

DETERMINAÇÃO DO RITMO DE AUMENTO DO TSH E AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA NOS PACIENTES TIREOIDECTOMIZADOS POR CÂNCER PAPILÍFERO DE TIREOIDE

ANDRÉA APARECIDA MELLO FERREIRA

**Dissertação apresentada à Fundação Antônio
Prudente para obtenção do título de Mestre
em Ciências**

Área de Concentração: Oncologia

Orientador: Dr. Eduardo Nóbrega Pereira Lima

Co-Orientador: Dr. José Guilherme Vartanian

São Paulo

2012

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca da Fundação Antônio Prudente

Ferreira, Andréa Aparecida Mello

Determinação do ritmo de aumento do TSH e avaliação da qualidade de vida nos pacientes tireoidectomizados por câncer papilífero de tireóide / Andréa Aparecida Mello Ferreira – São Paulo, 2012.

48p.

Dissertação (Mestrado)-Fundação Antônio Prudente.

Curso de Pós-Graduação em Ciências - Área de concentração: Oncologia.

Orientador: Eduardo Nóbrega Pereira Lima

Descritores: 1. CÂNCER DE TIREOIDE. 2. NEOPLASIAS DA GLÂNDULA TIREÓIDE. 3. TIREOIDECTOMIA. 4. TIREOTROPINA. 5. HORMÔNIO ESTIMULANTE DA TIREÓIDE. 6. ISÓTOPOS DE IODO

DEDICATÓRIA

Dedico esta dissertação a três pessoas muito importante em minha vida. Minha Mãe - Olga, meu marido – Jamil e minha filha – Sophia.

Que com todo Amor, Carinho e Paciência me incentivaram nos momentos mais complicados.

Muito Obrigada!!!!!!

AGRADECIMENTOS

Agradeço em primeiro lugar à DEUS, aos Santos de minha Devoção e aos meus Amigos Espirituais que sempre estão ao meu lado.

Ao meu querido Pai – Edmundo (in memorian), a quem muitas vezes pedi ajuda e luz.

Ao Doutor Eduardo Nóbrega Pereira Lima, meu orientador, obrigada por confiar em mim e pela oportunidade concedida.

À minha Família, muito obrigada pelo apoio e também por entenderem a minha ausência algumas vezes.

Agradeço aos Amigos Simone, Vidu, Débora e Marcelo que com sua Força e Fé muito me inspiraram nas horas de desânimo. Vocês são verdadeiros Guerreiros!!!!!!

Débora, Eugênia, Juliana, Regina, Tatiane e Vanessa obrigada pela ajuda, compreensão e muitas vezes pela paciência.

Agradeço à Equipe de Enfermagem da Medicina Nuclear: Léia, Rita, Teotônia, Ana e Adolfo.

Obrigada à equipe dos médicos da Medicina Nuclear – Dra. Íris, Dra. Ivone Dr. Marcelo

Dr. André Menezes muito obrigada. Sei que sem a sua ajuda, seria bastante difícil conseguir todos os pacientes necessários, para chegar a este resultado.

Obrigada a Equipe da recepção do Depto de Cirurgia de Cabeça e Pescoço

Agradeço à Equipe da Pós Graduação e a Equipe da Biblioteca.

RESUMO

Ferreira AAM. **Determinação do ritmo de aumento do TSH e avaliação da qualidade de vida nos pacientes tireoidectomizados por câncer papilífero de tireóide.** São Paulo; 2012. [Dissertação de Mestrado-Fundação Antônio Prudente].

O carcinoma papilífero é o tipo mais comum e que tem melhor prognóstico. Existe recorrência de 15 a 22% dos casos. O diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos pacientes portadores de carcinoma papilífero estão associados ao uso de técnicas de medicina nuclear como a pesquisa de corpo inteiro com ^{131}I odo (PCI) e tratamento ablativo com ^{131}I odo. A PCI é realizada após tireoidectomia total com TSH $\geq 30\mu\text{UI/dL}$ e tem a finalidade de avaliar a extensão residual de tecidos tireoidianos e detectar metástases regionais e à distância. O paciente permanece em supressão hormonal por quatro semanas apresentando estado de hipotireoidismo e iniciam-se todos os sintomas indesejáveis. A partir desta sintomatologia, formulamos a hipótese de ser possível a redução do período de preparo fundamentado na análise dos níveis de TSH após a tireoidectomia total, determinando-se o melhor momento para o exame e assim reduzindo-se os efeitos adversos do hipotireoidismo. **Material e Método:** 105 pacientes após tireoidectomia total por carcinoma papilífero, originados do Departamento de Cabeça e Pescoço do Hospital A.C.Camargo, com indicação clínica para PCI com ^{131}I odo, foram submetidos a análise dos níveis séricos de TSH e T4L nos intervalos: Basal, 16 dias após e 30 dias após tireoidectomia total. Respondendo o Short Form-36 no momento da inclusão no estudo e na quarta semana após tireoidectomia. **Resultados:** foram admitidos no estudo 105 pacientes desses 95 foram analisados com resultados de TSH e T4L completos e os dois questionários respondidos. 90,5% dos pacientes apresentaram TSH médio de $64,4\mu\text{UI/dL}$ no 16º dia após a tireoidectomia total e 30 dias após a média do TSH passou para $133,3\mu\text{UI/dL}$. Quanto ao T4L, este apresentou

queda durante coletas solicitadas. Referente ao questionário de qualidade de vida a média do primeiro questionário foi significativamente maior que a média do segundo. Suporte financeiro: FAPESP.

SUMMARY

Ferreira AAM. **[Determination TSH increase rate of and assessment of quality of life in papillary thyroid cancer patients submitted to thyroidectomy]**. São Paulo; 2012. [Dissertação de Mestrado-Fundação Antônio Prudente].

Papillary carcinoma is the most common type of head and Neck Cancer and has also have the better prognosis, but recurs in 15-22% of cases. The diagnosis, treatment and monitoring of patients with papillary carcinoma are associated with the use of nuclear medicine techniques such as whole body scans with ^{131}I odine (PCI) and ablative treatment with ^{131}I odine . The PCI is performed after total thyroidectomy with $\text{TSH} \geq 30\mu\text{UI/dL}$ and aims to assess the extent of residual thyroid tissue and to detect regional and distant metastases. The patient remains in hormonal suppression during four weeks; showing a state of hypothyroidism and all undesirable related symptoms. In order to avoid undesirable symptoms, we hypothesized to be possible to reduce the period of preparation based on the analysis of TSH levels after total thyroidectomy, determining the best time for the exam and thus reducing the adverse effects of hypothyroidism. **Material and Methods:** 105 patients after total thyroidectomy for papillary carcinoma arising from the Department of Head and Neck of Hospital A.C. Camargo with clinical indication for PCI with ^{131}I odine, were analyzed in serum TSH and FT4 levels in the following intervals: basal, 16 days and 30 days after total thyroidectomy. Answering the Short Form-36 at the time of enrollment and on fourth weeks after thyroidectomy. **Results:** 105 were enrolled in the study of these 95 patients were analyzed with results of TSH and FT4 and complete two questionnaires. 90.5% of patients had mean TSH $64.4\mu\text{UI/dL}$ on the 16th day after thyroidectomy and 30 days after the mean TSH rose to $133.3\mu\text{UI/dL}$. As for FT4, decreased during this sampling requested. Referring to the

questionnaire of quality of life the average of the first questionnaire was significantly higher than the average of the second. Supported by: FAPESP

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Anatomia da glândula tireoide.....	3
Figura 2	Foto Saul Hertz.....	11
Figura 3	Foto Arthur Roberts.....	11
Figura 4	Pesquisa de Corpo Inteiro com ¹³¹ Iodo.....	13
Figura 5	Distribuição do Sexo.....	26
Figura 6	Distribuição do Estadiamento no grupo.....	27
Figura 7	Valores médios de TSH ao longo do tempo.....	29
Figura 8	Valores médios de T4 Livre ao longo do tempo.....	30
Figura 9	Média de cada domínio por coleta.....	32

LISTA DE QUADRO E TABELAS

Quadro 1	Classificação do carcinoma de tireoide segundo a AJCC (2001).....	8
Tabela 1	Caracterização Antropométrica do Grupo.....	26
Tabela 2	Valores de Captação de PCI, Doses Terapêuticas e TSH à Iodoterapia.....	26
Tabela 3	Valores médios de TSH Basal, 16 dias e 30 dias.....	27
Tabela 4	Resultado da comparação de TSH entre os gêneros.....	29
Tabela 5	Valores de T4 Livre Basal, 16 dias e 30 dias.....	30
Tabela 6	Resultados das comparações entre os questionários.....	31

LISTA DE ABREVIATURAS

Bomba Na⁺/K⁺ ATPase	Bomba de sódio e potássio
CDT	Carcinoma Diferenciado da Tireóide
CMT	Carcinoma Medular da Tireóide
DIT	Diiodotirosina
GBq	Gigabequerel
¹³¹I	Iodo radioativo
KeV	Quiloeletró-volt
MIT	Monoiodotirosina
mCi	Milicurie
NIS	Sodium Sodium Symporter
Na⁺	Sódio
ng/dl	Nanogramas por decelitos
²¹⁰Pb	²¹⁰ Chumbo
PCI-131I	Pesquisa de Corpo Inteiro com ¹³¹ Iodo
rh TSH	recombinante humano
SF-36	Questionário qualidade de Vida Short Form-36
Tg	Tireoglobulina
TRH	Hormônio adeno-hipofisário tireotrofina
TSH	Hormônio estimulante da tireóide
T3	Triiodotironina
T4	Tiroxina
T4L	Tiroxina Livre
UICC	União Internacional Contra o Câncer
μUI/mL	Micro Unidades Internacionais por mililitro
μUI/L	Micro Unidades Internacionais por litro

ÍNDICE

1	INTRODUÇÃO	2
1.1	Tireoide	2
1.1.1	Anatomia	2
1.1.2	Fisiologia	3
1.2	Câncer da Tireoide	5
1.2.1	Carcinoma Papilífero	6
1.3	Conduta Terapêutica	8
1.3.1	Dosagem sérica de Tireoglobulina	9
1.3.2	Dosagem sérica de Tiroxina Livre	9
1.3.3	Dosagem sérica de Hormônio Estimulante da Tireoide	10
1.4	Medicina Nuclear	11
1.4.1	Pesquisa de Corpo Inteiro com 131-Iodo	12
2	OBJETIVOS	18
3	METODOLOGIA	20
3.1	Critério de Inclusão.....	21
3.2	Critério de Exclusão	21
3.3	Análise Estatística	21
3.4	Aplicação do questionário de qualidade de vida.....	22
4	RESULTADOS.....	25
4.1	Caracterização da Amostra	25
4.1.1	Caracterização da Amostra: Distribuição quanto ao sexo e idade	25
4.1.2	Caracterização da Amostra: Distribuição antropométrica.....	26
4.1.3	Caracterização da Amostra: Captação Cervical na Pesquisa de Corpo Inteiro, Doses Administradas e TSH ao Tratamento.....	26
4.1.4	Caracterização da Amostra: Estadiamento Clínico	27
4.1.5	Caracterização da Amostra: Valores de TSH.....	27

4.1.6	Caracterização da Amostra: Variação temporal dos Valores de TSH ...	28
4.1.7	Caracterização da Amostra: Valores de TSH - Mulheres X Homens	29
4.1.8	Caracterização da Amostra: Valores de T4 Livre	30
4.1.9	Caracterização da Amostra: Variação temporal dos Valores de T4L	30
4.1.10	Caracterização da Amostra: Comparação dos questionários de Qualidade de vida (16º e 30º Dias).....	31
5	DISCUSSÃO	34
6	CONCLUSÕES	40
7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	42

ANEXOS

- Anexo 1** Correlação entre TSH coletado no 16 dias e demais variáveis
- Anexo 2** Correlação entre T4Livre coletado no 16 dias e demais variáveis
- Anexo 3** Termo de consentimento
- Anexo 4** Questionário de Qualidade de Vida (SF-36)
- Anexo 5** Pacientes com TSH (16 dias) menor que 30mµl/dL

INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

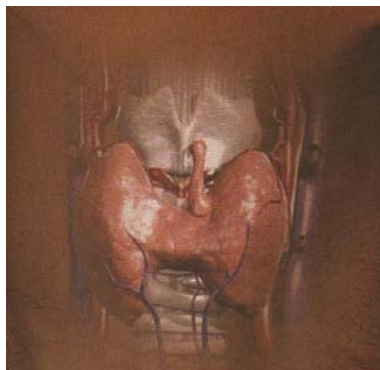
1.1 TIREOIDE

1.1.1 Anatomia

A tireoide, localizada abaixo da laringe, ocupando as regiões laterais e anterior da traquéia, é uma das maiores glândulas endócrinas normalmente pesando entre 15 e 25 gramas em adultos (GUYTON e HALL 2006).

É constituída por dois lobos laterais volumosos, conectados por um istmo relativamente estreito.

A morfologia dos lobos é cônica e os ápices divergem lateralmente até o nível das linhas oblíquas nas lâminas da cartilagem tireoidiana, estando as suas bases ao nível da quarta ou quinta cartilagem traqueal (JUNQUEIRA e CARNEIRO 2004). A glândula possui uma rede capilar intraglandular extensa que é suprida pelas artérias tireoidianas superiores e inferior (MAITRA e ABBAS 2005). A inervação é realizada pelos nervos simpáticos provenientes dos gânglios cervicais e a drenagem linfática migra para os linfonodos cervicais profundos (FEHRENBACH e HERRING 1998).



Fonte: SILVA e MORARI (2010)

Figura 1 – Anatomia da glândula tireoide

1.1.2 Fisiologia

As células da tireoide são típicas células glandulares secretoras de proteínas.

Dentro da célula o retículo endoplasmático e o aparelho de Golgi sintetizam e secretam para os folículos uma glicoproteína conhecida como tireoglobulina.

Cada molécula de tireoglobulina contém cerca de 70 aminoácidos tirosina, que são substratos que se combinam com Iodo para formar os hormônios tireoidianos: tiroxina (T4) e triiodotironina (T3). Estes se formam no interior da molécula de tireoglobulina.

O Iodo é o elemento essencial à biossíntese dos hormônios da tireoide. O Iodeto proveniente da dieta é absorvido no trato gastro-intestinal, sendo captado pela tireoide a partir da corrente sanguínea, através de um transportador específico existente na membrana basolateral dos tirócitos, o co-transportador sódio-iodeto (NIS, Na^+/I^- Symporter). A atividade do NIS

está intimamente relacionada à bomba de Na^+/K^+ ATPase. Desta maneira, a captação de Iodeto ocorre por mecanismo de transporte ativo que é estimulado pelo hormônio estimulante da tireoide (TSH) (ESKANDARI et al. 1997; DOHAN et al. 2003).

Os hormônios tiroxina (T4) e triiodotironina (T3) são formados a partir dos aminoácidos tirosina e formam parte da molécula de tireoglobulina durante a síntese dos hormônios tireoidianos até mesmo enquanto estão armazenados no colóide folicular.

O primeiro estágio na formação dos hormônios tireoidianos é a conversão dos íons Iodeto para a forma oxidada de Iodo, que se combina diretamente com o aminoácido tirosina.

Esta oxidação é promovida pela enzima peroxidase, juntamente com peróxido de hidrogênio, que constituem um potente sistema capaz de oxidar o Iodo (NUSSEY e WHITEHEAD 2011).

A peroxidase localiza-se na membrana apical da célula, produzindo o Iodo oxidado exatamente no ponto da célula em que a molécula de tireoglobulina surge a partir do aparelho de Golgi e através da membrana celular, sendo armazenada no colóide da tireoide.

Quando o sistema de peroxidase é bloqueado ou ausente das células, a taxa de hormônios tireoidianos se reduz a zero.

O ritmo da produção hormonal da Tireoide é controlado principalmente pelo hormônio estimulante da tireoide (TSH), também chamado de tireotropina, que é secretado pela glândula hipófise anterior e regulado através de mecanismo de *feedback*.

Neste mecanismo de *feedback*, a redução dos níveis séricos de T3 e T4 estimulam a produção do TSH e, no sentido inverso, a elevação dos níveis destes hormônios tireoidianos reduz a secreção de TSH pela hipófise.

Quando a taxa de secreção do hormônio tireoidiano se eleva para 1,75 vezes em relação ao normal, a taxa de secreção de TSH cai praticamente a zero.

O controle por *feedback* permite ao organismo manter uma concentração quase constante dos hormônios tireoidianos nos líquidos corporais circulantes (GUYTON e HALL 2006).

A secreção do TSH, é por sua vez, controlada pelo hormônio hipotalâmico liberador de tireotropina (TRH). O TRH é secretado por terminações nervosas na eminência mediana do hipotálamo e transportado para a hipófise anterior através do sangue porta hipotalâmico-hipofisário.

O papel dos hormônios tireoidianos é o de regular o ritmo metabólico do organismo, assim, a ausência completa de secreção tireoidiana faz com que a taxa metabólica basal caia para 40% a 50% do normal, e níveis extremos de secreção podem aumentá-la em 60% a 100% (GUYTON e HALL 2006).

1.2 CÂNCER DE TIREOIDE

Os tumores malignos da tireoide são provenientes de dois grupos celulares de origem embriológicas distintas. O câncer da tireoide pode ser considerado o mais comum da região da cabeça e pescoço e é três vezes

mais frequente no sexo feminino. Nos EUA, a doença corresponde a 3% de todos os cânceres que atingem o sexo feminino. No Brasil correspondeu a 1,3% de todos os casos de câncer matriculados no INCA de 1994 a 1998, e a 6,4% de todos os cânceres da cabeça e pescoço. Na capital do Estado de São Paulo estima-se 19 novos casos/100.000 mulheres para o ano de 2012 (Ministério da Saúde 2011).

Das células C de origem neuroendócrina, produtoras de calcitonina originam-se tumores como o carcinoma medular (CMT) e das células foliculares produtoras de Tiroxina (T4) e Tireoglobulinas (Tg) originam-se os tumores bem diferenciados e os indiferenciados (FERRAZ et al. 2001).

1.2.1 Carcinoma Papilífero

O carcinoma papilífero é o mais comum, 60 a 80% dos casos, e o que tem melhor prognóstico. A maior incidência é dos 20 aos 50 anos de idade e as mulheres são de duas a quatro vezes mais acometidas do que os homens (FERRAZ et al. 2001).

Neste tipo de tumor existe uma combinação de características morfológicas, entre elas o núcleo com contornos irregulares, fendido, contendo inclusões, além de dispersão periférica de agregados de cromatina. Apresenta como variantes histopatológicas: clássica, folicular, de células altas, de células colunares, sólida (esclerosante) e microcarcinoma papilífero.

Para cada variante histológica existem diferentes fenótipos, com alterações nas taxas de morbidade e de mortalidade. As mais agressivas

são as variantes de células altas, sólida e de células colunares, sendo esta a mais grave, principalmente por invasão de linfonodos linfáticos, rápido crescimento, alta taxa de recorrência local e metástases para pulmão, ossos e cérebro (HUANG 2005; JUNG 2007).

É multicêntrico em 20 a 80% dos casos e bilateral em cerca de um terço (SHATTUCK et al. 2005; GONÇALVES FILHO e KOWALSKI 2008).

Clinicamente, o tumor apresenta-se como um nódulo tireoidiano palpável, nem sempre notado pelo paciente. Alguns possuem nódulos cervicais metastáticos, com ou sem nódulos tireoidianos palpáveis. Poucos apresentam sinais ou sintomas de malignidade, como dor cervical, disfonia e dispnéia. O nódulo pode ter consistência firme ou cística (FERRAZ et al. 2001).

Indivíduos com carcinoma papilífero apresentam recorrências entre 15 e 22% dos casos, a uma taxa de 1,8% ao ano para a primeira década após o tratamento. A via de disseminação é preferencialmente linfática, estando os linfonodos cervicais comprometidos cerca de 85% , leito cervical 32% e metástase à distância 12%, sendo mais comum para os pulmões e os ossos (SCHLUMBERGER 1999; MAZZAFERRI 2001).

O estadiamento clínico constitui o passo inicial para o entendimento da extensão e do prognóstico dos carcinomas. A classificação TNM (tamanho do tumor, nódulo, metástases) proposta pela União Internacional Contra o Câncer - UICC é o mais aceito e usado. Baseado no exame anatomopatológico e na descrição cirúrgica (WARTOFSKY et al. 1998).

Quadro 1 - Classificação do carcinoma de tireoide segundo a AJCC (2001).

(T) Tumor primário	(N) Metástases linfonodais	(M) Metástases distantes
Tx – não pode ser avaliado	Nx – não pode ser avaliado	Mx – não pode ser avaliado
T1 – 2cm limitado à tireóide	N0 – ausente	M0 – ausente
T2 – >2 a 4cm limitado à tireoide	N1a – metástases em linfonodos no nível IV (pré-traqueal, paratraqueal, pré-laríngeo)	M1 - presente
T3 - >4cm ou extensão mínima para fora da tireoide	N1b – Metástases cervical unilateral, bilateral ou contralateral ou mediastinal superior	
T4a – extensão para tecido subcutâneo, laringe, traquéia, esôfago ou recorrente laríngeo		
T4b – invade a fáscia pré-vertebral ou envolvendo carótida ou vasos mediastinais		

1.3 CONDOTA TERAPÊUTICA

O câncer da tireoide, após detectado necessita de tratamento específico, que em geral, consiste na tireoidectomia total, com ou sem a retirada dos linfonodos de drenagem direta, seguido de análise histopatológica intra e pós operatória, medidas séricas de tireoglobulina (Tg) e anticorpo antitireoglobulina e exames para a detecção de áreas residuais ou metastáticas, como exames de imagem (Pesquisa de Corpo Inteiro com ¹³¹Iodo) em muitos casos o tratamento ablativo ou de altas doses com o ¹³¹Iodo (ROBBINS e SCHLUMBERGER 2005).

1.3.1 Dosagem sérica de Tireoglobulina

A coleta de tireoglobulina sérica, no paciente em hipotireoidismo, previamente à realização da PCI ou da dose terapêutica com ^{131}I odo, é muito importante, já que os níveis de tireoglobulina estão diretamente relacionados à quantidade de remanescentes tireoidianos e presença de metástases (MAZZAFERRI 2002; TOUBEAU 2004).

Nos pacientes com remanescentes tireoidianos, as dosagens de Tg em vigência de TSH suprimido são quase indetectáveis, enquanto que nos pacientes com recorrência ou doença metastática os níveis de Tg mantêm-se detectáveis, mesmo em vigência de TSH suprimido, devido a autonomia do tecido neoplásico tireoidiano (BISCOLLA 2002).

1.3.2 Dosagem sérica de Tiroxina Livre

A dosagem de Tiroxina Livre (T4L) é, ao lado da dosagem do hormônio tireoestimulante (TSH), a base para o diagnóstico e seguimento laboratorial das disfunções tireoidianas. O uso da dosagem de T4L, ao invés da tradicional dosagem de T4 total, tem como base o conceito de que é a fração livre do hormônio que tem atividade biológica. Adicionalmente, elimina-se potencial interferência de flutuações fisiológicas ou patológicas dos níveis séricos da globulina ligadora da tiroxina (*Thyroxine-binding globulin*, TBG), a principal proteína carregadora de T4. Estas flutuações levam a variações significativas da concentração total de tiroxina, sem ter,

no entanto, repercussão na condição clínica do paciente (VIEIRA et al. 2004).

1.3.3 Dosagem sérica de Hormônio Estimulante da Tireóide

A tireoidectomia total, com a remoção da maior parte do tecido tireoidiano, evita a competição pela captação do 131 Iodo e permite rápida elevação dos níveis de TSH. (FILETTI 1999; GERARD 2003)

Sabe-se, entretanto, que as células dos carcinomas diferenciados da tireoide não apresentam a mesma capacidade de concentrar e reter o Iodo que as células tireoidianas normais, por apresentarem diversas alterações no seu sistema de transporte e metabolismo.

Estas alterações são decorrentes de uma expressão diminuída do transportador Sódio-Iodo (NIS-sistema de co-transporte Sódio-Iodo), responsável pelo transporte na membrana basolateral das células foliculares para o meio intracelular e da peroxidase (RIEDEL 2001; DOHAN 2003).

A pendrina e a tireoglobulina embora em níveis diminuídos, são detectáveis na maioria dos tumores, assim como a expressão de receptores de TSH. Porém, os baixos níveis de expressão do NIS nas células tumorais (1/100 a 1/1000 da expressão em células normais) reforçam a necessidade de um intenso estímulo de TSH para uma efetiva resposta do sistema de transporte (SAPIENZA et al. 2005).

Esta capacidade de absorção, ou captação, é por sua vez dependente do estímulo do TSH hipofisário que ocorre progressivamente

após a retirada da tireoide, fonte de produção de T3 e T4 (RIEDEL 2001 e DOHAN 2003).

1.4 MEDICINA NUCLEAR

A história da Medicina Nuclear começou com as descobertas da radioatividade natural por Henri Becquerel, em 1896, e de elementos radioativos naturais por Marie e Pierre Curie, em 1898. Entretanto, foi o princípio do traçador, proposto pelo químico húngaro George de Hevesy, em 1913, que realmente forneceu o fundamento biológico para a especialidade. Ele confirmou o princípio através de experiências com nitrato de chumbo marcado com o nuclídeo radioativo ^{210}Pb , mostrando sua absorção e seu movimento em plantas.

Em 1941, Saul Hertz e Arthur Roberts utilizaram iodo radioativo para tratamento das doenças de tireoide. Desde 1956 mais de 500 mil estudos de tireoide foram realizados usando ^{131}I (MCCURLEY 1995).



Fonte: www.evi.com/q/facts
Figura 2 - Foto Saul Hertz



Fonte: www.haverford.edu/physics/songs/roberts/roberts
Figura 3 - Foto Arthur Roberts

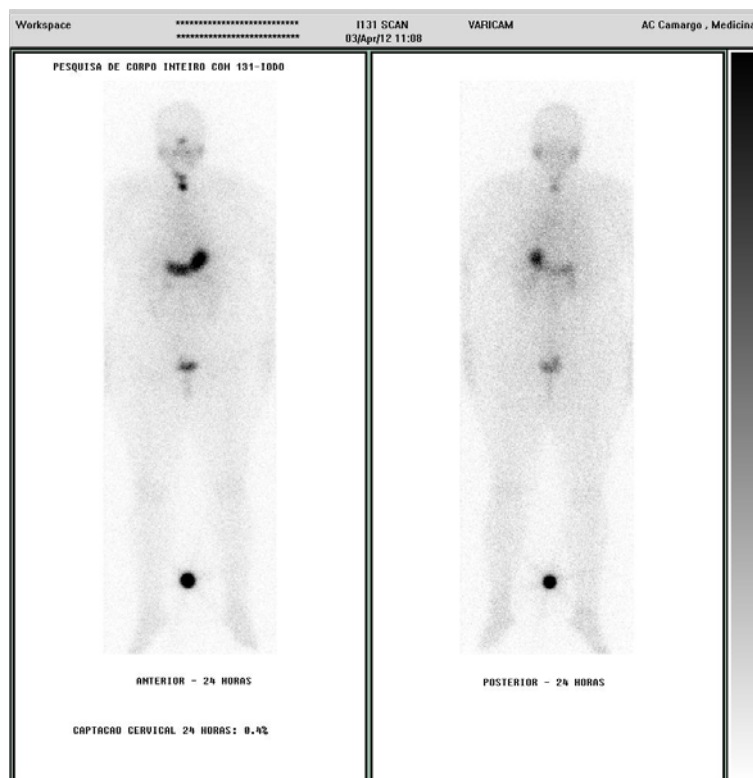
A Medicina Nuclear é uma especialidade médica que utiliza compostos marcados com radionuclídeos, os radiofármacos, para fins de diagnósticos e terapias. Esses compostos seguem caminhos funcionais ou metabólicos específicos dentro dos pacientes, o que confere a essa modalidade diagnóstica uma característica de natureza biológica que as outras modalidades não possuem. A detecção externa da radiação emitida pelo radiofármaco permite diagnosticar precocemente muitas doenças, enquanto que as alterações anatômicas, muitas vezes, não se manifestam senão em estágios relativamente avançados, como no caso de diversos tipos de câncer (LIMA 2002; ROBILOTTA 2006).

1.4.1 Pesquisa de Corpo Inteiro com ^{131}I -Iodo

A Pesquisa de corpo inteiro com ^{131}I Iodo realizada após tireoidectomia total está fundamentada na capacidade fisiológica das células tireoidianas de absorção e metabolização do ^{131}I Iodo, e permite avaliar a extensão residual de tecidos tireoidianos, detectar metástases regionais e à distância (SILBERSTEIN et al. 2006).

O ^{131}I Iodo-PCI é geralmente realizado administrando-se entre 3 a 5 mCi (148-185 MBq) de ^{131}I Iodo, via oral, após jejum de 8 horas (CARLISLE e MCDUGALL 2000), precedido de dieta pobre em iodo e com suspensão de hormônios tireoidianos e contrastes iodados (BUCHPIGUEL et al. 2008). As imagens de corpo inteiro, nas projeções anterior e posterior, são adquiridas 24 horas após, em Gama-Câmara, com matriz 256X1024, energia 364 KeV, janela de 20% e colimadores de alta energia. Serão registradas imagens de

rastreamento do corpo inteiro para detectar tecido tireoidiano residual, visualizar as lesões metastáticas, e determinar a viabilidade do tratamento com ^{131}I odo, a qual definirá a dose a ser administrada. É necessário que o nível sérico de TSH seja maior ou igual a 30 $\mu\text{UI/dL}$ (LIMA 2002).



Fonte: Hospital A.C.Camargo

Figura 4 - Pesquisa de Corpo Inteiro com ^{131}I odo

Existem duas formas para que o paciente alcance níveis de TSH maiores ou igual a 30 $\mu\text{UI/dL}$ após a tireoidectomia total (GRIGGS e DIVGI 2008).

A forma mais frequentemente empregada é a do TSH endógeno. A ausência ou redução de tiroxina (T4) e triiodotironina (T3) na tireoglobulina circulante leva, por *feedback* negativo, a um grande aumento da secreção de

TSH pela hipófise anterior, aumentando-se a avidéz dos tecidos remanescentes pelo ^{131}I odo, porém, simultaneamente induz progressivamente à sintomatologia de privação hormonal e suas consequências clínicas, conhecida como hipotireoidismo (GUYTON e HALL 2006).

Vários autores relatam que para se alcançar o nível de TSH maior ou igual a $30\mu\text{UI/dL}$ é necessário um período de quatro semanas após a tireoidectomia total, sendo este o período mais frequentemente utilizado para o preparo do exame ou do tratamento (BUCHPIGUEL et al. 2008; LIEL 2002).

A elevação fisiológica do TSH endógeno é o método de preparo mais indicado para pacientes que farão dose ablativa com ^{131}I odo e também para os pacientes com metástases a serem tratadas (SERHAL et al. 2004; GRIGSBY et al. 2004; SAPIENZA et al. 2005; REINERS et al. 2008).

Como via alternativa pode ainda ser utilizado o TSH recombinante humano (rh TSH -Tyrogen®), também conhecido por TSH exógeno, forma artificial de um análogo de TSH, que estimula a captação do iodo ao invés da interrupção por quatro semanas do hormônio tireoidiano, na tentativa de se evitar os efeitos indesejáveis do hipotireoidismo causados pelos níveis elevados de TSH. No entanto, alguns estudos demonstram que o uso do TSH endógeno é mais eficaz, talvez pelo aumento da biodisponibilidade do radioiodo no hipotireoidismo, aumentando a capacidade de detecção tumoral (LADENSON et al. 1997). O rhTSH deve ser administrado via intramuscular

por 2 dias consecutivos, seguido no terceiro dia pela administração de ^{131}I odo e imagens 24 e 48 horas após (SILBERSTEIN et al. 2006).

O TSH recombinante humano é importado e de custo elevado e ainda não apresenta as mesmas características do TSH endógeno, podendo resultar em exames falsos negativos sendo, portanto, indicado apenas para pacientes de alto risco cardiológico ou psiquiátrico, além deste aspecto, os pacientes de baixa renda não o conseguem pelo Sistema Único de Saúde e a maioria dos planos de saúde particulares não possuem cobertura para esse tipo de medicação (LIEL 2002; VAN NOSTRAND et al. 2012).

Quando os pacientes se apresentam com baixos níveis séricos de T3 e T4 e nível de TSH maior ou igual a 30 $\mu\text{UI/dL}$, se manifesta geralmente o estado de hipotireoidismo clínico e seus vários sintomas indesejáveis que compreendem desde a sonolência extrema, lentidão muscular, redução da frequência e do débito cardíaco, aumento de peso, constipação, lentidão mental, problemas de pele até, em casos extremos, podem apresentar mixedema, aterosclerose e insuficiência cardíaca congestiva (TAMAI et al. 1979; GOLGER et al. 2003; GRIGSBY et al. 2004; SERHAL et al. 2004).

Durante nossa prática diária pudemos observar que quando utilizamos o preparo convencional por quatro semanas após a tireoidectomia total, os pacientes se apresentam com níveis séricos muito maiores que os preconizados para o exame.

Estudo realizado no ano de 2009 em nosso grupo, com 154 pacientes consecutivos, observamos na data do exame, TSH médio de 107,93 uUI/dL .

com desvio padrão de 48,38 uUI/dL, e uma mediana de 101,3 uUI/dL (TORRES 2009).

A partir desta observação prévia e da constatação da ausência de literatura significativa envolvendo os dados sobre a evolução destes níveis nos pacientes após a tireoidectomia, formulamos a hipótese de ser possível a redução do período de preparo fundamentado na análise seriada dos níveis séricos de TSH após a cirurgia, determinando-se desta maneira o melhor momento para o exame e assim potencialmente reduzindo-se os efeitos adversos do hipotireoidismo.

OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

- 1 Avaliar o ritmo de aumento do TSH sérico após a tireoidectomia total por carcinoma papilífero de tireoide;
- 2 Determinar o período ideal de supressão hormonal para o preparo dos pacientes para a PCI com ^{131}I odo;
- 3 Avaliar a qualidade de vida associada a sintomatologia dos pacientes com relação ao hipotireoidismo após a supressão hormonal por quatro semanas.

METODOLOGIA

3 METODOLOGIA

Inicialmente foi realizado um estudo piloto com 20 pacientes, prospectivamente, que serviu de base para determinação do n total da amostra do estudo.

Foi estimado que n=100 pacientes seja o número adequado e assegure bons resultados para a análise estatística. Foram avaliados pacientes que se submeteram à tireoidectomia total por carcinoma papilífero de tireoide, originários do Departamento de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Hospital A.C. Camargo, e que apresentaram indicação clínica para PCI com ¹³¹Iodo.

Para os pacientes em início de tratamento foi solicitado através de amostras sanguíneas dosagens dos níveis de Hormônio Estimulante da Tireoide (TSH) e Tiroxina Livre (T4L). Tendo como primeira amostra uma dosagem anterior à cirurgia e sequenciadamente no 16º e 30º dia após.

A partir desses resultados foram realizadas análises estatísticas dos valores obtidos e a partir destas análises determinamos o intervalo de preparo mais adequado para o procedimento, ou seja, quando os valores de TSH realmente superam 30 µUI/dL neste grupo.

3.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- 1 Pacientes submetidos à tireoidectomia total por carcinoma papilífero da tireoide, e que ainda não tenham sido submetidos à Pesquisa de Corpo Inteiro com ^{131}I odo e ou Iodoterapia;
- 2 Pacientes com idade maior de 18 anos.

3.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- 1 Pacientes submetidos a preparos não convencionais
- 2 Pacientes com indicação formal para uso de rhTSH.
- 3 Pacientes gestacionais.

3.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Todos os dados obtidos foram armazenados em um banco de dados para análise estatística através do programa SPSS versão 12.0. A análise descritiva consistiu no cálculo das frequências simples e relativas das variáveis estudadas.

Foi realizada análise exploratória dos dados (cálculo de estatísticas descritivas e construção de gráficos). A comparação entre os tempos de coleta de TSH e T4Livre foi realizada através de ANOVA seguida do teste de comparação múltipla de Tukey. Foi utilizado o coeficiente de correlação de Pearson para verificar a existência de correlação linear entre as variáveis.

Os gêneros foram comparados através do teste t de Student, assim como os tempos de coleta do questionário.

O nível de confiança utilizado nas análises foi de 95%.

Software: Minitab 14.

3.4 APLICAÇÃO DO QUESTIONÁRIO DE QUALIDADE DE VIDA

Qualidade de vida, não se trata de uma "sensação de bem-estar", mas sim da "qualidade do estado de saúde", que pode ser diferentemente definida e percebida, por pacientes em uma mesma situação (KLIGERMAN 1999).

Em pacientes portadores de câncer de tireoide, além da retirada do hormônio tireoidiano, que faz com que os pacientes sofram incômodos e sintomas físicos, alteração psicológica e muitas vezes, restrições em seus trabalhos alteram a qualidade de vida (BORGET et al. 2007).

Os pacientes foram submetidos a questões subjetivas de qualidade de vida (Medical Outcomes Study 36 – Item short form health survey, traduzido e validado por CICONELLI (1997) no período em que estavam realizando a imagem de Pesquisa de Corpo Inteiro com ¹³¹Iodo (Anexo 1).

Neste estudo este questionário tem por objetivo avaliar a qualidade de vida dos pacientes tireoidectomizados em supressão de hormônios tireoidianos após quatro semanas.

O questionário SF-36 foi validado em Tese de Doutorado na Escola Paulista de Medicina de São Paulo da Universidade Federal de São Paulo

pela Doutora Rozana Mesquita Ciconelli. Segundo Ware e Gandek (1993), citado por MARTINEZ (2002, p.144), International Quality of Life Assessment Project (IQOLA), Project Group o SF-36 é um questionário multidimensional formado por 36 itens, englobados em 8 escalas ou componentes: capacidade funcional, aspectos físicos, dor, estado geral de saúde, vitalidade, aspectos sociais, aspectos emocionais e saúde mental. Os dados são avaliados a partir da transformação das respostas em escores escala de 0 a 100, de cada componente, não havendo um único valor que resuma toda a avaliação, resultando em um estado geral de saúde melhor ou pior.

RESULTADOS

4 RESULTADOS

No período compreendido entre Julho de 2011 a Maio de 2012, ingressaram no estudo 105 pacientes submetidos à tireoidectomia total por Carcinoma Papilífero de Tireoide; 95 deles responderam aos dois questionários exigidos; sendo ainda obtidos todos os resultados laboratoriais necessários.

4.1 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

4.1.1 Caracterização da Amostra: Distribuição quanto ao sexo e idade

No grupo estudado 78,82% pertencem ao sexo feminino e 17,18% ao masculino; apresentando média etária de 43,6 anos (20,2 – 78,1 anos).

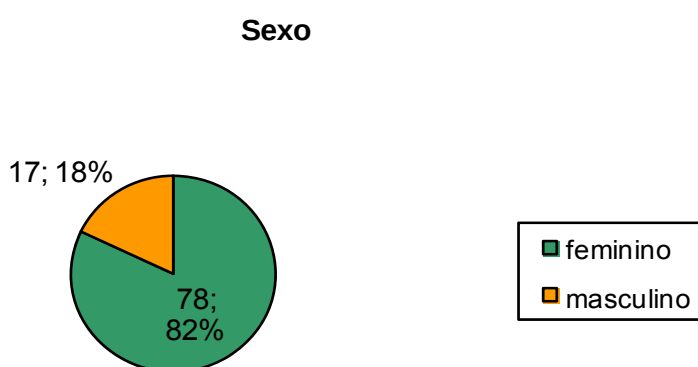


Figura 5 - Distribuição do Sexo

4.1.2 Caracterização da Amostra: Distribuição antropométrica

Os dados do grupo estudado, referentes ao peso, altura e ao cálculo do índice de massa corpórea, estão apresentados na tabela abaixo.

Tabela 1 - Caracterização Antropométrica do Grupo

Variável	Média	Desvio-padrão	Mínimo	Mediana	Máximo
Peso	72,8	15,2	46,5	70,0	116,8
Altura	1,7	0,1	1,5	1,6	2,0
IMC	26,4	4,0	17,7	26,3	39,7

4.1.3 Caracterização da Amostra: Captação Cervical na Pesquisa de Corpo Inteiro, Doses Administradas e TSH ao Tratamento

A média de captação cervical observada no grupo foi de 2.3% (0.0 - 5.7) sendo ao grupo administrada a média 138.0 mCi (86.0 – 285.0 mCi) de ¹³¹Iodo como dose terapêutica.

As coletas do TSH realizados no dia do procedimento terapêutico demonstraram valores médios de 133.4 µUI/dL (40.4 – 330.9). (Tabela 2)

Tabela 2 - Valores de Captação de PCI, Doses Terapêuticas e TSH à Iodoterapia

Variável	Média	Desvio-padrão	Mínimo	Mediana	Máximo
Captação PCI	0,8	0,9	0,0	0,6	5,7
Dose terapêutica	138,0	31,1	86,0	134,0	285,0
TSH iodoterapia	133,4	61,5	40,4	123,0	330,9

4.1.4 Caracterização da Amostra: Estadiamento Clínico

Foram observados 21.45% de pacientes com estadiamento T1aN0M0, 12.25% com T1bN0M0, 5.10% com T2N0M0, 4.8% com T1bN1M0, 2.4% com T1aN1M0, 2.4% com T2N1M0, e 2.4% com T3N0M0. (Figura 6)

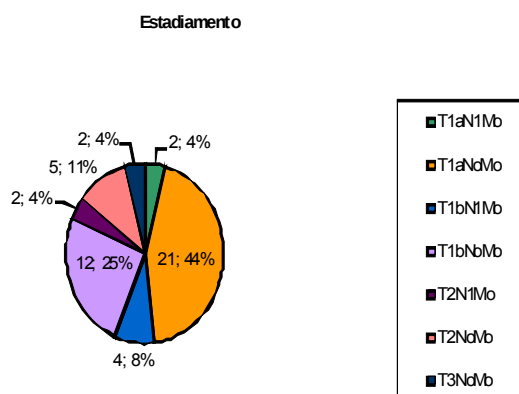


Figura 6 - Distribuição do Estadiamento no grupo

4.1.5 Caracterização da Amostra: Valores de TSH

Tabela 3 – Valores médios de TSH Basal, 16 dias e 30 dias

Variável	Média	Desvio-padrão	Mínimo	Mediana	Máximo
TSH Basal	2,3	1,6	0,1	1,9	10,7
TSH 16 dias (μUI/dL)	64,4	38,0	3,6	57,0	261,0
TSH 30 dias (μUI/dL)	133,2	85,2	36,0	119,5	702,8

Nesta análise podemos observar que houve diferenças estatisticamente significativas entre as coletas de TSH ($p < 0,001$).

No instante pré o nível médio de TSH basal foi de 2,3 $\mu\text{UI/dL}$ (0,1 – 10,7). Constatamos um aumento de aproximadamente 4,0 $\mu\text{UI/dL}$ por dia para uma variação de 16 dias. Dessa forma, 16 dias após a tireoidectomia total 90,5% dos pacientes, deste estudo, apresentaram o nível médio de TSH de 64,4 $\mu\text{UI/dL}$ (3,6 – 261,0 $\mu\text{UI/dL}$) e 30 dias após (Pré PCI) o valor médio encontrado foi de 133,2 $\mu\text{UI/dL}$ (36,0 – 702,8 $\mu\text{UI/dL}$). (Tabela 3)

4.1.6 Caracterização da Amostra: Variação temporal dos Valores de TSH

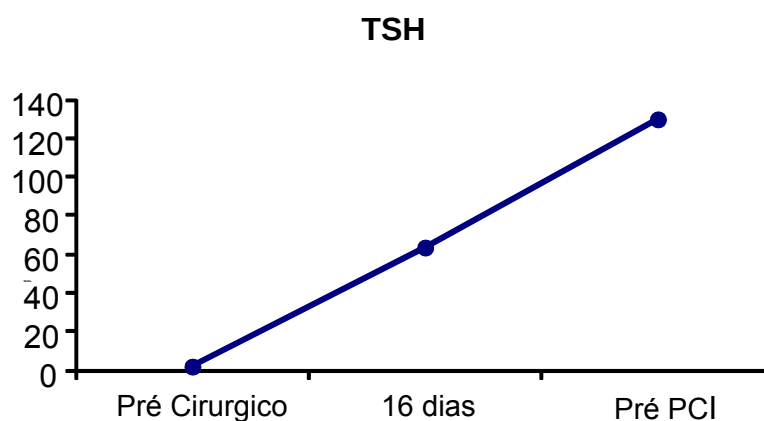


Figura 7 - Valores médios de TSH ao longo do tempo

Na amostra observamos que 9,5% dos pacientes, ou seja, 9 pacientes não apresentaram os níveis de TSH ≥ 30 $\mu\text{UI/dL}$ no instante 16 dias após a tireoidectomia total, a média do TSH desses 9 pacientes foi de 20,79 com desvio padrão de 8,35. Os dados referentes a estes pacientes encontram-se na Tabela 3, Anexo 4.

A partir do modelo ajustado e utilizando-se de um método de predição inversa, pudemos estimar e calcular o número de dias necessários para que se atingisse o nível de TSH desejado.

Assim, para o paciente com o com nível de TSH encontrado (14.7 $\mu\text{UI/dL}$ aos 16 dias), a previsão estimativa de alcance do nível desejado de 30 $\mu\text{UI/dL}$ de TSH seria de 4 dias.

4.1.7 Caracterização da Amostra: Valores de TSH - Mulheres X Homens

Tabela 4 - Resultado da comparação de TSH entre os gêneros

Variável	Feminino		Masculino		P-valor
	Média	Desvio-padrão	Média	Desvio-padrão	
TSH Basal($\mu\text{UI/dL}$)	2,41	1,74	1,73	0,78	0,118
TSH 16 dias($\mu\text{UI/dL}$)	64,9	39,9	62,4	27,7	0,812
TSH 30 dias($\mu\text{UI/dL}$)	140,0	90,5	102,2	45,1	0,098

Não observamos diferenças significativas das médias de TSH entre os gêneros nos instantes, basal, 16 dias e 30 dias após tireoidectomia.

4.1.8 Caracterização da Amostra: Valores de T4 Livre

Tabela 5 - Valores de T4 Livre Basal, 16 dias e 30 dias

Variável	Média	Desvio-padrão	Mínimo	Mediana	Máximo
T4Livre Basal (ng/dL)	1,0	0,2	0,6	1,0	1,6
T4Livre16 Dias (ng/dL)	0,3	0,1	0,2	0,3	0,8
T4Livre 30 Dias (ng/dL)	0,2	0,1	0,1	0,2	0,5

Os valores de T4 Livre demonstraram diferenças estatisticamente significativas entre as coletas ($p < 0,001$) sendo o valor médio do T4Livre progressivamente menor ao longo do período.

4.1.9 Caracterização da Amostra: Variação temporal dos Valores de T4L

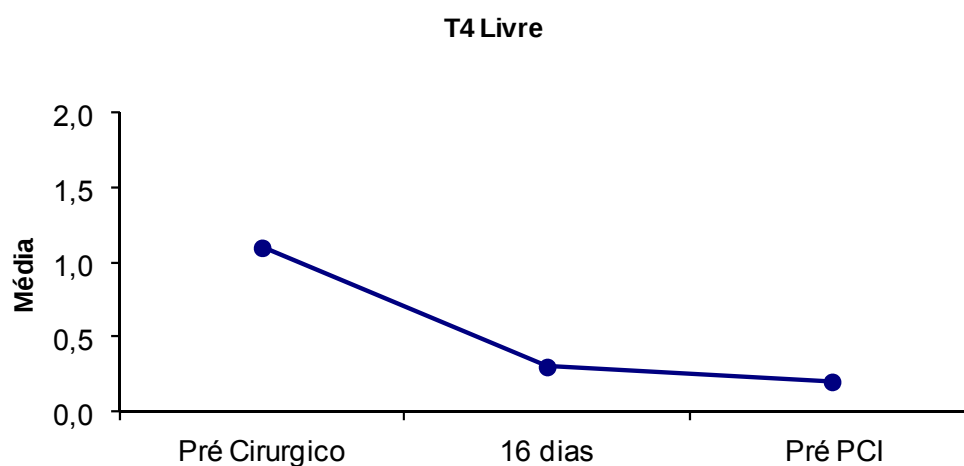


Figura 8 - Valores médios de T4 Livre ao longo do tempo

4.1.10 Caracterização da Amostra: Comparação dos questionários de Qualidade de vida (16º e 30º Dias)

Tabela 6 - Resultados das comparações entre os questionários

Domínio	16 Dias		30 Dias		P-valor
	Média	Desvio-padrão	Média	Desvio-padrão	
Capacidade funcional	72,5	23,3	58,2	25,8	<0,001
Aspectos físicos	38,0	40,3	26,9	38,0	0,048
Dor	66,8	26,6	56,6	27,3	0,009
Estado geral de saúde	74,2	17,4	69,9	20,7	0,111
Vitalidade	58,4	23,6	39,2	22,4	<0,001
Aspectos sociais	60,2	26,4	51,2	27,8	0,020
Aspectos Emocionais	44,9	43,0	36,9	41,3	0,185
Saúde mental	65,3	19,5	50,4	22,5	<0,001

Para todos os domínios a média do primeiro questionário foi significativamente maior que a média do segundo questionário; entretanto não foram encontradas diferenças significativas entre as médias dos dois questionários em relação aos domínios *Estado geral de saúde* ($p=0,111$) e *Aspectos emocionais* ($p=0,185$).

Através destes achados é possível determinar que a qualidade de vida dos pacientes no período de 16 dias após a tireoidectomia total foi superior a qualidade de vida presente ao final de 4 semanas nos mesmos pacientes.

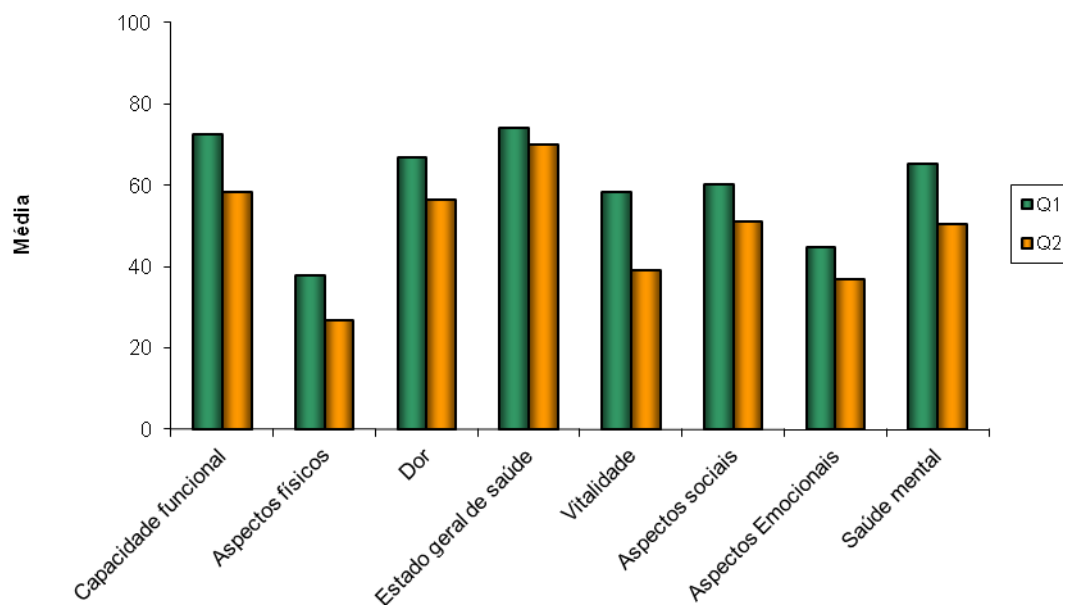


Figura 9 - Média de cada domínio por coleta

DISCUSSÃO

5 DISCUSSÃO

O câncer da tireóide, após ser detectado necessita de tratamento específico, que em geral, consiste na tireoidectomia total, análise histopatológica, Pesquisa de Corpo Inteiro com ^{131}I odo e dosagens séricas de tireoglobulina (Tg) e anticorpo antitireoglobulina e em muitos casos é ainda indicado o tratamento com o ^{131}I odo (ROBBINS e SCHLUMBERGER 2005).

A tireoidectomia total, com a remoção da maior parte do tecido tireoidiano, evita a competição pela captação do ^{131}I odo e permite rápida elevação dos níveis de TSH (SAPIENZA et al. 2005).

A Pesquisa de Corpo Inteiro com ^{131}I odo (^{131}I odo-PCI) realizada após tireoidectomia total está fundamentada na capacidade fisiológica das células tireoidianas de absorção e metabolização do ^{131}I odo. Permite avaliar a extensão residual de tecidos tireoidianos, detectar metástases regionais e à distância (SILBERSTEIN et al. 2006).

Para a realização da Pesquisa de Corpo Inteiro com ^{131}I odo é necessário que o nível sérico de TSH seja maior ou igual a 30 $\mu\text{UI/dL}$ (LIMA 2002; LIEL 2002).

Para alcançar o nível desejado de TSH é necessário, segundo a literatura, um período de quatro semanas após a tireoidectomia total. Este período é utilizado para o preparo do exame ou do tratamento

(BUCHPIGUEL et al. 2008; LIEL 2002). Nesta fase do tratamento o paciente torna-se hipotireoideo, com sintomas variados.

Nosso estudo foi realizado pelo setor de Medicina Nuclear juntamente com o Departamento de Cirurgia de Cabeça e Pescoço. Todos os pacientes participantes (n=105) foram submetidos a tireoidectomia total, nesta Instituição, com resultado do anátomo patológico positivo para Carcinoma Papilífero de Tireoide, sendo encaminhados para realização da Pesquisa de Corpo Inteiro com ^{131}I odo e posterior dose terapêutica.

Os participantes deste estudo haviam sido submetidos à cirurgia no período menor ou igual a 16 dias antes do ingresso no estudo e estavam sem reposição hormonal desde a cirurgia.

Os pacientes realizaram duas coletas de sangue para avaliar a concentração sérica do TSH e T4 Livre. As coletas de sangue foram realizadas no 16º e no 30º dia após a tireoidectomia total.

Estes pacientes também responderam dois Questionário de Qualidade de Vida - Short Form-36, para avaliação do grau dos sintomas relacionados direta e indiretamente ao hipotireoidismo. O primeiro questionário foi respondido no 16º e no 30º dia após a tireoidectomia total.

No estudo que desenvolvemos observamos que todos os pacientes tinham TSH e T4 Livre basal em níveis normais antes da tireoidectomia total. Sendo que 90,5% destes pacientes no 16º dia pós tireoidectomia total apresentaram média de TSH=64,4 $\mu\text{U/ml}$ e no 30º dia a média de TSH alcançou 133,2 $\mu\text{U/ml}$. Desta forma temos que o TSH no 16º dia após a tireoidectomia apresentou o dobro do valor necessário e no 30º dia o

quádruplo do necessário. Os níveis séricos de T4 Livre apresentaram-se em queda durante as duas coletas realizadas.

Em estudo realizado por EDMONDS et al. (1977) com 48 pacientes que foram submetidos a tireoidectomia total, com e sem reposição hormonal já iniciada e posteriormente retirada, apenas 19 deles atingiram níveis de TSH acima do esperado ($57 \pm 20 \mu\text{m/l}$), 1 paciente apresentou $\text{TSH} > 128 \mu\text{m/l}$ e o restante não alcançaram os níveis desejados, predominantemente os pacientes já em uso crônico de T4 exógeno apresentaram os menores índices de incremento.

SERHAL et al. (2004) examinaram a alteração nos níveis de TSH em dois grupos de pacientes que requeriam dose ablativa com $^{131}\text{Iodo}$. Um grupo ($n=42$ pacientes) incluiu pacientes estudados após tireoidectomia, e o outro grupo incluiu 31 pacientes em suspensão hormonal de T4 após terem submetidos a tireoidectomia total ou a uma ou mais doses ablativas com $^{131}\text{Iodo}$.

Os níveis de TSH foram medidos antes da tireoidectomia em 25 dos 42 pacientes e apresentaram resultados com valores normais. Os 17 pacientes restantes eram clinicamente eutireoideos, mas seus níveis de TSH não foram medidos antes da tireoidectomia.

Como resultado, este estudo demonstrou que 95% dos pacientes atingiram $\text{TSH} \geq 30 \mu\text{UI/l}$ em 18 dias após a tireoidectomia total e 22 dias após suspensão hormonal.

O estudo retrospectivo desenvolvido por GRIGSBY et al. (2004) incluiu 284 pacientes com diagnóstico de Carcinoma Diferenciado de Tireoide

(CDT). Sendo este total dividido em dois grupos: o primeiro com 176 pacientes imediatamente após a tireoidectomia total, e o segundo com 108 pacientes após supressão hormonal.

Para ambos os grupos as medidas de TSH não foram rotineiramente registradas antes da tireoidectomia. Mas relata-se que os pacientes em supressão hormonal não apresentaram hipotireoidismo durante o tratamento com o hormônio Tiroxina.

Os autores descrevem que no grupo pós tireoidectomia imediato, o nível de TSH variou de 18,2 – 194,8 $\mu\text{UI/l}$ (mediana 46,6 $\mu\text{UI/l}$), no intervalo de 6 – 65 dias (mediana 17 dias) e os pacientes em supressão hormonal apresentaram TSH variando de 23 – 214,5 $\mu\text{UI/l}$ (mediana 61,1 $\mu\text{UI/l}$), no período de 6 – 35 dias (mediana 20 dias).

SÁNCHEZ et al. (2002) em análise prospectiva com 31 pacientes, também divididos em 2 grupos, sendo um grupo com 10 pacientes imediatamente após tireoidectomia total e outro com 21 pacientes pós supressão da terapia com T4. No primeiro grupo 100% dos pacientes alcançaram TSH $>30 \mu\text{UI/l}$ em 3 semanas e no segundo grupo, 90% obtiveram TSH $>30 \mu\text{UI/l}$ também no mesmo prazo.

Poucos artigos referem-se ao hipotireoidismo relacionado à qualidade de vida; no estudo de GRIGSBY et al. (2004) não foi avaliada a prevalência de sintomas de hipotireoidismo nos pacientes selecionados.

Destaca-se o relato de SERHAL et al. (2004) onde foi descrito que os sintomas do hipotireoidismo nos pacientes estudados não foram quantificados em detalhes, mas foram caracterizados clinicamente como:

inexistente (sem sinais ou sintomas), mínimos (algum cansaço ou sintomas), moderado (fadiga moderada, intolerância ao frio e alguns achados físicos) ou grave.

Em nosso estudo avaliamos a qualidade de vida dos pacientes através do Questionário Short Form – 36 (SF-36), em duas situações diferentes que indicam momentos diferentes do preparo.

Através dos achados dos domínios dos questionários SF-36 que se apresentaram com significância estatística, nos foi possível postular que a qualidade de vida dos pacientes no período de 16 dias após a tireoidectomia total foi superior a qualidade de vida presente ao final de 4 semanas nos mesmos pacientes.

Entretanto não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre as médias dos dois questionários em relação ao domínio Estado Geral de Saúde ($p=0.111$) e Aspectos Emocionais ($p=0.185$), que podem em si refletir ainda conceitos subjetivos não necessariamente associados ao desenvolvimento do Hipotireoidismo, mas também à influência da presença da doença neoplásica como um todo na existência do indivíduo.

CONCLUSÕES

6 CONCLUSÕES

- 1 O ritmo de aumento do TSH sérico observado neste estudo após a tireoidectomia total por carcinoma papilífero de tireoide foi de 4,0 μ UI/dL por dia.
- 2 Em nosso estudo o período ideal de supressão hormonal para a PCI com 131 Iodo é encontrado a partir do 16º dia após a tireoidectomia total, quando 90,5% dos pacientes se apresentam com TSH acima de 30 μ UI/dL podendo-se ainda calcular o período a ser cumprido para os restantes 9,5 % a partir do índice de incremento diário observado.
- 3 As sintomatologias relacionadas ao hipotireoidismo foram progressivamente intensificadas, tornando-se máximas ao final do período e a qualidade de vida foi progressivamente reduzida. A sintomatologia foi significativamente menos intensa e a qualidade de vida significativamente melhor aos 16 dias, quando comparadas ao final do período.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Biscolla RPM. Carcinoma papilífero e folicular da tireóide. In: Brandão LG, editor. **Tireóide e paratireóide: estudo de casos**. São Paulo: Parma Ltda; 2002. p.125-38.

Borget I, Corone C, Nocaudie M, et al. Sick leave for follow-up control in thyroid cancer patients: comparison between stimulation with Thyrogen and thyroid hormone withdrawal. **Eur J Endocrinol** 2007; 156:531-8.

Buchpiguel CA, Tazima S, Ono CR. Medicina nuclear no câncer de tireóide. In: Parise O, Kowalski LP, Lehn C, editores. **Câncer de cabeça e pescoço: diagnóstico e tratamento**. São Paulo: Âmbito Editores; 2008. p.199-204.

Carlisle MR, McDougall R. Dramatic parotid uptake of I-131 on a diagnostic whole-body scan. **Clin Nucl Med** 2000; 25:895-7.

Ciconelli RM. **Tradução para o português e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida “medical outcomes study 36 – item short form health survey (SF-36)**. São Paulo; 1997. [Tese de Doutorado-Escola Paulista de Medicina de São Paulo da Universidade Federal de São Paulo].

Dohan O, De la Vieja A, Paroder V, Riedel C, Artani M, Reed M, et al. The sodium/iodine symporter (NIS): characterization, regulation and medical significance. **Endocr Rev** 2003;24:48-77.

Edmonds CJ, Hayes S, Kermode JC, Thompson BD. Measurement of serum TSH and thyroid hormones in the management of treatment of thyroid carcinoma with radioiodine. **Br J Radiol** 1977; 50:799-807.

Eskandari S, Loo DD, Dai G, Levy O, Wright EM, Carrasco N. Thyroid Na⁺/I⁻symporter mechanism, stoichiometry and specificity. **J Biol Chem** 1997; 272:27230-8.

Ferraz AR, Araújo FV, Gonçalves AJ, Fava AS, Lima RA. **Diagnóstico e tratamento do câncer da tireóide**. São Paulo: Sociedade Brasileira de Cirurgia de Cabeça e Pescoço; 2001.

Fehrenbach MJ, Herring SW. **Anatomia ilustrada da cabeça e pescoço**. São Paulo: Manole; 1998. Glândulas; p.182-92.

Filetti S, Bidart JM, Arturi F, Caillou B, Russo D, Schlumberger M. Sodium/Iodine symporter: a key transport system in thyroid cancer cell metabolism. **Eur J Endocrinol** 1999; 141:443-57.

Gerard AC, Daumerie C, Mestdagh C, Gohy S, De Burbure C, Costagliola S, et al. Correlation between the loss of thyroglobulin iodination and the expression of thyroid-specific proteins involved in iodine metabolism in thyroid carcinomas. **J Clin Endocrinol Metab** 2003; 88:4977-83.

Golger A, Fridman TR, Eski S, Witterick IJ, Freeman JL, Walfish PG. Three-week thyroxine withdrawal thyroglobulin stimulation screening test to detect low-risk residual/recurrent well-differentiated thyroid carcinoma. **J Endocrinol Invest** 2003; 26:1023-31.

Gonçalves Filho J, Kowalski LP. Câncer de tireóide. In: Lopes A, Iyeyasu H, Lopes LF, Almeida ES, Castro RMRPS, editores. **Oncologia para a graduação**. 2ª ed. São Paulo: Tecmedd; 2008. p.253-61.

Griggs WS, Divgi C. Radioiodine imaging and treatment in thyroid disorders. **Neuroimaging Clin N Am** 2008; 18:505-15.

Grigsby PW, Siegel BA, Bekker S, Clutter WE, Moley JF. Preparation of patients with thyroid cancer for ¹³¹I scintilography or therapy by 1-3 weeks of thyroxine discontinuation. **J Nucl Medicine** 2004; 45:567-70.

Guyton AC, Hall JE. **Tratado de fisiologia médica**. 11^a ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2006. Hormônios metabólicos da tireóide. p.931.

Huang WT.et al. Encapsulated columnar-cell carcinoma of the thyroid: a case report. **Kaohsiung J Med Sci** 2005, v.21; 5:241-4

Jung T.et al. Clinical features and prognostic factors for survival in patients with poorly differentiated thyroid carcinoma and comparison to the patients with the aggressive variants of papillary thyroid carcinoma. **Endocrinol J** 2007; 54:265-74

Junqueira LC, Carneiro J. **Histologia básica: texto e atlas**. 10^a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. Tireóide; p.407-12.

Kligerman J. Câncer e qualidade de vida. **Rev Bras Cancerol** 1999; 45:5-7.

Landenson PW, Braverman LE, Mazzaferri EL, Brucker-Davis F, Cooper DS, Garber JR, et al. Comparison of administration of recombinant human thyrotropin with withdrawal of thyroid hormone for radioactive iodine scanning in patients with thyroid carcinoma. **N Eng J Med** 1997; 337(13):888-96.

Liel Y. Preparation for radioactive iodine administration in differentiated thyroid cancer patients. **Clin Endocrinol (Oxf)** 2002; 57:523-7.

Lima ENP. Aspectos práticos de medicina nuclear em oncologia. In: Kowalski LP, Anelli A, Salvajoli JV, Lopes LP, editors. **Manual de condutas diagnósticas e terapêuticas em oncologia**. 2^a ed. São Paulo: Âmbito Editores; 2002. p.69-74.

Maitra A, Abbas AK. O sistema endócrino. In: Kumar V, Abbas AK, Fausto N, editores. **Robbins e Cotran: bases patológicas das doenças**. 7ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2005. p.1207-82.

Martinez MC. **As relações entre a satisfação com aspectos psicossociais no trabalho e a saúde do trabalhador**. São Paulo; 2002. [Dissertação de Mestrado-Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo].

Mazzaferri EL, Kloos RT. Clinical review 128: current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. **J Clin Endocrinol Metab** 2001; 86:1447-63.

Mazzaferri EL, Kloos RT. Is diagnostic iodine 131 scanning with recombinant human TSH useful in the follow-up of differentiated thyroid cancer after thyroid ablation? **J Clin Endocrinol Metab** 2002; 87:1490-8.

McCurley JM. The contribution of fundamental discovery to the emergence of nuclear medicine as a discipline. **Radiographics** 1995; 15:1243-59.

Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. **Estimativa/2012 incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA; 2011.

Nussey S, Whitehead S. **Endocrinology: an integrated approach**. Oxford: BIOS Scientific; 2001. The thyroid gland. Available from: <URL:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK28>> [2012 maio 10]

Reiners C, Dietlein M, Luster M. Radio-iodine therapy in differentiated thyroid cancer: indications and procedures. **Best Pract Res Clin Endocrinol Metab** 2008; 22:989-1007.

Riedel C, Levy O, Carrasco N. Post-transcriptional regulation of the sodium/iodine symporter by thyrotropin. **J Biol Chem** 2001; 276:21548-63.

Robbins RJ, Schlumberger MJ. The evolving role of ^{131}I for the treatment of differentiated thyroid carcinoma. **J Nucl Med** 2005; 46S:28-37.

Robilotta CC. A tomografia por emissão de pósitrons: uma nova modalidade na medicina nuclear brasileira. **Rev Panam Salud Publica** 2006; 20:134-42.

Sánchez R, Espinosa-de-los-Monteros AL, Brea E, et al. Adequate thyroid-stimulating hormone levels after levothyroxine discontinuation in the follow-up of patients with well-differentiated thyroid carcinoma. **Arch Med Res** 2002; 33:478-81.

Sapienza MT, Endo IS, Campos Neto GC, Tavares MGM, Marone MMS. Tratamento do carcinoma diferenciado da tireóide com iodo-131: intervenções para aumentar a dose absorvida de radiação. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2005; 49:341-9.

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

Serhal DI, Nasrallah MP, Arafah BM. Rapid rise in Serum Thyrotropin Concentrations after thyroidectomy or Withdrawal of suppressive thyroxine therapy in preparation for radioactive iodine administration to patients with differentiated thyroid cancer. **J Clin Endocrinol Metab** 2004; 89:3285-9.

Shattuck TM, Westra WH, Ladenson PW, Arnold A. Independent clonal origins of distinct tumor foci in multifocal papillary thyroid carcinoma. **N Engl J Med** 2005; 352:2406-12.

Silberstein EB, Alavi A, Balon HR, et al. **Society of nuclear medicine procedure guideline for scintigraphy for differentiated papillary and follicular thyroid cancer.** Available from: <[http://interactive.snm.org/docs/Scintigraphy%20for%20Differentiated%20Thyroid%20Cancer%20V3%200%20\(9-25-06\).pdf](http://interactive.snm.org/docs/Scintigraphy%20for%20Differentiated%20Thyroid%20Cancer%20V3%200%20(9-25-06).pdf)> [2012 fev 12]

Silva JR, Morari EC. Carcinoma diferenciado da tireóide. **Rev Bras Med** 2010; 67:55-61.

Tamai H, Suemastu H, Kurokawa N, et al. Alterations in circulating thyroid hormones and thyrotropin after complete thyroidectomy. **J Clin Endocrinol Metab** 1979; 48:54-8.

Torres ICG. **Utilização do método Spect-CT na determinação topográfica das regiões iodoconcentrantes cervicais, residuais após tireoidectomia total.** São Paulo; 2009. [Dissertação de Mestrado-Fundação Antônio Prudente].

Toubeau M, Touzery C, Arveux P, Chaplain G, Vaillant G, Berriolo A, et al. Predictive value for disease progression of serum thyroglobulin levels measured in the postoperative period an after ¹³¹I ablation therapy in patients with differentiated thyroid cancer. **J Nucl Med** 2004; 45:988-94.

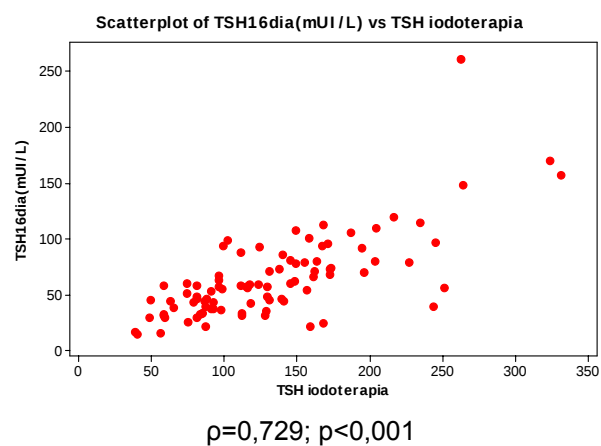
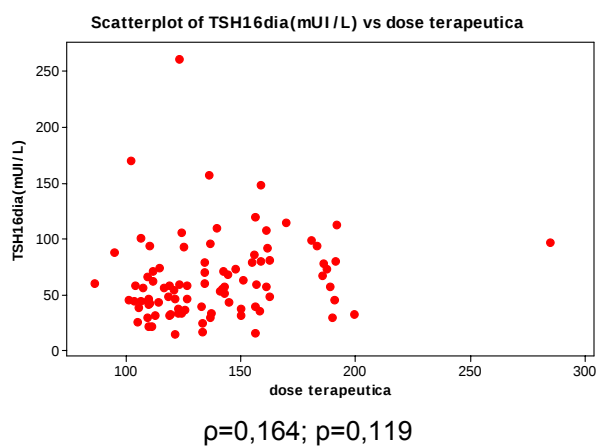
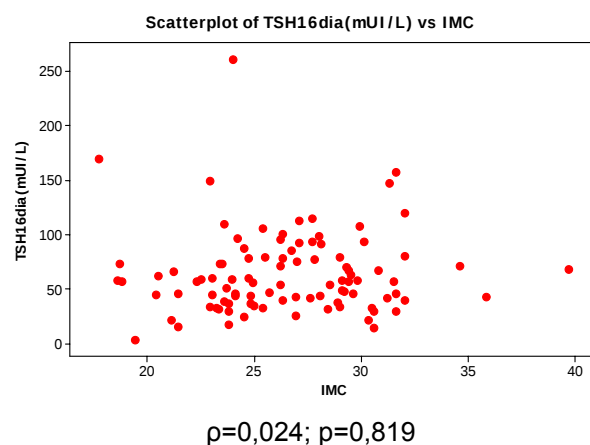
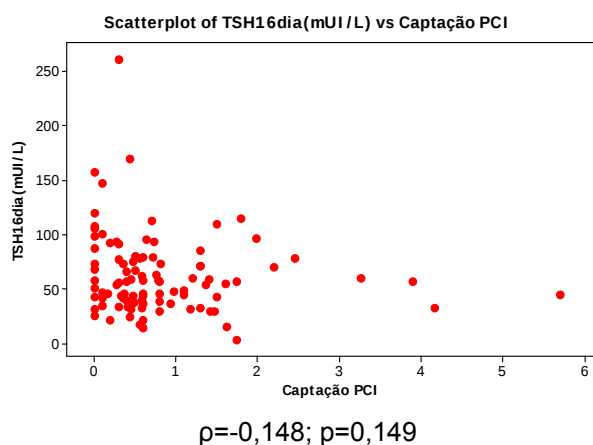
Van Nostrand D, Khorjekar GR, O'Neil J, et al. Recombinant human thyroid-stimulating hormone versus thyroid hormone withdrawal in the identification of metastasis in differentiated thyroid cancer with iodo-¹³¹I planar whole-body imaging and iodo-¹²⁴I PET. **J Nucl Med** 2012; 53:359-62.

Vieira JGH, Kanashiro I, Tachibana T, et al. Definição de valores normais de tiroxina livre durante a gravidez. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2004; 48:305-9.

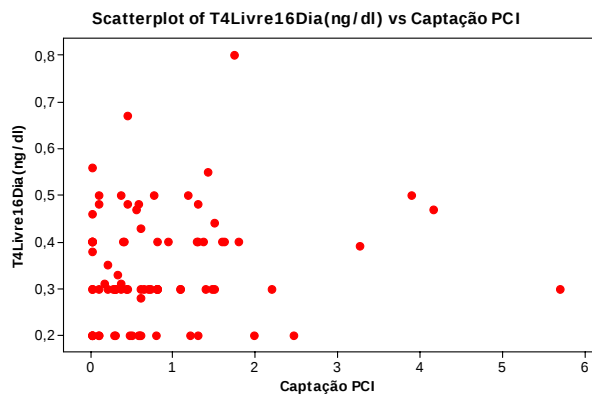
Wartofsky L, Sherman SI, Gopal J, Schlumberger M & Hay ID. Therapeutic controversy. The use of radioactive iodine in patients with papillary and follicular thyroid cancer. **J Clin Endocrinol Metab** 1998; 83:4195-4203.

Anexo 1 – Correlação entre TSH coletado no 16 dias e demais variáveis

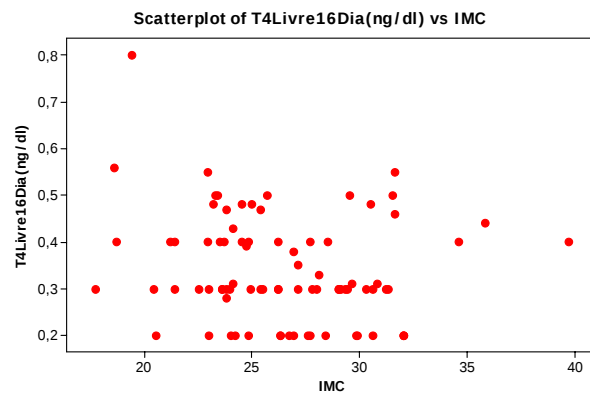
Observamos correlação linear positiva significativa entre o TSH coletado aos 16 dias e o TSH pré-iodoterapia (Figura 5). Entre as demais variáveis não foi observada correlação linear significativa.



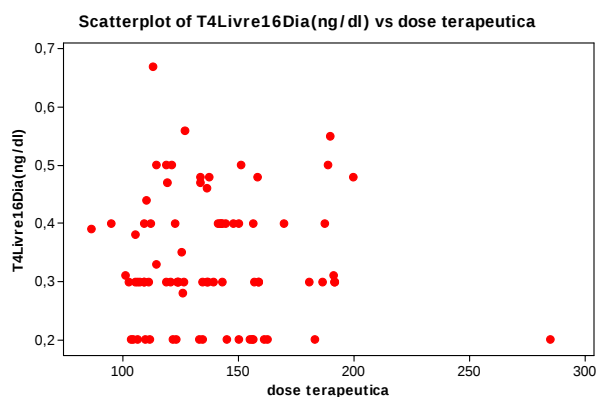
Anexo 2 - Correlação entre T4Livre coletado no 16 dias e demais variáveis



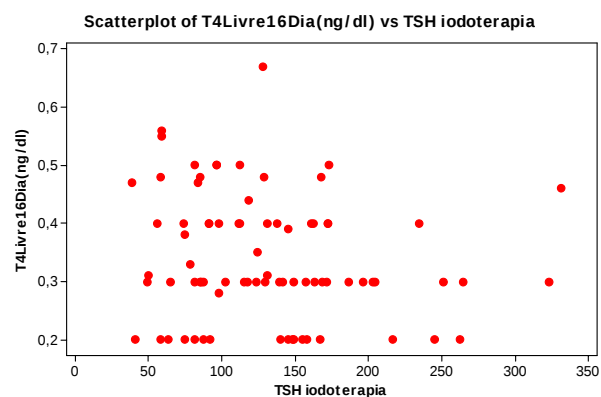
$\rho=0,145$; $p=0,192$



$\rho=-0,171$; $p=0,123$



$\rho=-0,040$; $p=0,727$



$\rho=-0,154$; $p=0,175$

Variável	Média	Desvio-padrão	Mínimo	Mediana	Máximo
TSHPreCirurgico(μ UI/dL)	2,3	1,6	0,1	1,9	10,7
T4LivrePreCirurgico(ng/dL)	1,0	0,2	0,6	1,0	1,6
TSH16dia(μ UI/dL)	64,4	38,0	3,6	57,0	261,0
T4Livre16Dia(ng/dL)	0,3	0,1	0,2	0,3	0,8
TSHPrePCI(μ UI/dL)	133,2	85,2	36,0	119,5	702,8
T4LivrePrePCI(ng/dL)	0,2	0,1	0,1	0,2	0,5

A tabela apresenta o perfil da amostra estudada.

Variável	Feminino		Masculino		P-valor
	Média	Desvio-padrão	Média	Desvio-padrão	
TSHPreCirurgico(μ UI/dL)	2,41	1,74	1,73	0,78	0,118
T4L PreCirurgico(ng/dL)	0,99	0,23	0,99	0,22	0,954
TSH16dia(μ UI/dL)	64,9	39,9	62,4	27,7	0,812
T4Livre16Dia(ng/dL)	0,35	0,11	0,29	0,10	0,067
TSHPrePCI(μ UI/dL)	140,0	90,5	102,2	45,1	0,098
T4LivrePrePCI(ng/dL)	0,22	0,06	0,19	0,04	0,129

Tabela de Estatísticas descritivas e resultado da comparação entre os gêneros

Amostra	Média	Desvio-padrão	Mínimo	Mediana	Máximo
Capacidade funcional	72,5	23,3	0,0	77,5	100,0
Aspectos físicos	38,0	40,3	0,0	25,0	100,0
Dor	66,8	26,6	0,0	68,0	100,0
Estado geral de saúde	74,2	17,4	20,0	77,0	100,0
Vitalidade	58,4	23,6	10,0	60,0	100,0
Aspectos sociais	60,2	26,4	0,0	62,5	100,0
Aspectos Emocionais	44,9	43,0	0,0	33,3	100,0
Saúde mental	65,3	19,5	0,0	68,0	92,0
Capacidade funcional	58,2	25,8	5,0	60,0	100,0
Aspectos físicos	26,9	38,0	0,0	0,0	100,0
Dor	56,6	27,3	10,0	51,0	100,0
Estado geral de saúde	69,9	20,7	15,0	72,0	100,0
Vitalidade	39,2	22,4	0,0	40,0	80,0
Aspectos sociais	51,2	27,8	0,0	50,0	100,0
Aspectos Emocionais	36,9	41,3	0,0	33,3	100,0
Saúde mental	50,4	22,5	0,0	52,0	92,0

Tabela de Comparação entre os dois questionários de avaliação da qualidade de vida

Anexo 3 – Termo de consentimento



Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

(Em conformidade com o estabelecido pela Resolução CNS nº 196/96 e Resolução CNS nº 251/97 do Ministério da Saúde)

Termo solicitado para participação somente neste estudo sem extensão desta autorização ao outros estudos.

PROJETO: “Determinação do ritmo de aumento do TSH em pacientes tireoidectomizados por câncer papilífero de tireóide”

I. IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE OU RESPONSÁVEL LEGAL

Nome: _____

Sexo: () M () F

Data de nascimento: ____/____/____

Documento _____ de
identidade: _____

Endereço: _____

Cidade: _____

Estado: _____

CEP: _____

Tel: _____

Responsável: _____

Sexo () M () F

Documento de Identidade: _____

Data de Nascimento: ____/____/____

II. OBJETIVOS DO ESTUDO

Você foi convidado a participar deste estudo por ter sido portador de Câncer Papilífero de Tireóide tendo realizado a cirurgia para a retirada total da glândula tireóide no Hospital A.C.Camargo. O objetivo deste estudo é avaliar qual é o ritmo de aumento de um hormônio que estimula o tecido tireoideano (TSH), após a retirada total da glândula e, determinar qual o período ideal de espera até o adequado preparo dos pacientes para a realização da Pesquisa de Corpo Inteiro com ¹³¹Iodo e avaliar ainda os eventuais sintomas de redução do hormônio da tireóide (hipotireoidismo) que venham a ocorrer até então.

III. PROCEDIMENTOS

Devido a grande quantidade de pacientes tratados, é de grande interesse avaliar o ritmo de aumento do TSH após a retirada total da glândula tireóide e, determinar o período ideal de supressão hormonal para o preparo dos pacientes para a realização da Pesquisa de Corpo Inteiro com ¹³¹Iodo que hoje é realizado em 4 semanas reduzindo os sintomas do hipotireoidismo durante este período.

Portanto, após concordância com o termo de consentimento, o sr/sra será convidado, através de contato pessoal, a coletar sangue para realizar dosagens de T4 Livre, TSH nos tempos determinados e também responder questões subjetivas sobre os aspectos de qualidade de vida que terá por objetivo avaliar os sintomas após a supressão hormonal. É considerado um instrumento de fácil entendimento e rápida aplicação.

Será então desenvolvido um banco de dados específico, onde constarão as informações provenientes das coletas de sangue nos períodos determinados e também as respostas sobre o questionário sobre a sintomatologia dos pacientes.

IV. BENEFÍCIOS

A sua participação neste projeto visa avaliar o ritmo de aumento do TSH após a retirada total da glândula tireóide por carcinoma papilífero de tireóide e a sintomatologia dos pacientes submetidos a supressão hormonal, sendo assim poderá contribuir futuramente para aprimoramento do processo.

V. RISCOS

Nenhum.

VI. CONFIDENCIALIDADE:

A confidencialidade das suas informações será mantida. Apenas as pessoas envolvidas diretamente nesse estudo poderão verificar as informações se necessário. Seu nome e informações pessoais não serão incluídos em nenhum outro estudo de pesquisa.

A sua participação neste estudo é voluntária, tendo o direito de retirar-se do estudo a qualquer momento. Sua recusa ou desistência não irá prejudicá-lo.

A sua identidade será preservada, sendo que somente os membros da equipe médica e da Comissão de Ética terão acesso aos registros.

Qualquer dúvida sobre o estudo, você poderá entrar em contato com o Doutor Eduardo Nóbrega Pereira Lima no telefone 2189 5000 ramal 1198. Se o pesquisador principal não fornecer as informações/esclarecimentos suficientes, por favor, entre em contato com o Coordenador do Comitê de Ética do Hospital do Câncer – SP, pelo telefone 2189 5020.

VII. CONSENTIMENTO LIVRE E PÓS-INFORMADO

Declaro que fui esclarecido: sobre os procedimentos, riscos e benefícios sobre este estudo; que tenho liberdade em retirar o meu consentimento a qualquer momento, sem que isto traga prejuízo à continuidade do meu tratamento; que não haverá remuneração financeira para este estudo; a minha identidade será preservada, mantendo-se todas as informações em caráter confidencial. Concordo em participar deste estudo.

NOME DO PACIENTE: _____

RG: _____

São Paulo, ____ de _____ de ____.

Assinatura do paciente ou responsável/representante legal

DECLARAÇÃO DO MÉDICO OBTENDO O TERMO DE CONSENTIMENTO PÓS INFORMADO

Declaro que expliquei este procedimento, com todos os detalhes necessário para o(a) paciente (ou seu responsável legal) _____

No meu julgamento houve acesso a todas as informações disponíveis, incluindo-se os riscos e benefícios para que se possa fazer uma decisão informada.

Assinatura do pesquisador ou representante

Anexo 5 – Pacientes com TSH (16 dias) menor que 30mµl/dL

Rgh	Idade (anos)	Peso (Kg)	Altura (m)	IMC	TNM	TSH PreCirurgico (mµl/dL)	T4Livre (ng/dl) PreCirurgico	TSH 16dia(mµl/dL)	T4Livre 16Dia(ng/dl)	TSH PrePCI (mµl/dL)	T4Livre PrePCI (ng/dl)	% Captação PCI	TSH iodoterapia
10838530	30	58.0	1.73	19.4	T1bNoMo	2.08		3.61	0.8	128.69		1.74%	
10650050	65	108.5	1.88	30.6	T1bNoMo	0.74	0.58	14.7	0.2	40.0		0.6%	40.4
10805150	34	55.0	1.60	21.4	T1bNoMo	1.1	0.7	15.7	0.4	56.0		1.62%	56.0
10198570	52	54.0	1.60	21.1	T1aNoMo	2.8	0.8	21.5		138.0		0.6%	159.0
10665050	42	71.0	1.53	30.3	T1bNoMo	0.51	1.04	21.6	0.3	71.0	0.2	0.2%	87.0
10366740	50	56.0	1.51	24.5	T1aNoMo	0.21	1.0	25.19	0.48	180.58	0.31	0.44%	167.58
10944490	55	74.2	1.66	26.9	T1bNoMo	1.76	0.83	25.56	0.38	94.63	0.38	0.01%	74.62
10890040	52	80.0	1.59	31.6	T1aNoMo	2.2	0.7	29.44	0.55	53.09		1.42%	58.74
10604950	48	92.0	1.74	30.6	T1bNoMo	2.7	1.0	29.8	0.3	47.5	0.2	0.8%	48.8