5):651-9.

Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JWA, Wiersinga W. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of follicular epithelium. *Eur J Endocrinol.* 2006;154(6):787-803.

Padovani RP, Robenshtok E, Brokhin M, Tuttle RM. Even without additional therapy, serum thyroglobulin concentrations often decline for years after total thyroidectomy and radioactive remnant ablation in patients with differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2012;22(8):778-83.

Pino S, Fang S, Braverman EL. Ammonium persulfate: a safe alternative oxidizing reagent for measuring urinary iodine. *J Int Fed Clin Chem*. 1996;42(2):239-243.

Pretell EA, Delange F, Hostalek U, Corigliano S, Barreda L, Higa AM. Iodine nutrition improves in Latin America. *Thyroid*. 2004;14(8):590-9.

Robbins RJ, Chon JT, Fleisher M, Larson SM, Tuttle RM. Is the serum thyroglobulin response to recombinant human thyrotropin sufficient, by itself, to monitor for residual thyroid carcinoma? *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(7):3242-7.

Rondeau G, Fish S, Hann LE, Fagin JA, Tuttle RM. Ultrasonographically detected small thyroid bed nodules identified after total thyroidectomy for differentiated thyroid cancer seldom show clinically significant structural progression. *Thyroid*. 2011;21(8):845-53.

Rosário PWS, Maia FFR, Fagundes TA, Vasconcelos FP, Cardoso LD, Purisch S. Antithyroglobulin antibodies in patients with differentiated thyroid carcinoma: methods of detection, interference with serum thyroglobulin measurement and clinical significance. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2004;48(4):487-92.

Rosário PW, Tavares Junior WC, Biscolla RPM, Purisch S, Maciel RMB. Emprego da ultra-sonografia cervical no seguimento de pacientes com carcinoma diferenciado da tireoide. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2007;51(4):593-600.

Rubino C, de Vathaire F, Dottorini ME, Hall P, Schvrtz C, Couette JE, Dondon MG, Abbas MT, Langlois C, Schlumberg M. Second primary malignancies in thyroid cancer patients. *Br J Cancer.* 2003;89:1638-44.

Sacks W, Fung CH, Chang JT, Waxman A, Braunstein GD. The effectiveness of radioactive iodine for treatment of low-risk thyroid cancer: a systematic analysis of the peer-reviewed literature from 1966 to april 2008. *Thyroid.* 2010;20(11):1235-45.

Sandell EB, Kolthoff IM. Micro determination of iodide by a catalytic method. *Mikrochim Acta.* 1937;1:9-25.

Sawka AM, Thephamongkhon K, Brouwers M, Thabane L, Browman G, Gerstein HC. A systematic review and metaanalysis of the effectiveness of radioactive iodine remnant ablation for well-differentiated thyroid cancer. *The J Clin Endocrinol Metabol.* 2004;89(8):3668-76.

Schlumberger MJ. Papillary and follicular thyroid carcinoma. *N Engl J Med.* 1998;338:297-306.

Schlumberger MJ. Diagnostic follow-up of well-differentiated thyroid carcinoma: historical perspective and current status. *J Endocrinol Invest.* 1999;22(suppl 11):3-7.

Schlumberger MJ, Berg G, Cohen O, Duntas L, Jamar F, Jarzab B, Limbert E, Lind P, Pacini F, Reiners C, Franco FS, Toft A, Wiersinga WM. Follow-up of low-risk patients with differentiated thyroid carcinoma: a European perspective. *Eur J Endocrinol.* 2004;150:105-12.

Schlumberger M, Catargi B, Borget I, Deandreis D, Zerdoud S, Bridji B, Bardet S, Leenhardt L, Bastie D, Schwartz C, Vera P, Morel O, Benisvy D, Bournaud C, Bonichon F, Dejax C, Toubert ME, Leboulleux S, Ricard M, Benhamou E. Strategies of radioiodine ablation in patients with low-risk thyroid cancer. *NEJM.* 2012;366(18):1663-73.

Shaha AR, Shah JP, Loree TR. Low-risk differentiated thyroid cancer: the need for selective treatment. *Ann Sur Oncol.* 1997;4(4):328-33.

Sheth S, Hamper UM. Role of sonography after total thyroidectomy for thyroid cancer. *Ultrasound Quarterly.* 2008;24(3):147-54.

Shin JH, MD, Han BK, Ko EY, MD, Kang SS. Sonographic findings in the surgical bed after thyroidectomy. Comparison of recurrent tumors and nonrecurrent lesions. *J Ultrasound Med.* 2007;26:1359-66

Sullivan KM, May S, Maberly G. Urinary iodine assessment: a manual on survey and laboratory methods, 2<sup>nd</sup> ed. Atlanta, UNICEF/PAMM, 2000.

Tavares, MR, Galindo GM, Arap SS, Silva Filho GB, Montenegro FLM, Cordeiro AC, Ferraz AR. Padrão Evolutivo da Captação de Iodo-131 pelo Remanescente Tireóideo após Tireoidectomia Total para Tratamento do Carcinoma Bem Diferenciado da Tireoide. XVI Congresso Brasileiro de Cirurgia de Cabeça e Pescoço, promovido pela Sociedade Brasileira de Cirurgia de Cabeça e Pescoço, realizado em Gramado, Brasil, no período de 03 a 06 de setembro de 1997.

Taylor T, Specker B, Robbins J, Sperling M, Ho M, Ain K, Bigos T, Brierley J, Cooper D, Haugen B, Hay I, Hertzberg V, Klein I, Klein H, Landenson P, Nishiyama R, Ross D, Sherman S, Maxon HR. Outcome after treatment of high-risk papillary and non-hurthle-cell follicular thyroid carcinoma. *Annals of Internal Medicine*. 1998;129(8):622-7.

Torlontano M, Attard M, Crocetti U, Tumino S, Buno R, Costante G, Dazzo G, Meringolo D, Ferretti E, Sacco R, Arturi, Filetti S. Follow-up of low risk patients with papillary thyroid cancer: role of neck ultrasonography in detecting lymph node metastases. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(7):3402-07.

Vaisman F, Shara A, Tuttle RM. Initial therapy with either thyroid lobectomy or total thyroidectomy without radioactive iodine remnant ablation is associated with very low

rates of structural disease recurrence in properly selected patients with differentiated thyroid cancer. *Clin Endocrinol*. 2011;75:112-9.

Wang PW, Wang ST, Liu RT, Chien WY, Tung SC, Lu YC, Chen HY, Lee CH. Levothyroxine suppression of thyroglobulin in patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metabol*. 1999;84(12):4549-53.

Warfosky L. Management of low-risk well-differentiated thyroid cancer based only on thyroglobulin measurement after recombinant human thyrotropin. *Thyroid*. 2002;12(7):583-90.

Wyngaarden KV, McDougall IR. Is serum thyroglobulin a useful marker for thyroid cancer in patients who have not had ablation of residual thyroid tissue? *Thyroid*. 1997;7(3):343-6.