



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

VERÔNICA LEITE

**COMPARAÇÃO DA RESPOSTA TERAPÊUTICA ENTRE AS DOSES DE 30 E
100 mCi DE RADIOIODOTERAPIA PARA O CARCINOMA DIFERENCIADO
DE TIREOIDE**

Recife
2019

VERÔNICA LEITE

**COMPARAÇÃO DA RESPOSTA TERAPÊUTICA ENTRE AS DOSES DE 30 E 100
mCi DE RADIOIODOTERAPIA PARA O CARCINOMA DIFERENCIADO DE
TIREOIDE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco para obtenção do grau de mestre em Ciências da Saúde.

Área de concentração: Saúde

Orientador: Prof. Dr. Lúcio Vilar

Coorientador: Prof. Dra. Simone Brandão

Recife
2019

Catálogo na fonte:

Bibliotecário: Aécio Oberdam, CRB4:1895

L533c Leite, Verônica.
Comparação da resposta terapêutica entre as doses de 30 e 100 mCi de radioterapia para o carcinoma diferenciado de tireoide. / Marcos Oliveira Pires de Almeida. – Recife: o autor, 2017.
63 f.; il.; 30 cm.

Orientador: Lúcio Vilar.
Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências da Saúde. Programa de pós-graduação em Ciências da Saúde.
Inclui referências, apêndices e anexos.

1. Câncer de tireoide. 2. Ablação. 3. Iodo. I. Leite, Verônica (orientadora). II. Título.

610 CDD (23.ed.) UFPE (CCS 2018 -053)

VERÔNICA LEITE

**COMPARAÇÃO DA RESPOSTA TERAPÊUTICA ENTRE AS DOSES DE 30 E 100
mCi DE RADIOIODOTERAPIA PARA O CARCINOMA DIFERENCIADO DE
TIROIDE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco para obtenção do grau de mestre em Ciências da Saúde.

Aprovada em: 22/02/2019.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Ruy Lyra (Examinador externo)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Dr. Brivaldo Markman Filho (Examinador interno)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Dr. Marco Valois (Examinador externo)
Universidade de Pernambuco

Dedico esta Dissertação aos meus pais, Joaquim Leite e Edna Rocha Leite (*in memoriam*), pelo exemplo e pela motivação sempre presentes aos meus objetivos de vida.

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Dr. Lúcio Vilar, pelo maior incentivo, por sua competência profissional e tolerância na orientação desta Tese.

A Professora Dra. Simone Cristina Soares Brandão, pela seriedade, motivação e humildade na sua coorientação.

Ao Dr. Luciano Albuquerque, no incentivo e paciência no seguimento de todo o processo.

Ao Professor Alessandro Henrique da Silva Santos, na colaboração na análise estatística deste trabalho.

A Carolina Cavalcanti Henriques, por ter me mostrado o caminho a seguir.

A Maria Luíza Leite Bezerra, por ser luz em todos os meus caminhos.

Ao Sr. Aurimendes Bezerra da Silva, por ter me apoiado em retornar ao mestrado.

RESUMO

O Carcinoma Diferenciado da Tireoide (CDT) compreende cerca de 90% de todos os cânceres tireoidianos. Estudos epidemiológicos recentes mostram um aumento progressivo na incidência de CDT em diferentes regiões do mundo ao longo das últimas décadas. A dose de radioiodo empregada após tireoidectomia total tem duas finalidades: radioablação (destruição do tecido tireoidiano remanescente) e facilitar o acompanhamento com a dosagem de tireoglobulina sérica. O papel do tratamento inicial com radioiodo tem sido alvo de discussão. Comparar a resposta terapêutica entre doses de 30 e 100 mCi de radioiodo após tireoidectomia para CDT. Foi realizado um estudo de Coorte retrospectivo, onde foram resgatados os prontuários de pacientes com CDT que se submeteram à tireoidectomia total e que receberam radioiodoterapia, atendidos no Serviço de Medicina Nuclear do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco, no período de 2011 a 2013 (100 mCi) e 2014 a 2016 (30 mCi). Dosagens de tireoglobulina estimulada (Tg E) foram realizadas com seis meses e um ano após tireoidectomia total. A Pesquisa de Corpo Inteiro (PCI) foi realizada após um ano da cirurgia. Na avaliação da resposta terapêutica excelente foi utilizado o teste do Qui-quadrado e nos casos onde esse teste não pode ser utilizado foi utilizado o teste Exato de Fisher. Foram analisados 349 prontuários dos pacientes com CDT após tireoidectomia total e que foram atendidos no Serviço de Medicina Nuclear, desses apenas 317 receberam radioiodoterapia. Um total de 297 pacientes receberam 100 mCi e 20 receberam 30 mCi. A resposta terapêutica excelente foi de 78,8% para os que receberam 100 mCi e 54,5% para os que receberam 30 mCi. A avaliação da distribuição da resposta terapêutica excelente entre os dois grupos de dose obteve um p. valor igual a 0,131². Foi traçado o perfil clínico, laboratorial e anatomopatológico dos pacientes com CDT, já tireoidectomizados e submetidos à radioiodoterapia com doses de 30 e 100 mCi. Após um ano de acompanhamento não houve diferença significativa na resposta bioquímica e estrutural entre os dois grupos de diferentes doses e a resposta terapêutica excelente não foi significativamente diferente para os grupos de 30 e 100 mCi.

Palavras-chave: Câncer de tireoide. Ablação. Iodo.

ABSTRACT

Differentiated Thyroid Cancer (DTC) accounts about 90% of all thyroidal cancers. Recent epidemiological studies have shown a progression in the incidence of DTC in several areas of the globe in the last decades. The radioiodine dose taken subsequently to a total thyroidectomy has two aims: radio ablation (in order to destroy any remnant thyroid tissue) and to facilitate the monitoring with the serum thyroglobulin dosage. The role of the initial treatment with radioiodine has been questioned. To compare the therapeutic response between 30 mCi and 100 mCi radioiodine doses after theq thyroidectomy to DTC. A retrospective cohort study, in which the medical records of DTC patients who have been previously submitted to both total thyroidectomy and radioiodine therapy, has been carried out. The patients have been treated at Serviço de Medicina Nuclear do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco, from 2011 to 2013 (100 mCi) and 2014 to 2016 (30 mCi). In order to assess the results, a databank in the program EPI INFO (version 3.5.4) has been built, which then was exported to the software SPSS (version 18) where the analysis was done. Stimulated thyroglobulin doses were performed at six and twelve months afterwards the total thyroidectomy. A WBS (Whole-body scanning) was done a year after the surgery. Therefore, to estimate the excellent therapeutic response, a chi-square test was used, and in cases where it could not be applied, Fisher's exact test has been done instead. Medical records of 349 patients diagnosed with DTC, after total thyroidectomy and that had been seen at Serviço de Medicina Nuclear. Amongst them, only 317 were submitted to radioiodine therapy. In that group 297 patients received 100 mCi, and 20 were given 30 mCi. An excellent therapeutic response of 78.8% was achieved for those patients who received 100 mCi, and 54.5% to those who received 30mCi. The excellent evaluation of the distribution of the therapeutic response between both dose groups has the p. value of 0,131. A clinical, laboratorial and anatomopatological profile of the DTC, patients was built, subcequently to the thyroidectomi and of 30 and 100 mCi. A year after the treatment, there was no significant difference in the biochemical and structural responses between both dose groups and the excellent therapeutic response has not presented any significant difference for 30 and 100 mCi doses.

Keywords: Thyroid cancer. Ablation. Iodine.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Mecanismo de entrada do ^{131}I na célula tireoidiana.....	23
Figura 2 - Mecanismo de ação do ^{131}I	24
Figura 3 - Modelo explicativo - Radioiodoterapia em câncer diferenciado de tireoide.....	29
Figura 4 – Fluxograma do estudo.....	33
Quadro 1 – Definição e categorização das variáveis.....	31

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Sistema Bethesda para laudos citopatológicos de tireoide.....	15
Tabela 2 –	Categoria diagnóstica de acordo com o Sistema de Bethesda e o risco de malignidade em tireoide	15
Tabela 3 –	TNM - Classificação Clínica (sétima edição)	17
Tabela 4 –	Estágios do Carcinoma Diferenciado de Tireoide (sétima edição).....	18
Tabela 5 –	TNM - Classificação Clínica (oitava edição)	19
Tabela 6 –	Estágios do Carcinoma diferenciado de Tireoide (oitava edição).....	20
Tabela 7 –	Sistema de Estratificação de risco de recidiva de 2009 com modificações propostas em 2015 (ATA).....	22
Tabela 8 –	Distribuição do sexo e faixa etária segundo a dose.....	34
Tabela 9 –	Distribuição do tipo histológico segundo a dose.....	34
Tabela 10 –	Análise do tamanho do tumor segundo a dose.....	35
Tabela 11 –	Distribuição do tipo de invasão tumoral segundo a dose.....	35
Tabela 12 –	Distribuição do Tg segundo a dose.....	36
Tabela 13 –	Distribuição da pesquisa de corpo inteiro (PCI) inicial e após o tratamento....	36
Tabela 14 –	Distribuição da resposta excelente terapêutica segundo sexo, faixa etária e dose administrada.....	37

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

μg	Micrograma
AGES	<i>age, grade, tumor extent, tumor size</i>
Anti-Tg	Anticorpo antitireoglobulina
AEMN	Associação Europeia de Medicina Nuclear
ATA	Associação Americana de Tireoide
BEMS	<i>Brazilian Endocrinology and Metabology Society</i>
β	Beta
CDT	Carcinoma Diferenciado de Tireoide
DNA	Ácido Desoxirribonucléico.
ETA	Associação Europeia de Tireoide
EUA	Estados Unidos da América
γ	Gama
HC – UFPE	Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco
I	Iodo
IDH	Índice de Desenvolvimento Humano
KI	Iodeto de Potássio.
MACIS	<i>distant metastasis, age, completeness of primary tumor resection, local invasion, tumor size</i>
mCi	miliCurie
NaCl	Cloreto de Sódio
ng/ml	Nanograma por Mililitro
NIS	Receptor <i>Sodio Iodine Symporter</i>
PAAF	Punção Aspirativa por Agulha Fina
PCI	Pesquisa de corpo inteiro.
rTSH	TSH recombinante
SBEM	Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia
SBMN	Sociedade Brasileira de Medicina Nuclear
SUS	Sistema Único de Saúde
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
Tg	Tireoglobulina
Tg E	Tireoglobulina estimulada

Tg S	Tireoglobulina Suprimida
TNM	Sistema de estadiamento, onde T significa tumor, N significa linfonodos e M significa metástases à distância.
TSH	Hormônio tireoestimulante
U/mL	Unidade por mililitro

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
1.1	EPIDEMIOLOGIA.....	14
1.2	DIAGNÓSTICO.....	14
1.3	ESTADIAMENTO.....	15
1.4	TRATAMENTO.....	20
1.4.1	Cirurgia.....	20
1.4.2	Radioiodoterapia.....	21
1.5	OBJETIVO GERAL.....	24
1.6	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	24
2	REFERENCIAL TEÓRICO.....	26
3	MÉTODO.....	29
3.1	DELINEAMENTO DO ESTUDO.....	29
3.2	LOCAL DO ESTUDO.....	30
3.3	POPULAÇÃO EM ESTUDO.....	30
3.4	QUESTIONÁRIO.....	30
3.5	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	30
3.6	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	30
3.7	VARIÁVEIS DESCRITIVAS.....	30
3.8	MÉTODOS ESTATÍSTICOS.....	32
3.9	ASPECTOS ÉTICOS.....	32
4	RESULTADOS.....	33
5	DISCUSSÃO.....	38
5.1	LIMITAÇÕES.....	39
6	CONCLUSÃO	40
	REFERÊNCIAS.....	41
	ARTIGO – COMPARAÇÃO DA RESPOSTA TERAPÊUTICA ENTRE AS DOSES DE 30 E 100 mCi DE RADIOIODOTERAPIA PARA O CARCINOMA DIFERENCIADO DE TIREOIDE.....	46
	ANEXO A – FICHA DE ATENDIMENTO.....	55
	ANEXO B – TERMO DE COMPROMISSO E CONFIDENCIALIDADE.....	58
	ANEXO C – CARTA DE ANUÊNCIA.....	59

ANEXO D – PARECER CONSUBSTANCIADO.....	60
-----------------------------------------------	-----------

1 INTRODUÇÃO

1.1 EPIDEMIOLOGIA

O Carcinoma Diferenciado da Tireoide (CDT) é a neoplasia maligna endócrina de maior prevalência no mundo (SIPOS; MAZZAFERRI, 2010), respondendo por cerca de 90% de todos os cânceres tireoidianos (GRAF; PAZ, 2007). Neste grupo estão incluídos o carcinoma papilífero (80% dos casos) e o folicular (15% dos casos) com suas variantes (XING, 2013).

Dentro do câncer mal diferenciado, incluem-se o câncer anaplásico que representa a forma mais agressiva das neoplasias tireoidianas, observada em menos de 3% de todos os casos de câncer da tireoide (LONGO, et al., 2017). Outras doenças malignas da tireoide são o carcinoma medular de tireoide, linfoma e metástases (pulmão, cólon, rim e melanoma). (YOKOZAWA, 1998 e ROSARIO; PURISCH; BORGES, 2007).

Estudos epidemiológicos recentes mostram um aumento progressivo na incidência de CDT em diferentes regiões do mundo ao longo das últimas décadas. Um fato que pode ter contribuído para esse aumento foi a melhora da tecnologia dos métodos diagnósticos e a sua maior utilização, principalmente, da ultrassonografia cervical (CHEN; JEMAL; WARD, 2009; COLONNA et al., 2010 e WANG; WANG, 2015).

A incidência anual nos Estados Unidos de câncer de tireoide é cerca de 5 (cinco) a 9 (nove) casos por 100.000 mulheres e cerca de dois a quatro casos por 100.000 homens. No Brasil, esta incidência é de 1,16 e 5,27 por 100.000 habitantes na população masculina e feminina, respectivamente (BRITO et al., 2011).

1.2 DIAGNÓSTICO

O carcinoma de tireoide normalmente se apresenta como nódulo detectado por meio da palpação ou ultrassonografia cervical. A punção aspirativa por agulha fina (PAAF) é um importante exame para definir a natureza benigna ou maligna dos nódulos tireoidianos. Em revisão na literatura sobre os resultados da PAAF para o diagnóstico constatou-se uma sensibilidade média de 83% e especificidade média de 92% para o método (GHARIB; GOELLNER, 1993).

O Sistema de Bethesda é utilizado nos Estados Unidos e no Brasil para obtenção de resultados, sucintos e claros, de citopatologia de tireoide devido à crescente necessidade de

padronização entre os diferentes resultados nas PAAF. Existe uma divisão em seis categorias diagnósticas de acordo com as características citopatológicas (Tabela 1) (HAUGEN et al., 2015). Quanto maior a categoria, mais características sugestivas de malignidade.

Tabela 1 - Sistema de Bethesda para laudos citopatológicos de tireoide.

Categoria Diagnóstica	Definição
I	Amostra não diagnóstica
II	Benigno
III	Atipias/Lesão folicular de significado indeterminado
IV	Neoplasia folicular ou nódulo suspeito de neoplasia folicular
V	Suspeito para malignidade
VI	Maligno

Fonte: HAUGEN et al., 2015.

Existe uma forte correlação entre a categoria diagnóstica do sistema de Bethesda e o risco de malignidade, que mostra um aumento progressivo do risco com o aumento da categoria diagnóstica (Tabela 2). A partir da categoria II, quanto maior a categoria diagnóstica maior o risco de malignidade.

Tabela 2 - Categoria diagnóstica de acordo com o Sistema de Bethesda e o risco de malignidade.

Categoria diagnóstica	Risco de malignidade (%)
I	1 – 4
II	0 – 3
III	5 – 15
IV	15 – 30
V	60 – 75
VI	97 – 99

Fonte: HAUGEN et al., 2015.

1.3 ESTADIAMENTO

A necessidade do sistema de estadiamento do câncer de tireoide tem como objetivos prever o prognóstico, auxiliar nas decisões das terapias adjuvantes, definir a frequência e intensidade do seguimento e facilitar a comunicação entre os profissionais de saúde (EDGE et

al, 2009). Foram desenvolvidos diversos métodos para classificar os pacientes com CDT quanto ao prognóstico. Os sistemas AGES (*age, grade, tumor extent, tumor size*) e MACIS (*distant metastasis, age, completeness of primary tumor resection, local invasion, tumor size*) foram desenvolvidos pela *Clínica Mayo*, com base no segmento de 1.938 doentes. O sistema AGES classifica os doentes em quatro grupos. Os critérios são a idade, grau de diferenciação do tumor, a extensão do tumor primário e a presença de metástase (HAY et al., 1987). Em 1993, o sistema AGES foi substituído pelo MACIS, que passou a considerar a idade no momento do diagnóstico, a presença de metástase, ressecção cirúrgica completa, invasão de tecidos extra tireoideanos e o tamanho do tumor primário (HAY et al., 1993).

O sistema de estadiamento que vem sendo mais aplicado para o CDT é o proposto pelo *Union For International Cancer Control* (UICC) e pelo *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), o TNM. No estadiamento pelo sistema TNM, T significa tumor, N significa linfonodos e M significa metástases a distância.

A edição da classificação TNM aceita desde o ano de 2009 até 2016 foi a sétima edição (HAUGEN et al., 2015) (Tabela 3 e 4). Os pacientes eram classificados de acordo com os seguintes estágios: I, II, III, IVa, IVb e IVc. Os pacientes com idade inferior a 45 anos chegavam apenas aos estágios I e II, enquanto os maiores de 45 anos progrediam para os estágios III e IV (Tabela 4). T: tumor, N: linfonodos e M: metástases à distância. Atenção deve ser dada a T4 que se divide em T4a e T4b de acordo com a extensão da invasão para tecidos adjacentes. Os pacientes com menos de 45 anos chegam aos estágios I e II, enquanto os maiores de 45anos progridem para os estágios III e IV.

Tabela 3 - TNM - Classificação Clínica (sétima edição).

T	Tumor Primário
TX	O tumor primário não pode ser avaliado
T0	Não há evidência de tumor primário
T1	Tumor com 2 cm ou menos em sua maior dimensão, limitado à tireoide
T1a	Tumor \leq 1cm, sem extensão extratireoidiana
T1b	Tumor $>$ 1cm, mas \leq 2cm
T2	Tumor com mais de 2 cm até 4 cm em sua maior dimensão, limitado à tireoide
T3	Tumor com mais de 4 cm em sua maior dimensão, limitado à tiroide, ou qualquer tumor com extensão extratireoidiana mínima
T4a	Tumor que se estende além da cápsula da tireoide e invade qualquer uma das seguintes estruturas: tecido subcutâneo mole, laringe, traqueia, esôfago, nervo laríngeo recorrente
T4b	Tumor que invade fáscia pré-vertebral, vasos mediastinais ou adjacente artéria carótida
N	Linfonodos Regionais
NX	Os linfonodos regionais não podem ser avaliados
N0	Ausência de metástase em linfonodos regionais
N1	Metástase em linfonodos regionais
N1a	Metástases até nível VI
N1b	Metástase até nível VII
M	Metástase a distância
MX	A presença de metástase a distância não pode ser avaliada
M0	Ausência de metástase a distância
M1	Metástase a distância

Fonte: HAUGEN et al., 2015.

Tabela 4 - Estágios do Carcinoma diferenciado de Tireoide.

Pacientes com menos de 45 anos	
Estágio I - Qualquer T, qualquer N, M0.	
Estágio II - Qualquer T, qualquer N, M1	
Pacientes com mais de 45 anos	
Estágio I -	T1, N0, M0
Estágio II -	T2, N0, M0
Estágio III -	T3, N0, M0; ou T1 a T3, N1A, M0
Estágio IVa -	T4a, qualquer N, M0; ou T1 a T3, N1B, M0
Estágio IVb -	T4b, qualquer N, M0
Estágio IVc -	Qualquer T, qualquer N, M1.

Fonte: HAUGEN et al., 2015.

No ano de 2016, foi publicada a oitava edição da classificação TNM e, em 2017, foram propostas modificações que só passaram a ser adotadas a partir de janeiro de 2018. Principalmente, em relação a tumores maiores de quatro centímetros de diâmetro (surgimento de subdivisões de T3a e T3b) e quanto ao limiar da idade para estadiamento em pacientes com idade de 55 anos (pacientes com menos de 55 anos permanecem nos estágios I e II e os que têm 55 anos ou mais podem progredir para outros estágios). (TUTTLE; HAUGEN; PERRIER, 2017) (Tabela 5 e 6). T: tumor, N: linfonodos e M: metástases à distância (oitava edição). Adotada a partir de janeiro de 2018. Os pacientes com menos de 55 anos chegam aos estágios I e II, enquanto os maiores ou iguais a 55 anos progridem para os estágios III e IV. Não há mais estágio IVC.

Tabela 5 - TNM - Classificação Clínica (oitava edição).

T	Tumor Primário
TX	O tumor primário não pode ser avaliado
T0	Não há evidência de tumor primário
T1	Tumor com 2 cm ou menos em sua maior dimensão, limitado à tireoide
T1a	Tumor menor ou igual a 1 cm em sua maior dimensão, limitado à tireoide
T1b	Tumor maior que 1 cm mas menor ou igual a 2 cm em sua maior dimensão, limitado à tireoide
T2	Tumor com mais de 2 cm até 4 cm em sua maior dimensão, limitado à tireoide
T3	Tumor com mais de 4 cm em sua maior dimensão, limitado à tireoide, ou qualquer tumor com extensão extratireoidiana mínima
T3a*	Tumor maior que 4 cm limitado à tireoide
T3b*	Extensão extratireoidiana local, invadindo apenas musculatura regional de um tumor de qualquer tamanho
T4	Extensão extratireoidiana local
T4a	Tumor que se estende além da cápsula da tireoide e invade qualquer uma das seguintes estruturas: tecido subcutâneo mole, laringe, traqueia, esôfago, nervo laríngeo recorrente
T4b	Tumor que invade fáscia pré-vertebral, vasos mediastinais ou adjacente artéria carótida
N	Linfonodos Regionais
NX	Os linfonodos regionais não podem ser avaliados
N0	Ausência de metástase em linfonodos regionais
N0a*	Uma ou mais citologia ou histologia confirmada para nódulo linfático benigno
N0b*	Nenhuma evidência clínica ou radiológica de metástase em linfonodos locorregionais.
N1	Metástase em linfonodos regionais
N1a*	Metástase em nível VI ou VII. Isto pode ser uni ou bilateral
N1b*	Metástases uni, bilateral ou lado contralateral do pescoço ou nódulos retrofaringeanos
M	Metástase a distância
MX	A presença de metástase à distância não pode ser avaliada
M0	Ausência de metástase a distância
M1	Metástase a distância

Fonte: Tuttle; Haugen; Perrier, 2017.

Nota: * mudanças da sétima para a oitava edição.

Tabela 6 - Estágios do Carcinoma diferenciado de Tireoide.

Pacientes com menos de 55 anos	
Estágio I -	Qualquer T, qualquer N, M0.
Estágio II -	Qualquer T, qualquer N, M1.
Pacientes com 55 anos ou mais	
Estágio I -	T1, N0/NX, M0
Estágio II -	T1, N1, M0
Estágio I -	T2, N0/NX, M0
Estágio II -	T2, N1, M0
Estágio II -	T3a e T3b, qualquer N, M0
Estágio III -	T4a, qualquer N, M0
Estágio IVA -	T4b, qualquer N, M0
Estágio IVB -	Qualquer T, qualquer N, M1

Fonte: Tuttle; Haugen; Perrier, 2017.

1.4 TRATAMENTO

Segundo consensos entre os especialistas da Associação Americana de Tireoide (ATA), da Associação Europeia de Tireoide (ETA) e do Departamento de Tireoide da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM), o tratamento inicial do CDT consiste na realização de tireoidectomia, seguida pelo tratamento complementar com iodo radioativo em casos selecionados (MAIA et al., 2007 e PACINI et al., 2006).

1.4.1 Cirurgia

O procedimento cirúrgico é, sem dúvida, o tratamento de escolha para o CDT na maioria dos centros. Entretanto, a extensão da cirurgia a partir de lobectomia à tireoidectomia total varia de acordo com a experiência do cirurgião. Segundo a ATA após o procedimento cirúrgico, os pacientes devem ser classificados de acordo com o risco de recorrência da doença como sendo de baixo, intermediário e alto risco (HAUGEN et al., 2015). (Tabela 7). Essa estratificação deve ser feita logo após a cirurgia para avaliação do risco de recidiva.

A tireoglobulina (Tg) é uma glicoproteína produzida pelas células foliculares tireoidianas. Quando dosada no sangue durante o uso da levotiroxina (iniciada logo após a cirurgia) é denominada tireoglobulina suprimida (TgS). A retirada de levotiroxina (iniciada

logo após a cirurgia), é o método tradicional para se estimular a produção do TSH endógeno e aumentar a captação de iodo pela glândula ou metástases. Nesse contexto, a dosagem sérica de Tg é denominada Tg estimulada (TgE). Essa suspensão, principalmente, em idosos, piora a qualidade de vida porque leva a maior tempo de hipotireoidismo (BIONDI et al., 2003).

O TSH recombinante (rTSH) tem efeito semelhante ao TSH endógeno, sem necessidade de passar por suspensão da levotiroxina. É o preparo de escolha, principalmente, em pacientes idosos e cardiopatas. O rTSH ainda não está disponível pelo sistema público de saúde no Brasil. (ROSARIO; XAVIER, 2012).

1.4.2 Radioiodoterapia

Em 1936, Saul Hertz e J. Howards Means, no Hospital Geral de Massachusetts fabricaram e usaram um radiodo (^{128}I) como marcador em ratos (HERTZ et al., 1939). Em 1939, Joseph Hamilton e Mayo Soley estudaram a fisiologia do iodo em humanos com ^{130}I e ^{131}I . No ano de 1941, pela primeira vez, foi utilizado o radioiodo para tratamento de hipertireoidismo, por Saul Hertz (SAWIN; BECKER, 1997).

Em 1942, a produção científica ficou prejudicada, principalmente devido a Segunda Guerra Mundial (1939- 1945). Apenas em 1946, houve a publicação de dois grandes artigos sobre um novo tratamento para o hipertireoidismo utilizando iodo radioativo, no Jornal da Associação Médica Americana (JAMA) (SAWIN; BECKER, 1997).

Tabela 7 - Sistema de Estratificação de risco de recidiva de 2009 com modificações propostas em 2015 (ATA).

BAIXO RISCO	
Câncer papilífero de tireoide	Sem metástases locais ou a distância Todo tumor foi ressecado Sem invasão de tecidos ou estruturas Sem histologia agressiva Pesquisa de Corpo Inteiro (PCI) negativa após dose terapêutica Sem invasão vascular
	Sem metástases para linfonodos ou ≤ 5
Câncer folicular	Intratiroidiano, bem diferenciado, sem invasão capsular mínima
RISCO INTERMEDIÁRIO	
	Invasão microscópica do tumor nos tecidos peritireoidianos N1 micrometástases Foco de metástase na Pesquisa de Corpo Inteiro (PCI) após dose terapêutica Histologia agressiva Com invasão vascular N1 ou >5 N1 com todos nódulos envolvidos
ALTO RISCO	
	Invasão macroscópica do tumor aos tecidos peritireoidianos Ressecção incompleta com tireoglobulina pós-operatória sugestiva de metástase Câncer folicular de tireoide com extensiva invasão vascular (> 4 focos)

Fonte: HAUGEN et al., 2015.

Em 1986 e 2011, nos acidentes nucleares de Chernobyl e Fukushima, foram liberadas quantidades acima do permitido de ^{131}I , levando a mutações genéticas causando câncer, principalmente, em tireoide (SANTOS; SOUZA, 2013).

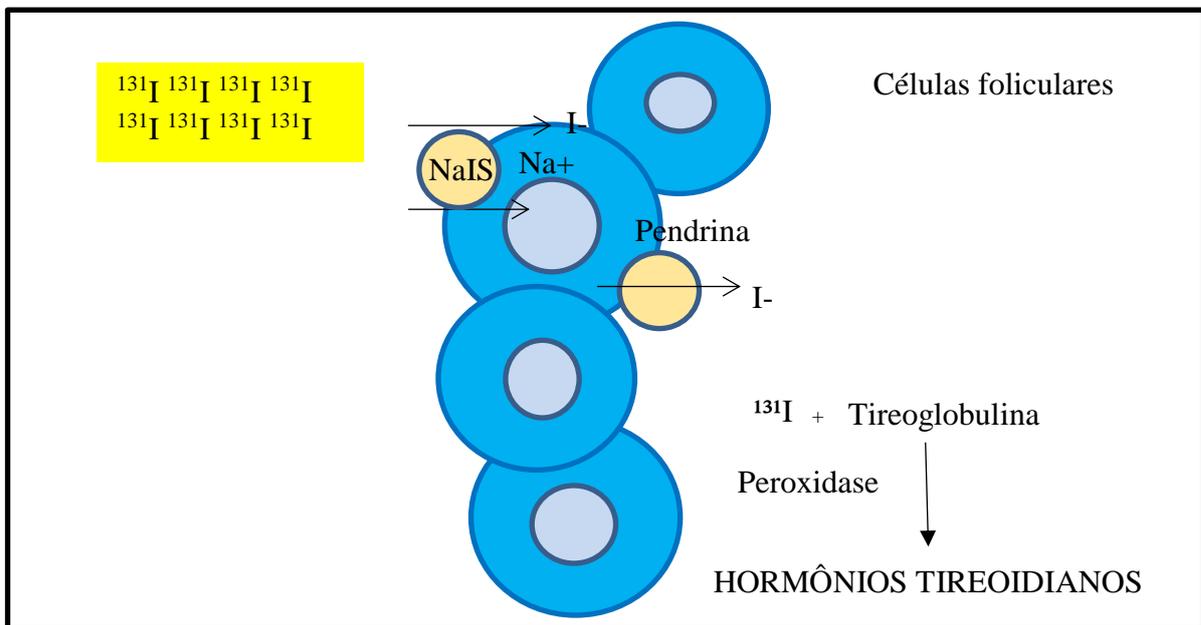
O ^{131}I entra na célula tireoidiana (semelhante ao iodo estável) através do transporte ativo pelo receptor *sodium iodine symporter* (NaIS), penetra no folículo tireoidiano pela proteína pendrina para se ligar a tireoglobulina (Tg) que por meio da ação da peroxidase,

participam na síntese dos hormônios tireoidianos para formar os precursores desses hormônios (Figura 1) (Ross, 2011). O ^{131}I possui meia vida física em torno de 8 dias e emite a radiação β (beta) que gera um processo inflamatório, quebra da dupla hélice do DNA, redução da replicação celular, liberação de radicais livres e lise da membrana plasmática, gerando a ablação da célula (Figura 2).

Além da radiação β , o ^{131}I emite também a radiação γ (gama), tornando possível sua utilização para exames de imagem. A Pesquisa de Corpo Inteiro (PCI) pode ser realizada tanto com ^{131}I como com ^{123}I . Este último emite apenas radiação gama, sendo mais seguro para o paciente quando o objetivo for apenas a investigação da persistência ou recidiva da doença. (COSTA et al, 2015).

O receptor *sodium iodine symporter* (NaIS) coloca o iodo no interior da célula tireoidiana e a pendrina coloca para dentro do folículo tireoidiano. A partir do iodo dentro do folículo tireoidiano é associado a tireoglobulina para iniciar a síntese dos hormônios tireoidianos.

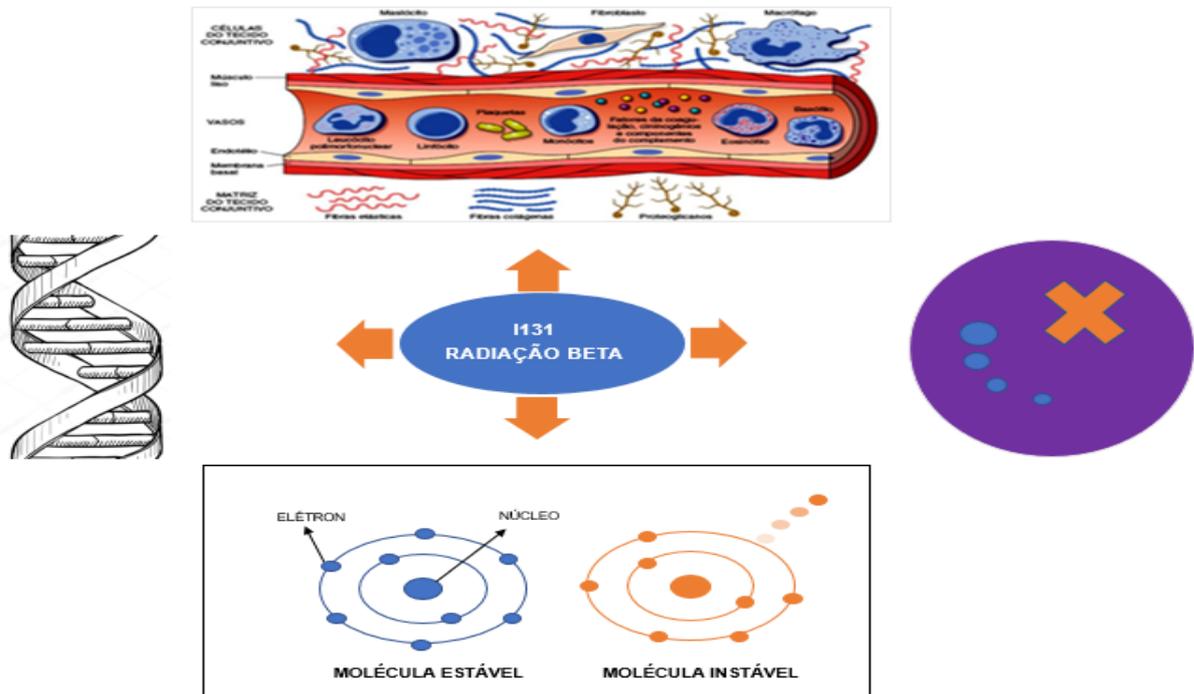
Figura 1. Mecanismo de entrada do ^{131}I na célula tireoidiana.



Fonte: Adaptado a partir Ross, 2011.

Na figura 2, o iodo radioativo promove o processo inflamatório, quebra da dupla hélice do DNA, diminui a replicação celular e aumenta a produção de radicais livres através da liberação de radiação β (Beta).

Figura 2. Mecanismo de ação do ^{131}I .



Fonte: própria

A dose de radioiodo empregada após tireoidectomia total tem duas finalidades: radioablação (destruição do tecido tireoidiano remanescente) e facilitar o acompanhamento com a dosagem de tireoglobulina sérica (MALLICK et al., 2011).

1.5 OBJETIVO GERAL

O objetivo principal deste estudo foi comparar a resposta terapêutica entre doses de 30 e 100 mCi de radioiodo após tireoidectomia para CDT, correlacionando com fatores clínicos, laboratoriais e anatomopatológicos após um ano de acompanhamento.

1.6 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Traçar o perfil clínico, laboratorial e anatomopatológico dos pacientes com CDT, já tireoidectomizados submetidos à radioiodoterapia com doses de 30 ou 100 mCi;
- Aferir a influência do perfil clínico, laboratorial e anatomopatológico na resposta ao tratamento com radioiodo até um ano de acompanhamento;

- Estimar a influência da atividade de dose recebida (30 mCi versus 100 mCi) na resposta clínico-laboratorial e por imagem de pacientes com CDT, já tireoidectomizados, até um ano de acompanhamento.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

O papel do tratamento inicial com radioiodo tem sido alvo de discussão (COOPER et al., 2009). Data de 1996, um ensaio clínico prospectivo, randomizado, realizado com 147 pacientes. Este estudo utilizou quatro grupos de doses para avaliar qual a dose ideal de radioiodo. Observou-se que a partir de 50 mCi houve um platô na captação da radiação e considerou que não houve aumento significativo no sucesso da ablação superior a 50 mCi. Não houve classificação de prognóstico prévio à administração da dose para os pacientes neste estudo (BAL et al., 1996).

Posteriormente, dois importantes estudos, comparando as doses de 30 e 100 mCi como radioiodoterapia ablativa para pacientes, demonstraram respostas terapêuticas excelentes semelhantes com um ano após a dose. Estes estudos randomizados, multicêntricos, mostraram que a eficácia da ablação realizada com 30 mCi é semelhante a executada com 100 mCi (MALLICK et al., 2012 e SCHLUMBERGER et al., 2012).

O maior custo com uma dose de 100 mCi em comparação a de 30 mCi, o fato desta menor dose ser feita ambulatoriamente (dispensando a necessidade de internamento) e a menor exposição à radiação aumenta a tendência ao uso de doses menores (o internamento consiste num afastamento por mais dias ao trabalho para o paciente).

Além disso, quanto maior a dose, maior a ocorrência de efeitos colaterais, dentre eles: adenite actínica de glândulas salivares, xerostomia, xeroftalmia, supressão da medula óssea e diminuição da função reprodutiva (ROSARIO; CALSOLARI, 2013). Existe também relato na literatura da incidência de segundo tumor maligno e leucemia devido a doses maiores de radioiodoterapia (RUBINO et al., 2003).

As contraindicações absolutas à radioiodoterapia são a gravidez e a lactação. Recomenda-se suspender a lactação, bem como evitar a gravidez ainda nos primeiros seis a doze meses após a dose terapêutica (ROSARIO et al., 2003).

O achado de Tg sérica aumentada com anticorpos antitireoglobulina (anti-Tg) negativos após tireoidectomia total é sugestivo de persistência ou recidiva da doença (CAILLEUX, 2000). Portanto, é útil no seguimento dos pacientes com tumores diferenciados da tireoide após tireoidectomia total e que receberam radioiodoterapia.

A presença de concentração sérica de Tg estimulada (TgE) $\geq 1\text{ng/mL}$ no primeiro ano não pode ser considerada indicadora definitiva de recorrência ou persistência da doença. No entanto, o aumento progressivo dos níveis de Tg durante o seguimento deve ser considerado

preditivo de persistência ou recidiva da doença (TORLONTANO et al., 2004). Valores de Tg $E < 1$ a 2 ng/mL são fortes preditores de remissão da doença (HEEMSTRA et al., 2006).

A PCI é um exame cintilográfico realizado para avaliar a presença de tecido tireoidiano remanescente (após tireoidectomia) e o acometimento de outros órgãos (metástases). É oferecido uma dose diagnóstica de radioiodo (2 a 5 mCi) ou pode ser realizada após a dose terapêutica. A gama-câmara ou câmara de cintilação é o equipamento utilizado para detectar e localizar a origem dos raios γ (COSTA et al., 2015).

O sucesso da ablação é definido como uma associação entre níveis indetectáveis de Tg sérica estimulada e exame de imagem sem alterações após seis a doze meses da administração de ^{131}I (COOPER et al., 2009 e PACINI et al., 2006). Quando isto foi encontrado, apenas 1% dos pacientes tiveram recorrência (CAILLEUX et al., 2000).

Os pacientes devem ser submetidos à reavaliação, principalmente após um ano da dose, de acordo com a resposta ao tratamento, seguindo as recomendações da ATA de 2015:

- Resposta excelente (sem evidência clínica, bioquímica ou estrutural da doença);
- Resposta bioquímica incompleta (Tg anormal ou aumento de antiTg (U/mL) na ausência de doença localizada);
- Resposta estrutural incompleta (tumor local persistente ou recentemente identificado ou metástase a distância sem evidências bioquímicas);
- Resposta indeterminada (bioquímica não específica ou achados estruturais que não foram classificados como benignos ou malignos).

A ATA publicou, em 2015, 101 recomendações para pacientes adultos com nódulos e CDT (HAUGEN et al., 2016). Essas diretrizes têm sido objeto de várias discussões, principalmente pela Associação Europeia de Medicina Nuclear (AEMN) e também pela Sociedade Brasileira de Medicina Nuclear.

A Associação Europeia de Medicina Nuclear, em fevereiro de 2016, publicou que não está completamente de acordo com a publicação das diretrizes da ATA de 2015. Principalmente, em relação ao tratamento com lobectomia sem radiiodoterapia para os pacientes e refere a necessidade de individualização do paciente (VERBURG et al., 2016).

A Sociedade Brasileira de Medicina Nuclear (SBMN), publicou em 2016 um posicionamento sobre as colocações da ATA de 2015, questionando algumas colocações, principalmente em relação ao não uso de radiiodoterapia e também colocou em discussão a situação dos países em desenvolvimento na maior dificuldade no diagnóstico e acompanhamento dos casos de CDT (AMORIM et al, 2016).

No Brasil e, principalmente, na região nordeste, ainda são poucos os estudos sobre as atividades de doses ideais de radioiodoterapia. Pesquisa realizada em Minas Gerais, num total de 102 pacientes comparando o uso de rTSH e suspensão de levotiroxina para pacientes que receberam 30mCi de ^{131}I após tireoidectomia total, demonstrou que o uso de rTSH foi tão eficaz quanto a suspensão de levotiroxina nos pacientes submetidos à radioiodoterapia. Estes pacientes foram acompanhados por nove a doze meses após a ablação (ROSARIO; XAVIER, 2012).

Em estudo de Tese de doutorado na Universidade de São Paulo (USP), em 2013, incluindo pacientes com carcinoma papilífero que foram submetidos à tireoidectomia total e que não receberam a radioiodoterapia, foram observados seis, nove e doze meses após a cirurgia. Este estudo mostrou uma queda tanto nos níveis de Tg como na captação cervical de ^{131}I (CARDOSO, 2013).

Estudo retrospectivo realizado em Curitiba, no ano de 2017, demonstrou que pacientes com CDT com baixo e intermediário risco não evidenciaram benefícios em relação ao uso de 30 mCi de radioiodoterapia após a tireoidectomia comparando com pacientes que fizeram apenas tireoidectomia total (SÚSS, 2017).

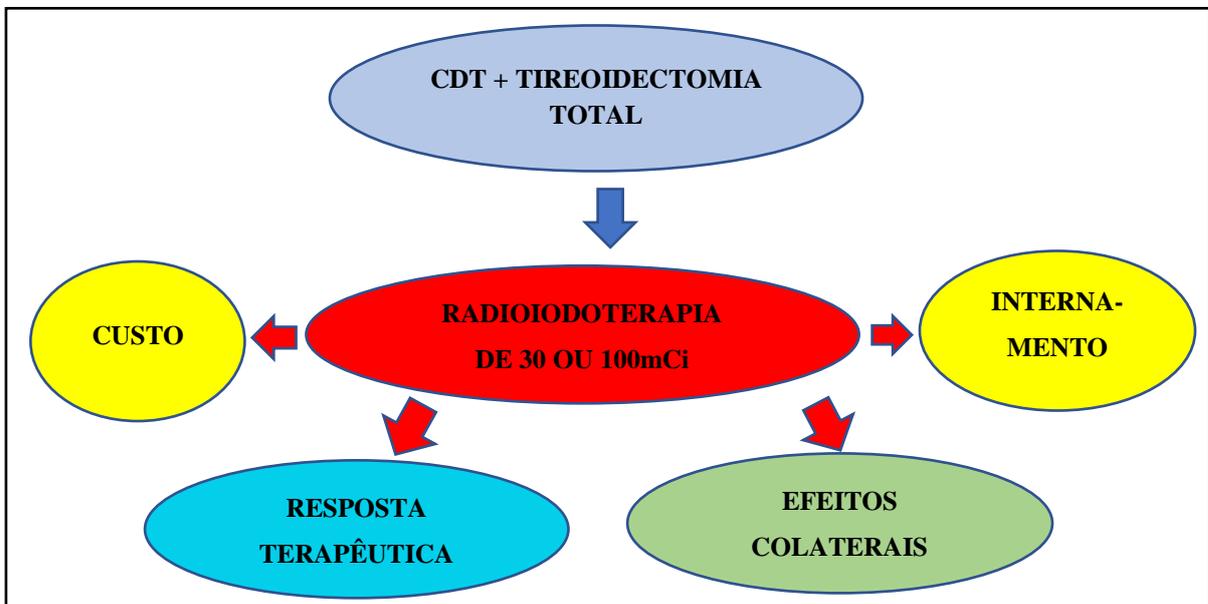
3 MÉTODO

3.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Foi realizado um estudo de Coorte retrospectivo, onde foram resgatados todos os prontuários de pacientes com CDT que se submeteram à tireoidectomia total e que receberam radioiodoterapia. A dose de radioiodoterapia utilizada influi no custo, no tempo de internamento (pacientes que recebem 30 mCi não precisam de internamento) e na ocorrência de reações adversas (Figura 3).

Os pacientes com carcinoma diferenciado de tireoide CDT foram submetidos à tireoidectomia total e receberam dose de radioiodoterapia. A dose de radioiodoterapia utilizada (30 ou 100 mCi) influi no custo, no tempo de internamento e nas reações adversas. A intenção deste estudo é observar a resposta terapêutica.

Figura 3 – Modelo explicativo



Fonte: própria

3.2 LOCAL DO ESTUDO

Os pacientes foram atendidos no Serviço de Medicina Nuclear do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco, no período de 2011 a 2013/ 2014 a 2016 (100 mCi) e 2014 a 2016 (30 mCi).

3.3 POPULAÇÃO EM ESTUDO

A amostra foi do tipo censitária (todos os prontuários de pacientes que satisfizeram os critérios de inclusão e exclusão).

3.4 QUESTIONÁRIO

De todos os pacientes que participaram do estudo foi preenchido um questionário com variáveis dependentes e independentes para fornecer dados para o estudo.

Ver anexo A.

3.5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Os critérios de inclusão foram o carcinoma diferenciado de tireoide. Pacientes submetidos à tireoidectomia total e que receberam dose ablativa de radioiodoterapia (30 ou 100 mCi).

3.6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Os critérios de exclusão foram a perda do seguimento por abandono do acompanhamento.

3.7 VARIÁVEIS DESCRITIVAS

As variáveis dependentes são aquelas apresentadas após a intervenção, ou também denominadas de variáveis de desfecho e as que precedem a intervenção são intituladas independentes ou preditoras (HULLEY et al., 2015).

Quadro 1. Definição e categorização das variáveis

VARIÁVEL DEPENDENTE	DEFINIÇÃO OPERACIONAL	CATEGORIZAÇÃO
RESPOSTA TERAPÊUTICA EXCELENTE	SEM EVIDÊNCIA CLÍNICA, BIOQUÍMICA (Tg E <1ng/ml) OU ESTRUTURAL DA DOENÇA (PCI negativa)	PRESENTE AUSENTE
RESPOSTA BIOQUÍMICA (DOSAGEM DA TG)	DEFINIDA NO PRONTUÁRIO	ALTERADA (Tg E ≥ 1) NÃO ALTERADA (Tg E < 1)
RESPOSTA ESTRUTURAL	PESQUISA DE CORPO INTEIRO ¹³¹ I	POSITIVA NEGATIVA
VARIÁVEL INDEPENDENTE	DEFINIÇÃO OPERACIONAL	CATEGORIZAÇÃO
DOSE DE RADIOIODOTERAPIA	DEFINIDA NO PRONTUÁRIO	30 mCi 100 mCi
SEXO	DEFINIDA NO PRONTUÁRIO	Masculino Feminino
TIPO HISTOLÓGICO	DEFINIDA PELO LAUDO ANATOMOPATOLÓGICO	PAPILÍFERO FOLICULAR HURTHLER
FAIXA ETÁRIA	DEFINIDA NO PRONTUÁRIO	< 45 ANOS ≥ 45 ANOS
TAMANHO DO TUMOR	TAMANHO EM CM DESCRITO NO PRONTUÁRIO	

3.8 MÉTODOS ESTATÍSTICOS

Para análise dos dados foi construído um banco de dados no programa EPI INFO, versão 3.5.4, o qual foi exportado para o software SPSS, versão 18, onde foi realizada a análise. Para avaliar o perfil pessoal e clínico dos pacientes avaliados, foram calculadas as frequências percentuais e construídas as respectivas distribuições de frequência. Para comparar a distribuição dos fatores entre o grupo de pacientes tratados com 100 mCi e com 30 mCi, foi aplicado o teste Qui-quadrado para homogeneidade. Para avaliar os fatores relacionados a resposta espontânea excelente, foi aplicado o teste Qui-quadrado para independência. Nos casos em que as suposições do teste Qui-quadrado foram violadas, aplicou-se o teste Exato de Fisher. Todas as conclusões foram baseadas considerando o nível de significância de 5%.

3.9 ASPECTOS ÉTICOS

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) e do Centro de Ciências da Saúde (CCS), Parecer nº 2.224.160 e CAAE nº 71104617.2.0000.5208 (anexo D). O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) não foi empregado, por se tratar de um estudo baseado na revisão dos prontuários de pacientes.

Todas as informações desta pesquisa são confidenciais e serão divulgadas apenas em eventos ou publicações científicas sendo assegurado o sigilo sobre a participação dos pacientes (anexo B).

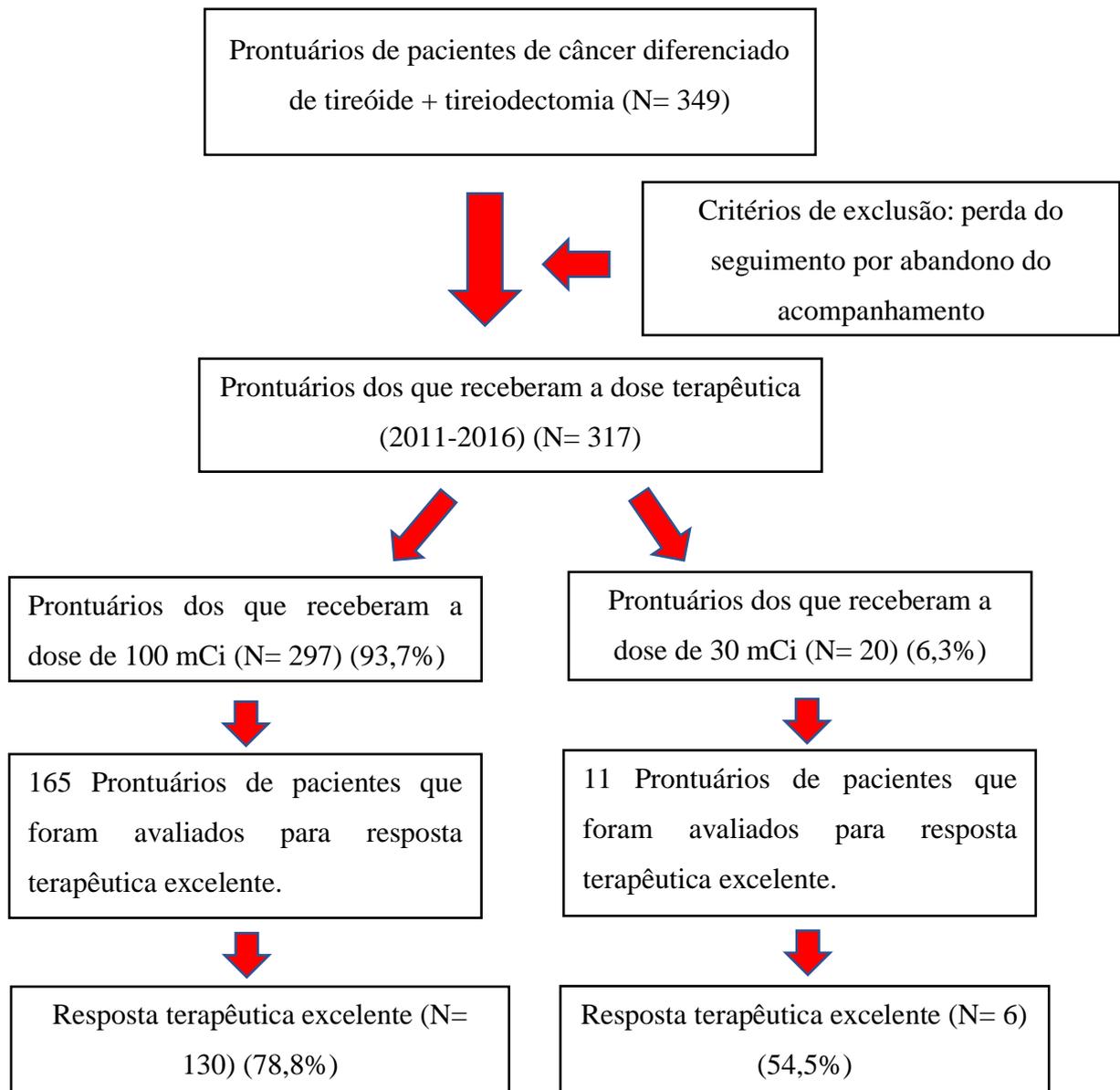
Os dados coletados nesta pesquisa e resultados, estão armazenados em computador pessoal sob a responsabilidade da pesquisadora em seu endereço, pelo período mínimo de 05 anos.

Não houve prejuízo à integridade física de nenhum dos participantes do estudo uma vez que se trata de um estudo retrospectivo.

4 RESULTADOS

Foram analisados 349 prontuários de pacientes com CDT já submetidos à tireoidectomia. Após atenderem aos critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 317 prontuários de pacientes atendidos no serviço de Medicina Nuclear do Hospital das Clínicas da UFPE. Destes 297 receberam 100 mCi e 20 receberam 30 mCi. Quanto à resposta terapêutica excelente para o grupo de 100 mCi foram um total 130 pacientes (78,8%) e para o grupo de 30 mCi foram 6 pacientes (54,5%) (p- valor igual a 0,131) (Figura 4).

Figura 4 Fluxograma do estudo



Quanto à distribuição do sexo e faixa etária, verificou-se que a maioria dos pacientes é do sexo feminino (94,3%) e possui idade de 45 anos ou mais (58,4%). Observa-se que o teste de homogeneidade não foi significativo nos fatores avaliados (sexo e faixa etária), indicando que a distribuição destes é semelhante entre os grupos de doses avaliados (todos os p-valores foram maiores do que 0,05) (Tabela 8).

Tabela 8 - Distribuição do sexo e faixa etária segundo a dose.

Fator avaliado	N	%	Dose (mCi)		p-valor
			100 mCi	30 mCi	
Sexo					
Feminino	299	94,3	279(93,9%)	20(100,0%)	0,615 ²
Masculino	18	5,7	18(6,1%)	0(0,0%)	
Faixa etária					
Menos de 45 anos	132	41,6	124(41,8%)	8(40,0%)	0,878 ¹
45 anos ou mais	185	58,4	173(58,2%)	12(60,0%)	
Mínimo – Máximo	11 – 86		11 – 86	33 – 65	-
Média±Desvio padrão	47,6 ± 13,6		47,6 ± 13,8	47,2 ± 10,1	0,890 ³

¹p-valor do teste Qui-quadrado para homogeneidade.

²p-valor do teste Exato de Fisher.

³p-valor do teste t de Student.

A maioria dos pacientes apresentou o tipo histológico papilífero (92,3%) seguido do Folicular (4,5%). Na avaliação por subgrupo de dose também foi encontrada maior prevalência do tipo histológico papilífero (92,1% para 100 mCi e 94,4% para 30 mCi). O teste de homogeneidade não foi significativo (p-valor igual a 0,255), indicando que a distribuição do tipo histológico é semelhante nos dois grupos avaliados (Tabela 9).

Tabela 9 - Distribuição do tipo histológico segundo a dose.

Fator avaliado	N	%	Dose (mCi)		p-valor
			100mCi	30mCi	
Tipo histológico					
Papilífero	284	92,3	267(92,1%)	17(94,4%)	0,255 ¹
Folicular	14	4,5	14(4,8%)	0(0,0%)	
Hurthle	3	1,0	3(1,0%)	0(0,0%)	
Papilífero e Folicular	5	1,6	5(1,7%)	0(0,0%)	
Papilífero e Hurthle	2	0,6	1(0,3%)	1(5,6%)	

¹p-valor do teste Exato de Fisher.

Observa-se que a mediana de tamanho do tumor foi de 1,20cm e intervalo interquartil de 1,80cm, tanto para os prontuários que receberam 30 ou 100 mCi. No grupo de 100 mCi a

mediana foi de 1,25cm, enquanto que no grupo de 30 mCi o tamanho mediano foi de 0,70cm. O teste de comparação foi significativo (p-valor menor do que 0,001) (Tabela 10).

Tabela 10 - Análise do tamanho do tumor segundo a dose.

Fator avaliado	cm	Dose (mCi)		p-valor
		100 mCi	30 mCi	
Tamanho do tumor				
Mínimo – Máximo	0,15 - 8,00	0,15 - 8,00	0,15 - 1,80	-
Mediana (Intervalo Interquartil)	1,20 (1,80)	1,25 (1,70)	0,70 (0,45)	<0,001 ¹

¹p-valor do teste de Mann-Whitney.

Na Tabela 11, temos a distribuição do tipo de invasão tumoral segundo a dose. Observou-se que o tipo mais frequente foi a invasão capsular (6,6%), seguido do linfático (2,2%). No grupo de 100 mCi a invasão mais prevalente foi do tipo capsular (7,1%), seguida da linfática (2,4%) e vascular (2,0%). No grupo de dose 30 mCi não houve caso de invasão tumoral. Mesmo sendo encontrada uma maior prevalência de invasão tumoral no grupo de 100mCi o teste de comparação não foi significativo (p-valor maior que 0,05), indicando que não há diferença da invasão tumoral entre os grupos avaliados.

Tabela 11 - Distribuição do tipo de Invasão Tumoral segundo a dose.

Invasão Tumoral	N	%	Dose (mCi)		p-valor
			100 mCi	30 mCi	
Capsular					
Não	296	93,4	276(92,9%)	20(100,0%)	0,380 ¹
Sim	21	6,6	21(7,1%)	0(0,0%)	
Vascular					
Não	311	98,1	291(98,0%)	20(100,0%)	1,000 ¹
Sim	6	1,9	6(2,0%)	0(0,0%)	
Linfático					
Não	310	97,8	290(97,6%)	20(100,0%)	1,000 ¹
Sim	7	2,2	7(2,4%)	0(0,0%)	
Muscular					
Não	317	100,0	297(100,0%)	20(100,0%)	-
Outros					
Não	314	99,1	294(99,0%)	20(100,0%)	1,000 ¹
Sim	3	0,9	3(1,0%)	0(0,0%)	

¹p-valor do teste Exato de Fisher.

O valor considerado para Tg E alterada foi de ≥ 1 ng/ml. Aos seis meses de avaliação da Tg nenhum paciente que fez 30 mCi alterou Tg e 91,8% dos que fizeram 100 mCi também não alteraram Tg. Após um ano da dose observou-se prevalência da Tg não alterada de 81,7%

(total) e para 100 mCi foi 82,3% e 30 mCi foi 72,7%. Quando avaliada a distribuição da alteração da Tg (ng/mL) nos grupos de 100 mCi e 30 mCi, o teste de homogeneidade não foi significativo em nenhuma das medidas (p-valor maior do que 0,05), indicando que o grupo de 100 mCi e 30 mCi apresentam comportamento semelhante dessas medidas, ou seja, quanto a avaliação apenas com acompanhamento com a Tg, tanto com seis meses como com um ano, observamos sucesso na ablação em relação a dosagem de Tg e semelhança entre os dois grupos (Tabela 12).

Tabela 12 - Distribuição do Tg (ng/mL), segundo a dose.

Fator avaliado	N	%	Dose (mCi)		p-valor
			100 mCi	30 mCi	
Tg – 6 meses					
Alterado (≥ 1)	16	7,6	16(8,2%)	0(0,0%)	0,617 ²
Não alterado (< 1)	195	92,4	179(91,8%)	16(100,0%)	
Tg – 1 ano					
Alterado (≥ 1)	34	18,3	31(17,7%)	3(27,3%)	0,425 ²
Não alterado (< 1)	152	81,7	144(82,3%)	8(72,7%)	

²p-valor do teste Exato de Fisher.

Como medida estrutural foi utilizada a PCI e observou-se que a maioria dos pacientes, no momento pós dose, apresenta PCI positiva (97,4%). Após um ano, a maioria demonstra uma PCI negativa (91,8%). Observou-se que o teste de homogeneidade da distribuição da PCI no grupo de 100 mCi e 30 mCi não foi significativo, tanto no momento pós-dose (p-valor igual a 0,392) como após um ano da dose (p-valor igual a 0,063), indicando que a distribuição da PCI nos dois grupos foi semelhante. Então considerando a resposta terapêutica estrutural completa (PCI Negativo) os grupos de 30 e 100 mCi apresentaram respostas estruturais completas semelhantes (Tabela 13).

Tabela 13 - Distribuição da Pesquisa de Corpo Inteiro (PCI) inicial e após o tratamento.

Fator avaliado	N	%	Dose (mCi)		p-valor
			100mCi	30mCi	
PCI – Pós dose					
Positivo	294	97,4	277(97,5%)	17(94,4%)	0,392 ¹
Negativo	8	2,6	7(2,5%)	1(5,6%)	
PCI – 1 ano					
Positivo	17	8,2	14(7,1%)	3(25,0%)	0,063 ¹
Negativo	191	91,8	182(92,9%)	9(75,0%)	

¹p-valor do teste Exato de Fisher.

Na demonstração do percentual de resposta terapêutica excelente, distribuímos em relação à dose, faixa etária e sexo. Verificou-se maior presença de resposta terapêutica excelente no grupo de pacientes do sexo masculino (91,7%), com idade de 45 anos ou mais (80,6%) e que recebeu dose de 100 mCi (78,3%). O teste de independência não foi significativo nos fatores avaliados (p-valor maior do que 0,05), indicando que o sexo, a faixa etária e dose que os pacientes fizeram não foram fatores determinantes para alterar o nível de presença da resposta terapêutica excelente (Tabela 14).

Tabela 14 - Distribuição da resposta terapêutica segundo sexo, faixa etária e dose administrada.

Fator avaliado	Resposta terapêutica excelente		p-valor
	Presente	Ausente	
Sexo			
Feminino	125(75,8%)	40(24,2%)	0,300 ²
Masculino	11(91,7%)	1(8,3%)	
Faixa etária			
Menos de 45 anos	53(71,6%)	21(28,4%)	0,163 ¹
45 anos ou mais	83(80,6%)	20(19,4%)	
Dose			
100mCi	130(78,3%)	36(21,7%)	0,131 ²
30mCi	6(54,5%)	5(45,5%)	

¹p-valor do teste Qui-quadrado para independência.

²p-valor do teste Exato de Fisher.

5 DISCUSSÃO

A resposta terapêutica excelente após um ano não foi diferente entre os dois grupos de doses (30 e 100 mCi) (p- valor igual a 0,131). Quando avaliado a resposta bioquímica (Tg), não houve diferenças significativas em relação aos dois grupos (30 ou 100 mCi) (p- valor igual a 0,425) e na avaliação da resposta estrutural (PCI) também não houve diferença significativa com (p- valor igual a 0,063). Em relação às características das amostras apenas diferenciaram no tamanho do tumor, o que leva a crer que na decisão pela maior dose pode ter sido levado em consideração o tamanho do tumor (p-valor menor do que 0,001).

Semelhantemente dois importantes estudos, comparando as doses de 30 e 100 mCi como radioiodoterapia ablativa para pacientes de baixo risco, demonstraram resposta excelente semelhante com um ano após a dose. Estes estudos foram randomizados, multicêntricos, mostraram que a eficácia da ablação realizada com 30 mCi é semelhante a executada com 100 mCi (MALLICK et al., 2012 e SCHLUMBERGER et al., 2012).

O primeiro estudo conhecido como HiLo, foi desenvolvido no Reino Unido com 29 centros e 438 pacientes comparando baixas (30 mCi) e altas (100 mCi) doses de radioiodoterapia e combinados com retirada do hormônio tireoidiano ou rTSH (MALLICK et al., 2012). O segundo estudo conhecido como ESTIMABL desenvolvido na França, contou com um total de 752 pacientes, também estudou o uso de doses de 30 mCi e 100 mCi. Nos dois grupos também houve pacientes que fizeram retirada do hormônio tireoidiano e outros que usaram rTSH (SCHLUMBERGER et al., 2012).

Ensaio clínico randomizado incluindo 341 pacientes, duplo-cego para dois grupos (grupo A com 171 pacientes que receberam 30 mCi e B com 170 pacientes que receberam 100 mCi), publicado em 2012, mostrou taxa de ablação superior para o grupo de alta dose (39,2 % para o grupo A e 64,1% para o grupo B). O risco relativo de ter uma ablação bem-sucedida para o grupo da menor dose foi 0,61(IC 95%, 0,49-0,76; p-valor menor do que 0,0001). Por outro lado, o risco relativo da ablação ser sem sucesso, para o grupo de menor dose em relação ao de maior dose foi 1,695 (IC 95%,1,34-2,14; P < 0,001). O que defende o uso da dose maior de radioiodoterapia (FALLAHI et al., 2012).

Estudo publicado em outubro de 2016, realizado pela Sociedade Japonesa de Medicina Nuclear, comparou as doses de 30 e 100 mCi de ¹³¹I em pacientes com CDT de baixo e intermediário risco, obtendo resposta terapêutica excelente similar em ambos os grupos (2-9

meses de seguimento) com 80% para o grupo de baixa dose (30 mCi) e 85% para o grupo de alta dose (100 mCi) (QU, 2016).

Alguns estudos compararam a resposta terapêutica para o CDT de baixo risco em pacientes que receberam 30 mCi e pacientes que não usaram de radioiodoterapia com respostas terapêuticas semelhantes. O que demonstra que pacientes com muito baixo risco poderiam permanecer sem tratamento com radioiodo. (SÚSS, et al., 2018 e MUJAMMAMI, et al., 2016).

Descobertas no campo genético e biológico associadas com o desempenho de novas terapêuticas têm melhorado o diagnóstico e tratamento do câncer de tireoide (FAGIN; WELLS, 2016).

A Sociedade Brasileira de Medicina Nuclear (SBMN), encorajada pela Sociedade Europeia de Medicina Nuclear (SEMN), em 2016 se posicionou com relação as críticas propostas pela ATA em 2015, ressaltou que 75% da população brasileira depende do Sistema Único de Saúde (SUS). O que torna difícil o acesso aos métodos diagnósticos e de tratamentos, o que deve ser levado em consideração pelo médico ao decidir por conduta diagnóstica e terapêutica, inclusive na dose de radioiodoterapia a ser utilizada. (AMORIM et al, 2016 e VERBURG et al, 2016)

Nos países em desenvolvimento as dificuldades tanto no diagnóstico quanto no acompanhamento dos pacientes com câncer de tireoide ainda é uma realidade nos dias de hoje. E, estudos feitos no Nordeste do Brasil são raros devido as dificuldades para serem efetuados.

5.1 LIMITAÇÕES

Um das limitações encontradas neste estudo foi a amostra ser do tipo censitária com diminuição no tamanho da amostra entre as diferentes doses. Ainda poucos pacientes receberam doses de 30 mCi em comparação com 100 mCi, porém, testes estatísticos foram utilizados para corrigir esta diferença do tamanho da amostra neste estudo.

Também contamos com a perda de dados nos prontuários durante o seguimento, fato muito frequente em estudos de Coorte retrospectivos.

Apesar do acompanhamento de um ano dos CDT ser usado para avaliação do prognóstico em muitos estudos, esse período é curto em relação ao tempo necessário para o aparecimento de manifestações tardias do CDT.

6 CONCLUSÃO

Foi traçado o perfil clínico, laboratorial e anatomopatológico dos pacientes com CDT, já tireoidectomizados e submetidos à radioiodoterapia com doses de 30 e 100 mCi.

Após um ano de acompanhamento não houve diferença significativa na resposta: bioquímica (p- valor igual a 0,425) e estrutural (p- valor igual a 0,063) entre os dois grupos de diferentes doses e a resposta terapêutica excelente não foi significativamente diferente para os grupos de 30 e 100 mCi (p- valor igual a 0,131).

REFERÊNCIAS

AMORIM, Barbara et al. Posicionamento da SBMN em relação às atuais diretrizes da Associação Americana de Tireóide para Manejo de Pacientes Adultos com Nódulos Tireoidianos e Câncer Diferenciado da Tireoide (ATA 2015). **SBMN**, n. Ata 2015, 2016.

ARANGO, Héctor Gustavo. Bioestatística – Teórica e computacional – com banco de dados – 3.ed. – [Reimpr.] – Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011.

BAL, Chandrasekhar et al. Prospective randomized clinical trial to evaluate the optimal dose of ¹³¹I for remnant ablation in patients with differentiated thyroid carcinoma. **Cancer**, V. 77, N. 12, P.2574-80, 1996.

BECKER, David; SAWIN, Clark. Radioiodine and thyroid disease: the beginning. **Seminars in nuclear medicine**, v. 26, n. 3, p. 155–64, 1996.

BIONDI, Bernadette et al. Cardiovascular safety of acute recombinant human thyrotropin administration to patients monitored for differentiated thyroid cancer. **J Clin Endocrinol Metab**,; 88 (1): 211 – 4, 2003.

BRITO, Alexandre et al. Estimates of thyroid cancer incidence in Brazil: an approach using polynomial models. **Cadernos de Saude Publica 2011 / Ministerio da Saude, Fundação Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saude Publica**; 27(7): 1441-1444, 2011.

CAILLEUX, A. F. et al. Is diagnostic iodine-131 scanning useful after total thyroid ablation for differentiated thyroid cancer? **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 85, n. 1, p. 175–178, 2000.

CARDOSO, Cesar Augusto. Pacientes com carcinoma papilífero de tireoide tratados com tireoidectomia total e não submetidos a dose ablativa com iodo radioativo: evolução da captação cervical do iodo radioativo e da tireoglobulina. 2013. **Tese de doutorado. Universidade**, p. 1-66, 2013.

CHEN, Amy; JEMAL, Ahmedin; WARD, Elizabeth. Increasing incidence of differentiated thyroid cancer in the United States, 1988-2005. **Cancer**, v. 115, n. 16, p. 3801–3807, 2009.

CHIOVATO, L. et al. Disappearance of humoral thyroid autoimmunity after complete removal of thyroid antigens. **Ann Intern Med**, v. 5, n.139, p. 346-51, 2003.

COLONNA, M. et al. Descriptive epidemiology of thyroid cancer in France: Incidence, mortality and survival. **Annales d'Endocrinologie**, v. 71, n. 2, p. 95–101, 2010.

COSTA, Fernanda Mendonça Karolina et al. Avaliações das imagens de pesquisa de corpo inteiro (PCI) obtidas em pacientes submetidos ao tratamento de radioiodoterapia (pré e pós-tratamento). **Brazilian Journal of Radiation Sciences**, 03-1 A 01-03, 2015.

COOPER, David S. et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. **Thyroid: official journal of the American Thyroid Association**, v. 19, n. 11, p. 1167–1214, 2009.

EDGE S.B. et al. A 2010 Thyroid cancer staging. In: Edge SB, BYRD DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A (eds). **AJCC Cancer Staging Manual. 7th. edition. Springer- Verlag, New York**, pp 59-64, 2010.

FAGIN, James; WELLS, Samuel. Biologic and Clinical Perspectives on Thyroid Cancer. **The New England Journal of Medicine**, 2016.

FALLAHI, Babak et al. Low versus high radioiodine dose in postoperative ablation of residual thyroid tissue in patients with differentiated thyroid carcinoma. **Nuclear Medicine Communications**, v. 33, n. 3, p. 275–282, 2012.

GHARIB, Hossein; GOELLNER, John. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: An appraisal. **Annals of Internal Medicine**, 118:282-9, 1993.

GRAF, Hans; PAZ-FILHO, Gilberto. Uso do TSH humano recombinante no câncer diferenciado de tireóide. **Arq Bras Endocrinol Metab** [online], vol.51, n.5, pp.806-812, 2007.

HAY ID. et al. Ipsilateral lobectomy versus bilateral lobar resection in papillary thyroid carcinoma: a retrospective analysis of surgical outcome using a novel prognostic scoring system. **Surgery**. 102: 1088-95, 1987.

HAY ID. et al. Predicting outcome in papillary thyroid carcinoma: development of a reliable prognostic scoring system in a cohort of 1779 patients surgically treated at one institution during 1940 through 1989. **Surgery**. 114: 1139-47, 1993.

HULLEY, S. B. et al. **Delineando a Pesquisa Clínica**. 4ª Edição, 2015.

HAUGEN, Bryan et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American

Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. **Thyroid**, v. 26, n. 1, p. 1–133, 2016.

HEEMSTRA, Karen et al. Serum Thyroglobulin Concentrations Predict Disease-Free Remission and Death in Differentiated Thyroid Carcinoma. **Clinical Endocrinology**, 2006.

HERTZ, Saul et al. Radioactive Iodine as an indicator in Thyroid Physiology. **American Journal of Physiology**, p. 565–576, 1939.

LONGO, Betânia et al. Carcinoma Anaplásico de Tireoide – Relato de caso. **Revista Médica da UFPR**. 4(1): 35-38, 2017.

MAIA, Ana et al. Thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: Brazilian consensus. **Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia**, v. 51, n. 5, p. 867–893, 2007.

MALLICK, Ujjal et al. Ablation With Low-Dose Radioiodine and Thyrotropin Alfa in Thyroid Cancer, **The New England Journal of Medicine**, v.366, p.1674-1685, 2012.

MUJAMMAMI, Muhammad et al, Long-term Outcomes of Patients with Papillary Thyroid Cancer undergoing Remnant Ablation with 30 millicuries Radioiodine. **Thyroid**. 2016.

PACINI, Furio et al. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. **European Journal of Endocrinology / European Federation of Endocrine Societies**, v. 154, n. 6, p. 787–803, 2006.

QU, Yuan; HUANG, Rui; LI, Lin. Low- and high-dose radioiodine therapy for low-intermediate-risk differentiated thyroid cancer: a preliminary clinical trial. **Annals of Nuclear Medicine**, p. 1–13, 2016.

ROSARIO, Pedro et al. Nódulos tireoideanos e câncer diferenciado de tireoide: atualização do consenso brasileiro. **Arq Bras Endocrinol Metab**, 2013.

ROSARIO, Pedro; CALSOLARI, Maria. Salivary and Lacrimal Gland Dysfunction After Remnant Ablation with Radioactive Iodine in Patients with Differentiated Thyroid Carcinoma Prepared with Recombinant Human Thyrotropin. **Thyroid**, v. 23, n. 5, p. 617–619, 2013.

ROSARIO, Pedro; XAVIER, Arthur. Recombinant Human Thyroid Stimulating Hormone in Thyroid Remnant Ablation With 1.1 GBq 131Iodine in Low-Risk Patients. **American Journal of Clinical Oncology**, v. 35, n. 2, p. 101–104, 2012.

ROSARIO, Pedro; PURISCH, Saulo; BORGES, Michelle. Carcinoma medular de tireoide: abordagem para prática clínica. **Revista Médica de Minas Gerais**, 17(3/4): 132-139.

ROSS, Douglas, S. Radioiodine Therapy for Hyperthyroidism. **The New England Journal of Medicine**, p.364-6, 2011.

RUBINO, C. et al. Second primary malignancies in thyroid cancer patients. **British journal of cancer**, v. 89, n. 9, p. 1638–44, 2003.

SANTOS, P; SOUZA, V. Fukushima: Após Um Ano Do Acidente, Quais As Influências Nos Meios: Físico, Biológico E Antropogênico? **Ciências Biológicas e da Saúde Facipe**, n. 1, v.1 p. 67–73, 2013.

SAWIN, Clark; BECKER, David. Radioiodine and the Treatment of Hyperthyroidism: The Early History. **Thyroid**, v. 7, n. 2, p.163-176, 1997.

SCHLUMBERGER, Martin et al. Strategies of Radioiodine Ablation in Patients with Low-Risk Thyroid Cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 366, n. 18, p. 1663–1673, 2012.

SIPOS, J; MAZZAFERRI, E. Thyroid cancer epidemiology and prognostic variables. **Clinical Oncology**, v. 22, n. 6, p. 395–404, 2010.

SÚSS, Shirlei et al, Clinical Outcomes of Low and Intermediate Risk Differentiated Thyroid Cancer Patients Treated With 30mCi For Ablation or Without Radioactive Iodine Therapy. **Arch Endocrinol Metab**, 62/2, 149-156, 2018.

SÚSS, Shirley Aíçar Kugler. Desfechos clínicos em pacientes com câncer diferenciado de tireoide tratados com tireoidectomia total e 30 mCi de iodo radioativo versus pacientes tratados apenas com tireoidectomia total. **Tese de Mestrado**, Universidade Federal do Paraná 2017.

TORLONTANO, Massimo et al. Follow up of low risk patients with papillary thyroid cancer: role of neck ultrasonography in detecting lymph node metastases. **J Clin Endocrinol Metabol**, v. 7, n. 89, p. 3402-07,2004.

TUTTLE, Michael; HAUGEN, Bryan; PERRIER, Nancy. The Updated AJCC/TNM Staging System for Differentiated and Anaplastic Thyroid Cancer (8 th edition): What Changed and why? **Thyroid**, v. 27, n. 6, p. 751-756, 2017.

VALADÃO, Maristane et al. Positive predictive value of detectable stimulated tg during the first year after therapy of thyroid cancer and the value of comparison with tg-ablation and tg measured after 24 months. **Thyroid**. v. 16 p. 1145-9, 2006.

VERBURG, Frederik et al. Why the European Association of Nuclear Medicine has declined to endorse the 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. **European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging**, v. 43, n. 6, p. 1001–1005, 2016.

WANG, Youxin; WANG, Wei. Increasing incidence of thyroid cancer in Shanghai, China, 1983-2007. **Asia-Pacific journal of public health / Asia-Pacific Academic Consortium for Public Health**, v. 27, n. 2, p. NP223-9, 2015.

XING, Mingzhao. Molecular pathogenesis and mechanisms of thyroid cancer. **Nat Rev Cancer**. 13(3):184-99, 2013.

YOKOZAWA, Tamotsu. Linfoma primário da tireoide: aspectos clínicos, diagnósticos e tratamento. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, 1998.

APÊNDICE A

ARTIGO - COMPARAÇÃO DA RESPOSTA TERAPÊUTICA ENTRE AS DOSES DE 30 E 100 mCi DE RADIOIODOTERAPIA PARA O CARCINOMA DIFERENCIADO DE TIREOIDE

INTRODUÇÃO

Segundo consensos entre os especialistas da Associação Americana de Tireoide (ATA), da Associação Europeia de Tireoide (ETA) e do Departamento de Tireoide da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, o tratamento inicial do câncer diferenciado de tireoide CDT consiste na realização de tireoidectomia, seguida pelo tratamento complementar com iodo radioativo em casos selecionados (1,2). Porém, o papel da radioiodoterapia como tratamento inicial tem sido alvo de discussão (3).

A ATA publicou em 2015, 101 recomendações para pacientes adultos com nódulos e CDT (4). Essas diretrizes têm sido objeto de várias discussões pela Associação Europeia de Medicina Nuclear (AEMN) e também pela Sociedade Brasileira de Medicina Nuclear (SBMN). Principalmente, em relação ao tratamento com lobectomia sem radioterapia para os pacientes de baixo risco e em relação a necessidade de maior individualização do paciente (5).

Os objetivos propostos neste trabalho foram traçados a partir da necessidade de comparar a resposta terapêutica entre doses de 30 e 100 mCi de radioiodo após a tireoidectomia para CDT. Buscando avaliar a resposta terapêutica bioquímica, estrutural e consequentemente a resposta terapêutica excelente entre os dois grupos.

MÉTODO

Este foi um estudo de Coorte retrospectivo. Os pacientes foram atendidos no Hospital das Clínicas da UFPE, num período de 2011 a 2013 (100 mCi) e 2014 a 2016 (30 mCi).

A amostra foi do tipo censitária, todos os prontuários foram de pacientes que satisfizeram os critérios de inclusão e exclusão durante o período avaliado. Os critérios de inclusão utilizados foram: pacientes diagnosticados com CDT, já submetidos a tireoidectomia total e que receberam dose ablativa de radioiodoterapia (30 ou 100 mCi) e o critério de exclusão foi a perda do seguimento por abandono do acompanhamento.

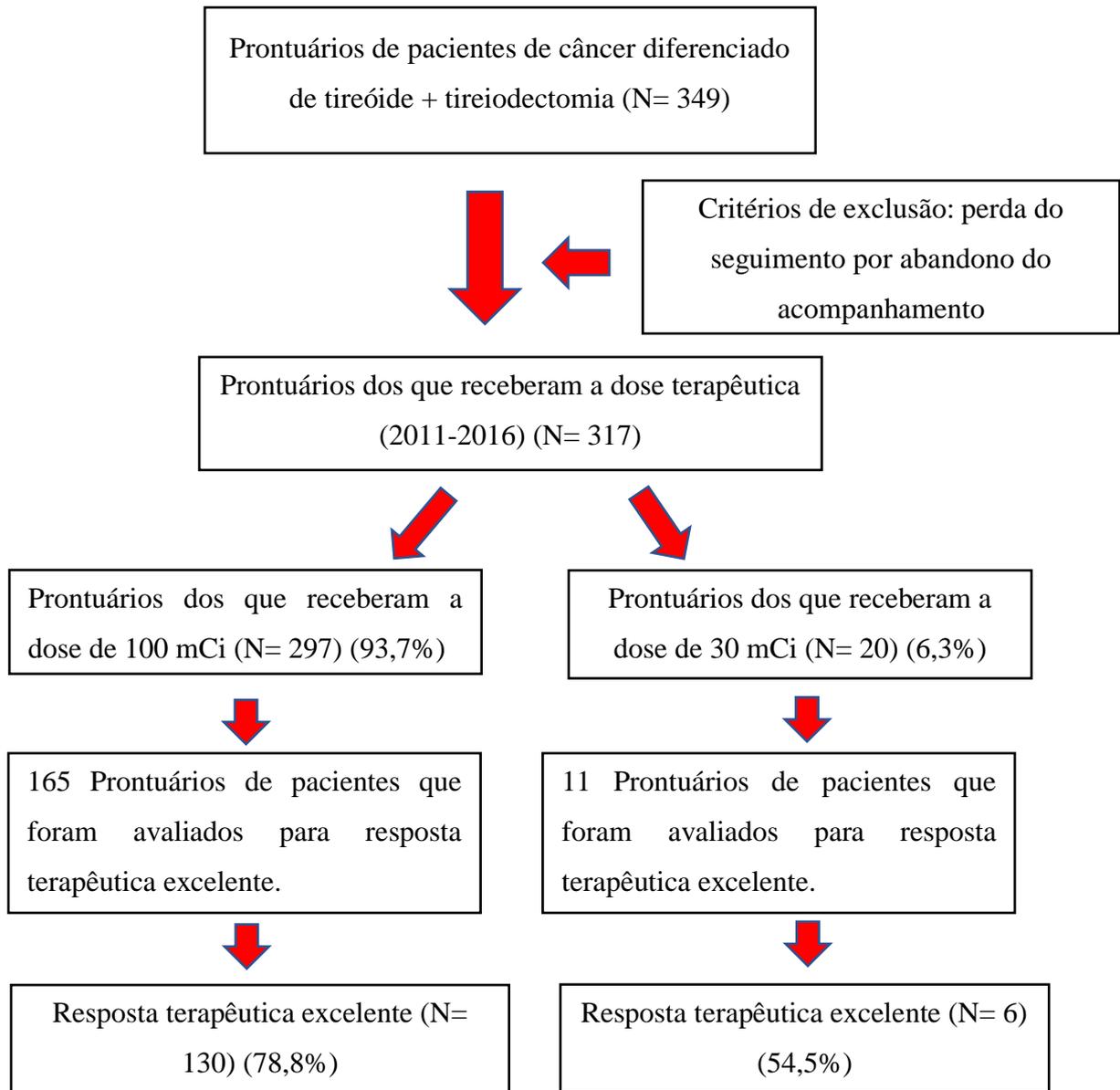
Para análise dos dados foi construído um banco de dados no programa EPI INFO, versão 3.5.4, o qual foi exportado para o software SPSS, versão 18, onde foi realizada a análise. Para avaliar o perfil pessoal e clínico dos pacientes avaliados, foram calculadas as frequências percentuais e construídas as respectivas distribuições de frequência. Para comparar a distribuição dos fatores entre o grupo de pacientes tratados com 100 mCi e com 30 mCi, foi aplicado o teste Qui-quadrado para homogeneidade. Para avaliar os fatores relacionados a resposta terapêutica excelente, foi aplicado o teste Qui-quadrado para independência. Nos casos em que as suposições do teste Qui-quadrado foram violadas, aplicou-se o teste Exato de Fisher. Todas as conclusões foram feitas considerando o nível de significância de 5%.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) e do Centro de Ciências da Saúde (CCS), Parecer nº 2.224.160 e CAAE nº 71104617.2.0000.5208 (anexo D). O termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) não foi empregado, por se tratar de um estudo baseado na revisão dos prontuários de pacientes.

RESULTADOS

Foram analisados 349 prontuários de pacientes com CDT já submetidos à tireoidectomia. Após atenderem aos critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 317 prontuários de pacientes atendidos no serviço de Medicina Nuclear do Hospital das Clínicas da UFPE. Destes 297 receberam 100 mCi e 20 receberam 30 mCi. Quanto à resposta terapêutica excelente para o grupo de 100 mCi foram um total 130 pacientes (78,8%) e para o grupo de 30 mCi foram 6 pacientes (54,5%) (p- valor igual a 0,131) (Figura 1).

Figura 1. Fluxograma do estudo



Quanto a distribuição do sexo e faixa etária, verificou-se que a maioria dos pacientes é do sexo feminino (94,3%) e possui idade de 45 anos ou mais (58,4%). Observa-se que o teste de homogeneidade não foi significativo nos fatores avaliados (sexo e faixa etária), indicando que a distribuição destes é semelhante entre os grupos de doses avaliados (todos p-valores foram maiores do que 0,05) (Tabela 1).

Tabela 1- Distribuição do sexo e faixa etária segundo a dose.

Fator avaliado	N	%	Dose (mCi)		p-valor
			100 mCi	30 mCi	
Sexo					
Feminino	299	94,3	279(93,9%)	20(100,0%)	0,615 ²
Masculino	18	5,7	18(6,1%)	0(0,0%)	
Faixa etária					
Menos de 45 anos	132	41,6	124(41,8%)	8(40,0%)	0,878 ¹
45 anos ou mais	185	58,4	173(58,2%)	12(60,0%)	
Mínimo – Máximo	11 – 86		11 – 86	33 – 65	-
Média±Desvio padrão	47,6 ± 13,6		47,6 ± 13,8	47,2 ± 10,1	0,890 ³

¹p-valor do teste Qui-quadrado para homogeneidade.

²p-valor do teste Exato de Fisher.

³p-valor do teste t de Student.

A maioria dos pacientes apresentou o tipo histológico papilífero (92,3%) seguido do Folicular (4,5%). Na avaliação por subgrupo de dose também foi encontrada maior prevalência do tipo histológico papilífero (92,1% para 100 mCi e 94,4% para 30 mCi). O teste de homogeneidade não foi significativo (p-valor igual a 0,255), indicando que a distribuição do tipo histológico é semelhante nos dois grupos avaliados (Tabela 2).

Tabela 2 - Distribuição do tipo histológico segundo a dose.

Fator avaliado	N	%	Dose (mCi)		p-valor
			100 mCi	30 mCi	
Tipo histológico					
Papilífero	284	92,3	267(92,1%)	17(94,4%)	0,255 ¹
Folicular	14	4,5	14(4,8%)	0(0,0%)	
Hurthle	3	1,0	3(1,0%)	0(0,0%)	
Papilífero e Folicular	5	1,6	5(1,7%)	0(0,0%)	
Papilífero e Hurthle	2	0,6	1(0,3%)	1(5,6%)	

¹p-valor do teste Exato de Fisher.

O valor considerado para Tg E alterada foi de ≥ 1 ng/ml. Aos seis meses de avaliação da Tg nenhum paciente que fez 30 mCi alterou Tg e 91,8% dos que fizeram 100 mCi também não alteraram Tg. Após um ano da dose observou-se prevalência da Tg não alterada de 81,7% (total) e para 100 mCi foi 82,3% e 30 mCi foi 72,7%. Quando avaliada a distribuição da alteração da Tg (ng/mL) nos grupos de 100 mCi e 30 mCi, o teste de homogeneidade não foi significativo em nenhuma das medidas (p-valor maior do que 0,05), indicando que o grupo de 100 mCi e 30 mCi apresentam comportamento semelhante dessas medidas, ou seja, quanto a avaliação apenas com acompanhamento com a Tg, tanto com seis meses como com um ano,

observamos sucesso na ablação em relação a dosagem de Tg e semelhança entre os dois grupos (Tabela 3).

Tabela 3 - Distribuição do Tg (ng/mL), segundo a dose.

Fator avaliado	N	%	Dose (mCi)		p-valor
			100 mCi	30 mCi	
Tg – 6 meses					
Alterado (≥ 2)	16	7,6	16(8,2%)	0(0,0%)	0,617 ²
Não alterado (< 2)	195	92,4	179(91,8%)	16(100,0%)	
Tg – 1 ano					
Alterado (≥ 2)	34	18,3	31(17,7%)	3(27,3%)	0,425 ²
Não alterado (< 2)	152	81,7	144(82,3%)	8(72,7%)	

²p-valor do teste Exato de Fisher.

Como medida estrutural foi utilizada a PCI e observou-se que a maioria dos pacientes, no momento pós dose, apresenta PCI positiva (97,4%). Após um ano, a maioria demonstra uma PCI negativa (91,8%). Observou-se que o teste de homogeneidade da distribuição da PCI no grupo de 100 mCi e 30 mCi não foi significativo, tanto no momento pós-dose (p-valor igual a 0,392) como após um ano da dose (p-valor igual a 0,063), indicando que a distribuição da PCI nos dois grupos foi semelhante. Então considerando a resposta terapêutica estrutural completa (PCI Negativo) os grupos de 30 e 100 mCi apresentaram respostas estruturais completas semelhantes (Tabela 4).

Tabela 4 - Distribuição da Pesquisa de Corpo Inteiro (PCI) inicial e após o tratamento.

Fator avaliado	N	%	Dose (mCi)		p-valor
			100 mCi	30 mCi	
PCI – Pós dose					
Positivo	294	97,4	277(97,5%)	17(94,4%)	0,392 ¹
Negativo	8	2,6	7(2,5%)	1(5,6%)	
PCI – 1 ano					
Positivo	17	8,2	14(7,1%)	3(25,0%)	0,063 ¹
Negativo	191	91,8	182(92,9%)	9(75,0%)	

¹p-valor do teste Exato de Fisher.

Na demonstração do percentual de resposta terapêutica excelente, distribuimos em relação a dose, faixa etária e sexo. Verificou-se maior presença de resposta terapêutica excelente no grupo de pacientes do sexo masculino (91,7%), com idade de 45 anos ou mais (80,6%) e que recebeu dose de 100 mCi (78,3%). O teste de independência não foi significativo nos fatores avaliados (p-valor maior do que 0,05), indicando que o sexo, a faixa

etária e dose que os pacientes fizeram não foram fatores determinantes para alterar o nível de presença da resposta terapêutica excelente (Tabela 5).

Tabela 5 - Distribuição da resposta terapêutica segundo sexo, faixa etária e dose administrada.

Fator avaliado	Resposta terapêutica excelente		p-valor
	Presente	Ausente	
Sexo			
Feminino	125(75,8%)	40(24,2%)	0,300 ²
Masculino	11(91,7%)	1(8,3%)	
Faixa etária			
Menos de 45 anos	53(71,6%)	21(28,4%)	0,163 ¹
45 anos ou mais	83(80,6%)	20(19,4%)	
Dose			
100mCi	130(78,3%)	36(21,7%)	0,131 ²
30mCi	6(54,5%)	5(45,5%)	

¹p-valor do teste Qui-quadrado para independência.

²p-valor do teste Exato de Fisher.

DISCUSSÃO

A resposta terapêutica excelente após um ano não foi significativamente diferente entre os dois grupos de doses (30 e 100 mCi) (p- valor igual a 0,131). Quando avaliado a resposta bioquímica (Tg), não houve diferenças significativas em relação aos dois grupos (30 ou 100 mCi) (p- valor igual a 0,425) e na avaliação da resposta estrutural (PCI) também não houve diferença significativa com (p- valor igual a 0,063). Em relação às características das amostras apenas diferenciaram no tamanho do tumor, o que leva a crer que na decisão pela maior dose pode ter sido levado em consideração o tamanho do tumor (p-valor menor do que 0,001).

Semelhantemente dois importantes estudos, comparando as doses de 30 e 100 mCi como radioiodoterapia ablativa para pacientes de baixo risco, demonstraram resposta excelente semelhante com um ano após a dose. Estes estudos foram randomizados, multicêntricos, mostraram que a eficácia da ablação realizada com 30 mCi é semelhante a executada com 100 mCi (6,7).

O primeiro estudo conhecido como HiLo, foi desenvolvido no Reino Unido com 29 centros e 438 pacientes comparando baixas (30 mCi) e altas (100 mCi) doses de radioiodoterapia e combinados com retirada do hormônio tireoidiano ou rTSH (6). O segundo estudo conhecido como ESTIMABL desenvolvido na França, contou com um total de 752

pacientes, também estudou o uso de doses de 30 mCi e 100 mCi. Nos dois grupos também houve pacientes que fizeram retirada do hormônio tireoidiano e outros que usaram rTSH (7).

Ensaio clínico randomizado incluindo 341 pacientes, duplo-cego para dois grupos (grupo A com 171 pacientes que receberam 30 mCi e B com 170 pacientes que receberam 100 mCi), publicado em 2012, mostrou taxa de ablação superior para o grupo de alta dose (39,2 % para o grupo A e 64,1% para o grupo B). O risco relativo de ter uma ablação bem-sucedida para o grupo da menor dose foi 0,61(IC 95%, 0,49-0,76; (p- valor menor do que 0,0001). Por outro lado, o risco relativo da ablação ser sem sucesso, para o grupo de menor, dose em relação ao de maior dose foi 1,695 (IC 95%,1,34-2,14; (p- valor menor do que 0,001). O que defende o uso da dose maior de radioiodoterapia (8).

Estudo publicado em outubro de 2016, realizado pela Sociedade Japonesa de Medicina Nuclear, comparou as doses de 30 e 100 mCi de ^{131}I em pacientes com CDT de baixo e intermediário risco, obtendo resposta terapêutica excelente similar em ambos os grupos (2-9 meses de seguimento) com 80% para o grupo de baixa dose (30 mCi) e 85% para o grupo de alta dose (100 mCi) (9).

Descobertas no campo genético e biológico associadas com o desempenho de novas terapêuticas têm melhorado o diagnóstico e tratamento do câncer de tireoide (10).

Umas das limitações encontradas neste estudo foi a amostra ser do tipo censitária com diminuição no tamanho da amostra entre as diferentes doses. Ainda poucos pacientes receberam doses de 30 mCi em comparação com 100 mCi, porém, testes estatísticos foram utilizados para corrigir esta diferença do tamanho da amostra neste estudo.

Também contamos com a perda de dados nos prontuários durante o seguimento, fato muito frequente em estudos de Coorte retrospectivos.

Apesar do acompanhamento de um ano dos CDT ser usado para avaliação do prognóstico em muitos estudos, esse período é curto em relação ao tempo necessário para o aparecimento de manifestações tardias do CDT.

CONCLUSÃO

Foi traçado o perfil clínico, laboratorial e anatomopatológico dos pacientes com CDT, já tireoidectomizados e submetidos à radioiodoterapia com doses de 30 e 100 mCi.

Após um ano de acompanhamento não houve diferença significativa na resposta bioquímica (p- valor igual a 0,425) e estrutural (p- valor igual a 0,063) entre os dois grupos de

diferentes doses e a resposta terapêutica excelente não foi significativamente diferente para os grupos de 30 e 100 mCi (p- valor igual a 0,131).

REFERÊNCIAS

1. Maia ANA et al. Thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: Brazilian consensus. *Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia*. 2007; v. 51, n. 5, p. 867–893.
2. Pacini FURIO et al. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *European Journal of Endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2006; v. 154, n. 6, p. 787–803.
3. Cooper DAVID. et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association*. 2009; v. 19, n. 11, p. 1167–1214.
4. Haugen BRYAN et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016; v. 26, n. 1, p. 1–133.
5. Verburg FREDERIK et al. Why the European Association of Nuclear Medicine has declined to endorse the 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2016; v. 43, n. 6, p. 1001–1005.
6. Mallick UJJAL et al. Ablation With Low-Dose Radioiodine and Thyrotropin Alfa in Thyroid Cancer, *The New England Journal of Medicine*. 2012; v.366, p.1674-1685.
7. Schlumberger MARTIN et al. Strategies of Radioiodine Ablation in Patients with Low-Risk Thyroid Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2012; v. 366, n. 18, p. 1663–1673.
8. Fallahi BABAK et al. Low versus high radioiodine dose in postoperative ablation of residual thyroid tissue in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Nuclear Medicine Communications*. 2012; v. 33, n. 3, p. 275–282.
9. Qu YUAN, Huang RUI, Li LIN. Low- and high-dose radioiodine therapy for low-intermediate-risk differentiated thyroid cancer: a preliminary clinical trial. *Annals of Nuclear Medicine*. 2016; p. 1–13.

10. Fagin, JAMES; Wells, SAMUEL. Biologic and Clinical Perspectives on Thyroid Cancer. *The New England Journal of Medicine*, 2016.

ANEXO A- FICHA DE ATENDIMENTO

	CÂNCER DE TIREÓIDE	Código: PQ-001
	Elaborado por: S M N	Ass.: _____
Aprovado por: Simone Brandão		Ass.: _____

DATA DA CONSULTA: _____ DOSE: _____ mCi DT. DA DOSE: _____

1. OBJETIVO DO TRATAMENTO:

() ABLAÇÃO DE RESTOS TIREOIDEANOS
 () TRATAMENTO DE METÁSTASES
 () Cervicais () Pulmonares () ósseas

2. SERV. ENCAMINHADOR: _____ RG: _____

3. IDENTIFICAÇÃO:

NOME: _____

IDADE: _____ anos Sexo = _____ PROFISSÃO: Não informado

ENDEREÇO: _____

TELEFONES: _____

4. ANAMNESE:

PESO: _____ ALTURA: _____

Queixas Clínicas: _____

() HAS () CARDIOPATIA () DM () ALERGIAS
 () AF () PARENTESCO: _____

Medicações: _____

5. CIRURGIAS:

Tireoidectomia: Data ____/____/____ Esv. Cervical () SIM () NÃO
 2 Tempos: 1º _____ () D-DATA ____/____/____
 2º _____ () E-DATA ____/____/____

6. ANATOMO PATOLÓGICO Data: ____/____/____:

Tamanho do Tumor: _____

TNM: _____

() CA Papilífero _____
 () CA Folicular _____
 () CA Hurthle _____
 () Outros _____

Invasão: () Capsular () Vascular () Linfático () Muscular () Outros _____

Linfonodos: () Não () Sim _____

DT Prévia: Não () Sim () Atividade: _____ mCi em ____/____/____
 PCI pós-DT: _____

FOLHA 2

7. CHECAGEM PRÉ-DT:

DATA= ___/___/___ RESPONSÁVEL: _____

BHCG = _____ DT= ___/___/___ TSH= _____ DT= ___/___/___

TG = _____ DT= ___/___/___ AATG= _____ DT= ___/___/___

 SUSPENSÃO DE DROGRAS DIETA POBRE EM IODO OU CONTAMINANTES

8. DATA PROGRAMADA DA DT: ___/___/___ DOSE PROGRAMADA: _____ mCi

9. DATA DA ADMINISTRAÇÃO: ___/___/___

DOSE ADMINISTRADA: _____ mCi HORA: _____:_____

NOME DO ADMINISTRADOR DA DOSE: _____

DATA DA VARREDURA: ___/___/___ ASSINATURA: _____

10. INTERCORRÊNCIAS DURANTE INTERNAÇÃO: SIM NÃO

DESCRIÇÃO: _____

11. REGISTRO DIÁRIO DA TAXA DE EXPOSIÇÃO A UM (01) METRO PÓS-DT

REGISTRO (mR/h)	
	NO DIA DA DOSE=
	24H =
	48H =
	72H =

OBS: _____

12. EVOLUÇÃO DE PCI

DATA	RESULTADO

FOLHA 3

EVOLUÇÃO CLÍNICA E LABORATORIAL ATÉ UM (01) ANO:

DATAS	BASAL	PRÉ-DT	3 MESES	6 MESES	1 ANO
T4 LIVRE					
TSH					
TG					
ANTI-TG					
UREIA					
CREATININA					
HB/HT					
HEMÁCIAS					
LEUCÓCITOS					
PLAQUETAS					
QUEIXAS					
MEDICAMENTO EM USO					
EXAMES					
CPK/ V. DE R.					

OBS/OUTROS: _____

ANEXO B – TERMO DE COMPROMISSO E CONFIDENCIALIDADE**TERMO DE COMPROMISSO E CONFIDENCIALIDADE**

Título do projeto: COMPARAÇÃO ENTRE AS DOSES DE 30 E 100mCi DE RADIOIODOTERAPIA APÓS TIREOIDECTOMIA PARA CARCINOMA DIFERENCIADO DE TIREOIDE DE BAIXO RISCO.

Pesquisador responsável: VERONICA LEITE

Instituição/Departamento de origem do pesquisador: MESTRADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

Telefone para contato: (81) 999003385

E-mail: veronicavinho@hotmail.com

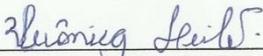
O(s) pesquisador (es) do projeto acima identificado(s) assume(m) o compromisso de:

- Preservar o sigilo e a privacidade dos voluntários cujos dados serão estudados;
- Assegurar que as informações serão utilizadas, única e exclusivamente, para a execução do projeto em questão;
- Assegurar que os resultados da pesquisa somente serão divulgados de forma anônima, não sendo usadas iniciais ou quaisquer outras indicações que possam identificar o voluntário da pesquisa.

O(s) pesquisador (es) declara(m) que os dados coletados nesta pesquisa (dados de fichas), ficarão armazenados em (pastas de arquivo, computador pessoal), sob a responsabilidade do (pesquisador), no endereço: rua Tenente Joao Cicero, 712, apto 2802, pelo período de mínimo 5 anos.

O(s) Pesquisador(es) declara(m), ainda, que a pesquisa só será iniciada após a avaliação e aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa Envolvendo Seres Humanos, do Centro de Ciências da Saúde, da Universidade Federal de Pernambuco – CEP/CCS/UFPE.

Recife, 29 de junho de 2017.


Assinatura Pesquisador Responsável

ANEXO C – CARTA DE ANUÊNCIA



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFPE
FILIAL DA EMPRESA BRASILEIRA
DE SERVIÇOS HOSPITALARES

CARTA DE ANUÊNCIA

Declaramos para os devidos fins, que aceitaremos (o) a pesquisador (a) Veronica Leite, a desenvolver o seu projeto de pesquisa (COMPARAÇÃO ENTRE AS DOSES DE 30 E 100mCi DE RADIOIODOTERAPIA APÓS TIREOIDECTOMIA PARA CARCINOMA DIFERENCIADO DE TIREOIDE DE BAIXO RISCO.), que está sob a coordenação/orientação do(a) Prof. (a) (Lucio Vilar Rabelo Filho) cujo objetivo é (Comparar as doses de 30 e 100mci de radioiodoterapia após tireoidectomia para carcinoma diferenciado de tireoide de baixo risco), neste setor de Medicina Nuclear

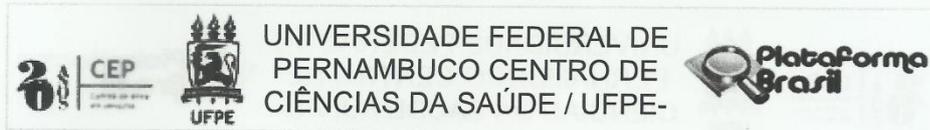
A aceitação está condicionada ao cumprimento do (a) pesquisador (a) aos requisitos da Resolução 466/12 e suas complementares, comprometendo-se a utilizar os dados e materiais coletados, exclusivamente para os fins da pesquisa.

Recife, em 31 / 05 / 2017

Estelita Tinoco
Médica
CRM-PE 11264

Setor de Medicina Nuclear. Dra Estelita Tinoco Branco de Albuquerque

ANEXO D – PARECER CONSUBSTANCIADO



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: COMPARAÇÃO ENTRE AS DOSES DE 30 E 100mCi DE RADIOIODOTERAPIA APÓS TIREOIDECTOMIA PARA CARCINOMA DIFERENCIADO DE TIREOIDE DE BAIXO RISCO.

Pesquisador: VERONICA LEITE

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 71104617.2.0000.5208

Instituição Proponente: CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.224.160

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um projeto de mestrado apresentado ao colegiado do PPGCS| UFPE pela aluna VERONICA LEITE sob a orientação do prof Lucio Vilar e Coorientação da profª Simone Cristina Soares Brandão.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo geral: Comparar a resposta terapêutica entre doses de 30 e 100 mCi de radioiodo após tireoidectomia para carcinoma diferenciado de tireoide de baixo risco, correlacionando com fatores clínicos, laboratoriais e anatomopatológicos.

Objetivos específicos:

- Avaliar o perfil clínico, laboratorial e anatomopatológico dos pacientes com câncer diferenciado de tireoide de baixo risco, submetidos a tireoidectomia total.
- Avaliar a influência do perfil clínico, laboratorial e anatomopatológico na resposta ao tratamento com radiodo de câncer diferenciado de tireoide de baixo risco submetidos a tireoidectomia total.
- Avaliar a influência da atividade de dose recebida (30 mCi versus 100 mCi) na resposta clínico-laboratorial e por imagem de pacientes com carcinoma diferenciado de tireoide, já tireoidectomizados.

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do Centro de Ciências da Saúde

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 50.740-600

UF: PE

Município: RECIFE

Telefone: (81)2126-8588

E-mail: cepccs@ufpe.br



UNIVERSIDADE FEDERAL DE
PERNAMBUCO CENTRO DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE / UFPE-



Continuação do Parecer: 2.224.160

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Com relação ao risco inerente aos estudos retrospectivos com extravio de informações e quebra de sigilo, a pesquisadora refere que todas as fichas permanecerão no setor de origem, sendo copiados os dados e colocados em banco de dados de poder do pesquisador principal e foi apresentada também uma declaração de compromisso e confidencialidade.

Os benefícios, que serão indiretos, uma vez que as informações advindas do estudo poderão contribuir para o tratamento futuro do Câncer de tireoide foram incluídos no projeto da plataforma e no projeto no formato word.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa é pertinente uma vez que a dose de radiiodoterapia continua sendo objeto de discussão após a tireoidectomia total, levando-se em conta o custo, os efeitos colaterais, a necessidade de internamento e a resposta terapêutica. Então, deve-se optar por menor dose possível com resposta terapêutica eficaz e menos efeitos colaterais.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram apresentados todos os termos de apresentação obrigatória. A pesquisa dispensa TCLE uma vez que trata-se de um estudo retrospectivo.

Recomendações:

Não há

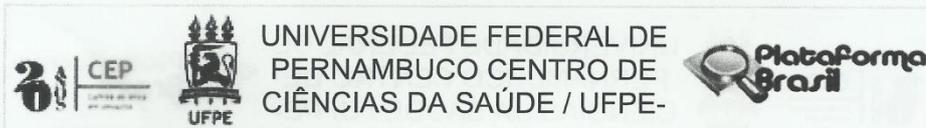
Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há

Considerações Finais a critério do CEP:

As exigências foram atendidas e o protocolo está APROVADO, sendo liberado para o início da coleta de dados. Informamos que a APROVAÇÃO DEFINITIVA do projeto só será dada após o envio do Relatório Final da pesquisa. O pesquisador deverá fazer o download do modelo de Relatório Final para enviá-lo via "Notificação", pela Plataforma Brasil. Siga as instruções do link "Para enviar Relatório Final", disponível no site do CEP/CCS/UFPE. Após apreciação desse relatório, o CEP emitirá novo Parecer Consubstanciado definitivo pelo sistema Plataforma Brasil.

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do Centro de Ciências da Saúde
Bairro: Cidade Universitária CEP: 50.740-600
UF: PE Município: RECIFE
Telefone: (81)2126-8588 E-mail: cepccs@ufpe.br



Continuação do Parecer: 2.224.160

Informamos, ainda, que o (a) pesquisador (a) deve desenvolver a pesquisa conforme delineada neste protocolo aprovado, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao voluntário participante (item V.3., da Resolução CNS/MS Nº 466/12).

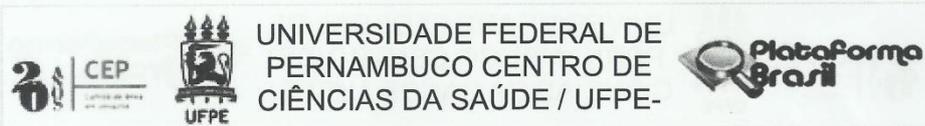
Eventuais modificações nesta pesquisa devem ser solicitadas através de EMENDA ao projeto, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas.

Para projetos com mais de um ano de execução, é obrigatório que o pesquisador responsável pelo Protocolo de Pesquisa apresente a este Comitê de Ética relatórios parciais das atividades desenvolvidas no período de 12 meses a contar da data de sua aprovação (item X.1.3.b., da Resolução CNS/MS Nº 466/12). O CEP/CCS/UFPE deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (item V.5., da Resolução CNS/MS Nº 466/12). É papel do/a pesquisador/a assegurar todas as medidas imediatas e adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e ainda, enviar notificação à ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária, junto com seu posicionamento.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_922765.pdf	08/08/2017 16:17:10		Aceito
Outros	cartaderespostaapendencias.docx	08/08/2017 16:16:24	VERONICA LEITE	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projetocepcorrigido2.docx	07/08/2017 16:18:40	VERONICA LEITE	Aceito
Outros	declaracaodecompromisso.jpg	29/06/2017 20:44:52	VERONICA LEITE	Aceito
Outros	usodedados.pdf	15/06/2017 19:44:17	VERONICA LEITE	Aceito
Outros	DeclaracaoDeVinculoDoCurso.jpg	10/06/2017 13:13:08	VERONICA LEITE	Aceito
Outros	CartaDeAnuencia.jpg	10/06/2017 13:11:37	VERONICA LEITE	Aceito
Folha de Rosto	FolhaDeRosto.pdf	10/06/2017 13:07:39	VERONICA LEITE	Aceito
Outros	VeronicaLeite.pdf	10/06/2017 12:49:27	VERONICA LEITE	Aceito
Outros	SimoneCristinaSoaresBrandao.pdf	10/06/2017	VERONICA LEITE	Aceito

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do Centro de Ciências da Saúde
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.740-600
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-8588 **E-mail:** cepccs@ufpe.br



Continuação do Parecer: 2.224.160

Outros	SimoneCristinaSoaresBrandao.pdf	12:48:33	VERONICA LEITE	Aceito
Outros	LucioVilarRabeloFilho.pdf	10/06/2017 12:46:18	VERONICA LEITE	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RECIFE, 17 de Agosto de 2017

Assinado por:

LUCIANO TAVARES MONTENEGRO
(Coordenador)

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do Centro de Ciências da Saúde
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.740-600
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-8588 **E-mail:** cepccs@ufpe.br