

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO  
CENTRO DE TECNOLOGIA E GEOCIÊNCIAS  
DEPARTAMENTO DE ENERGIA NUCLEAR

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM TECNOLOGIAS ENERGÉTICAS E  
NUCLEARES (PROTEN)

**KEYLA MARY CAVALHEIRO MENDONÇA**

**AVALIAÇÃO DO PROTOCOLO COM ATIVIDADE FIXA EM  
PORTADORES DA DOENÇA DE PLUMMER  
PÓS RADIOIODOTERAPIA (RIT)**

RECIFE - PERNAMBUCO - BRASIL  
AGOSTO 2011

**AVALIAÇÃO DO PROTOCOLO COM ATIVIDADE FIXA EM  
PORTADORES DA DOENÇA DE PLUMMER  
PÓS RADIOIODOTERAPIA (RIT)**

**KEYLA MARY CAVALHEIRO MENDONÇA**

**AVALIAÇÃO DO PROTOCOLO COM ATIVIDADE FIXA EM  
PORTADORES DA DOENÇA DE PLUMMER  
PÓS RADIOIODOTERAPIA (RIT)**

Defesa de Dissertação submetido ao Programa de Pós-Graduação em Tecnologias Energéticas e Nucleares do Departamento de Energia Nuclear da Universidade Federal de Pernambuco, para obtenção do título de Mestre em Ciências. Área de Concentração: Dosimetria e Instrumentação.

**Orientador: Prof. Dr. João Antônio Filho (DEN-UFPE)**

**RECIFE - PERNAMBUCO – BRASIL**

**AGOSTO 2011**

Catálogo na fonte  
Bibliotecária Maria Luiza de Moura Ferreira, CRB-4 / 1469

**M539a**

**Mendonça, Keyla Mary Cavalheiro.**

Avaliação do protocolo com atividade fixa em portadores da Doença de Plummer Pós Radioiodoterapia (RIT) / Keyla Mary Cavalheiro Mendonça. - Recife: O Autor, 2012.  
44 folhas; il., tabs.

Orientador: Prof. Dr. João Antônio Filho.  
Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. CTG. Programa de Pós-Graduação do Departamento de Energia Nuclear, 2012.

Inclui Referências.

1. Energia Nuclear. 2. Doenças na tireoide. 3.  
Atividade radioativa. I. Antônio Filho, João. (Orientador).  
II. Título.

621.48 CDD (22. ed.)

UFPE/BCTG/2012-214

AVALIAÇÃO DO PROTOCOLO COM ATIVIDADE FIXA EM PORTADORES DA  
DOENÇA DE PLUMMER PÓS RADIOIODOTERAPIA

Keyla Mary Cavalheiro Mendonça

APROVADA EM: 10.08.2011

ORIENTADOR: Prof. Dr. João Antonio Filho

COMISSÃO EXAMINADORA:

\_\_\_\_\_  
Prof. Dra. Edvane Borges da Silva - CAV/UFPE

\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Marcus Aurélio Pereira dos Santos - CRCN-NE/CNEN

\_\_\_\_\_  
Prof. Dra. Ana Maria Mendonça de Albuquerque Melo - DBR/UFPE

Visto e permitida a impressão  
21/10/11

\_\_\_\_\_  
Coordenador do PRQFEN/DEN/UFPE

# **AVALIAÇÃO DO PROTOCOLO COM ATIVIDADE FIXA EM PORTADORES DA DOENÇA DE PLUMMER PÓS RADIOIODOTERAPIA (RIT)**

Autora: Keyla Mary Cavalheiro Mendonça

Orientador: João Antônio Filho

## **RESUMO**

A terapia com  $^{131}\text{I}$  é o tratamento mais prescrito para pacientes adultos com doença de Plummer, consolidando-se por ser um tratamento efetivo, de baixo custo e seguro. Há diferentes protocolos em uso para se determinar a atividade radioativa (dose) a ser administrada no tratamento com  $^{131}\text{I}$  dessa doença, mas nem todos consideram a dose absorvida na tireoide. Estudos mostram que essa prática deveria se basear na captação individual do  $^{131}\text{I}$ , na biocinética do paciente e na massa da tireoide. Estudos que se contrapõem à essa idéia, mostrando que a utilização de atividades calculadas em função da massa glandular e pela captação do iodo não oferece vantagens em relação às atividades fixas, ocasionando seu custo operacional. O objetivo deste trabalho é avaliar a eficiência do protocolo utilizado em tratamento da doença de Plummer com atividade fixa, 1110 megabequeréis (MBq) o que equivale a (30mCi) de  $^{131}\text{I}$ , considerando a relação entre a atividade efetiva e a atividade prescrita empiricamente, bem como o comportamento clínico da DP durante dois anos de tratamento após a administração da mesma, levando em conta as variáveis idade, massa corporal, TSH e  $\text{T}_4$ . Este estudo foi realizado considerando informações de 54 pacientes portadores da doença de Plummer, os quais foram divididos em três grupos conforme informações nos prontuários. Foram elas: a evolução clínica laboratorial, a captação máxima do  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ , para realização do cálculo  $^{131}\text{I}$ , e a massa da tireoide. Para o cálculo da atividade foi utilizado o método do *Medical Internal Radiation Dosimetry* (MIRD) (MANZANO et al., 2002). Portanto, o protocolo que utiliza a atividade administrada fixa apresentou uma boa eficiência no tratamento com  $^{131}\text{I}$  para os pacientes com doença de Plummer. Em comparação com atividade efetiva (calculada) os resultados mostraram que o protocolo que utiliza atividade administrada fixa, apresentou discrepâncias com relação às atividades que

deveriam ser administradas levando em conta os parâmetros dosimétricos; ora o paciente recebia atividade abaixo da necessária, ora acima da necessária. As variáveis estudadas influenciaram no resultado do tratamento.

**Palavras-chave:** Tireóide,  $^{131}\text{I}$ , Atividade fixa.

**EVALUATION OF CLINICAL RESPONSE AFTER FUNCTIONAL  
RADIOIODINE THERAPY (RIT) WITH FIXED ACTIVITY IN PATIENTS  
WITH DISEASE OF PLUMMER**

Author: Keyla Mary Cavalheiro Mendonça

Advisor: João Antonio Filho

**ABSTRACT**

<sup>131</sup>I therapy is the most prescribed treatment for adult patients with Plummer's disease, establishing itself to be an effective treatment, less expensive and quite safe. There are different protocols in use to determine the radioactivity (dose) to be administered with <sup>131</sup>I in the treatment of this disease, but not all consider the absorbed dose in the thyroid. Studies show that this practice should be based on individual <sup>131</sup>I uptake, biokinetics in the patient and the mass of the thyroid. However, there are other studies that oppose the idea, showing that the use of activities calculated on the mass of the gland and the uptake of iodine does not offer advantages over fixed activities, only raising their operating costs. The objective of this study is to evaluate the efficiency of the protocol used in the treatment of disease with fixed activity Plummer, 1110 megabecqueréis (MBq) which is equivalent to (30mCi) of <sup>131</sup>I, considering the relationship between activity and the activity prescribed empirically effective, and the clinical behavior of PD for two years for treatment after the administration of the same, taking into account the age, body weight, TSH, T4. This study was made on information from 54 patients with Plummer's disease, which were divided into three groups according to information in records such as the clinical laboratory, the maximum uptake of <sup>99m</sup>Tc, <sup>131</sup>I to perform the calculation, and the mass of the thyroid. To calculate the activity was measured using the method of the Medical Internal Radiation Dosimetry (MIRD) (Manzano et al., 2002). Therefore, the protocol that uses fixed administered activity showed a good efficiency in <sup>131</sup>I therapy for patients with Plummer's disease. Compared to actual activity (measured) results showed that the protocol that uses fixed administered activity, showed discrepancies with respect to activities that should be given taking into account the dosimetric parameters, either the patient received the

necessary activity below, sometimes above the required . The variables studied influenced the outcome

**Keywords:** Thyroid,  $^{131}\text{I}$ , Fixed activity.

À minha querida mãe, **Josemary**

**Mendonça**, por suas  
dedicações extremas  
despertando em mim  
um espírito contínuo de luta.

Dedico.

## AGRADECIMENTOS

Ao meu Deus, que sempre esteve presente na minha vida, dando-me força de vontade, sabedoria e saúde, requisitos para mais uma conquista.

Aos meus pais, Josemary Costa e Everaldo Alves pelo esforço imensurável, incentivo e compreensão.

Ao professor João Antônio Filho pela confiança, compreensão e dedicação na orientação desta dissertação.

A Dra. Simone Brandão pela dedicação, compreensão e na orientação, que foi fundamental para o desenvolvimento dessa dissertação

Ao amigo José Marcos, pela ajuda no desenvolvimento da minha dissertação, sempre colaborando com dicas e opiniões muito valiosas para este trabalho.

A professora Edvane Borges pelo tempo disponibilizado na correção da minha dissertação e amizade adquirida ao longo do curso.

A professor Dr. Manoel Raimundo de Sena Junior pela dedicação e colaboração com parte estatística dessa dissertação.

As amigas Paula Frassinetti, Fernanda Lúcia, Carlas Renata, Nandízia Fernanda e Alexandra Carolina que além da ajuda durante todo o trabalho sempre torceram por mim de maneira especial.

Aos amigos Roseli Breckenfeld, Jairo Dias, Carlos Eduardo, Robson Pereira e Ingrid Ramos pelo incentivo e sugestões.

Aos funcionários do DEN, principalmente a Sra. Magali Rodrigues (Secretária do DEN), pela atenção e disponibilidade.

Ao amigo David pelo incentivo e resoluções de problemas computacionais.

Ao professor Elmo Silvano, coordenador do Programa de Pós Graduação em Tecnologias Energéticas e Nucleares pelas sugestões no decorrer do trabalho.

A Prof. Dra. Edvane Borges, ao pesquisador Dr. Marcus Aurélio e a Prof. Dra. Teresa Jansen pelas participações nas bancas examinadoras (seminário e defesa), avaliações e sugestões.

Ao amigo Everton, pela contribuição, incentivo e amizade.

Aos parentes, colegas e amigos que de uma maneira ou de outra contribuíram para a conclusão deste trabalho, até mesmo com um simples gesto de carinho ou uma palavra amiga, meus sinceros agradecimentos.

*“Nunca preste atenção ao que  
foi feito, mas o que se tem a fazer”.*  
*Marie Curie*

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Imagem da glândula tireóide e sua localização.....	3
Figura 2	Imagem de células foliculares.....	4
Figura 3	Esquema do eixo de retroalimentação hormonal hipófise-tireóide..	6
Figura 4	Bócio Nodular Tóxico-DP.....	7
Figura 5	Comparação entre atividade administrada atualmente e a atividade a ser calculada levando em consideração massa e captação tireoideana do paciente. Grupo .....	26
Figura 6	Comparação entre atividade administrada atualmente e a atividade a ser calculada levando em consideração massa e captação tireoideana do paciente. Grupo III.....	27
Figura 7	Curvas de atividades terapêuticas com $^{131}\text{I}$ ajustadas em função de 30 massas da tireóide, doses absorvidas específicas desejadas natireóide e captação máxima de 60%.....	29

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Distribuição das atividades necessárias segundo as variáveis Captação máxima e Massa tireóideas de pacientes portadores da doença de Plummer. Grupo II.....	26
Tabela 2	Distribuição das atividades necessárias segundo as variáveis Captação máxima e Massa tireóideas de pacientes portadores da doença de Plummer. Grupo III.....	26
Tabela 3	Cálculo da atividade a ser administrada em pacientes com doença de Plummer (DP) em função da massa e captação tireoidiana; e da dose absorvida na tiróide para a terapêutica dos mesmos.....	29
Tabela 4	Resultados do tratamento realizado no SMN-HC UFPE*, segundo a atividade fixa de $^{131}\text{I}$ e os intervalos de seguimentos preestabelecidos, no período de 2004 a 2008.....	31
Tabela 5	Resultados da análise de Cox* ajustada segundo as variáveis estudadas na radioiodoterapia da doença de Plummer, no período de 2004 a 2008, no SMN HC UFPE, após 24 meses de seguimento.....	32

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<b>DAT</b>	Drogas antitiroidianas
<b>DG</b>	Doença de Graves
<b>DP</b>	Doença de Plummer
<b>HC-UFPE</b>	Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco
<b>T<sub>3</sub></b>	Triiodotironina
<b>T<sub>4</sub></b>	Tiroxina
<b>MMI</b>	Metimazol
<b>TG</b>	Tireoglobulina
<b>PTU</b>	Propiltiouracil
<b>TRAb</b>	Anticorpos estimuladores da tireóide
<b>TRH</b>	Hormônio liberador tireotropina
<b>TSH</b>	Hormônio tireo-estimulante
<b>US</b>	Ultrassonografia
<b>RIT</b>	Radioiodoterapia

## SUMÁRIO

	<b>Página</b>
<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	01
<b>2 REVISÃO DE LITERATURA.....</b>	03
2.1 A glândula tireóide.....	03
2.1.1 Histologia da glândula Tireóide.....	04
2.1.2 Síntese e secreção dos hormônios tireoidianos.....	05
2.2 Bócio Nodular Tóxico ou Doença de Plummer (DP).....	06
2.2.1 Patogênese da Doença de Plummer.....	08
2.2.2 Manifestações clínicas da doença de Plummer.....	09
2.2.3 Diagnóstico da doença de Plummer.....	09
2.2.4 Tratamento para Doença de Plummer.....	12
2.3 Protocolo radioiodoterapia .....	16
2.4 Análise estatística.....	17
<b>3 MATERIAL E MÉTODOS.....</b>	19
3.1 Protocolo experimental.....	19
3.2 Fases do estudo.....	19
3.3 Variáveis do estudo.....	20
3.4 Procedimentos metodológicos.....	21
3.4.1 Obtenção dos dados.....	21
3.4.2 Cálculo da atividade efetiva levando-se em consideração a massa, a captação tireoidiana e tempo de residência.....	21
3.4.3 Análise estatística.....	22
<b>4 RESULTADOS E DISCURSSÃO.....</b>	23
4.1 Estudo retrospectivo.....	23
4.2 Avaliação da atividade efetiva para o tratamento da DP, levando em consideração a massa e a captação da tireóide. ....	24
4.3 Comparação da atividade avaliada em função do % captação e massa tireoidiana com atividade administrada atualmente.....	26
4.4 Resultados da evolução do tratamento da DP.....	29
4.5 Análise Multivariada da Resposta de Todos os Fatores de Risco .....	31
<b>5 CONCLUSÕES.....</b>	34

<b>6</b>	<b>SUGESTÃO PARA TRABALHOS FUTUROS.....</b>	<b>35</b>
	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRAFICAS.....</b>	<b>36</b>
	<b>ANEXO A.....</b>	<b>40</b>
	<b>ANEXO B.....</b>	<b>42</b>
	<b>APÊNDICE A.....</b>	<b>43</b>

## INTRODUÇÃO

A medicina nuclear é a especialidade médica que emprega radiofármacos, substâncias químicas marcadas com isótopos radioativos, para diagnóstico e tratamento de doenças. Dentre várias especialidades a endocrinologia destaca-se principalmente por usar este conhecimento na detecção e terapia de enfermidades tireoidianas.

A glândula tireóide tem como função normal a regulação do eixo hipotálamo-hipófise-tireóide e alterações funcionais podem levar ao déficit ou excesso de produção de hormônios tireóideos. Com isso, há possibilidade na formação de doenças tireoidianas, como o hipertireoidismo, o hipotireoidismo e carcinomas.

O hipertireoidismo é a condição em que a tireóide encontra-se hiperativa, isto é, a glândula produz hormônios em excesso e este quadro pode ser desencadeado por diferentes anomalias patológicas, como o Bócio Difuso Tóxico (Doença de Graves) e o Bócio Nodular Tóxico (Doença de Plummer).

A doença de Plummer é gerada por células da tireóide que passam a funcionar de maneira autônoma, independente do restante do parênquima do órgão. O diagnóstico da doença é feito por dados da anamnese, exame físico, exames laboratoriais e de imagem, destacando-se a ultra-sonografia e a cintilografia da tireóide.

A terapia da doença de Plummer tem como objetivo reduzir a síntese e a secreção dos hormônios tireoidianos. Dependendo da fase e da gravidade dessa patologia, três formas diferentes de terapia podem ser utilizadas, isoladamente ou associadas. São elas: os agentes antitireóideos, os quais inibem a formação dos hormônios tireoidianos, a radioiodoterapia (RIT), que distroem as células tireoidianas, e a cirurgia.

O objetivo principal da RIT é a remissão da doença de Plummer, sem que ocorra danos adicionais ao paciente. É o tratamento mais prescrito para adultos com esta patologia nos Estados Unidos e no Brasil. Porém, na Europa e no Japão, a opção de tratamento preferencial são as drogas antitireóideas (GOLDMAN e BENNETT, 2001).

Há diferentes protocolos em uso para determinar a atividade a ser administrada no tratamento com RIT na doença de Plummer, mas nem todos consideram a dose absorvida na tireóide (atividade calculada). No Brasil, os serviços têm usado a radioiodoterapia com protocolos que utilizam atividades fixas em vez de atividades calculadas.

Estudos mostram que a prática com a RIT deveria ser baseada na captação individual do  $^{131}\text{I}$ , na biocinética do paciente e no tamanho da tireóide (ARAÚJO et al., 2007). No entanto, existem controvérsias na literatura; enquanto uma corrente, mostra que a utilização de protocolos que se baseiam em atividades calculadas pelo volume glandular e pela captação do  $^{131}\text{I}$  não oferece vantagens em relação aos protocolos com atividades fixas, apenas elevando seu custo operacional, uma outra corrente mostra que o uso de protocolos com atividades calculadas, apesar de ser mais trabalhoso, pode ter uma eficácia clínico-laboratorial melhor.

A verdade é que o uso de um protocolo com atividade administrada fixa pode acarretar na subestimação ou superestimação da dose real que deveria ser administrada ao paciente. Um estudo onde fosse avaliada a eficiência do protocolo atualmente utilizado no tratamento da doença de Plummer poderia fornecer mais subsídios à Política de Saúde adotada no Brasil para o uso desta terapia, já que há poucos estudos abordados na literatura.

O presente trabalho teve como objetivo avaliar a eficiência do protocolo fixo em comparação com o protocolo que utiliza a atividade calculada, no tratamento da doença de Plummer. Para tal foi considerado o comportamento clínico da doença de Plummer durante dois anos de tratamento após a administração do  $^{131}\text{I}$ .

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 A glândula tireóide

A primeira descrição da tireóide, tal como se observa nos dias atuais, foi feita no século XV, no ano de 1470. Nessa época Leonardo Da Vinci, cientista, interessou-se e demonstrou conhecer intimamente a anatomia do corpo humano e descreveu a glândula tireóide. O entendimento do seu funcionamento só ocorreu depois de 450 anos da sua primeira descrição. Com isso, somente no fim do século XIX e começo do século XX a medicina tomou conhecimento das descobertas dos cientistas e a reconheceu (MEDEIROS, 2005).

A glândula tireóide (Figura 1) é uma estrutura única, mediana e quase simétrica. Situa-se na porção anterior do pescoço, na altura da quinta à sétima vértebras cervicais, e está recoberta por uma lâmina pré-traqueal da fáscia cervical profunda, que fixa a laringe e a traquéia. Seu peso médio é de 20 a 30 gramas. A tireóide tem um formato semelhante às letras “H” ou “U”, sendo formada por dois lobos laterais, direito e esquerdo, que estão ligados pelo istmo. Nas mulheres é relativamente mais pesada e apresenta um aumento fisiológico durante a gravidez e nos períodos menstruais (CARVALHO, 2007). Essa glândula é um dos órgãos mais vascularizados do organismo, e recebe um fluxo sanguíneo próximo de 5ml/g/min (SARMENTO, 2002).

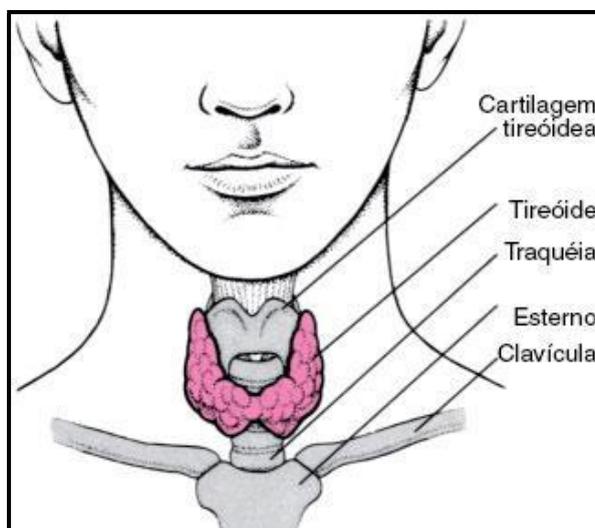


Figura 1 - Imagem da glândula Tireóide e sua localização (OLIVEIRA, 2009).

Os hormônios produzidos pela tireóide, tiroxina ( $T_4$ ) e triiodotironina ( $T_3$ ), têm efeitos moduladores importantes durante o processo de diferenciação, maturação e crescimento do organismo. São ainda essenciais para o metabolismo celular e produção de energia (CARVALHO, 2007).

### 2.1.1 Histologia da glândula tireóide

A tireóide é envolvida por uma cápsula fina de tecido conjuntivo que envia septos no interior da glândula. Sua estrutura é altamente organizada, sendo o folículo tireóideo (Figura 2) a unidade funcional da mesma, (CARVALHO, 2007). Os folículos são formados por células cubóides, dispostos em uma camada única, delimitando espaços esféricos repletos de colóide (CORONHO et al., 2001). O principal componente do colóide é a tireoglobulina (TG), que é secretada pelas células foliculares no lúmen do folículo, sendo fundamental para a síntese hormonal. (SARMENTO, 2002).

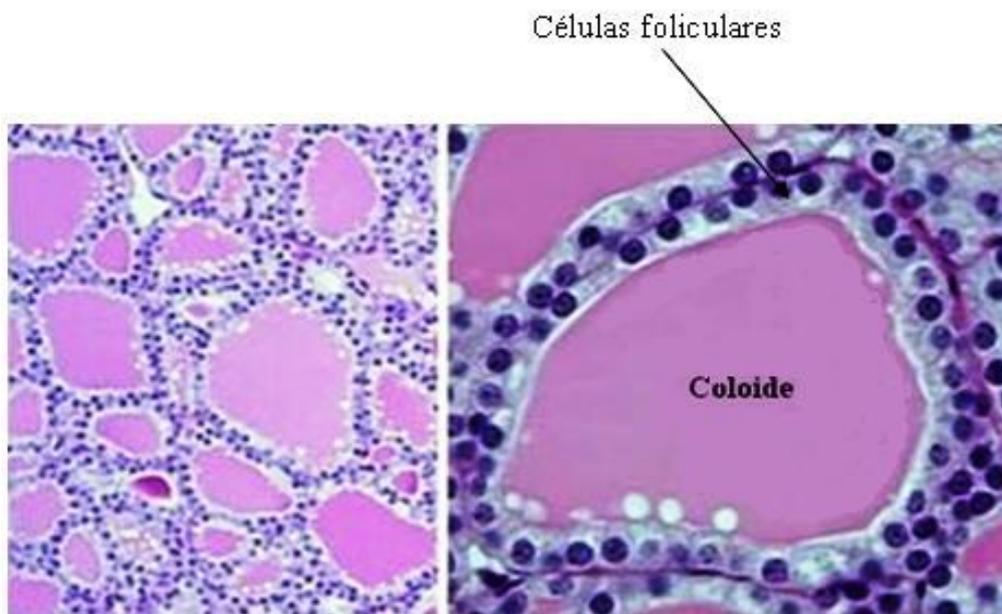


Figura 2 – Imagem de células foliculares (<http://www.unifesp.br/dmorfo/histologia/ensino/ovario/histologia.htm>, 17/07/2011)

### 2.1.2 Síntese e secreção dos hormônios tireoidianos

Os hormônios tireoidianos são encontrados sob duas formas: a triiodotironina ( $T_3$ ) e tetraiodotironina ou tiroxina ( $T_4$ ), sendo que 90% do hormônio secretado pela glândula consistem em  $T_4$  e 10% em  $T_3$ . Entretanto, uma quantidade relativamente significativa de  $T_4$  é convertida em  $T_3$  no sangue e nos tecidos. Esta conversão produz aproximadamente 80% da forma ativa do hormônio. Os 20% restantes são produzidos e secretados pela própria tireóide. Muitos fatores controlam a conversão de  $T_4$  em  $T_3$  no fígado e em outros órgãos de acordo com as necessidades do organismo a cada momento. A maior parte de  $T_4$  e  $T_3$  encontra-se firmemente ligada a determinadas proteínas do sangue e os hormônios somente são ativados quando não se encontram ligados a essas proteínas (CARVALHO, 2007).

A tireóide, através da produção e secreção dos hormônios triiodotironina ( $T_3$ ) e tiroxina ( $T_4$ ) desempenha importante papel no controle do metabolismo corporal (TAVARES et al., 2009). Esses hormônios  $T_3$  e  $T_4$  controlam a velocidade com que as funções químicas do organismo ocorrem (taxa metabólica). Eles influenciam a taxa metabólica de duas maneiras: por meio da estimulação de quase todos os tecidos do corpo para que eles produzam proteínas e através do aumento da quantidade de oxigênio utilizado pelas células (HARVEY e THRALL, 2001).

O corpo mantém a quantidade correta de hormônios da tireóide necessária para a manutenção de uma taxa metabólica estável. Para que a tireóide funcione normalmente, muitos fatores devem atuar em conjunto e adequadamente: o hipotálamo, a hipófise, as proteínas ligadoras dos hormônios tireoidianos do sangue e a conversão de  $T_4$  para  $T_3$ , como mostra a Figura 3.

Para que ocorra síntese de hormônios tireoidianos em níveis normais são necessários aproximadamente 50 mg de iodo na dieta por ano. E diante dessa necessidade, o sal comum é iodado, mediante a adição de uma parte de iodeto de sódio a cada 100.000 partes de cloreto de sódio (GRENSPAN e BAXTER, 1994).

O processo de biossíntese de hormônios tireóideos transcorre em três etapas sequenciais. A primeira é o transporte de iodo desde do sangue até o interior da célula folicular tireóidea, através da membrana basal da célula. A etapa seguinte é a organificação do iodo, na qual o mesmo é incorporado aos resíduos tirosina da tireoglobulina. Posteriormente, tem lugar a etapa de acoplamento, que compreende a união das iodotirosinas para formar os hormônios tireóideos  $T_3$  e  $T_4$  (DOHÁN, 2003).

À medida que os hormônios tireoideanos são utilizados, parte do iodo neles contido retorna à tireóide e é reciclado para produzir mais hormônios do mesmo tipo. O corpo possui um mecanismo complexo de ajuste da concentração desses hormônios. Quando a quantidade de hormônios tireoideanos circulantes no sangue atinge uma determinada concentração, a hipófise reduz a produção do hormônio estimulante da tireóide e vice-versa.

O crescimento e o funcionamento são controlados pelo eixo hipotálamo-hipofisário, no qual o hormônio liberador da tireotropina (TRH) estimula a síntese e liberação do TSH pelas células da hipófise, que, por conseguinte estimula o desenvolvimento e secreção dos hormônios da tireóide.

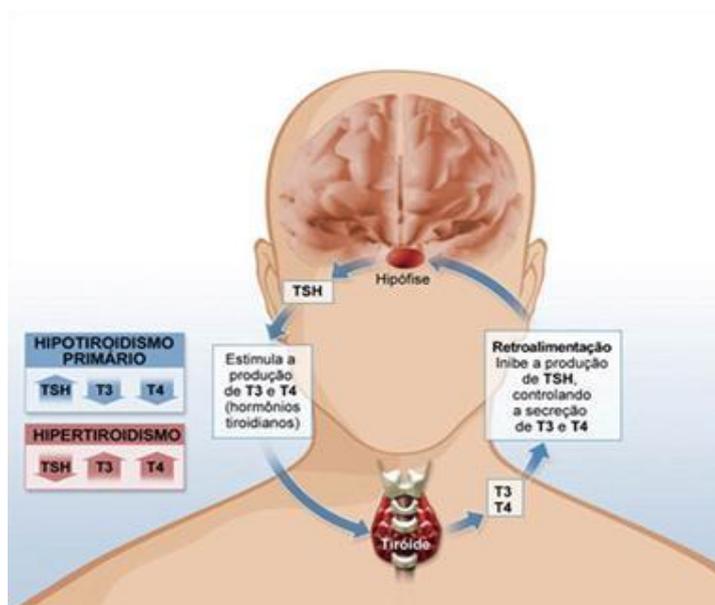


Figura 3 - Esquema do eixo de retroalimentação hormonal hipofise-tireóide. O hipotálamo libera TRH. O TRH estimula a síntese do TSH pela hipófise; O TSH estimula a produção dos hormônios tireoideanos  $T_3$  e  $T_4$  pela tireóide (MARQUES, 2008).

## 2.2 Bócio Nodular Tóxico ou Doença de Plummer (DP)

O bócio refere-se ao aumento do volume da glândula tireóide, sendo este um sintoma usado para indicar uma anomalia da mesma. Esses bócios são benignos em sua vasta maioria, e também classificados em de *bócio difuso tóxico*, *bócio nodular atóxico* e *bócio nodular tóxico* (MEDEIROS, 2005).

O bócio difuso tóxico (Doença de Graves-DG) trata-se de uma doença auto-imune, específica da tireóide, produzida por auto-anticorpos estimuladores dos receptores

de TSH (TRAb = “TSH receptor antibodies”), estimulando o crescimento das células tireóideas e a secreção de hormônios tireóideos (DUARTE, 2008).

O bócio nodular atóxico é considerado simples, quando não há hiperfunção da glândula. Isto é, há um aumento da glândula tireóide, porém a produção dos hormônios tireoidianos está normal (SBCCP, 2005).

O bócio nodular tóxico (DP) faz parte das doenças nodulares benignas da tireóide, sendo definido pelo aumento do volume da tireóide, caracterizado pelo crescimento excessivo e a transformação estrutural e/ou funcional de uma ou mais áreas do parênquima tireóideo normal. Essa doença leva a um aumento na produção dos hormônios tireoidianos independente do estímulo pelo TSH (HEGEDÜS et al., 2003).

A DP (Figura 4) pode ser definida como um nódulo autônomo cuja produção hormonal independe do estímulo do TSH e do mecanismo de controle de *feedback* negativo tireóide-hipófise. A DP apresenta prevalência variável de 1% a 9%, sendo mais elevada em regiões com deficiência de iodo, acometendo seis mulheres para cada homem. A grande maioria dos adenomas tóxicos medem mais que três centímetros em seu maior diâmetro, sendo raro o hipertireoidismo em pacientes com nódulos menores que 2,5 cm. (SBEM, 2006). Há muitas evidências mostrando a imprecisão do exame clínico da tireóide, com uma grande variação na estimativa do tamanho do(s) nódulo(s) e do tamanho da glândula. Estudos mostram ainda que a incidência de nódulos solitários foi de 5,3% em mulheres e de 0,8% em homens (CORONHO et al., 2001).



**Figura 4 - Bócio Nodular Tóxico -DP (UNICAMP, 2011).**

### 2.2.1 Patogênese da Doença de Plummer

A fisiopatologia dos nódulos autônomos ainda não é completamente compreendida e os mesmos podem ter diferentes origens. Aproximadamente 20% dos adenomas tóxicos apresentam mutações somáticas nas células foliculares responsáveis pelo aumento da síntese de  $T_3$  e  $T_4$ , sendo que 80% dessas mutações ocorrem no receptor de TSH e o restante na estrutura da subunidade das proteínas G de membrana (SBEM, 2006).

Os receptores de TSH estão presentes na porção basolateral da membrana das células foliculares. Eles são formados por um domínio aminoterminal extracelular longo, sete segmentos transmembrana ligados por três alças extracelulares e três alças intracelulares e uma calda carboxiterminal intracelular. A proteína G de membrana fica ligada ao domínio transmembrana e intracelular e quando ativada pela ligação do TSH com seu receptor, a proteína G sofre dissociação, com troca da Guanidina Difosfato (GDP) por Guanidina Trifosfato (GTP). A partir dessa troca começa uma série de reações, incluindo a ativação da adenilciclase pela fração  $\alpha$ , com produção de AMP cíclico a partir da Adenosina trifosfato (ATP). Com isso, o resultado é a expressão de genes tireoidianos específicos, como o da tiroglobulina, da tiroperoxidase e do receptor de TSH. Em condições normais, após o estímulo do receptor do TSH, há uma reassociação do complexo  $G\alpha\beta\gamma$  pela atividade GTPase intrínseca (uma grande família de enzimas hidrolises que se ligam e hidrolisam o GTP) da proteína referida (RUSSO et al., 1996). As mutações somáticas do receptor de TSH geram o crescimento das células foliculares acometidas e seu aumento de função, desenvolvendo o adenoma hiperfuncionante.

Um conceito de hiperplasia endócrina não-neoplásica foi proposto por Studer e Derwall (1995) para tentar elucidar o desenvolvimento da “displasia nodular da tireóide” em que seriam formadas áreas que manteriam o crescimento exagerado e, por vezes, o aumento da função de maneira autônoma, enquanto outras perderiam esse potencial, conseqüentemente, atrofiando e permanecendo com função e desenvolvimento subnormais .

### **2.2.2 Manifestações clínicas da doença de Plummer**

As manifestações clínicas da doença de Plummer são decorrentes do efeito compressivo da tireóide sobre as estruturas vizinhas, ou do hipertireoidismo, no caso de presença de áreas de autonomia. O paciente com doença de Plummer pode relatar nodulação ou sensação de aumento de volume cervical, disfagia, disfonia e dispnéia (PAPINI, 2002).

As manifestações clínicas observadas na doença de Plummer são semelhantes a outras tireotoxicoses, porém diferenciada da doença de Graves pela instalação mais insidiosa, pelos sintomas não muito exuberantes, com predomínio de manifestações cardiovasculares, ausência de sinais oculares da oftalmopatia da doença de Graves e dos auto-anticorpos antitireoideos (STUDER, et al., 1995).

### **2.2.3 Diagnóstico da doença de Plummer**

O diagnóstico da DP deve ser feito com base na história do paciente (anamnese), no exame físico da tireóide e nas avaliações laboratoriais de T<sub>4</sub> livre e TSH (ROSA, 1974). A cintilografia e a ultrassonografia da tireóide constituem diagnósticos qualitativos e quantitativos muito importantes que ajudam a fazer um diagnóstico preciso.

#### **Exame físico**

Não existe uma relação muito clara entre tamanho, morfologia e função da tireóide e sintomas referidos. A maioria dos pacientes com DP é assintomática. Os sintomas compressivos são mais frequentes quando existe extensão intratorácica do bócio. Tais bócios se desenvolvem de forma insidiosa, frequentemente em idosos com bócios de longa evolução. Uma manobra semiológica muito útil é a extensão dos braços acima da cabeça, fazendo com que o bócio obstrua o retorno venoso com a compressão das veias jugulares e subclávias, levando à pletora facial e distensão de veias cervicais.

A avaliação do paciente com DP requer uma anamnese cuidadosa e um exame físico com atenção especial ao pescoço. A grande variação inter e intraobservador do tamanho e morfologia da tireóide reforçam este cuidado. Esta é, provavelmente, uma das razões para o uso cada vez maior de métodos de imagem entre os tireoidologistas para avaliação mais precisa da morfologia e tamanho da glândula (CORONHO et al., 2001).

### **Avaliação Laboratorial**

A escolha de testes laboratoriais vai depender das condições locais e de protocolos laboratoriais. A dosagem de TSH por método ultra sensível (segunda ou terceira geração com limiar  $<0,1$  um/L) é satisfatória, respeitadas as conhecidas limitações, para uma triagem inicial. A um maior custo pode-se complementar com a dosagem de  $T_3$  e  $T_4$  totais ou a fração livre. A dosagem isolada de  $T_3$  ou  $T_4$ , sem a simultânea avaliação do TSH, deixará de revelar casos de hiper ou hipotireoidismo subclínicos, não sendo assim apropriada. Se o TSH está alterado, um  $T_4$  livre ou, quando o TSH é baixo, um  $T_3$  livre deve ser dosado, ou dosar simultaneamente  $T_3$  livre,  $T_4$  livre e TSH para os casos de alta probabilidade não deixarem dúvidas no diagnóstico (JUNIOR et al., 2002).

### **Cintilografia da tireóide**

A cintilografia da tireóide é uma técnica utilizada para obtenção de imagem da tireóide de acordo com a captação do radiofármaco, tendo como sua principal função diagnosticar bócio ou malformações em geral que foram identificadas ou pressupostas. Os radionuclídeos utilizados são o  $^{123}\text{I}$ , o  $^{131}\text{I}$  e o  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ . O  $^{123}\text{I}$  é utilizado pelo fato de liberar uma dose de radiação muito menor do que o  $^{131}\text{I}$  na tireóide. Já as cintilografias com  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  podem apresentar imagem de boa qualidade, associada a uma menor dose de radiação para o paciente devido ao seu tempo de meia-vida. A principal indicação para a cintilografia seria a presença de patologia nodular associada ao hipertireoidismo (CARVALHO, 2007).

No caso de bócio nodular, a cintilografia evidencia o número de nódulos hiperfuncionantes e se o parênquima extranodular se apresenta suprimido pelos nódulos.

A cintilografia da tireóide consegue caracterizar a função dos nódulos presente na glândula de acordo com o grau de captação: quentes (maior captação do que a glândula normal), mornos (alguma atividade menor do que a glândula normal), ou frios (hipocapitantes). O estado funcional da glândula tireóide (eutireoidismo, hipotireoidismo ou hipertireoidismo) é classificado de acordo com as dosagens dos hormônios tiroídianos (CARVALHO, 2007).

A captação de iodo pela glândula tireóide consiste na determinação da fração de atividade do iodo administrado incorporado pela glândula. Habitualmente calculada em porcentagem, essa medida é diretamente proporcional à capacidade funcional da glândula e/ou avidéz do iodo. Normalmente, esse teste é realizado utilizando-se equipamentos específicos, como a Câmara de cintilação. O resultado da captação tireóidea é importante para o cálculo da atividade de iodo radioativo a ser administrada nas terapias de hipertireoidismo, para avaliação de defeitos de organificação do iodo e para a prova de supressão da tireóide na avaliação da autonomia do funcionamento glandular (MARRONI et al., 2001).

### **Ultrassonografia da Tireóide**

A ultrassonografia de escala em cinza é útil na determinação do número de nódulos, morfologia e na dimensão dos nódulos tiroídianos. As contribuições da ultrassonografia da tireóide no tratamento das enfermidades tireóideas são guiar a introdução da agulha fina de biópsia por aspiração; e acompanhar a evolução de lesões suspeitas de crescimento, por ser considerado um dos melhores métodos não invasivos para se avaliar as alterações do volume glandular (HEJEDÜS et al., 2003).

Em muitos centros, nos dias de hoje, a ultrassonografia tornou-se o método de escolha para avaliação da tireóide. Ela teve uma rápida extensão em duas décadas, por suas inúmeras vantagens; baixo custo, ausência dos efeitos biológicos e indolor. Quando se faz a correlação dos achados da ultrassonografia com os dados clínicos, geralmente é possível restringir extraordinariamente as possibilidades diagnósticas e evitar a realização de outros exames mais invasivos e dispendiosos (CARVALHO, 2007).

#### **2.2.4 Tratamento para Doença de Plummer**

A escolha para o tipo de tratamento da DP envolve uma série de aspectos, como volume do bócio, idade do paciente, presença de comorbidades associadas e a experiência do médico com a terapia escolhida. Atualmente, o tratamento terapêutico dessa patologia consiste em três formas: as drogas antitiroídicas (DAT), a radioiodoterapia (RIT) com  $^{131}\text{I}$  e a cirurgia (tireoidectomia). No Brasil, em 2000, foi realizado um levantamento estatístico junto aos associados da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, relativos a forma de tratamento da DP. Os resultados dessa pesquisa mostraram que 57% dos pacientes são tratados com  $^{131}\text{I}$  simultaneamente com DAT, 27% são tratados com  $^{131}\text{I}$  sem DAT, 10% tratados apenas com DAT e 6% tratados com cirurgia (ALBINO et al., 2001).

#### **Drogas antitiroídicas (DAT)**

Há mais de 50 anos as DAT são usadas no tratamento do hipertireoidismo e por isso seus mecanismos de ação, farmacologia e farmacocinética são bem conhecidos (PEIXOTO et al., 2005). Dentre as DAT estão as tioamidas representadas pelo propiltiouracil (PTU), carbimazol (CBZ) e metimazol (MMI), sendo o PTU o mais usado (MACEDO, 2002).

As DAT têm como mecanismo primário inibir a síntese de  $\text{T}_3$  e  $\text{T}_4$  nas células foliculares e a opção para seu uso depende da escolha e experiência profissional do médico. As contra-indicações do uso das DAT são: jovens, tabagistas, bócio volumoso, tempo prolongado de doença e elevados níveis de  $\text{T}_3$ . Os efeitos colaterais mais comuns

incluem: colestase, hepatite, exantema, intolerância gastrointestinal, artralgia, mialgia, neurite, trombocitopenia, agranulocitose e granulocitopenia (PEIXOTO et al., 2005).

O metimazol apresenta vantagem em relação aos outros compostos por ser administrado em dose única diária. Seus efeitos colaterais são, principalmente a hepatotoxicidade, dose-dependentes sendo raros com dose inferior a 20mg/dia (MACEDO, 2002).

É de extrema relevância ressaltar que as drogas antitireóideas são eficientes na redução ao hipertireoidismo tanto clínico como laboratorial, porém elas não devem ser utilizadas por um longo tempo, pois não induzem a remissão da doença. Além do mais, o uso das tionamidas podem falhar em até 95% dos casos, após dois anos de seu uso contínuo (VANSIESTBERGEN et al., 1992).

O uso de DAT antes da radioiodoterapia é usualmente recomendado para diminuir os hormônios tireóideos e para reduzir o risco de exacerbação do hipertireoidismo (ANDRADE et al., 2001). Entretanto, alguns autores recomendam o pré-tratamento com DAT só em pacientes com idade avançada e aqueles que tenham doenças associadas, sobretudo com problemas cardíacos (JUNIOR et al., 2002). Nos últimos anos, diversos autores têm documentado que o uso de metimazol (MMI) antes da iodoterapia não reduz a eficácia da radioiodoterapia (BRAGA et al., 2000). Já o mesmo não ocorre com o propiltiouracil (PTU) (HANCOCK et al., 1997).

### **Radioiodoterapia (RIT)**

A primeira descrição do iodo radioativo ( $^{131}\text{I}$ ) foi em 1941 para o tratamento de hipertireoidismo no *Massachusetts General Hospital* em Boston. Em 1943, a radioiodoterapia (RIT) foi usada no tratamento do carcinoma de tireóide e houve sucesso na resposta do tumor, melhora na qualidade de vida e sobrevida do paciente (PAZ FILHO, 2006). O iodo é um precursor na síntese dos hormônios tireoidianos e por isso o  $^{131}\text{I}$  destaca-se dentre os vários radionuclídeos, sendo amplamente usado *in vivo* no diagnóstico e na terapia das doenças da tireóide.

O  $^{131}\text{I}$  decai por emissão de radiação  $\beta^-$  com energia de 606 keV e fótons gama associado sendo o mais abundante com 82% o que possui energia de 364 keV. A meia-vida física é de 8,06 dias. Este radioisótopo é fornecido para uso clínico na forma de sal iodado (HARVEY e THRALL, 2001) e apresenta várias vantagens por conta da sua alta

disponibilidade e meia-vida física relativamente pequena. Assim, o  $^{131}\text{I}$  continua sendo utilizado no tratamento do hipertireoidismo e do câncer diferenciado da tireóide.

A RIT para o hipertireoidismo é um dos tratamentos mais utilizados no mundo e em especial no Brasil, por ser efetuado a nível ambulatorial. Um estudo comparativo de custo de tratamento com DAT, RIT ou cirurgia, realizado no Brasil, demonstrou que o tratamento com  $^{131}\text{I}$  apresenta menor custo, melhores índices custo/eficácia e custo/efetividade e a vantagem adicional de redução do volume glandular (CORONHO et al., 2001). De acordo com Goldman e Bennetti (2001) tem-se a preferência por RIT em pacientes mais idosos com hipertireoidismo moderado e com aumento da tireóide.

O  $^{131}\text{I}$  é captado subsequentemente orgânico pela célula tireoidiana. A radiação  $\beta$  emitida pelo nuclídeo faz com que a dose absorvida destrua as células. Por outro lado, radiação  $\gamma$  produz a imagem e permite o cálculo da captação de  $^{131}\text{I}$  pela glândula (HENEINE, 1995). O efeito do iodo nas células foliculares é de necrose, incluindo dano ao DNA (NYGAARD, 1996). Esse tipo de radioisótopo é administrado por via oral e gera uma tireoidite (inflamação) intensa, resultando na incapacidade da tireóide em sintetizar hormônios. Esse processo gera a morte das células tireoidianas e liberação de antígenos na circulação, associada com elevação das imunoglobulinas e na imunorreatividade celular contra o receptor do TSH.

Para administrar  $^{131}\text{I}$ , há a necessidade de interromper todos os medicamentos antitireoideos por pelo menos três ou quatro dias. A melhora da tireotoxicose ocorre geralmente após quatro a cinco semanas e 40 a 70% dos pacientes adquirem a função normal da glândula entre seis a oito semanas. Outro dado importante é que quase 80% dos pacientes são curados após primeira dose administrada (GOLDMAN e BENNETTI, 2001).

Para o tratamento da DP, usualmente a atividade administrada de  $^{131}\text{I}$  é bem mais elevada do que para o tratamento da Doença de Graves (DG). Em média são usados 25 a 30 mCi para a DP *versus* 10 a 15 mCi para a DG (SIEGEL e LEE, 1998). No entanto, as atividades de  $^{131}\text{I}$  vêm diminuindo, pois alguns estudos têm demonstrado que doses baixas podem ter a mesma eficácia na cura dessas patologias (EREM et al., 2004). Outros estudos reforçam ainda mais a administração de atividades relativamente baixas de  $^{131}\text{I}$ , demonstrando que 75% dos pacientes com DP estavam curados após três meses do tratamento (NYGAARD, 1996).

As limitações da RIT são a demora em obter o eutireoidismo e a alta taxa de hipotireoidismo. Mais de 50% dos pacientes com DP tornam-se hipotireóides durante o primeiro ano pós terapia. O acompanhamento do paciente deve ser após a fase aguda do tratamento (três a quatro meses), com seis meses e posteriormente uma vez ao ano (CORONHO et al., 2001). Em contrapartida, um estudo recente realizado por Metso e colaboradores (2004), mostrou uma incidência cumulativa de hipotireoidismo pós-RIT nos casos de DP de 4%, 15% e 32%, após um ano, 10 anos e 25 anos, respectivamente.

A Comissão Internacional de Proteção Radiológica estima que o risco de dano genético associado à exposição ao tratamento seja de aproximadamente 0,005%, considerado menor que o risco espontâneo de tais anormalidades (MOTA, 2005). Quanto à preocupação com a possibilidade do tratamento induzir carcinogênese, não existem evidências de aumento de risco de leucemia, câncer de tireóide ou outras malignidades. Entretanto, estudos recentes têm documentado ocorrência de dano celular por oxidação *in vivo*, dose dependente, após RIT para tratamento de hipertireoidismo ou de câncer de tireóide (VANDERPUMP et al., 1996). As contra-indicações para RIT no hipertireoidismo são gravidez e lactação (MEDEIROS, 2005).

## **Cirurgia**

A remoção cirúrgica de uma parte da tireóide (tireoidectomia subtotal) ocorre quando os pacientes têm glândulas grandes causando obstrução. Já para a DP, a opção é tireoidectomia (cirurgia da tireóide) subtotal bilateral que se retiram todos os nódulos visíveis.

A tireoidectomia está indicada para pacientes com bólios tóxicos volumosos que comprimem a traquéia ou o esôfago. As vantagens deste tratamento é a eliminação completa do(s) nódulo(s), a obtenção mais rápida do eutireoidismo e a retirada de possíveis áreas de malignidade. (KANG et al., 2002). As desvantagens são as necessidades de internação, o alto custo, o risco de recidiva (dependendo da extensão da cirurgia) e os riscos inerentes ao procedimento, tais como paralisia de cordas vocais, hipoparatiroidismo e hipotireoidismo.

O risco de complicações cirúrgicas depende da experiência do cirurgião e da extensão da cirurgia. Até 30% dos procedimentos cirúrgicos cursam com complicações

com taxa ainda maior em casos de bóciós retroesternais. A paralisia de cordas vocais por lesão do nervo laríngeo recorrente ocorre em 2% dos casos e pode ser transitória. A hipocalcemia por lesão de paratireóides ocorre de forma temporária em 0,5% e definitiva em 0,6% dos casos. Altas taxas de recidiva são observadas após a cirurgia e são diretamente proporcionais ao volume de tecido remanescente (FILHO, 2006).

### **2.3 Protocolo da radioiodoterapia**

Na Europa e Estados Unidos a atividade a ser administrada é calculada em função da captação máxima de 24 h do  $^{131}\text{I}$ , da massa da tireóide e do tempo de meia-vida efetiva segundo a equação de Quimbi-Marrinelli (MELLER, 2002). Porém, no Brasil utiliza-se atividades fixas sem levar em consideração os parâmetros antes mencionados.

De acordo com o protocolo apresentado na portaria do SUS N°466 de 20 de agosto de 2007, as atividades usadas para o tratamento da doença de Plummer são aplicadas de forma fixa variando até (1110MBq) 30 mCi, geralmente são administradas por meio de atividades fixas de 15, 20 , 25 e 30 mCi, conforme orientação do médico de forma empírica.

Há diferentes protocolos em uso para determinar a atividade a ser administrada no tratamento com  $^{131}\text{I}$  na doença de Plummer, mas nem todos consideram a dose absorvida na tireóide. Estudos mostram que essa prática deveria se basear na captação individual do  $^{131}\text{I}$ , na biocinética do paciente e no tamanho da tireóide (ARAÚJO et al., 2007). No entanto, existem outros estudos que se contrapõem a essa idéia, mostrando que a utilização de doses calculadas pelo volume glandular e pela captação do iodo não oferece vantagens em relação a doses fixas, apenas elevando seu custo operacional. O objetivo principal desta terapia é a remissão do hipertireoidismo sem danos adicionais ao paciente.

A verdade é que o uso de um protocolo com atividade administrada fixa pode acarretar na subestimação ou superestimação da dose real que deveria ser administrada ao paciente.

Até o momento, as evidências científicas são muito controversas e o uso de protocolos com doses calculadas apesar de ser mais trabalhoso pode ter uma eficácia clínico-laboratorial melhor.

## 2.4 Análise estatística

No estudo epidemiológico para qualquer tipo, geralmente há uma variável de interesse, também chamada de variável dependente ou resposta. Essa variável pode ser o número de casos de determinada doença, ou a sua incidência, ou a sua probabilidade de ocorrência, ou outra medida que vise descrever a frequência com que a doença ocorre. Às vezes, a variável dependente de interesse é o tempo decorrido até o aparecimento de algum evento, e aí se incluem os estudos de análise de sobrevivência. Há, ainda, uma ou mais variáveis, denominadas independentes, preditoras ou covariáveis, cujo relacionamento com a variável dependente é o objetivo do estudo epidemiológico. Nesse contexto, a análise quantitativa é imprescindível, pois os modelos estatísticos expressam a variável dependente como uma função matemática conhecida das variáveis independentes. Há, então, o interesse em se verificar o efeito de fatores de risco ou de fatores prognósticos (sejam eles quantitativos ou qualitativos) no tempo de sobrevivência de um indivíduo ou de um grupo, bem como definir as probabilidades de sobrevivência em diversos momentos no seguimento do grupo. Há dois tipos de estudos que podem utilizar o tempo como variável de interesse. Um deles é o estudo experimental (ensaios clínicos controlados aleatorizados), indicado para avaliar formas de tratamento. Outro tipo são os estudos de coorte observacionais, cujos dados podem ser obtidos pela coleta direta em prontuários médicos ou em bases de dados já existentes (dados secundários). Essas fontes de dados secundários podem ser de base hospitalar (registros hospitalares de câncer) ou populacional (registros de câncer de base populacional) (TEXEIRA et al., 2002).

Normalmente, para a análise multivariada a técnica mais usada chama-se *Cox Proportional-Hazards Regression for Survival Data* (COXPH) ou análise de Regressão de Riscos Proporcionais de Cox para variáveis dependentes da duração das observações. Essa uma das técnicas da análise de sobrevivência mais utilizada em avaliações de estudos epidemiológicos. Nesta análise, são estimadas as relações dos riscos para as mudanças

de unidades nos preditores (covariáveis); conjuntamente com as estatísticas dos testes da Razão de probabilidade, de Wald e de Log-rank ou Mantel-Cox (TEXEIRA et al., 2002).

Um dos software utilizado, para análise de sobrevida, é o R, uma linguagem e ambiente para a computação estatística e gráfica. Está disponível como Software livre na forma de código fonte. Ele compila e roda sobre uma larga variedade de plataformas UNIX e sistemas similares. Também é uma série integrada de instalações de softwares para a manipulação de dados, cálculo e exibição gráfica.

- ✓ Os coeficientes e seus derivados obtidos apartir das variáveis fornecidos pelo software R estão apresentados a seguir:
- ✓ Os Coeficiente ( $\beta_i$ ) mede a maior ou menor sensibilidade das variáveis  $i$  em relação às suas influências nos resultados do tratamento do paciente com doença de Plummer.
- ✓ Os Riscos Relativos ( $RR_i$ ) ou ( $e^{\beta_i}$ ) representam os riscos relativos às suas respectivas variáveis  $i$  (as variáveis independentes e as covariáveis) ou fatores de risco quanto à falha de suas respostas ao tratamento em estudo.
- ✓ Os Erros-padrão ( $\beta_i$ ) indicam as medidas da precisão da média amostral calculada na avaliação das sensibilidades das variáveis usadas no estudo.
- ✓  $e^{-\beta_i}$  são fatores são usados para calcular os limites usados para as variáveis.
- ✓ Limites (95 % CI) foram os limites inferiores e superiores, tomados com um Nível de Confiança de 95 % para as variáveis estudadas.
- ✓ Teste de Wald ( $z$ ) é um teste estatístico paramétrico muito usado para testar o verdadeiro valor do parâmetro baseado na avaliação da amostra (HARRELL, 2001).
- ✓ Valores de ( $p$ ) apresentam as probabilidades das variáveis  $i$  ( $z$ ) em relação ao desfecho final do tratamento dos pacientes com Doença de Plummer analisados.

## 3 MATERIAL E MÉTODOS

### 3.1 Protocolo experimental

A pesquisa foi iniciada, após a aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo seres humanos, sob o protocolo de nº 062/10 (Anexo B).

O estudo foi realizado no Serviço de Medicina Nuclear e no Serviço de Endocrinologia e Metabologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE), e foram coletados os dados de prontuário de pacientes portadores da doença de Plummer que foram submetidos à radioiodoterapia com  $^{131}\text{I}$  tendo atividade de 1110 MBq, no período de 01 de janeiro de 2004 a 01 de janeiro de 2008. Foram incluídos pacientes com hipertireoidismo decorrente da Doença de Plummer. Foram excluídos os pacientes cujos prontuários clínicos estavam incompletos. O estudo é observacional; retrospectivo; do tipo série de casos.

### 3.2 Fases do estudo

O estudo foi realizado em três fases, conforme está descrito a seguir:

#### Fase I - Coleta de dados

Após a coleta de dados consistiu na obtenção de informações contidas nos prontuários dos pacientes divididos em três grupos como descritos a seguir:

- ✓ Grupo I: 32 pacientes submetidos à radioiodoterapia com atividade fixa de 1110 MBq e que tiveram seguimento clínico-funcional durante 24 meses;
- ✓ Grupo II: 4 pacientes submetidos à radioiodoterapia com atividade fixa de 1110 MBq que tiveram acompanhamento clínico-funcional durante vinte quatro meses) e cujos prontuários contém dados sobre a massa da tireóide e o valor da captação do  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ;

- ✓ Grupo III: 18 pacientes submetidos à radioiodoterapia com atividade fixa de 1110 MBq que não tiveram acompanhamento clínico- funcional durante vinte quatro meses e cujos prontuários contêm dados apenas sobre a massa da tireóide e o valor da captação do  $^{99m}\text{Tc}$ .

### **Fase II - Avaliação dos dados obtidos**

A partir dos dados obtidos nos prontuários dos pacientes, foi realizada uma avaliação da evolução clínico-funcional, através dos resultados das avaliações clínicas e laboratoriais. Para os grupos de pacientes que realizaram radioiodoterapia com atividade administrada, com informações sobre a massa de tireóide e o valor da captação de  $^{131}\text{I}$ , foi realizada uma comparação entre essa atividade administrada e a atividade efetiva.

### **Fase III - Análise estatística**

Nessa fase, foi realizada uma análise descritiva das variáveis qualitativas através de gráficos e tabelas e uma análise das variáveis quantitativas.

## **3.3 Variáveis do estudo**

As variáveis consideradas como independentes foram os pacientes submetidos radioiodoterapia com atividade fixa de 1110 MBq de  $^{131}\text{I}$ . Já, como variáveis dependentes foram consideradas os sintomas clínicos do hipertireoidismo, as dosagens dos hormônios tiroidianos  $\text{T}_4$  livre e o TSH.

A avaliação da evolução da função tiroidiana levou em consideração os dados existentes nos prontuários relativos às dosagens de TSH e  $\text{T}_4$  livre ( $\text{T}_4\text{L}$ ) através do método de quimiluminescência no período de 3º, 6º, 12º e 24º mês após a radioiodoterapia. Foi considerado: Eutireóideo o paciente com o nível de TSH entre 0,3 e 5,0  $\mu\text{IU/ml}$  e o de  $\text{T}_4$  livre entre 0,70 e 1,80 ng/dl; Hipotireóideo o paciente com nível de TSH  $> 5 \mu\text{IU/ml}$  e o de  $\text{T}_4$  livre  $< 0,70 \text{ ng/dl}$  e Hipertireóideo o paciente com nível de TSH  $< 0,3 \mu\text{IU/ml}$  e o de  $\text{T}_4$  livre  $> 1,8 \text{ ng/dl}$  (quimioluminescência).

O paciente foi classificado como respondedor ao tratamento se ficou eutireoideo ou hipotireoideo.

As Co-variáveis para esse estudo foram: idade; massa de tireoide estimadas por palpação; uso prévio ou não de drogas antitiroidianas metimazol e propiltiouracil; comorbidades e tempo de diagnóstico da doença.

### **3.4 Procedimentos metodológicos**

#### **3.4.1 Obtenção dos dados**

Os prontuários dos pacientes selecionados para esse estudo foram resgatados no Serviço de Arquivo Médico e Estatística (SAME) do HC-UFPE e foi feito um levantamento dos dados através de uma ficha de avaliação especificamente elaborado para este fim, conforme o Apêndice A.

#### **3.4.2 Cálculo da atividade efetiva levando-se em consideração a massa, a captação tireoidiana e tempo de residência.**

A atividade calculada levando-se em consideração os parâmetros dosimétricos: massa, captação tireoidiana e o tempo de residência do radiofármaco. No período da realização do estudo foram coletados os dados grupo de pacientes com doença de Plummer submetidos à RIT com atividade fixa de 1110 MBq onde também realizou a captação do  $^{99m}\text{Tc}$ , a qual é necessária para se realizar o cálculo da captação do  $^{131}\text{I}$ . Durante o estudo, foi anotado o tamanho da glândula tireoidiana pelo método de palpação, cuja metodologia utilizada para esses cálculos encontram-se no anexo A. Esses dados determinaram avaliar a atividade a ser administrada obtida a partir da captação do  $^{131}\text{I}$  e da massa tireoidiana. Desta forma, foi possível comparar a eficiência da atividade necessária à radioiodoterapia por meio da prescrição de atividades administradas fixas de forma empírica com atividades efetivas.

Na avaliação da atividade foi levada em conta a função do percentual de captação máxima (% C), tempo de residência do radiofármaco e massa da tireóide, a qual foi obtida por meio da equação 1 (MANZANO et al., 2001):

$$A (MBq) = \frac{D_T (Gy) \times m (g)}{0,041 \times Cap (\%) \times T_R} \quad (1)$$

Onde: A é a atividade a ser administrada em (MBq); “D<sub>T</sub>” é a dose absorvida pela tireóide necessária para eliminar as células doentes, nesta pesquisa foi considerada a de 350 Gy (MELLER et al., 2002); “m” é a massa de tireóide avaliada (g); 0,041 é uma constante dimensional (Gy.g/ MBq.s); “%” Cap (%) é o percentual de captação avaliado; e T<sub>R</sub> é o tempo de residência do radiofármaco em um tecido ou órgão.

### 3.4.3 Análise estatística

A análise estatística utilizada foi a análise multivariada, que é um modelo de regressão logística com o objetivo de descrever a relação entre um resultado (variável dependente ou resposta) e um conjunto simultâneo de variáveis explicativas (variáveis independentes ou preditoras), mediante um modelo que tenha bom ajuste e que seja biologicamente plausível (HOSMER; LEMESHOW, 1989). Essas variáveis foram ajustadas para 3, 6, 12 e 24 meses com estrutura de correlação independente verificando os fatores de risco: idade, TSH, T<sub>4</sub>L, massa corporal e tratamento prévio com drogas antitiroideanas. A análise estatística foi realizada considerando um nível de significância de 5%. O software utilizado foi o R, versão 2.10.9.

## 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 4.1 Estudo retrospectivo

Com base nos dados avaliados, tem-se que dos 54 pacientes estudados (Grupo I, II e III) apresentaram as seguintes características: 50 pacientes (92%) eram mulheres com idade média  $47 \pm 16$  anos, das quais 21 dessas mulheres (42 %) estavam na faixa etária entre 15 e 45 anos, 14 (28 %) com idades de 46 a 60 anos e 11 (22 %) com idades superiores a 60 anos. Ainda, destas 50 mulheres, 4 (8 %) não tinham informações de idade nos prontuários.

Os sintomas mais freqüentes antes da radioiodoterapia foram: Tremor (52,3%), irritabilidade (42,8%), perda de peso (42,8%), palpitação (28,6%), taquicardia (23,8%) e fraqueza (14,2%).

Para os Grupos I e II, o tempo de duração da doença, antes do tratamento radioiodoterápico, foi de 0,5 a 2,0 anos, para 22,2% dos pacientes; de 2,1 a 5,0 anos para 33,3% dos pacientes, e de mais de 5,0 anos, para 44,5% dos pacientes.

Os resultados encontrados no presente estudo estão de acordo com aqueles encontrados por Ferraz e colaboradores (1978). Estes autores observaram que os bóciós tóxicos, preponderaram para pacientes do sexo feminino, tendo as incidências percentuais alcançado de 90,90% (10 casos), fixando uma proporção de 10 mulheres para cada homem. Além disso, também a faixa etária média foi de 50,50 anos de idade, faixa esta próxima da faixa média encontrada no presente trabalho.

Já no estudo de Silva e colaboradores (2001), dos pacientes observados, 77,3 % dos pacientes estudados encontrava-se dentro de uma faixa etária média de 55 anos. Destes, 85% pertenciam ao sexo feminino. Segundos estes autores, os sintomas mais frequentes foram: labilidade emocional (73%), hipercinesia (51%) e palpitações (51%). Foi observado que a evolução clínico-laboratorial positiva para a normalização dos níveis hormonais, ocorreu em 67% dos pacientes, independente de terem sido dadas doses menores de 555 MBq (15 mCi) ou maiores de 1110 MBq (30 mCi).

Foram empregados os seguintes tratamentos para o 36 pacientes pertencentes aos Grupos I e II e avaliados no presente estudo: 29 pacientes (80,55 %) realizaram

tratamento prévio com tionamidas e radioiodoterapia com atividade de  $111^\circ$  MBq; e 7 paciente (19,45 %), se submeteram apenas ao tratamento com radioiodoterapia, sem o uso de drogas antitireoidianas.

O uso de MMI foi confirmado por 65,5% pacientes no tratamento da doença de Plummer. Já, a medicação PTU não foi utilizada para a mesma terapia. Em seu estudo Albino et al. (2002) mostraram que 57 % dos pacientes foram tratados com  $^{131}\text{I}$  simultaneamente com DAT, 27% foram tratados com  $^{131}\text{I}$  sem DAT, 10% tratados apenas com DAT e 6% tratados com cirurgia.

As três principais causas de abandono do tratamento com DAT observadas no presente estudo foram os custos do tratamento, a não correspondência do paciente ao tratamento e os efeitos colaterais do medicamento.

#### **4.2 Avaliação da atividade efetiva para o tratamento da DP, levando em consideração a massa e a captação da tireóide.**

Dos 54 pacientes avaliados na pesquisa, apenas 22, pertencentes aos Grupos II e III, tinham informações em seus prontuários sobre a massa e a captação da tireóide. Os valores da captação de  $^{131}\text{I}$  destes pacientes foram determinados a partir dos valores de captação de  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ . As Tabelas 1 e 2 descrevem os resultados da avaliação dos percentuais de captação máxima do  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  e do  $^{131}\text{I}$ ; das massas de tireóide, avaliadas pelo método de palpação; das atividades efetivas em função do tempo de residência, do percentual de captação máxima tireóideos e das atividades administradas fixas, para os grupos II e III, respectivamente. A dose absorvida específica utilizada no presente estudo foi aquela sugerida por Meller colaboradores (2002), o qual indica que 350 Gy é a dose ideal para o tratamento de pacientes com Doença de Plummer, uma vez que esta dose apresenta um rendimento superior a 90 % para remissão da doença (MELLER et al., 2002).

**Tabela 1 - Distribuição das atividades necessárias segundo as variáveis Captação máxima e Massa tireóideas de pacientes portadores da doença de Plummer. Grupo II.**

Paciente	Idade (anos)	Captação (%)		Massa de Tireoide (g)	Atividades (MBq)		Diferença entre Atividades	
		Máxima			*Ad	Efetiva	*Ad/Efetiva	(%)
		<sup>99m</sup> Tc	<sup>131</sup> I					
1	22	14,34±0,06	78	25	1110	302,4	807,6	72,8
2	26	8,03±0,14	67	49	1110	803,2	306,8	27,6
3	33	1,39±0,09	36	16	1110	899,9	210,1	18,9
4	62	14,18±0,07	77	25	1110	310,3	799,7	72,0

\*Ad – Atividade administrada fixa.

**Tabela 2 - Distribuição das atividades necessárias segundo as variáveis Captação máxima e Massa tireóideas de pacientes portadores da doença de Plummer. Grupo III.**

Paciente	Idade (anos)	Captação (%)		Massa de Tireoide (g)	Atividades (MBq)		Diferença entre Atividades	
		Máxima			*Ad	Efetiva	*Ad/Efetiva	(%)
		<sup>99m</sup> Tc	<sup>131</sup> I					
1	N	0,52±0,02	19	33	1110	6726,2	-5616,2	-506,0
2	14	19,90±0,04	83	25	1110	264,5	845,5	76,2
3	25	16,40±0,06	80	16	1110	184,0	926,0	83,4
4	28	15,11±0,04	79	25	1110	298,4	811,6	73,1
5	31	6,49±0,02	64	25	1110	455,6	654,4	59,0
6	36	3,84±0,12	54	25	1110	630,8	479,2	43,2
7	37	4,79±0,06	58	25	1110	543,6	566,4	51,0
8	37	1,55±0,08	38	25	1110	1273,9	-163,9	-14,8
9	38	17,66±0,10	81	49	1110	549,5	560,5	50,5
10	38	1,13±0,08	33	25	1110	1735,1	-625,1	-56,3
11	40	9,75±0,5	71	51	1110	749,7	360,3	32,5
12	40	5,01±0,06	59	51	1110	1079,1	30,9	2,8
13	41	29,40±0,03	90	51	1110	460,1	649,9	58,5
14	48	9,99±0,04	71	49	1110	711,6	398,4	35,9
15	55	14,35±0,04	78	25	1110	305,4	804,6	72,5
16	60	1±0,02	30	51	1110	4079,3	-296,3	-267,5
17	62	1,91±0,03	42	25	1110	1042,8	67,2	6,1
18	64	1,09±0,04	32	25	1110	1805,4	-695,4	-62,6

\*Ad – Atividade administrada fixa. N- não há informações.

Como se pode observar nas Tabelas 1 e 2 os resultados das atividades avaliadas (atividade efetiva) são significativamente diferenciados quando comparados com aqueles

administrados ao paciente, correspondendo uma discrepância com relação à atividade que deveria ser realmente aplicada ao paciente. A partir das tabelas tem-se que 77,3% dos pacientes receberam a atividade acima da necessária e 27,3% receberam a atividade abaixo da necessária, de acordo com os parâmetros dosimétricos.

Diante disto, observa-se que a atividade de  $^{131}\text{I}$  que foi ministrada ao paciente deve ser precedida da avaliação do percentual de captação máxima e de massa tireoidiana de forma a evitar que o paciente seja alvo de uma subexposição ou sobreexposição, o que pode levar a uma diminuição da probabilidade de cura ou aumento da probabilidade do dano radiobiológico, respectivamente. Logo, esses dados apresentados indicam que existe a necessidade de se reavaliar o protocolo atualmente utilizado no tratamento da doença de Plummer.

#### 4.3 Comparação da atividade administrada fixa com atividade específica.

A Figura 5 e 6 mostram a comparação das atividades administradas fixas com atividades efetivas para os pacientes portadores com a doença de Plummer dos grupos II e III, respectivamente.

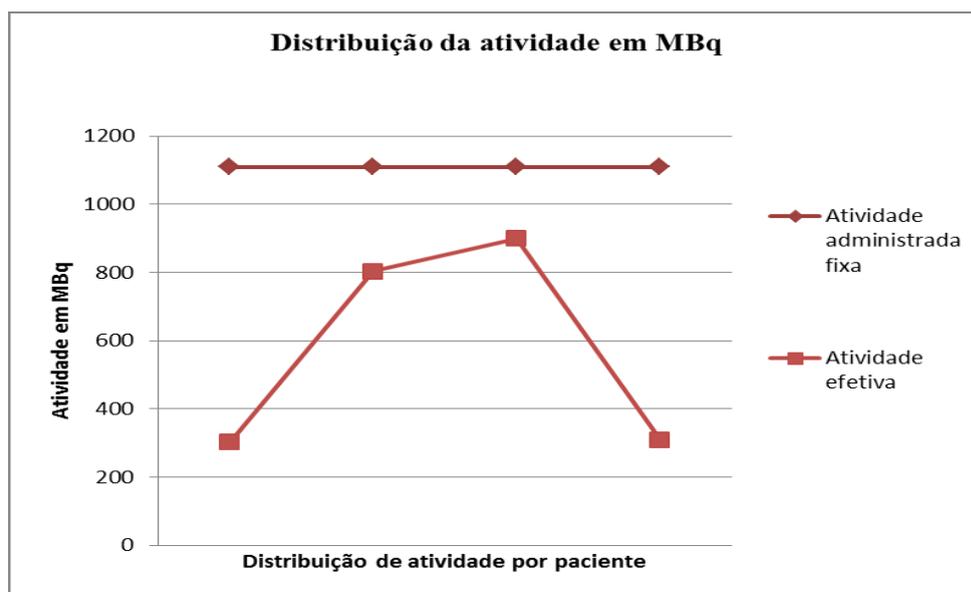
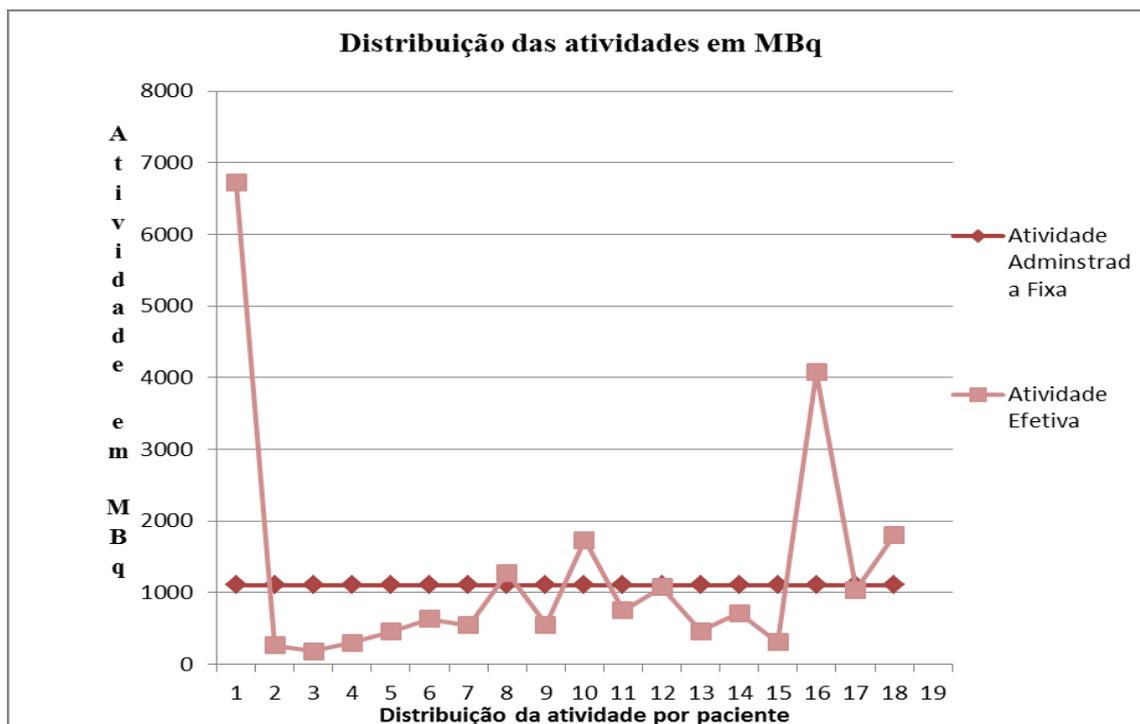


Figura 5 – Comparação entre atividade administrada atualmente com atividade efetiva levando em consideração massa e captação tireoideana do paciente. Grupo II.



**Figura 6 – Comparação entre atividade administrada atualmente com atividade efetiva levando em consideração massa e captação tireoideana do paciente.**

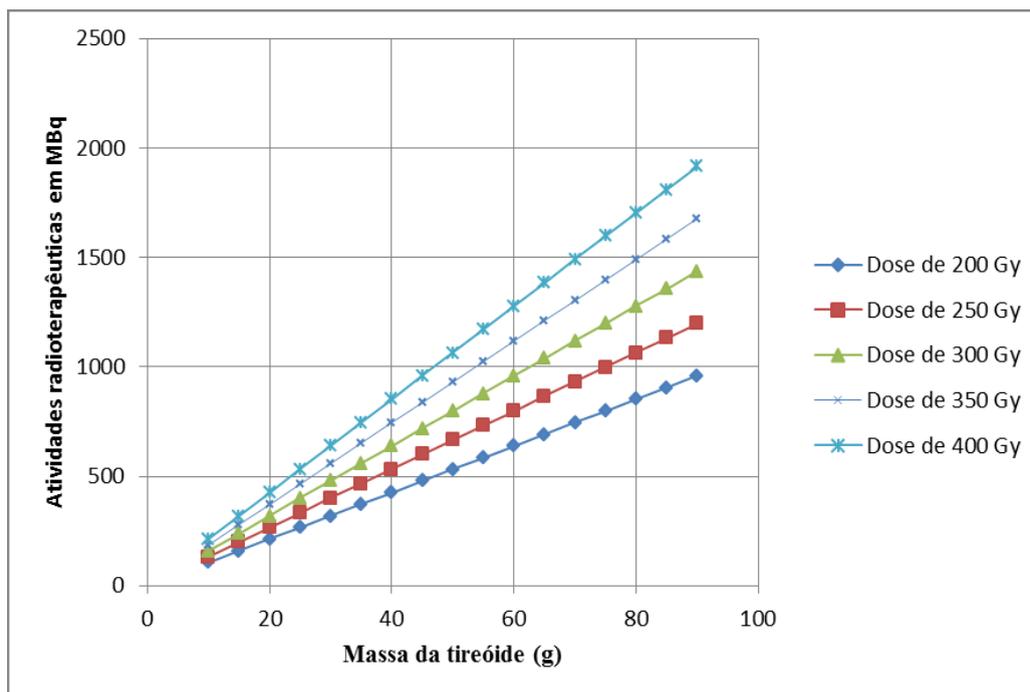
Como se pode observar nas Figuras 5 e 6 os resultados do cálculo para atividade que deve ser ministrada ao paciente (atividade efetiva) foram bastante discrepantes em comparação com a atividade administrada fixa dada ao mesmo. Portanto, esses dados justificam ainda mais rever a necessidade de se avaliar o benefício da atividade administrada fixa, como protocolo no tratamento da DP.

A Tabela 3 mostra o resultado do valor do cálculo da atividade a ser administrada em pacientes com doença de Plummer de acordo com a captação média avaliada de 60 % para os pacientes estudados e dose absorvida desejada na tireóide de 200, 300, 350, 400 Gy.

**Tabela 3 – Valor do resultado do cálculo da atividade (MBq) a ser administrada em pacientes com doença de Plummer (DP) em função da massa e captação tireoidiana; e da dose absorvida na tireóide.**

		<b>Dose de 200 Gy</b>																
<b>Massa (g)</b>		10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90
<b>Resultado do cálculo</b>		106	160	213	266	319	373	426	479	532	585	639	692	745	748	852	905	958
		<b>Dose de 250 Gy</b>																
<b>Massa (g)</b>		10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90
<b>Resultado do cálculo</b>		133	200	266	333	399	466	532	599	665	732	798	865	931	998	1064	1131	1197
		<b>Dose de 300 Gy</b>																
<b>Massa (g)</b>		10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90
<b>Resultado do cálculo</b>		160	239	319	399	479	559	639	718	798	878	958	1038	1118	1197	1277	1357	1437
		<b>Dose de 350 Gy</b>																
<b>Massa (g)</b>		10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90
<b>Resultado do cálculo</b>		186	279	373	466	559	652	745	838	931	1025	1118	1211	1304	1397	1490	1583	1676
		<b>Dose de 400 Gy</b>																
<b>Massa (g)</b>		10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90
<b>Resultado do cálculo</b>		213	319	426	532	639	745	852	958	1064	1171	1277	1384	1490	1597	1703	1810	1916

A partir dos dados apresentados nessa tabela, e de outros estudos como o de Meller e colaboradores (2002), que sugere uma dose absorvida de 350 Gy, foi construído um gráfico com curvas terapêuticas para o tratamento dos pacientes com doença de Plummer (Figura 7).



**Figura 7 - Curvas de atividades terapêuticas com  $^{131}\text{I}$  ajustadas em função de massas da tireóide, doses absorvidas específicas desejadas na tireóide e captação máxima de 60%.**

Para a curva de atividade apresentada no gráfico da Figura 7 em função da dose absorvida de 350 Gy, para a captação máxima de 60 %, verifica-se que um paciente com uma massa de tireóide de 80 g necessitaria de uma atividade de 1.500 MBq (40,5 mCi). Ou seja, uma atividade bastante superior à de 1110 MBq aplicada de forma empírica fixa. Considerando o limite de captação de 30 à 90 %, as atividades efetivas na faixa de 15 à 90 g, e uma captação máxima de 60%, as atividades efetivas estarão dentro de um erro percentual de cerca de  $\pm 10\%$ .

Portanto, sugere que as curvas apresentadas no gráfico da Figura 7 possam ser utilizadas por especialistas da área, para a radioiodoterapia de pacientes com doença de Plummer.

#### **4.4 Resultados da evolução do tratamento dos pacientes portadores da doença de Plummer.**

A Tabela 4 mostra a evolução do tratamento dos pacientes portadores da doença de Plummer, distribuídos nos grupos I e II, submetidos a radioiodoterapia com atividade de 1110 MBq e que tiveram acompanhamento clínico-funcional de vinte e quatro

meses. Como pode ser observada a eficiência para o Grupo I foi de 91 % com os pacientes apresentando remissão (eutireoideo e hipotireoideo). E no Grupo II, o resultado no mesmo período foi de 100% de remissão.

**Tabela 4 - Resultados do tratamento realizado no SMN-HC UFPE\*, segundo a atividade fixa de <sup>131</sup>I e os intervalos de seguimentos preestabelecidos, no período de 2004 a 2008.**

Resultados	Número de pacientes (N)			
	Grupo I		Grupo II	
<b>Seguimento de 01 a 03 meses</b>	N	%	N	%
Eutireóideo	3	60	0	0
Hipotiróideo	2	40	0	0
Hipertiróideo	0	0	0	0
<b>Seguimento de 04 a 06 meses</b>				
Eutireóideo	9	75	3	75
Hipotiróideo	2	16,6	1	25
Hipertiróideo	1	8,4	0	0
<b>Seguimento de 07 a 12 meses</b>				
Eutireóideo	5	55,5	0	0
Hipotiróideo	4	44,5	0	0
Hipertiróideo	0	0	0	0
<b>Seguimento de 13 a 24 meses</b>				
Eutireóideo	4	66,6	0	0
Hipotiróideo	0	0	0	0
Hipertiróideo	2	33,4	0	0

\*Serviço de Medicina Nuclear do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco

Como se pode observar na mesma Tabela após a radioiodoterapia dos pacientes com portadores de doença de Plummer ocorreu um elevado índice de cura ao longo do tratamento. Observa-se também, a taxa de incidência de pacientes que ficaram hipotireóideos foi nenhuma a partir do décimo terceiro mês. O resultado desse estudo está em concordância com outros da literatura, como de o Ross e colaboradores (1984) que não observaram casos de hipotireoidismo clínico após o tratamento com <sup>131</sup>I em 45 pacientes, com tempo médio de seguimento de 4,9 anos e o de Carvalho (2007) que relatou a ocorrência de hipotireoidismo em torno 10%, em diferentes tempos de seguimento.

Entretanto, em um estudo realizado por Abós e colaboradores (1999) para o tratamento com <sup>131</sup>I de nódulo autônomo tóxico, no qual utilizou uma atividade fixa de

550 MBq, a taxa de hipotireoidismo foi de 27,08%, com um seguimento médio de 2,46  $\pm$  1,72 anos.

#### 4.5 Análise Multivariada da Resposta de Todos os Fatores de Risco

Para a análise multivariada nesse estudo foi utilizada a técnica de análise de sobrevivência denominada Regressão de Riscos Proporcionais de Cox (COXPH) para variáveis dependentes da duração das observações, obtendo-se as relações dos riscos para as mudanças das unidades predictoras com um intervalo de confiança de 95%; dando também os valores de p para os testes: Ratio de probabilidade, de Wald e de Log-rank. O software R versão 2.10.9 foi utilizado para determinar os coeficientes das variáveis apresentados na Tabela 5.

**Tabela 5 - Resultados da análise de Cox\* ajustada segundo as variáveis estudadas na radioiodoterapia da doença de Plummer, no período de 2004 a 2008, no SMN HC UFPE, após 24 meses de seguimento.**

Variáveis (Fatores de risco)	Coeficiente ( $\beta_i$ )	(RR <sub>i</sub> )* ( $e^{\beta_i}$ )	Erro padrão ( $\beta_i$ )	Fator $e^{-\beta_i}$	Limites (95 % CI)		Teste de Wald (z)	Valor (p)
					Inferior	Superior		
Medicação prévia	0,00400	1,00401	0,00234	0,99600	0,999	1,009	1,708	<b>0,050</b>
Massa corporal	0,00552	1,00553	0,01357	0,99450	0,979	1,033	0,406	0,684
Duração da doença de Plummer antes da iodoterapia	-0,00198	0,99802	0,00412	1,00200	0,990	1,001	-0,480	0,631
Uso de Medicação_prévia	-0,05804	0,94361	0,35073	1,06000	0,474	1,876	-0,165	0,869
Duração da doença de Plummer ajustada com a massa corporal	-0,14639	0,86382	0,08063	1,15800	0,738	1,012	-1,815	<b>0,050</b>
Massa corporal ajustada com a duração da doença de Plummer e TSH basal	-0,02777	0,97261	0,2896	1,02800	0,919	1,029	-0,59	0,38
	-0,04847	0,95268	0,02837	1,04970	0,901	1,007	-1,709	<b>0,050</b>
	-0,09327	0,91095	0,07766	1,09780	0,782	1,061	-1,201	0,221
	0,06127	1,06318	0,43580	0,94060	0,452	2,498	0,141	0,888

Continuação da Tabela 5.

Variáveis (Fatores de risco)	Coefficiente ( $\beta_i$ )	(RR <sub>i</sub> )* ( $e^{\beta_i}$ )	Erro padrão ( $\beta_i$ )	Fator $e^{-\beta_i}$	Limites (95 %)		Teste de Wald (z)	Valor (p)
					Superior	Infe		
TSH após 3 meses da iodoterapia	0,01735	1,01750	0,00915	0,98280	0,999	1,036	1,897	<b>0,050</b>
Massa corporal ajustada com a Duração da doença de Plummer com o TSH Basal e o TSH de 3 meses	-0,09545 0,00536 0,40260 0,01763	0,90897 1,00537 1,49585 1,01778	0,05027 0,09761 0,73614 0,01195	1,10010 0,99470 0,66850 0,98250	0,824 0,830 0,353 0,994	1,003 1,217 6,331 1,042	-1,899 0,055 0,547 1,475	<b>0,050</b> 0,956 0,84 0,140
TSH após 6 meses	-0,91410	0,99990	0,00768	1,00000	0,985	1,015	-0,012	0,990
TSH após 1 ano da iodoterapia ajustado com a duração da doença a massa corporal o TSH basal, de 3 meses, de 6 meses e de 2 anos após	0,03123	1,03172	0,1550	0,96930	1,001	1,064	2,015	<b>0,050</b>
TSH após 1 ano	0,03123	1,03172	0,01550	0,96930	1,001	1,064	2,015	<b>0,050</b>
TSH após 2 anos	0,00463	1,00464	0,02363	0,99540	0,959	1,052	0,196	0,845
TSH de 2 anos ajustado com o TSH de 2 anos	0,36240 -0,12490	1,43680 0,88260	0,21480 0,11750	0,69600 1,13300	0,943 0,701	2,189 1,111	1,687 -1,063	<b>0,050</b> 0,288
T4L basal	-0,00994	0,99011	0,01275	1,01000	0,966	1,015	-0,779	0,436
T4L após 3 meses	-0,10940	0,89640	0,18880	1,11600	0,619	1,298	-0,579	0,562
T4L após 6 meses	0,10910	1,11530	0,25180	0,89660	0,681	1,827	0,433	0,665
T4L após 1 ano	0,11090	1,11730	0,12130	0,89500	0,881	1,417	0,915	0,360
T4L após 2 anos	0,01011	1,01016	0,18977	0,99000	0,696	1,465	0,053	0,958
T4L de 3 meses ajustado com o T4L de 6 meses	0,10010 -0,24710	1,10530 0,78110	0,12530 0,38040	0,90470 1,28030	0,865 0,371	1,413 1,646	0,799 -0,649	0,424 0,516
T4L de 3 meses ajustado com o T4L de 1 ano	-0,14116 -0,07712	0,86835 0,92578	0,23973 0,18320	1,15200 1,08000	0,543 0,647	1,89 1,326	-0,589 -0,421	0,556 0,674
T4L de 6 meses ajustado com o T4L de 1 ano	0,18078 0,07828	1,19816 1,08143	0,69839 0,13208	0,83460 0,92470	0,305 0,835	4,710 1,401	0,259 0,593	0,796 0,553
T4L de 1 ano ajustado com o T4L de 2 anos	-1,48630 -0,49260	0,2620 0,61110	1,03900 1,70520	4,42100 1,63700	0,021 0,022	1,734 17,280	-1,430 -0,289	0,153 0,773

\*A Análise de Cox tem suporte nos seguintes testes estatísticos: Likelihood ratio test, Wald test e Score (logrank) test. CI – Intervalo de Confiança de 95 %.

Observa-se na Tabela 5, por exemplo, que a variável medicação prévia ( $\beta_i = 0,00400$ ) influenciou de forma positiva para eficiência do tratamento – à medida que aumentou a dose da medicação também aumentou a eficiência do tratamento. Outro exemplo é a variável duração da doença de Plummer ajustada a com a massa corporal ( $\beta_i = -0,14639$ ) influenciou de forma negativa a eficiência do tratamento – à medida que diminuiu a duração da doença de Plummer aumentou a eficiência do tratamento.

E, assim por diante para as variáveis massa corporal ajustada com duração da doença de Plummer e o TSH basal; TSH após 3 meses da iodoterapia; Massa corporal ajustada com a duração da doença de Plummer com o TSH basal e o TSH de 3 meses, TSH após 1 ano da iodoterapia ajustado com a duração da doença a Massa corporal o TSH Basal, de 3 meses, de 6 meses e de 2 anos após; TSH de 1 ano pós-iodoterapia ajustado com o TSH de 2 anos; foram estas as variáveis que apresentaram diferenças significativas para a obtenção de resultados positivos ou negativos do tratamento estudado.

## 5 CONCLUSÕES

De acordo com análise dos resultados obtidos nesse estudo, pode-se concluir que:

- ✓ O protocolo que utiliza a atividade administrada fixa apresentou uma boa eficiência no tratamento com  $^{131}\text{I}$  para os pacientes com doença de Plummer.
- ✓ O protocolo que utiliza atividade administrada fixa, apresentou discrepâncias com relação às atividades que deveriam ser administradas levando em conta os parâmetros dosimétricos; ora o paciente recebia atividade abaixo da necessária, ora acima da necessária.
- ✓ As variáveis estudadas (idade, massa corporal, TSH,  $\text{T}_4$ , medicação prévia e duração da doença) influenciaram no resultado do tratamento.

## 6 SUGESTÃO PARA TRABALHOS FUTUROS

- ✓ Como sugestão para trabalho futuro seria o estabelecimento de um protocolo de tratamento com  $^{131}\text{I}$  de pacientes com Doença de Plummer, de baixo custo operacional, baseado nos parâmetros dosimétricos fundamentais: massa de tireoide, percentual de captação máxima de 24 horas do  $^{131}\text{I}$  pela tireoide e tempo de meia vida efetiva desse radionuclídeo, estimados a partir da cintilografia e da ultrassonografia de tireoide dos pacientes.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABÓS A, J BANZO B, P RAZOLA B, F GARCÍA B, E PRATS B. Tratamiento con <sup>131</sup>I del nódulo autónomo tóxico. Valoración de un protocolo de dosis fijas. **Revista Española de Medicina Nuclear**. Vol.18, n.6, p.18:431-5,1999.

ALBINO, C. C.; TAKAHASHI, M. H.; JUNIOR, S. S.; GRAF, H. Inquérito Sobre o uso do Iodo-131 no Brasil. **Arq Bras Endocrinol Metab**, vol 45, nº 6, 2001.

ANDRADE, V.A.; GROSS, J.L.; MAIA, A.L. Tratamento do hipertireoidismo da Doença de Graves. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v.45, n.6, p.609-618, 2001.

ARAÚJO, F.; MELO, R. C.; REBELO, A.M.O.; DANTAS, B. M.; DANTAS, L.A.; LUCENA, E. A. Proposta de metodologia para tratamento individualizado com iodo-131 em pacientes portadores de hipertireoidismo da doença de Graves. **Radiol Bras**, vol.40, n.6, 2007.

BRAGA, A. C. S.; OLIVEIRA, M.B.N.; FELICIANO, G.D.; REININGER, I. W.; OLIVEIRA, J.F.; SILVA, C.R; BERNARDO-FILHO, M. The Effect of Drugs on the Labeling of Blood Elements with Technetium-99m. **Current Pharmacology Design**. V.6, p1179-1191, 2000.

CARVALHO, M.B. **Tratado da tireóide e paratireóides**. Rio de Janeiro: Editora Rubio Ltda, 2007.

CORONHO, V.; PETROIAANU, A.; SANTANA, E. M.; PIMENTA, L.G. Tratado de endocrinologia e cirurgia endócrina. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001.

DOHÁN, O. The sodium/iodide symporter (NIS): characterization, regulation, and medical significance. **Endocr Rev**, v.24, p. 48-77, 2003.

DUARTE, M.A.; **Doenças da tireóide**. Hipotireoidismo e Hipertireoidismo. Aula teórica. Endocrinologia.2008.Disponível em:<  
[http://issuu.com/logica\\_aulas/docs/name16eb74](http://issuu.com/logica_aulas/docs/name16eb74)>. Acesso em 27/10/2009.

EREM, C.; KANDEMIR, N.; HACIHASANOGLU, A.; ERSOZ, H. O.; KOCAK, M. Radioiodine treatment of hyperthyroidism: Prognostic factors affecting outcome. **Endocrine**, v.25, p.55-60, 2004.

FERRAZ,A.R.;SILVAFILHO,G.B.;BRANDÃO,L.G;SAMPAIO,M.A.R.;VARELLA,A .L.B.; PRIRTO, A.F.P.; FRAIGE FILHO; F & OLIVEIRA, M.R. Bócios simples e tóxicos: considerações sobre os primeiros 58 casos operados na faculdade de Medicina da fundação do ABC. **Arq.med.ABC**,1:10-6, 1978.

GOLDMAN, L.; BENNETTI, J.C. **Tratado de medicina interna**. 21 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001. Cap 239.

HANCOCK, L.; TUTTLE, M.; LEMAR, H.; BAUMAN, J.; PATIENCE, T. The effect of propylthiouracil on subsequent radioactive iodine therapy in Graves' disease. **Clinical Endocrinology**; v.47, p.425-430, 1997.

HARRELL, F. E. J. Regression modelling strategies. **Springer-Verlag**. Sections 9.2, 10.5. 2001.

HARVEY, A. Z.; THRALL, J.H. **Medicina Nuclear**. Rio de Janeiro, 2001. 2ª edição, p. 359-382.

HEGEDÜS, L.; BONNEMA, S. J.; BENNEDBAEK, F. N. Management of simple nodular goiter: current status and future perspectives. **The Endocrine Society - Endocrine Reviews**. v. 24, n. 1, p. 102-132, 2003.

HENEINE, I. F. **Radioatividade em radiações em biologia**. In: \_\_\_\_\_.Biofísica básica. São Paulo: Atheneu, p.337-386, 1995.

HOSMER, D. M.; LEMESHOW, S. **Applied logistic regression**. New York, John Wiley & Sons, 1989.

JUNIOR, L. F. R. F. S.; PROVENZANO, S. S. N.; ABREU, L. M. As alterações cardiovasculares nas doenças tireoidianas. **Revista da SOCERJ**, vol 15 n °1, 2002.

KANG, A.S.; GRANT, C.S.; THOMPSON, G.B.; VAN HEERDEN, J.A. Current treatment of nodular goiter with hyperthyroidism (Plummer's disease): Sugery versus radioactive. *Surgery* 2002; 132:916-23.

MACEDO, J.M.S. **Tireóide e drogas antitireoidianas**. In: SILVA, P. Farmacologia. 6 ed. Rio de Janeiro: Guanabaraa-koogan, 2002. Cap.80, 1370 p.

MANZANO, P.R.; BALLARÍN, M.A.R.; ZNOZ, M.C.; CERBRIÁN, E. M; ROMERO, A.G.; FONT GÓMEZ, J.A.F. Captación de Tc-99m versus captación de I-131 por el tóróides en pacientes hipertireoideos. Influência de los parâmetros que intervienen en la estimación de dosis. **Revista de física Médica**. V.3, n.1, p.7-11, 2001.

MARRONI, B.J.; CEMBRANI, L.; BUTZE, K.M.N. Padronização do índice de captação tireoidiana do I-123 em voluntários eutiroidianos residentes em Porto Alegre. *Arq Brás Endocrinol Metab*, v.45, n.3, p.252-257, 2001.

MEDEIROS, G. **Tudo que você gostaria de saber sobre câncer de tireóide**. São Paulo, 2005.

MELLER, J.; SAHLMANN, C. O.; WOLFGANG, B. Radioiodine-treatment (RIT) of functional thyroidal autonomy. **Nuclear Medicine Review**, V. 5, N. 1, P. 1-10, 2002.

METSO, S.; JAATINEN, P.; HUHTLA, H. Long-term follow-up study of radioiodine treatment of hyperthyroidism. **Clin Endocrinol (Oxf)** 2004; 61:641-8.

MOTA, V.C. **Avaliação da radioiodoterapia com doses de 10 mCi e 15 mCi em pacientes com doença de Graves.** Dissertação. Departamento de medicina interna, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2005.

NYGAARD, B. 131- I treatment of non-toxic goiter. **Eur J Endocrinol**, v.134, p.15-20, 1996.

OLIVEIRA, M. INFO ESCOLA. **Tireóide.** 2009. Disponível em: <<http://www.infoescola.com/sistema-endocrino/tireoide/>>. Acesso em 17/07/2011 às 16:25 hs.

PAPINI, E. Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-doppler features. **J Clin Endocrinol Metab**, v.87, p.1941-1946, 2002.

PAZ FILHO, G.J. **Uso do TSH recombinante humano em dose baixa e única (0,1 mg) associado à atividade ambulatorial (30 mCi) de radioiodo no tratamento do bócio multinodular.** Dissertação de Mestrado. Departamento de Clínica Médica do Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, 2006.

PEIXOTO, M.C.; COELI, C.M.; VAISMAN, M. Avaliação do tratamento clínico da doença de Graves. **Arq Bras Endocrinol e Metab**, v.49,n.3, p.410-419, 2005.

ROSA, J. C. **Glândula Tireóide: Funções e Disfunções, Diagnóstico e Tratamento.** São Paulo: Artes médicas, 1974.

ROSS, M.N.; MEIER, D.A.; LARSEN, P.R.. Treatment of hyperthyroidism with a radioactive iodine. **Endocrinol Metab Clin North Am**, v.27, 1984.

RUSSO D, ARTURI F, SUARE GH *et al.* Thyrotropin receptor gene alterations in thyroid hyperfunctioning adenomas. **J Clin Endocrinol Metab**; 81:1548-51, 1996.

SARMENTO, A. G. L. **Utilização da sonda à cintilação na captação de <sup>131</sup>I pela tireóide.** 2002. 69 p. Dissertação (Mestrado em Instrumentação e Dosimetria), Departamento de Energia Nuclear, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2002.

SBCCP-Sociedade Brasileira de Cirurgia de Cabeça e Pescoço. **Bócio Atóxico: Diagnóstico e Tratamento.** Projeto Diretrizes. 2005. Disponível em: <[www.projetediretrizes.org.br/4\\_volume/03-bocioat.pdf](http://www.projetediretrizes.org.br/4_volume/03-bocioat.pdf)> Acesso em: 12/10/2009.

SBEM-Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. **Bócio nodular tóxico: Diagnóstico e Tratamento.** Projeto Diretrizes. 2006. Disponível em: <[www.projetediretrizes.org.br/8\\_volume/04-bociont.pdf](http://www.projetediretrizes.org.br/8_volume/04-bociont.pdf)> Acesso em: 10/10/2009.

SIEGEL, R. D.; LEE, S. L. Toxic nodular goiter: toxic adenoma and toxic multinodular goiter. **Endocrinol Metab Clin N Am**, 1998; 27: 151-68.

SILVA, N.C.; OLIVEIRA, A. G. M.; SUCUPIRA, M. S.; TAUIL, P. L.; BRASIL, A. X.M. Avaliação do Hipertireoidismo Nodular Sumetido a Tratamento com Iodo-131. **ALASBIMN Jornal, Year 4**, n.14, 2001.

SMITH, J. J.; CROFT, B. Y.; BROOKEMAN, V. A.; TEATES, C. D. Estimation of 24-hour thyroid uptake of I-131 sodium iodide using a 5-minute uptake of technetium-99m pertechnetate. **J Clin Nuc Med.** v. 15, p. 80-83, 1990.

STUDER, H.; DERWAHL, M. Mechanisms of nonneoplastic endocrine hyperplasia-achanging concept: a review focused on the thyroid gland. **Endocr Rev** 1995; 16:411-26.

STUDER H., GERBER, H. PETER, H. **Multinodular goiter:** In: DeGroot Lj. *Endocrinology*. Philadelphia, W.B.Saunders Company, 1995.

TAVARES, F.S.; TAVARES, A.O.; NOBRÉGA, O.T.; KARNIKOWSKI, M.G.O. Envelhecimento tireoidiano: Aspectos fisiológicos e patológicos. **Interciência**, v.34, n.10, 2009.

TEXEIRA, M. T. B.; FAERSTEIN, E.; LATORRE, M. Técnicas de análise de sobrevida. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, 18(3):579-594, mai-jun, 2002.

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS. **Bócio Nodular Tóxico**. 2011. Disponível em: <:anatpat.unicamp.br/casos.html>. Acesso em 11/03/2011 às 14:14.

VANDERPUMP, M.P.; AHLQUIST, J.A.; FRANKLYN, J.A.; CLAYTON, R.N. Consensus statements for good practice and audit measures in the management of hypothyroidism and hyperthyroidism. **Br Med J** 1996; 313:539-44.

VANSIESTBERGEN, M.J.; VANDERVIJVER, J.C.; GRAAF-LAND, A. D. Recurrence do hyperthyroidism in multinodular goiter after long-term drug therapy: a comparison with Graves' disease. **J Endocrinol Invest**, v.15, n.11, p.v797-800, 1992.

XIMENES, E. **Modelagem computacional do manequim matemático da mulher brasileira para cálculos de dosimetria interna e para fins de comparação das frações absorvidas específicas com a mulher referência**. 2006, 222 p. Tese (Doutorado em Ciências na Área de Tecnologia Nuclear – Aplicações), Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, Autarquia associada à Universidade de São Paulo, São Paulo, 2007.

## ANEXO A – Metodologia para obtenção da captação do $^{99m}\text{Tc}$ , do $^{131}\text{I}$ e da massa tireoidiana.

### Captação do $^{99m}\text{Tc}$ e do $^{131}\text{I}$

Nesta avaliação foi utilizado o Protocolo de Captação (Anexo B). As atividades do radionuclídeo usadas no radiodiagnóstico foram acondicionadas em seringas de 5 mililitros, e medidas antes e após a aplicação do radiofármaco, por meio de um activímetro CAPINTEC modelo CRC-7, previamente calibrado, com o intuito de subtrair a atividade radioativa do resíduo que restou na seringa após a injeção.

Vinte minutos após a aplicação da injeção de pertecnetato de sódio o paciente foi posicionado na Gama Câmara STARCAM modelo 3200I, para a tomada de cintilografia e da captação máxima de 20 minutos de  $^{99m}\text{Tc}$ .

A atividade acumulada ou ajustada para o tempo de tomada da cintilografia da região cervical foi avaliada por meio da equação 1:

$$A_t = A_1 \times (1 - e^{-\lambda \times t}) \quad (1)$$

Onde:  $A_t$  é a atividade ajustada para o intervalo de tempo  $t$ , de tomada da cintilografia;  $A_1$  é a atividade líquida injetada ajustada para o início da tomada da cintilografia;  $e^{-\lambda \times t}$  é o fator de decaimento entre a administração do radiofármaco e a realização do exame, onde  $e$  é a base do logaritmo neperiano, e  $\lambda$  é a constante de decaimento do  $^{99m}\text{Tc}$ , considerada com o valor de  $0,001919 \text{ minuto}^{-1}$  ( $\lambda = \ln 2 / T_{1/2} \text{ } ^{99m}\text{Tc} = \ln 2$ , onde  $T_{1/2} = 6,02 \text{ horas}$ ).

Para o cálculo de captação do  $^{99m}\text{Tc}$  foram obtidos os resultados dos valores de CT, CB, PT e PB pelo Irregular ROI Statistics, onde ROI é uma Region of Interest ou Região de interesse demarcada manualmente, fornecidas pela Gama Câmara STARCAM modelo 3200I. Esses valores foram substituídos na equação 2, para a obtenção da captação percentual máxima de 20 minutos de  $^{99m}\text{Tc}$  (KIDOKORO-KUNII et al., 2006):

$$C_{Tc-99m} (\%) = (CT - CB) \times \frac{PT}{PB} \times \frac{100}{CI} \quad (2)$$

Onde:  $C_{Tc-99m} (\%)$  é o percentual de captação máxima do  $^{99m}\text{Tc}$  tomado aos 20 minutos após a injeção; CT é a contagem total na ROI; CB é a contagem total na ROI do background (BG); PT é a contagem de pixels na ROI; PB é a contagem de pixels na ROI do BG; e CI é a contagem da atividade injetada, ajustada (equação 1) e de acordo com a eficiência da captação.

A conversão da captação máxima percentual de 20 minutos de  $^{99m}\text{Tc}$  em captação máxima de 24 h de  $^{131}\text{I}$ , foi obtida por meio da equação 3 (SMITH et al. 1990):

$$C_{I-131} (\%) = 17,72 \times \ln C_{Tc-99m} (\%) + 30,40 \quad (3)$$

Onde:  $C_{I-131} (\%)$  é o percentual de captação de 24 h do  $^{131}\text{I}$  após a injeção do radiofármaco; 17,72 e 30,40 são os coeficientes angulares e lineares, resultantes da análise de regressão linear entre as captações; e  $C_{Tc-99m} (\%)$  é o percentual da captação de 20 minutos do  $^{99m}\text{Tc}$ .

### **Massa de tireóide**

A avaliação da massa da tireóide foi baseada no método de palpação da tireóide, considerando que o volume normal desse órgão apresenta uma massa de 17,00 g para o Homem Referência Brasileiro e 16,25 g para a Mulher Referência Brasileira (XIMENES, 2007). Assim, a massa da tireóide foi igual ao produto de um número real positivo  $\geq 1$  (aumento de 1 ou mais vezes avaliado para a tireóide) pela massa padrão de uma tireóide sadia.

## ANEXO B



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO  
Comitê de Ética em Pesquisa

Of. N.º 139/2010 - CEP/CCS

Recife, 11 de Junho de 2010

Registro do SISNEP FR – 321300

CAAE – 0057.0.172.000-10

Registro CEP/CCS/UFPE N.º 062/10

Título: Resposta Clínico-Funcional Pós Radioiodoterapia (RIT) com Doses Fixas em Portadores da Doença de Plummer.

Pesquisador Responsável: Keyla Mary Cavalheiro Mendonça

Senhor(a) Pesquisador(a):

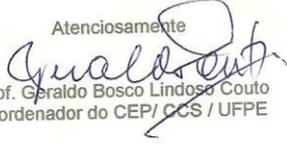
Informamos que o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco (CEP/CCS/UFPE) registrou e analisou, de acordo com a Resolução N.º 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, o protocolo de pesquisa em epígrafe, liberando-o para início da coleta de dados em 10 de Junho de 2010.

Ressaltamos que a aprovação definitiva do projeto será dada após a entrega do relatório final, conforme as seguintes orientações:

- a) Projetos com, no máximo, 06 (seis) meses para conclusão: o pesquisador deverá enviar apenas um relatório final;
- b) Projetos com períodos maiores de 06 (seis) meses: o pesquisador deverá enviar relatórios semestrais.

Dessa forma, o ofício de aprovação somente será entregue após a análise do relatório final.

Atenciosamente

  
Prof. Geraldo Bosco Lindoso Couto  
Coordenador do CEP/CCS / UFPE

A  
Mestranda Keyla Mary Cavalheiro Mendonça  
Hospital das Clínicas/UFPE.

## APÊNDICE A

### Ficha de dados dos pacientes do estudo

Resposta clínico-funcional pós Radioiodoterapia (RIT) com doses fixas em portadores da doença de Plummer

Endereço: \_\_\_\_\_

Cidade: \_\_\_\_\_ Cep: \_\_\_\_\_ Tel: (\_\_\_\_) \_\_\_\_\_

Sexo: Masculino ( ) Feminino ( ) Idade: \_\_\_\_\_

Nível escolar: \_\_\_\_\_ Profissão: \_\_\_\_\_

Data da dose de  $^{131}\text{I}$ : \_\_\_\_\_ Captação = \_\_\_\_\_% Massa= \_\_\_\_\_g

Duração da doença: \_\_\_\_\_

Medicações em uso:

\_\_\_\_\_

Comorbidades:

\_\_\_\_\_

Uso prévio de drogas antitireoidinas ( ) S ( ) N

Tipo do medicamento: \_\_\_\_\_ Dose: \_\_\_\_\_mg/dia Tempo de uso: \_\_\_\_\_

#### Função tireoidiana após a iodoterapia

	Basal	3 meses	6 meses	12 meses	24 meses
TSH					
T4 <sub>L</sub>					

Contagem de hemácias e leucócitos

	Pré tratamento Basal	<u>Pós tratamento</u> 6 meses

Avaliação clínica pré e 6 meses pós tratamento

<b>PRÉ RIT</b>	<b>6 MESES PÓS RIT</b>
<b>SINTOMAS</b>	<b>SINTOMAS</b>
Hiperatividade ( ) S ( ) N	Hiperatividade ( ) S ( ) N
Irritabilidade ( ) S ( ) N	Irritabilidade ( ) S ( ) N
Disforia ( ) S ( ) N	Disforia ( ) S ( ) N
Intolerância ao calor ( ) S ( ) N	Intolerância ao calor ( ) S ( ) N
Transpiração ( ) S ( ) N	Transpiração ( ) S ( ) N
Palpitações ( ) S ( ) N	Palpitações ( ) S ( ) N
Fadiga ( ) S ( ) N	Fadiga ( ) S ( ) N
Fraqueza ( ) S ( ) N	Fraqueza ( ) S ( ) N
Perda de peso com apetite aumentado ( ) S ( ) N	Perda de peso com apetite aumentado ( ) S ( ) N
Diarréia ( ) S ( ) N	Diarréia ( ) S ( ) N
Poliúria ( ) S ( ) N	Poliúria ( ) S ( ) N
Oligomenorréia ( ) S ( ) N	Oligomenorréia ( ) S ( ) N
Perda da libido ( ) S ( ) N	Perda da libido ( ) S ( ) N
<b>SINAIS</b>	<b>SINAIS</b>
Tarquicardia ( ) S ( ) N	Tarquicardia ( ) S ( ) N
Fibrilação atrial ( ) S ( ) N	Fibrilação atrial ( ) S ( ) N
Tremor ( ) S ( ) N	Tremor ( ) S ( ) N
Bócio ( ) S ( ) N	Bócio ( ) S ( ) N
Pele quente e úmida ( ) S ( ) N	Pele quente e úmida ( ) S ( ) N