MÔNICA CARBONI PEREIRA GONÇALVES

**INVESTIGAÇÃO DE METÁSTASES NÃO FUNCIONANTES
EM CÂNCER DE TIREÓIDE COM SESTAMIBI-^{99m}Tc E
IODO-131: AVALIAÇÃO METODOLÓGICA
COMPARATIVA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós
Graduação em Pesquisa e Desenvolvimento
da Faculdade de Medicina – *campus* Botucatu
- Universidade Estadual Paulista – Unesp para
obtenção do Título de Mestre.

Área de concentração: Biotecnologia Médica

**Botucatu
2010**

MÔNICA CARBONI PEREIRA GONÇALVES

**INVESTIGAÇÃO DE METÁSTASES NÃO FUNCIONANTES
EM CÂNCER DE TIREÓIDE COM SESTAMIBI-^{99m}Tc E
IODO-131: AVALIAÇÃO METODOLÓGICA
COMPARATIVA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós Graduação em Pesquisa e Desenvolvimento da Faculdade de Medicina – *campus* Botucatu - Universidade Estadual Paulista – Unesp para obtenção do Título de Mestre.

Área de concentração: Biotecnologia Médica

Orientador: Prof. Dr. Euclides Timóteo da Rocha

**Botucatu
2010**

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. E TRAT. DA INFORMAÇÃO
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: **ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE**

Gonçalves, Mônica Carboni Pereira.

Investigação de metástases não funcionantes em câncer de tireóide com sestamibi-^{99m}Tc e iodo-131 : avaliação metodológica comparativa / Mônica Carboni Pereira Gonçalves. – Botucatu, 2010

Dissertação (mestrado) – Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, 2010.

Orientador: Prof. Dr. Euclides Timóteo da Rocha
Assunto CAPES: 21400000

1. Tireóide – Câncer. 2. Tireoidectomia.

Palavras chave: Carcinoma diferenciado de tireóide; Iodo-131 pós terapia; Reprodutibilidade, Sestamibi-^{99m}Tc; SPECT.

Dedicatória

A minha amada mãe, Marlene (in memoriam), meu eterno amor, exemplo de mulher virtuosa, perseverante, estudiosa, solidária, temente a Deus, dedicada à família, que sonhou ao meu lado o desejo, ainda de menina, de ser médica. Hoje, como um anjo, me acompanha, não permitindo que esmoreça nas adversidades e abençoando meu caminho no exercício de minha profissão. As saudades não calam em meu coração, mas as lembranças vivas de sua linda face e de seu sorriso acalentador fortalecem minha alma até nosso reencontro.

*Ao meu pai, sertanejo, homem honrado, guerreiro, que soube com maestria mostrar aos filhos o valor da dignidade, da superação e do trabalho. Tenho muito orgulho de ser filha de um homem com fibra, detentor de um coração tão bondoso que soube reinventar-se no pai que hoje, em sua sabedoria, acompanha o desenvolvimento do seu menino **Juninho** e o faz seu mais profundo companheiro de vida.*

*Ao meu irmão **Junior**, minha luz, meu zelo, meu companheiro, nosso menino de ouro, que nos ensina a cada dia o dom da paciência, da disciplina, do amor incondicional, da luta contra o preconceito, da superação física e intelectual. Por ser **especial** nos torna mais próximos de Deus e nos ensina a ter pureza de coração. Seus olhos são o espelho da alma de um inocente e sua alegria o conforto e a felicidade do meu coração.*

*Ao meu irmão **Marcelo**, meu orgulho e meu exemplo, homem ímpar, inteligente, generoso, idealista, que sem sua força e seu desprendimento, não conseguiria ter vencido todas as etapas e chegado até aqui. Nos momentos de profundo desespero e da dor familiar, você era a certeza do meu alicerce.*

*Ao meu esposo **Fernando**, amor da infância à fase adulta, homem idealista, estudioso, que soube compreender minha ausência e o meu cansaço, oferecendo seu ombro amigo e solidário para os momentos mais difíceis.*

Aos meus sobrinhos Gabriel e Pedro, meus grandes amores, brilho dos meus olhos, que me trouxeram tantas vezes a felicidade e a paz nestes anos, deram-me a força e o vigor necessários para não esmorecer nessa etapa.

A minha cunhada Jô que abdicou por alguns anos de sua carreira profissional para zelar por minha família permitindo meu término nos estudos e sendo a responsável, ao lado de meu irmão, da concretização do meu sonho.

Agradecimentos

Ao meu orientador e amigo, Dr Euclides Timóteo da Rocha, pelo apoio, confiança, incentivo, cobertura no trabalho e paciência, indispensáveis para a viabilização desse estudo. Foi essencial na fase final desse trabalho, uma presença constante e determinante.

Ao Sr. Henrique Duarte Prata, pelo incentivo ao desenvolvimento dos programas de pós-graduação da Fundação Pio X.I.I, pela oportunidade e confiança depositados em meu trabalho.

Ao Dr. Edmundo Carvalho Mauad, entusiasta e introdutor da pós-graduação na Fundação Pio X.I.I.

A Dra Seylla Duarte Prata e Sra Clarice Prata Mauad, por todo carinho, respeito e zelo que concedem à minha caminhada.

Ao meu grande amigo Dr Marcelo José dos Santos, pela dedicação, cobertura no trabalho, pelo amparo nas adversidades, pelo ombro amigo e estímulo, fundamentais para concretização dessa dissertação.

A Dra Sônia Marta Moriguchi, pela amizade, pelo empenho em minha formação profissional, pela atenção, pelas sugestões pertinentes e cobertura no trabalho que foram importantes para a concretização desse estudo.

A Dra Maria Izilda P. Simões, pela cobertura no trabalho.

Ao amigo Eduardo Tinóis pelo zelo com os controles de qualidade, companheirismo e apoio a essa dissertação.

Ao Dr Nilton Onari pelo imenso cuidado e desprendimento na realização dos exames ultra-sonográficos.

Ao Dr Miguel Aborihan Gonçalves e Dra Maria Ruth Zapparoli Gonçalves por toda dedicação, carinho, cuidados, companheirismo e zelo que sempre tiveram por mim e por minha família.

*Aos meus **pacientes** que de maneira voluntária participaram desse estudo e contribuíram para a realização dessa pesquisa.*

Aos residentes e funcionários do Departamento de Medicina Nuclear pelo carinho, apoio, atenção e dedicação a esse estudo.

Aos meus amigos do Núcleo de Apoio ao Pesquisador, Thiago, Silvana e Allini pela contribuição e apoio constantes.

Epígrafe

*“Uma vida não basta ser apenas vivida:
também precisa ser sonhada”*

Mário Quintana

Sumário

Resumo.....	16
Abstract.....	19
Lista de Tabelas.....	22
Lista de Ilustrações	25
Lista de Quadros.....	28
Lista de Abreviaturas e Siglas	30
1 Introdução.....	34
1.1. História natural e epidemiologia do câncer diferenciado da tireóide	37
1.2 Sistema Internacional de Estadiamento.....	44
1.3 Tratamento	44
1.4 Acompanhamento dos pacientes com carcinoma diferenciado da tireóide	45
1.4.1 Pesquisa de corpo inteiro com ^{131}I	46
1.4.2 Mensuração da tireoglobulina sérica.....	48
1.4.3 Avanços da Medicina Nuclear na Oncologia.....	50
1.5 Pesquisa de Corpo inteiro com sestamibi- $^{99\text{m}}\text{Tc}$	54
2 Objetivos	58
3 Justificativa.....	60
4 Casuística e Metodologia	62
4.1 Local, período e população de estudo	63
4.2 Desenho do estudo	64
4.3 Coleta dos dados	64
4.4 Critérios de seleção	65
4.4.1 Inclusão	65
4.4.2 Exclusão	65
4.5 Ultrassonografia da região cervical.....	66
4.5.1. Classificação dos linfonodos	68
4.6 Mensuração dos marcadores séricos	70

4.7	Pesquisa de corpo inteiro e SPECT cérvico-torácico com sestamibi- ^{99m} Tc.....	71
4.7.1	Pesquisa de corpo inteiro com iodo-131 pós terapia.....	73
4.8	Análise dos exames de imagem nuclear	74
4.8.1.	Análise inter-observadores	74
4.8.2.	Análise inter-instrumento	75
4.9	Análise Estatística	76
5	Resultados	78
5.1	Identificação dos pacientes.....	79
5.2	Resultados das Análises inter-observadores por compartimentos	82
5.2.1.	Compartimento cervical remanescente	83
5.2.2.	Linfonodos loco-regionais no compartimento cervical	85
5.2.3.	Compartimento pulmonar	88
5.2.4.	Compartimento mediastinal	91
5.2.5.	Compartimento ósseo	94
5.3	Resultados das reprodutibilidades inter-observadores....	96
5.3.1.	PCI com sestamibi- ^{99m} Tc e com ¹³¹ I	96
5.4.	Resultados das reprodutibilidades inter-instrumentos	99
5.5.	PCI com sestamibi- ^{99m} Tc e ultrassonografia.....	101
5.6	Imagens Cintilográficas	105
6	Discussão	111
7	Conclusão.....	125
8	Referências Bibliográficas.....	127
9	Anexos.....	151

Resumo

Gonçalves MCP. Investigação de metástases não funcionantes em Câncer de tireóide com sestamibi-^{99m}Tc e iodo-131: Avaliação metodológica comparativa. Botucatu, 2010. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Medicina – *campus* Botucatu - Universidade Estadual Paulista – Unesp.

Analisou-se prospectivamente 68 pacientes submetidos à tireoidectomia total por carcinoma diferenciado da tireóide e encaminhados para iodoterapia. Estes foram divididos em dois grupos: tireoidectomizados até um ano e sem iodoterapia prévia (MIBI-I), e os pacientes em acompanhamento clínico evolutivo com doença em atividade (MIBI-II). Os grupos MIBI-I e MIBI-II foram compostos por 56 e 12 pacientes, respectivamente. Do total, 42 pacientes apresentavam Tg>2ng/ml e 45 pacientes tinham TgAc>10UI/ml. O objetivo do estudo foi avaliar a reprodutibilidade dos achados da pesquisa de corpo inteiro (PCI) com sestamibi-^{99m}Tc em relação ao método convencional com o uso de iodo-131, pós-dose terapêutica nos carcinomas diferenciados de tireóide (CDT) e a reprodutibilidade inter-observadores na classificação desses estudos. Os valores do Kappa para a PCI ¹³¹I no MIBI-I, mostraram nível de concordância pelo menos moderada no compartimento ósseo e pelo menos forte nos compartimentos cervical, linfonodos, pulmão e mediastino; na PCI com sestamibi-^{99m}Tc a melhor concordância foi pelo menos moderada na avaliação de linfonodos, regular no compartimento cervical, mediastino e sem concordância no pulmão. No grupo MIBI-II, os valores do Kappa para PCI ¹³¹I apresentaram nível de concordância

moderada para os compartimentos linfonodo, mediastino e ósseo e plena no compartimento cervical e pulmão. Ao se analisar os valores kappa para a PCI com sestamibi-^{99m}Tc no MIBI-II verificou-se que foi o melhor analisado no contexto geral, permanecendo pelo menos moderada entre todos os compartimentos. As reprodutibilidades inter-instrumentos mostraram que independente dos grupos (MIBI-I e MIBI-II) a concordância foi moderada e forte, respectivamente; a especificidade e o VPN foram elevados na discriminação de não doentes na PCI de consenso comparada a PCI com sestamibi-^{99m}Tc. Nas reprodutibilidades dos métodos PCI com sestamibi-^{99m}Tc e PCI ¹³¹I pós-terapia, observou-se concordância ao acaso no grupo MIBI-I, entretanto, todos os pacientes positivos com a PCI sestamibi-^{99m}Tc foram positivos também com a PCI ¹³¹I pós-terapia. E no grupo MIBI-II, apesar da concordância regular, o objetivo do estudo foi alcançado. Visto que 25% da amostragem dos pacientes com doença em atividade foram positivos na PCI com sestamibi-^{99m}Tc e negativos na PCI ¹³¹I pós-terapia. Ou seja, este grupo não se beneficiou da terapêutica proposta. A PCI com sestamibi-^{99m}Tc mostrou ser um método reprodutível, porém inferior ao convencional. Na avaliação inter-instrumentos houve elevada especificidade e alto VPN nos grupos que contribuiu para identificar os pacientes que não se beneficiaram da terapia com iodo-131.

Palavras-chave: sestamibi-^{99m}Tc, iodo-131 pós terapia, carcinoma diferenciado da tireóide, reprodutibilidade, tireoglobulina, SPECT.

Abstract

Gonçalves MCP. Investigation of non-functioning metastases from thyroid cancer with sestamibi-99m and iodine-131 whole body scan: comparative methodology assessment. Botucatu, 2010. Thesis(Masters) – Faculty of Medicine – *campus* Botucatu – Sao Paulo State University – Unesp.

Analyzed prospectively, 68 patients who underwent total thyroidectomy for differentiated thyroid cancer and were referred for radioiodine therapy. They were divided into two different groups: the first one with those that were submitted to thyroidectomy for one year without any prior radioiodine therapy (MIBI-I), and the other group was composed by patients with active disease (MIBI-II). Both groups were formed by 56 and 12 patients, respectively. Overall, 42 patients had $Tg > 2 \text{ ng/ml}$ and 45 patients had $TgAc > 10 \text{ IU/ml}$. The aim of this study was to evaluate the reproducibility of the findings of whole body scan (WBS) with sestamibi-99mTc compared to the conventional method using iodine-131 post therapy in differentiated thyroid carcinoma (DTC); and agreement rate among observers in the classification of the WBS. Calculation of Kappa values for the 131I WBS MIBI-I showed agreement level of at least regular in the bone compartment and at least strong in cervical lymph nodes, lungs and mediastinum compartment; while the sestamibi-99mTc WBS the best agreement rate was at least regular in the assessment of lymph nodes, cervical and mediastinum compartment and without agreement in the lungs. In the group MIBI-II, Kappa values for PCI 131I showed regular agreement rate for lymph nodes, bone and mediastinum compartment,

and full in cervical and lung. When analyzing kappa values for the sestamibi-99mTc WBS in MIBI-II it was found that there was at least regular agreement rate among all compartments, while assessing inter-instrument reproducibility it was observed that agreement rate in both groups (MIBI-I e MIB-II) was regular and strong, respectively. Besides, specificity and negative predictive value (NPV) were high discriminating not ill patients compared to consensus sestamibi-99mTc WBS. The reproducibilities of the with 99mTc-sestamibi WBS and with 131I WBS after therapy, showed that there was agreement in the group MIBI-I, however, all positive 99mTc-sestamibi WBS were positive after 131I therapy as well. In spite of the fair agreement rate in the MIBI-II group, the objective of the study was reached. However, 25% of patients with active disease were positive in the sestamibi-99mTc WBS and negative in post therapy 131I WBS. In other words, this group did not benefit from the therapy proposal. Sestamibi-99mTc WBS proved to be a reproducible method, but lesser than the conventional method. The inter-instruments assessment showed high specificity and high NPV in the groups and helped to identify patients who did not benefit from therapy with iodine-131.

Key words: sestamibi-^{99m}Tc, post therapy iodine-131, differentiated thyroid cancer, reproducibility, thyroglobulin, SPECT.

Lista de Tabelas

Tabela 1 -	Estatística descritiva da amostra.....	80
Tabela 2 -	Estatística descritiva das frequências das variáveis histopatológicas e o estágio.....	81
Tabela 3 -	Estatística descritiva das frequências entre o intervalo das PCI, Iodoterapia prévia, Tg, TgAc e US.....	82
Tabela 4 -	Resultados da interpretação dos observadores 1 e 2 na PCI com sestamibi- ^{99m} Tc do compartimento cervical remanescente.....	83
Tabela 5 -	Resultados da interpretação dos observadores 1 e 3 na PCI com sestamibi- ^{99m} Tc do compartimento cervical remanescente.....	84
Tabela 6 -	Resultados da interpretação dos observadores 2 e 3 na PCI com sestamibi- ^{99m} Tc do compartimento cervical remanescente.....	85
Tabela 7 -	Resultados da interpretação dos observadores 1 e 2 na PCI com sestamibi- ^{99m} Tc dos linfonodos locoregionais no compartimento cervical.....	86
Tabela 8 -	Resultados da interpretação dos observadores 1 e 3 na PCI com sestamibi- ^{99m} Tc dos linfonodos locoregionais no compartimento cervical.....	87
Tabela 9 -	Resultados da interpretação dos observadores 2 e 3 na PCI com sestamibi- ^{99m} Tc dos linfonodos locoregionais no compartimento cervical.....	88
Tabela 10 -	Resultados da interpretação dos observadores 1 e 2 na PCI com sestamibi- ^{99m} Tc do compartimento pulmonar.....	89
Tabela 11 -	Resultados da interpretação dos observadores 1 e 3 na PCI com sestamibi- ^{99m} Tc do compartimento pulmonar.....	90
Tabela 12 -	Resultados da interpretação dos observadores 2 e 3 na PCI com sestamibi- ^{99m} Tc do compartimento pulmonar.....	91

Tabela 13-	Resultados da interpretação dos observadores 1 e 2 na PCI com sestamibi- ^{99m} Tc do mediastino.....	92
Tabela 14 -	Resultados da interpretação dos observadores 1 e 3 na PCI com sestamibi- ^{99m} Tc do mediastino.....	93
Tabela 15 -	Resultados da interpretação dos observadores 2 e 3 na PCI com sestamibi- ^{99m} Tc do mediastino.....	94
Tabela 16 -	Resultados da interpretação dos observadores 1 e 2 na PCI com sestamibi- ^{99m} Tc do compartimento ósseo.....	95
Tabela 17-	Resultados da interpretação dos observadores 1 e 3 na PCI com sestamibi- ^{99m} Tc do compartimento ósseo.....	95
Tabela 18 -	Resultados da interpretação dos observadores 2 e 3 na PCI com sestamibi- ^{99m} Tc do compartimento ósseo.....	96
Tabela 19 -	Amplitude de variação do Kappa inter-observadores nas PCI com sestamibi- ^{99m} Tc e ¹³¹ I do grupo MIBI-I	97
Tabela 20 -	Amplitude de variação do Kappa inter-observadores nas PCI com sestamibi- ^{99m} Tc e ¹³¹ I do grupo MIBI-II.	98
Tabela 21 -	Resultado da PCI com sestamibi- ^{99m} Tc comparado a PCI de consenso.....	99
Tabela 22 -	Resultado da PCI com sestamibi- ^{99m} Tc comparado a PCI ¹³¹ I pós dose terapêutica.....	100
Tabela 23 -	Resultados da interpretação do observador 1 na discriminação de lesão cervical e linfonodos pela PCI com sestamibi- ^{99m} Tc comparado à ultrassonografia.....	102
Tabela 24 -	Resultados da interpretação do observador 2 na discriminação de lesão cervical e linfonodos pela PCI com sestamibi- ^{99m} Tc comparado à ultrassonografia.....	103
Tabela 25 -	Resultados da interpretação do observador 3 na discriminação de lesão cervical e linfonodos pela PCI com sestamibi- ^{99m} Tc comparado à ultrassonografia.....	104

Lista de Ilustrações

Figura 1 -	Representação esquemática da captação e efluxo do sestamibi- ^{99m} Tc.....	55
Figura 2 -	paciente posicionado com os braços elevados.....	72
Figura 3 -	Câmara à cintilação computadorizada. Aquisição de varredura de corpo inteiro com ¹³¹ I nas incidências anterior e posterior, com o paciente em posição supina e braços paralelos ao corpo.....	74
Figura 4 -	Exemplo de PCI com sestamibi – ^{99m} Tc (A) grupo MIBI-II, que mostra área de hiper captação focal na região cervical anterior à esquerda com suspeita de linfonodo nível IV no SPECT (C). PCI com ¹³¹ I pós dose negativa (B). TSH=96,66 mUI/L, Tg=2.311,00 ng/ml, TgAc=11,17UI/ml.....	105
Figura 5 -	Paciente do grupo MIBI – II com alteração discreta e de aspecto heterogêneo na PCI com sestamibi – ^{99m} Tc (A) na projeção médio-basal do pulmão direito, também visualizado no SPECT (C). PCI com ¹³¹ I pós dose negativa (B). TSH=69,81 mUI/L, Tg=12,46 ng/ml e TgAc=17,83 UI/ml.....	106
Figura 6 -	Paciente do grupo MIBI-I com alteração na PCI com sestamibi – ^{99m} Tc (A) de aspecto simétrico na região supra-clavicular bilateral, e cervical lateral alta a esquerda. O SPECT (C) reforça os achados, e sugere possível alteração mediastinal. PCI com ¹³¹ I pós dose evidenciou áreas focais iodoconcentrantes na região submandibular esquerda, na região cérvico – lateral ipsilateral, hiperconcentração difusa no pulmão e mediastino e pequena área focal em projeção da coluna lombar (B). TSH=263 mUI/L, Tg=432,20 ng/ml, TgAc < 10 UI/ml, US cervical=status pós tireoidectomia total.....	107
Figura 7 -	Paciente do grupo MIBI-II apresentou alteração na PCI com sestamibi– ^{99m} Tc (A) difusamente no pulmão direito, também visualizada no SPECT (C). PCI com ¹³¹ I pós dose mostrou aumento difuso do radioiodo no pulmão direito e área iodoconcentrante melhor definida na projeção do mediastino(B). TSH=43,55 mUI/L, Tg=1.254,00 ng/ml, TgAc < 10 UI/ml.....	108

- Figura 8 -** Paciente do grupo MIBI-I com distribuição habitual na PCI com sestamibi-^{99m}Tc (A) confirmada pelo SPECT (C). PCI com ¹³¹I pós dose evidenciou aumento acentuado e difuso do radioiodo na região cervical anterior (B). TSH=204,70 mUI/L, Tg=2,24 ng/ml, TgAc < 10 UI/ml e US cervical evidenciaram status pós tireoidectomia total..... 109
- Figura 9 -** Paciente do grupo MIBI-I com alteração na PCI com sestamibi-^{99m}Tc (A) na projeção do mediastino também visualizada no SPECT com aspecto heterogêneo (C). PCI com ¹³¹I pós dose evidenciou área focal iodoconcentrante na região cervical anterior e, outra na projeção do mediastino(B). TSH=193,20 mUI/L, Tg=43,85 ng/ml, TgAc=17,75 UI/ml e US cervical evidenciaram nódulo suspeito em loja tireoidiana..... 110
-

Lista de Quadros

Quadro 1 -	Valores e interpretação do índice de Kappa.....	77
-------------------	---	----

*Lista de Abreviaturas
e Siglas*

AJCC	American Joint Committee on Cancer
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
Bq/m³	Bequerel por metro cúbico
C	Concentração
CEP	Comitê de Ética e Pesquisa
CNEN	Comissão Nacional de Energia Nuclear
CDT	Carcinoma diferenciado de tireóide
Cm	Centímetros
DNA	Ácido desoxiribonucleico
Dp	Desvio Padrão
ECLIA	Electrochemiluminescence immunoassay
FDG- ¹⁸F	Fluorodeoxiglicose marcado com ¹⁸ F
IAEA	Agência Internacional de Energia Atômica
¹³¹I	Iodo radioativo
IPEN	Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares
κ	Índice Kappa
KD	Kilo Dalton
keV	Kiloeletron-Volt
MBq	Mega Becquerel (unidade de radioatividade)
mCi	Mili Curie (unidade de radioatividade)
MHz	Mega–Hertz
MIBI I	Pacientes recém tireoidectomizados
MIBI II	Pacientes em acompanhamento
Mm	Milímetro

mUI/l	Miliunidades Internacionais por litro
N	Número de pacientes
NEMA	Associação Nacional de Fabricantes de Equipamentos Elétricos
ng/ml	Nanogramas por mililitro
NIS	Gene transportador de Na ⁺ /I
PAAF	Punção aspirativa por agulha fina
PCI	Pesquisa de corpo inteiro
PET	Tomografia por emissão de pósitrons
PGP	Glicoproteína P
RDC	Resolução Diretoria Colegiada
RNM	Ressonância Nuclear Magnética
rhTSH	Recombinant human TSH
SBBMN	Sociedade Brasileira de Biologia e Medicina Nuclear
Sestamibi-^{99m}Tc	Hexa-metoxi-isobutilisonitrila marcada com ^{99m} Tc
SPECT	Single photon emission computed tomography
SPECT-CT	Single photon emission computed tomography/ computed tomography
Stunning	Atordoamento
T4	Tiroxina
^{99m}Tc	Tecnécio 99 metaestável (isômero nuclear metaestável)
Tálio-201	Cloreto de tálio 201 (elemento radioativo)
Tetrofosmin-^{99m}Tc	1,2-bis[bis(2-etoxietil)fosfino]etano marcado com ^{99m} Tc
TC	Tomografia Computadorizada

TgAc	Anticorpo anti-tireoglobulina
Tg	Tireoglobulina
TNM	Tumor node metastasis staging
TPO	Peroxidase tireoidiana
TSH	Thyroid stimulanting hormone
UI/ml	Unidades Internacionais por mililitro
UICC	International Union Against Cancer
US	Ultrassonografia
VPN	Valor preditivo negativo
μUI/mL	Micro Unidades Internacionais por mililitro

1. Introdução

Este estudo foi realizado no Departamento de Medicina Nuclear da Fundação Pio XII–Hospital de Câncer de Barretos, com aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) desta instituição (anexos 1 e 2).

Desde os anos trinta, após sua descoberta pelo físico italiano Enrico Fermi, o iodo-131 (^{131}I) trouxe grande benefício no manuseio das doenças da tireóide com impacto direto no tratamento das benignas, mas principalmente, dos cânceres bem diferenciados, em um primeiro momento. Apesar do seu curso indolente, essa abordagem permitiu um sucesso inquestionável tanto no controle das recidivas quanto nas curas dessa patologia.

O câncer de tireóide é a neoplasia maligna mais frequente do sistema endocrinológico, apesar de ser uma patologia relativamente rara, sendo responsável por aproximadamente 1% dos novos casos de doença maligna^{1, 2}. Considerada uma doença de curso indolente e, em geral, curável, o carcinoma diferenciado da tireóide (CDT), apresenta recorrência tumoral em aproximadamente 20 a 40 % e dediferenciação celular, em até 5% dos casos³⁻⁵. Dessa forma esse último, representa um dilema terapêutico e uma importante área de pesquisa³.

O mecanismo fisiológico de concentração do sestamibi- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ permite explicar seu acúmulo em áreas de aumento do metabolismo celular possibilitando a visualização tanto da neoplasia primária da tireóide como de suas lesões secundárias, pela pesquisa de corpo inteiro (PCI) com sestamibi- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ⁶. O fato do sestamibi- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ detectar tumores não funcionantes ao ^{131}I , seu principal agente para essa finalidade, confere grande importância clínica, porque pode direcionar para tratamentos adicionais como a radioterapia externa ou a ressecção cirúrgica⁷.

1.1. HISTÓRIA NATURAL E EPIDEMIOLOGIA DO CÂNCER DIFERENCIADO DA TIREÓIDE

A cada ano, nos Estados Unidos, surgem 14.000 novos casos e ocorrem 1.100 mortes decorrentes do CDT⁸. No Brasil, estes números são proporcionais, ocorrendo 66 novos casos em cada 100.000 habitantes por ano⁹.

O projeto GLOBOCAN¹⁰ estimou para o ano de 2002, a ocorrência no mundo de 141.013 casos novos de câncer de tireóide e de 35.575 óbitos por essa causa. Esses números correspondem às estimativas da taxa de incidência de câncer de tireóide ajustada para idade no sexo feminino de 5,5/100.000 nas regiões desenvolvidas como a América do Norte e Europa e de 2,6/100.000 nas regiões menos desenvolvidas como a África e América do Sul. Para homens, as estimativas foram respectivamente, de 2,1/100.000 e de 1,0/100.000. Em relação à mortalidade, foram estimadas taxas ajustadas por idade no sexo feminino de 0,5/100.000 nas regiões mais desenvolvidas e de 0,8/100.000 nas regiões menos desenvolvidas. A estimativa da taxa de mortalidade na população masculina foi a mesma nas duas regiões, sendo igual a 0,4/100.000^{10, 11}.

O câncer de tireóide é um dos poucos tipos de câncer que mostrou incidência aumentada nos últimos anos (Site Thyroid Cancer

Survivors, 2003 apud Andrade)^{4, 6, 12}. Estatísticas recentes da população americana estimam que 10.000 homens e 27.200 mulheres serão diagnosticados com CDT e, aproximadamente, 1.630 desses pacientes morrerão em 2009¹³.

As neoplasias da tireóide são classificadas de acordo com o tipo histológico em adenoma folicular, carcinoma papilar, carcinoma folicular, carcinoma medular e carcinoma anaplásico ou indiferenciado^{2, 11, 14, 15}. Originam-se, em geral, a partir de dois tipos de células epiteliais da tireóide: as células foliculares produtoras de tiroxina e triiodotironina e as células para-foliculares ou células C que produzem calcitonina^{2, 15}. Portanto, a maioria dos tumores tireoidianos, com exceção do carcinoma medular, deriva-se da célula folicular, que origina neoplasias benignas e malignas com diferentes características fenotípicas, biológicas e clínicas^{2, 15}.

Os carcinomas papilífero e folicular são considerados CDT, por manterem semelhança estrutural e funcional com o tecido tireoidiano normal, responsáveis por pelo menos 94% dos carcinomas de tireóide². O tipo medular, tumor neuroendócrino originário das células para foliculares, corresponde a 5% dos casos e o tipo anaplásico que deriva da rediferenciação dos CDT, sendo responsável por aproximadamente 1% dos carcinomas de tireóide. O comportamento biológico desses tumores é muito variado, compreendendo formas de baixo potencial letal até formas

extremamente agressivas e de alta mortalidade¹⁵. A sua incidência e agressividade variam, não só do ponto de vista geográfico, mas tendem a se correlacionar com algumas variáveis como idade, gênero e suprimento de iodo. Dentre os tipos histológicos, o carcinoma papilífero é o mais prevalente^{1, 2, 16-18}. O carcinoma folicular corresponde de 15 a 25% de todas as neoplasias da tireóide, com maior incidência nas áreas de deficiência de iodo ou bócio endêmico^{19, 20}.

A idade avançada e a doença metastática no diagnóstico são associadas ao pior prognóstico, independente do tipo de carcinoma². Os CDT são raros em crianças e adolescentes e apresentam aumento da incidência com a idade. A média de idade no diagnóstico é de 45 a 50 anos sendo duas a quatro vezes mais frequente em mulheres do que em homens^{2, 6, 21-23}. Nas últimas décadas, a incidência do carcinoma de tireóide tem aumentado, em especial, nas mulheres, enquanto a mortalidade está diminuindo tanto em homens quanto em mulheres. Em parte, o aumento da incidência é devido ao aperfeiçoamento do diagnóstico, à redução da mortalidade ao diagnóstico precoce, ao tratamento inicial efetivo e à diminuição da incidência do carcinoma anaplásico²³.

Com o avanço das tecnologias, a precocidade da detecção do câncer de tireóide tem-se modificado substancialmente nos últimos anos. No Brasil, assim como no mundo todo, a popularização do

uso da ultrassonografia (US) e a facilidade de obtenção de citologia adequada através da punção aspirativa por agulha fina (PAAF) fizeram aumentar o diagnóstico de CDT de pequena dimensão^{6, 11, 24-26}. Desse modo, carcinomas com dimensões inferiores a um centímetro (cm) de diâmetro são achados cada vez mais frequentes²⁶.

Apesar de incomuns, as lesões nodulares da tireóide podem causar sintomatologia, sendo mais frequentes a detecção do nódulo na região cervical anterior, rouquidão, disfagia, dispnéia, e linfadenopatia cervical²⁷. A presença de sintomas está relacionada ao crescimento do nódulo tireoidiano^{6, 22}.

Fatores ambientais, em especial a deficiência de iodo, têm importante papel na patogênese destes tumores. O carcinoma folicular é o mais prevalente nas áreas geográficas com baixa ingestão de iodo²². Outros fatores como a radioterapia externa na infância e adolescência, a exposição à radiação ionizante e a doença tireoidiana pré-existente são fatores de risco para o câncer de tireóide^{2, 6, 22, 28}. Além disso, a existência de duas síndromes familiares incomuns, a Síndrome de Gardner e a Doença de Cowden, que incluem o carcinoma de tireóide entre suas manifestações e os carcinomas de tireóide familiares não medulares, demonstram a importância de fatores genéticos na patogênese do carcinoma de tireóide^{2, 28} e mais recentemente, fatores associados à ativação dos proto-oncogenes *ras*, *re*, *trh* e *met*²⁹. O tabagismo, o

consumo de álcool e a história menstrual e reprodutiva, têm sido investigados, porém as evidências sobre a sua importância na determinação do câncer tireoidiano são menos consistentes^{11, 22, 30-32}.

O carcinoma papilar da tireóide atinge pacientes em todas as idades, tem crescimento lento, sua disseminação ocorre por meio dos linfáticos intraglandulares e metástases para linfonodos são as mais comuns³³. Apresenta as seguintes variantes histológicas: encapsulado, folicular, células altas, células colunares, células claras e carcinoma esclerosante difuso. O tumor é multicêntrico em 20 a 80% dos casos e bilateral em cerca de 1/3. Recentemente, Shattuck e cols. (2005) sugerem que os tumores focais surgem como tumores independentes e não como metástases de um tumor primário único³⁴.

O carcinoma folicular é mais comum em indivíduos maiores de 40 anos. Apresenta crescimento lento com disseminação por via sanguínea²⁷, é encapsulado e a presença da invasão da cápsula e vasos o distingue do adenoma folicular². Duas formas são reconhecidas de acordo com o padrão de invasão: aquele minimamente invasivo e o vasta ou amplamente invasivo. O padrão de crescimento também pode variar de uma forma bem diferenciada a uma forma pobremente diferenciada.

As células de Hürthle são consideradas variantes das células foliculares que apresentam membranas citoplasmáticas distintas e

um citoplasma rico em mitocôndrias. Não existem diferenças nas características citológicas entre as células benignas e malignas, sendo o diagnóstico de carcinoma realizado por meio da documentação da invasão dos vasos ou da cápsula e da constatação de doença metastática³⁵. O carcinoma de células de Hürthle é uma variante mais agressiva do carcinoma folicular². As metástases à distância ocorrem, em especial, para o pulmão e ossos, sendo observadas em 15 a 20 % dos casos^{2, 6, 33}.

A maioria dos CDT apresenta-se como nódulo tireoidiano solitário palpável de consistência endurecida ou firme, móvel à deglutição ou evidente à inspeção física em pacientes geralmente assintomáticos. A investigação é realizada por meio da anamnese, do exame físico, da ultrassonografia, da cintilografia (para diferenciar nódulos hiperfuncionantes dos hipofuncionantes) e da PAAF, podendo ser guiada pela US³⁶. Apesar da sua baixa especificidade, a US da tireóide e da região cervical, é um método muito utilizado na prática clínica, objetivando diferenciar lesões sólidas de císticas³³. Possibilita também, o estudo dos linfonodos quanto ao número, dimensões, forma, hilo e córtex, presença de necrose, calcificação, disseminação extracapsular e padrão de vascularização³⁷.

A taxa de sobrevida em cinco anos do CDT é alta, em torno de 95%³⁸ com recorrência loco-regional de 5 a 20% e metástases à

distância, de 10 a 15%⁵. Muitos são os fatores que influenciam o prognóstico dos CDT, dentre os quais se destacam a idade, o sexo, as dimensões do tumor primário, a presença ou ausência de invasão capsular, as metástases regionais e/ou à distância, o grau e o tipo histológico, o conteúdo de ácido desoxiribonucleico (DNA), a resposta da adenil ciclase do tumor ao estímulo do hormônio tireotrófico (TSH), a presença de oncogenes e as mutações dos genes supressores de tumor^{39, 40}.

São considerados de baixo risco os pacientes com carcinoma papilar menor de 1,5 cm de diâmetro, unifocal e intralobar. Pacientes com carcinoma folicular minimamente invasivo também apresentam ótimo prognóstico. Já para pacientes com idade inferior a 16 anos ou superior a 45 anos, os tumores maiores que um e meio cm, extensão tumoral além da cápsula tireoidiana ou comprometimento de linfonodos e determinados subtipos histológicos como o células altas, células colunares e variante esclerosante difusa no carcinoma papilar e amplamente invasivo ou pouco diferenciado no carcinoma folicular são considerados de risco elevado². O uso de cirurgias menos conservadoras e a exploração dos linfonodos cervicais, bem como o uso de radioiodo adjuvante e terapia supressiva do TSH, parecem determinar um prognóstico mais favorável aos pacientes com câncer¹⁶.

1.2 SISTEMA INTERNACIONAL DE ESTADIAMENTO

A classificação do estágio do câncer de tireóide deve ser realizada antes e após a tireoidectomia e tem como finalidade avaliar o grau de extensão da doença⁶. Porém o estágio definitivo é realizado após a cirurgia, visto que, no seguimento pode-se detectar possíveis recorrências locais e/ou metástases à distância⁴¹. Informações mais precisas sobre o grau de extensão da doença são obtidas a partir dos achados histopatológicos da peça cirúrgica e da PCI com ¹³¹I pós-dose ablativa²². A classificação UICC (*International Union Against Cancer*) e AJCC (*American Joint Committee on Cancer*) é determinada pelas categorias TNM (*tumor, lymph nodes, metastasis*) incorporando a idade ao diagnóstico e ao tipo histológico² (anexo 3).

1.3 TRATAMENTO

A cirurgia é o tratamento de escolha para os CDT. Apesar das controvérsias em relação à extensão da cirurgia, recomenda-se a ressecção total da glândula como a melhor conduta para o seguimento do paciente³⁵. Isto se baseia na presença frequente de multicentricidade, presente nos lobos tireoidianos em até 85% dos pacientes, por que recorrências ocorrem em até 10% dos carcinomas papilíferos no lobo

contralateral após a tireoidectomia parcial, na eficiência do tratamento com ^{131}I pós-cirúrgico e na eficácia da dosagem de tireoglobulina (Tg) em prever recorrências^{16, 29, 42-48}.

Embora a tireoidectomia total possa remover com sucesso todo o tecido maligno e grande parte do tecido glandular normal, nota-se, em alguns casos, captação de ^{131}I no leito tireoidiano em exames diagnósticos realizados no pós-operatório. É recomendado que esse tecido funcional remanescente seja eliminado pela radioiodoterapia, já que sua presença em quantidades significativas pode limitar a detecção de metástases loco-regionais e sistêmicas pelo método cintilográfico, bloquear a elevação do hormônio tireotrófico (TSH) a valores suficientes para promover a captação efetiva de ^{131}I , estímulo este fundamental para a identificação de metástases e, interferir no monitoramento ambulatorial periódico dos níveis sanguíneos de tireoglobulina e anti-tireoglobulina^{49, 50}.

1.4 ACOMPANHAMENTO DOS PACIENTES COM CARCINOMA DIFERENCIADO DA TIREÓIDE

A definição do esquema mais efetivo no seguimento dos pacientes tem sido objeto de debate na literatura⁵¹, entretanto, os métodos diagnósticos utilizados com maior frequência são: a dosagem sérica de tireoglobulina, a ultrassonografia cervical, os estudos radiológicos das regiões torácicas e cervicais e a PCI com ^{131}I ²².

O pulmão é um dos sítios mais comuns de metástases do CDT, variando de 2 a 20%⁵². As metástases pulmonares são mais frequentes em pacientes com carcinoma papilar, em geral, na forma de micronódulos, menores que um cm, indetectáveis pela resolução da radiografia de tórax, com sensibilidade de 50%⁵³. Estudos que avaliam o papel da tomografia computadorizada de tórax (TC de tórax) nos pacientes com metástases de CDT mostram capacidade de detecção de nódulos periféricos de até três mm de diâmetro e centrais de até seis mm, sendo que a TC de alta resolução é melhor na identificação de metástases intersticiais difusas⁵⁴. Esse método pode ser útil, de forma especial, naqueles pacientes com Tg elevada e com rastreamento normal².

1.4.1 Pesquisa de corpo inteiro com ¹³¹I

A PCI com ¹³¹I tem sido realizada com sucesso há mais de cinco décadas no seguimento dos pacientes submetidos à tireoidectomia total por CDT, pois as células tireoidianas malignas mantêm a habilidade de captar ¹³¹I como as células normais, permitindo a identificação e localização de doença neoplásica recorrente. Essa particularidade funcional está diretamente relacionada ao grau de diferenciação tumoral e com a expressão de determinados marcadores bioquímicos e proteínas teciduais como o gene transportador de Na⁺/I (NIS)^{55, 56}, peroxidase tireoidiana (TPO), tireoglobulina (Tg) e receptor de membrana para o TSH^{57, 58}.

A maioria dos centros de referência adotou a PCI com ^{131}I para seguimento clínico dos pacientes pós-tireoidectomizados, ao longo dos anos. Apesar de efetivo para a terapia, o uso do ^{131}I como método diagnóstico de rastreamento pós-tireoidectomia tem sido problemático, em decorrência de sua baixa sensibilidade, variando de 45 a 80%, dependente da dose administrada e da população estudada⁵⁹, a despeito da boa especificidade^{60, 61}. Assim, outras metodologias foram adicionadas ao armamentário diagnóstico na expectativa de se obter incremento de informação^{17, 59}. A especificidade da PCI pós dose com ^{131}I é alta, variando de 96 a 100%.

As propriedades químicas do ^{131}I são idênticas às do iodo estável, participando dos processos metabólicos e da síntese dos hormônios tireoideanos nas células foliculares. As características físicas do ^{131}I como a emissão de radiações gama e beta e meia-vida de 8,1 dias, permitem seu emprego com finalidade terapêutica mas, é evidente que as formas radioativas e as estáveis do iodo não são distinguíveis pelas células, compartilhando os mesmos sistemas de captação e de metabolismo intracelular⁶² e interferindo na acurácia do método na detecção de tecido tireoidiano funcionante.

A pesquisa de corpo inteiro (PCI) com ^{131}I é o método mais antigo utilizado rotineiramente no acompanhamento do CDT, permitindo identificar a presença de tecido tireoidiano funcionante remanescente nos pacientes submetidos à tireoidectomia total e ao mesmo tempo localizar metástases loco-regionais ou à distância, já que

as células tireoidianas malignas bem diferenciadas mantêm a capacidade de concentrar iodo como as células tireoidianas normais.

Ainda que o exame seja mais realizado com ^{131}I , o ^{123}I também pode ser utilizado. Emissor gama exclusivo, este radiotraçador tem a vantagem de não apresentar o efeito conhecido como atordoamento ou *stunning*, que é a diminuição da captação da dose terapêutica após o exame diagnóstico. As desvantagens, no entanto, são os maiores custos e a meia-vida mais curta, o que muitas vezes não permite uma avaliação mais pormenorizada de metástases que são pouco captantes e/ou mais profundas⁶³.

1.4.2 Mensuração da tireoglobulina sérica

A Tg é uma glicoproteína com peso molecular de cerca de 660KD, constituída principalmente por duas cadeias protéicas de 3000KD e 330KD, ligadas entre si por pontes de dissulfureto⁶⁴, produzida exclusivamente por células tireoidianas foliculares, sejam elas normais ou neoplásicas. Assim, ela não deve ser detectada em pacientes com total ablação da tireóide⁶. A detecção de Tg após a elevação do TSH ou rhTSH nesses pacientes, indica a presença de doença em atividade, seja persistente ou recorrente com sensibilidade sob supressão hormonal de 88%, especificidade de 99% e acurácia de 96,5%^{65,66}. Tem sido um marcador tumoral muito utilizado no seguimento clínico, mensurado após injeção intramuscular do hormônio estimulante da tireóide recombinante

(rhTSH), ou após a suspensão dos hormônios tireoideanos com elevação do TSH natural^{62, 67, 68}.

Existe controvérsia na literatura sobre quais seriam os níveis de Tg indicativos da presença de tumor. Mazzaferri e cols. (2003) publicaram os resultados de um consenso de especialistas para o seguimento de pacientes com CDT de baixo risco, sendo o valor de 2,0 ng/ml definido como ponto de corte para a Tg, estimulada por TSH endógeno ou rhTSH, uma vez que 36% dos pacientes com valores maiores confirmaram a presença de metástases⁵¹.

Embora a Tg obtida após a elevação do TSH ou rhTSH seja um marcador bastante sensível de tecido tireoideano remanescente ou de doença em atividade, existem alguns relatos de casos bastante consistentes provando a existência de doença em atividade com Tg negativa⁶⁹. É importante avaliar a presença de anticorpos anti-tireoglobulina (TgAc), que interferem na dosagem, podendo resultar em valores falsamente altos ou baixos. A secreção de tireoglobulina pelas células da tireóide é, em parte, TSH-dependente^{51, 70-73}. Para a detecção de recidiva tumoral, muitas vezes se utiliza a medida de Tg em vigência de terapia supressiva com tiroxina (T4). Nesse caso, estudos demonstraram que a sensibilidade diagnóstica é de 82%⁷⁴. Neste contexto, abre-se espaço para que outras metodologias de imagem possam fornecer dados complementares quanto à presença e extensão de doença ativa.

Dentre os procedimentos iniciais, até pela disponibilidade, destaca-se a US que tem sido empregada para avaliar tanto tecido remanescente quanto o comprometimento de linfonodos regionais⁷⁵. Muitos centros julgam suficientes a US e a mensuração da Tg para o acompanhamento de pacientes de baixo risco⁷⁶. No entanto, isto não é verdadeiro para pacientes de risco elevado.

1.4.3 Avanços da medicina nuclear na oncologia

Alguns pacientes têm doença metastática ou recidiva tumoral com aumento dos níveis de Tg, mas com PCI negativa, mesmo quando esta é realizada na vigência de dose terapêutica de ^{131}I ⁷⁷. A sensibilidade varia de 45% a 75%, ocorrendo falsos negativos por micrometástases ou devido à perda da capacidade da célula neoplásica concentrar iodo. Vários fatores podem explicar a não visualização de captação do ^{131}I pelas metástases, desde a modesta sensibilidade do método com o uso de baixas doses diagnósticas, até fatores biológicos que podem interferir no mecanismo de transporte e incorporação de iodo no interior da célula. As razões para os resultados falso-negativos pela PCI com ^{131}I podem ser decorrentes de insuficiência na estimulação do TSH, contaminação com iodo frio, volume tumoral pequeno ou a desdiferenciação das células tumorais que perderam a capacidade de concentrar iodo^{17, 77}.

Nesta situação em particular, justifica-se a procura de métodos alternativos que permitam confirmar e localizar os sítios de envolvimento tumoral.

Outras metodologias têm chamado a atenção dos investigadores, e é possível que teremos um novo paradigma na investigação das doenças da tireóide.

A medicina nuclear tem oferecido amplo arsenal de radioindicadores na avaliação de possíveis focos de acometimento tumoral. Vários radiotraçadores têm sido utilizados para investigação de doença maligna de diversas etiologias e os que têm se mostrado mais eficientes são o cloreto de tálio ^{201}Tl , tetrofosmin- $^{99\text{m}}\text{Tc}$, sestamibi- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ e mais recentemente, fluoro-deoxi-glicose- ^{18}F (FDG- ^{18}F)⁵⁰. Como alternativa ao ^{131}I , o cloreto de tálio ^{201}Tl foi o primeiro radiotraçador utilizado e seu mecanismo de captação está relacionado ao aumento de fluxo sanguíneo, grau de malignidade, viabilidade e presença de necrose nas células tumorais⁷⁸. A sensibilidade da PCI com sestamibi- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ é muito maior comparada ao exame com ^{201}Tl chegando a 100% para metástases ósseas, 94% para metástases pulmonares e 81% para recorrências locais ou linfonodos cervicais. A qualidade da imagem também é melhor com o uso do sestamibi- $^{99\text{m}}\text{Tc}$, porém esse radiotraçador não identifica metástases pulmonares difusas ou menores que um cm⁷⁹.

Atualmente, a tomografia por emissão de pósitrons com FDG- ^{18}F é reconhecida como ferramenta diagnóstica importante para o estágio pré e pós-operatório de neoplasias diversas, diagnóstico diferencial entre as lesões benignas e malignas, avaliação da resposta ao tratamento e para a diferenciação entre fibrose e doença residual ou recorrente⁸⁰. Apesar da comprovada importância do FDG-PET nos CDT, ainda existem poucos trabalhos na literatura relacionados ao uso desse novo sistema de detecção⁵⁰. Não são encontrados número suficiente de trabalhos prospectivos que comparam método funcional com métodos de imagem já consagrados na avaliação pós-operatória e seguimento de pacientes com CDT, dentre os quais, destacam-se a PCI com ^{131}I , a US para avaliação de linfonodos cervicais e a tomografia computadorizada para a avaliação de envolvimento de estruturas torácicas⁵⁰.

Um estudo com PET dedicado mostrou que a combinação com a PCI ^{131}I apresenta sensibilidade e especificidade elevadas. Indicaram que o acúmulo do FDG- ^{18}F identifica lesões não funcionantes⁸¹. Wu e cols. (2003) compararam o FDG- ^{18}F com o sestamibi- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ na detecção de metástases cervicais, verificando sensibilidade absoluta com o FDG- ^{18}F e limitada com o sestamibi- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ⁸². Outros investigadores mostraram que o sestamibi- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ pode ser uma ferramenta bastante efetiva na localização de lesões metastáticas, no entanto, chamou a atenção para o fato de que poderiam ser perdidas lesões pequenas localizadas no pulmão ou linfonodos⁸³.

Em publicação recente, Kucuk e cols. (2006) procuraram usar o mesmo paradigma, ou seja, avaliar pacientes com PCI ^{131}I negativa e Tg aumentada, investigando a acurácia dos achados com sestamibi- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ em comparação com TC de tórax. Encontraram lesões em 23 de 28 pacientes, sendo a sensibilidade maior na região cervical de 94% e de 63% no tórax. As quatro lesões perdidas relacionaram-se com dimensões inferiores a um cm⁸⁴.

Deve-se enfatizar que os trabalhos acima descritos, foram realizados com varredura apenas, e em poucas situações foi associada técnica SPECT. Os relatos do uso de SPECT-CT nesta direção ainda são muito incipientes, significando que há um campo a ser explorado. Além do seu emprego na localização de metástases⁸⁵, o sestamibi- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ também tem sido usado como guia na remoção de lesões não funcionantes, passíveis de ressecção, com auxílio de gama probe. A grande vantagem em comum referente ao uso dos traçadores previamente citados: sestamibi- $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{201}Tl e o FDG- ^{18}F , no seguimento dos pacientes com CDT, é a não necessidade de suspender o uso de hormônio tireoidiano desses pacientes para a realização dos exames, mas em contra partida, nenhum é considerado traçador tumoral específico para CDT⁸⁶.

1.5 PESQUISA DE CORPO INTEIRO COM SESTAMIBI-^{99m}Tc

O sestamibi (hexa-2-metoxi-metilpropil-isonitrila) é um complexo catiônico, lipofílico e monovalente que atravessa passivamente a membrana plasmática e a mitocondrial, sendo a sua extração diretamente proporcional ao fluxo sanguíneo. Ligado ao ^{99m}Tc (sestamibi-^{99m}Tc) é um complexo formado por um átomo central de tecnécio ligado a seis grupos de 2-metoxi isobutil isonitrila⁸⁷.

O mecanismo de captação do sestamibi-^{99m}Tc nos tumores ainda não está totalmente esclarecido, porém, vários autores propõem que a sua entrada na célula esteja relacionada ao metabolismo da mitocôndria e ao potencial elétrico negativo da membrana interna mitocondrial. Como ele apresenta carga positiva e é lipossolúvel, o seu transporte para o interior da célula ocorre por um processo de difusão facilitada⁸⁸. O caminho inverso das células está relacionado à presença de glicoproteína P (PgP) e ao gene MDR-1⁸⁹. Pela diferença de potencial transmembrânico fixam-se às mitocôndrias, principalmente em células malignas com potenciais negativos mais elevados⁸⁸⁻⁹⁰, numa proporção 100 vezes maior do que a concentração sanguínea. Sua concentração está relacionada com a integridade da membrana plasmática e mitocondrial, com o fluxo sanguíneo e com a atividade mitocondrial (metabolismo) celular⁹¹, sendo que o maior acúmulo na lesão depende da atividade e da densidade mitocondrial, da celularidade, da angiogênese e de vasos mal-formados⁹². Fatores de proliferação celular e atividade

desmoplásica parecem estar envolvidos⁹². Na sua biodistribuição fisiológica o sestamibi-^{99m}Tc é concentrado pelas glândulas salivares, tireóide, coração, fígado, trato gastro-intestinal e genito-urinário.

O sestamibi foi originalmente desenvolvido para ser um grande agente de perfusão miocárdica. Posteriormente, devido às suas características físico-químicas, passou a ser também utilizado na prática clínica como um traçador metabólico, sendo aplicado na oncologia para o diagnóstico, estadiamento e seguimento de neoplasias em geral^{93, 94}.

A figura, ilustrada abaixo, mostra o acúmulo e a cinética do sestamibi-^{99m}Tc no tumor e os mecanismos de quimiorresistência relacionados.

Figura 1- Representação esquemática da captação e efluxo do sestamibi-^{99m}Tc⁹⁵ Extraído de “Breast Cancer Nuclear Medicine in Diagnosis and Therapeutic Options”, 2008

A permeabilidade da membrana mitocondrial é regulada por membros anti e pró-apoptóticos da família Bcl-2⁹⁶. Quando um sinal de apoptose converge para a mitocôndria, causa aumento precoce na permeabilidade da membrana mitocondrial, liberação de citocromo-c e outros fatores apoptóticos⁹⁷ que desencadeiam a ativação das caspases, aumentando a quebra do substrato celular, causando mudanças bioquímicas e morfológicas características da apoptose⁹⁸.

Os primeiros pesquisadores a sugerirem a utilidade do sestamibi-^{99m}Tc na detecção de doenças tumorais foram Muller e cols.⁹⁹ (1989) que observaram, por acaso, a sua concentração em metástases pulmonares de carcinoma de tireóide. Posteriormente, Hassan e cols.¹⁰⁰ (1989) relataram sua utilidade em câncer de pulmão. Desde então, esse radiotraçador tem sido estudado ativamente e o seu emprego como ferramenta complementar diagnóstica ampliada na avaliação de diversas neoplasias, dentre as quais, o câncer de mama⁸⁹, o osteossarcoma⁹¹, as metástases linfonodais¹⁰¹⁻¹⁰³, o carcinoma de tireóide¹⁰⁴, os tumores cerebrais¹⁰⁵, as metástases ósseas¹⁰⁶, ou até mesmo adenomas de paratireóides¹⁰⁷.

Uma observação de interesse é o fato de que a realização da PCI com sestamibi-^{99m}Tc independe da quantidade de tecido tireoidiano remanescente, o que não ocorre com o rastreamento de corpo inteiro com ¹³¹I. Pacientes que apresentam captação tireoidiana acima de 5%, em geral, tem o valor do exame diagnóstico com ¹³¹I

limitado devido à alta captação cervical¹⁰⁸. Outros autores destacam, ainda, vantagens adicionais da PCI com sestamibi-^{99m}Tc em relação à PCI com ¹³¹I, como por exemplo, a não suspensão da terapia de reposição hormonal, a melhor qualidade das imagens e o acréscimo da técnica SPECT; além disso, é um exame rápido, de baixo custo, de fácil aquisição e com menor exposição à radiação^{109, 110}.

2. Objetivos

OBJETIVO GERAL

Avaliar as reprodutibilidades dos achados da pesquisa de corpo inteiro com sestamibi-^{99m}Tc em relação ao método convencional com o uso de iodo-131, pós-dose terapêutica nos carcinomas diferenciados de tireóide e a reprodutibilidade inter-observadores na classificação desses estudos.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Avaliar a reprodutibilidade dos achados cintilográficos da pesquisa de corpo inteiro com sestamibi-^{99m}Tc em relação ao método convencional com iodo-131 no corpo total e nos compartimentos individualizados: compartimento cervical (remanescente), linfonodos cervicais loco-regionais, mediastino, pulmão e ossos nos grupos MIBI-I e MIBI-II.

2. Avaliar a reprodutibilidade inter-observadores dos achados cintilográficos da pesquisa de corpo inteiro com sestamibi-^{99m}Tc em relação ao método convencional com o uso de iodo-131.

3. Justificativa

A escassez na literatura de estudos de controle do carcinoma diferenciado da tireóide através da PCI com sestamibi-^{99m}Tc e a necessidade de analisar as reais vantagens e limitações de sua aplicação na prática clínica justificam a realização do estudo.

4. Casuística e Metodologia

4.1 LOCAL, PERÍODO E POPULAÇÃO DE ESTUDO

A seleção dos pacientes ocorreu no Departamento de Medicina Nuclear do Hospital de Câncer de Barretos, no período de agosto de 2008 a setembro de 2009. Os pacientes foram provenientes do Departamento de Cabeça e Pescoço dessa Instituição e também de centros externos.

Foram selecionados 102 sujeitos para o estudo, 11 recusaram-se a participar do protocolo e assinaram o termo de consentimento informado, formalizando a desistência; 91 pacientes aceitaram tomar parte no protocolo e assinaram o consentimento informado e 23 foram excluídos da análise por não preencherem os critérios de inclusão, totalizando 68 pacientes para o estudo.

Foram constituídos dois grupos de pacientes denominados **MIBI-I** aqueles recém tireoidectomizados com até um ano após cirurgia e, **MIBI-II** os pacientes em acompanhamento clínico-evolutivo com doença em atividade com níveis de tireoglobulina ou anticorpo anti-tireoglobulina em elevação com PCI ¹³¹I negativa ou positiva. Todos os pacientes foram esclarecidos do projeto e convidados a assinar o termo de consentimento pós-informado antes de o estudo ter início (Anexo 4). Após apreciação e aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Câncer de Barretos a pesquisa teve início.

4.2 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo com coleta prospectiva, com inclusão sequencial de pacientes para avaliar a reprodutibilidade de um procedimento diagnóstico, PCI com sestamibi-^{99m}Tc, em comparação com os achados do método convencional realizado com o uso de ¹³¹I pós-terapia e a reprodutibilidade inter-observadores na interpretação dos métodos.

4.3 COLETA DOS DADOS

Os pacientes foram selecionados a partir de uma entrevista clínica, momento em que foram preenchidos os formulários padronizados elaborados especialmente para esse estudo (Anexo 5).

Informações adicionais dos exames complementares, US, estudo anatomopatológico, PCI com sestamibi-^{99m}Tc, PCI com ¹³¹I, Tg, TgAc e TSH foram adquiridos por meio de coleta indireta dos laudos de cada exame no prontuário.

4.4 CRITÉRIOS DE SELEÇÃO

4.4.1 Inclusão

- Pacientes submetidos à tireoidectomia total por câncer de tireóide e com possibilidade de radioiodoterapia complementar, incluídos no grupo **MIBI-I**;
- Pacientes em acompanhamento clínico evolutivo com níveis elevados de tireoglobulina e/ou anticorpo anti-tireoglobulina e com PCI ^{131}I , negativa ou positiva, incluídos no grupo **MIBI-II**.

4.4.2 Exclusão

- Pacientes que não compreendam as instruções;
 - Pacientes com transtorno psiquiátrico;
 - Pacientes com histórico clínico que possa indicar presença de atordoamento tireoidiano e/ou de suas metástases;
 - Mulheres grávidas ou em amamentação.
-

4.5 ULTRASSONOGRAFIA DA REGIÃO CERVICAL

Todos os pacientes do grupo MIBI-I foram submetidos ao exame de US da região cervical, no mesmo dia da PCI com sestamibi-^{99m}Tc, por um único médico radiologista do Departamento de Diagnóstico por Imagem dessa Instituição, com experiência nesse tipo de procedimento.

A ultrassonografia da região cervical foi realizada com um único equipamento da marca Toshiba, modelo **Xario**, transdutor de varredura linear, na frequência de 12 MHz e, eventualmente o uso da imagem harmônica tecidual de 9 MHz para auxiliar na diferenciação de estruturas císticas das sólidas. O equipamento foi ajustado com pré-definição de imagem para exame de tireóide e focalização dinâmica para a área de interesse.

A aplicabilidade do método se fez de maneira criteriosa, abrangendo a loja tireoidiana e todos os níveis da cadeia linfonodal, cuja classificação foi proposta por Som e cols.¹¹¹ (2000) para uso em cortes da TC e da ressonância magnética (RNM) e adaptada para as US por Chammas e cols.³⁷ (2004). Tal padronização é de uso rotineiro na Instituição, para que se possibilite uma linguagem similar assim como a reprodutibilidade dos mesmos achados. A adaptação da classificação de Som e cols.¹¹¹ (2000) para o uso em US foi uma necessidade para melhor definir um padrão de referências para esta técnica.

O exame foi realizado de forma sistematizada como descrito a seguir:

1º - Exame em cortes transversais e longitudinais da loja tireoidiana a fim de detectar lesões residuais ou recidivas. Encontradas lesões residuais e/ou recidivas, realizavam-se as aferições sempre se obtendo os maiores diâmetros.

2º - Exame da cadeia linfonodal de cranial para caudal, níveis I, II, III, IV, V, VI e fossas supraclaviculares, em cortes transversais e longitudinais. Linfonodos suspeitos foram aferidos nos seus maiores diâmetros.

3º - Execução do laudo ultrassonográfico, descrevendo os achados positivos, número, dimensões e a exata localização. Exames normais foram descritos como estado pós tireoidectomia total.

4º - Todos os exames foram documentados e armazenados na memória do equipamento e, posteriormente, os dados foram transferidos para o sistema RIS/PACS do serviço, de fácil acesso em todos os setores do hospital, sem perda significativa da qualidade das imagens.

4.5.1. Classificação dos linfonodos

1. Linfonodo benigno: formato alongado ou fusiforme, cortical hipoecóica e presença de hilo hiperecogênico central ou hilo hipertrófico e limites precisos. Não foi considerada a sua dimensão, pois esse critério é isoladamente limitado para diferenciar o benigno do maligno¹¹².

2. Linfonodo alterado ou suspeito: morfologia ovóide ou arredondada, completamente hipoecóico ou com o hilo afilado e/ou periférico, de limites imprecisos e com ecotextura heterogênea¹¹².

3. Linfonodo suspeito para malignidade: presença de áreas anecogênicas no interior do linfonodo consideradas como focos de necrose¹¹³ e presença de microcalcificações, principalmente para metástase de carcinoma papilífero da tireóide.

A lesão remanescente ou recidiva local foi identificada como nódulo na loja tireoidiana, hipoecóica e de limites imprecisos, levando-se em conta o limite de resolução do equipamento (lesões maiores que 3 mm de diâmetro).

Os marcos anatômicos na avaliação pelas US para a classificação dos linfonodos cervicais foram³⁷:

- Nível I –** Linfonodos submentonianos (IA) e submandibulares (IB)
- Nível II –** Da base do crânio, posterior à glândula submandibular, anterior ao músculo esternocleidomastoideo e acima do bulbo carotídeo.
- Nível III –** Anterior ao músculo esternocleidomastoideo, do bulbo carotídeo ao istmo da tireóide.
- Nível IV –** Do istmo da tireóide à clavícula, lateral às artérias carótidas.
- Nível V –** Posterior ao músculo esternocleidomastoideo, da base do crânio à clavícula, subdividido em VA (da base do crânio ao istmo da tireóide) e VB (do istmo da tireóide à clavícula). Também chamado de triângulo posterior do pescoço.
- Nível VI –** Entre as artérias carótidas, regiões pré e paratraqueais, do bulbo carotídeo à fúrcula esternal.
- Supraclavicular –** Fossa supraclavicular, lateral à artéria carótida comum.
-

4.6 MENSURAÇÃO DOS MARCADORES SÉRICOS

A coleta do TSH, da Tg e da TgAc foi realizada após jejum de oito horas, no mesmo dia da realização da pesquisa de corpo inteiro com sestamibi-^{99m}Tc e da administração do radioiodo. Todos os pacientes selecionados, exceto uma paciente do grupo MIBI-II que fez uso do rhTSH, suspenderam a reposição hormonal (L-tiroxina) por quatro semanas.

A concentração de Tg no soro foi determinada por ensaio de eletroquimioluminescência ou ECLIA, utilizado nos analisadores **Cobas e 411** da empresa Roche®, com sensibilidade analítica <0,1ng/mL, precisão intra-ensaio de 1,8, 1,4 e 1,1% para valores de 4,11, 26,9 e 184 ng/mL. Foram considerados níveis elevados de Tg superiores a 2 ng/mL durante estímulo de TSH superior a 30 mUI/L⁵¹.

As demais dosagens séricas, de TSH e TgAc, foram obtidas por ensaio de eletroquimioluminescência ou ECLIA, empregando o mesmo analisador, com sensibilidade analítica de 0,005 µUI/mL, precisão intra-ensaio de 8,6, 2,1 e 1,8% para valores de 0,034, 0,91 e 3,96 µUI/mL para o TSH e sensibilidade analítica <10 UI/mL, precisão intra-ensaio e 4,9, 5,1 e 4,6% para valores de 62,8, 115 e 290 UI/mL para o TgAc, respectivamente.

4.7 PESQUISA DE CORPO INTEIRO E SPECT CÉRVICO-TORÁCICO COM SESTAMIBI-^{99m}Tc

Todos os pacientes selecionados para o estudo foram submetidos à PCI com sestamibi-^{99m}Tc, antes de receberem a dose de ¹³¹I individualizada para seu tratamento, no mesmo dia da internação para a iodoterapia.

O fármaco utilizado foi o hexa-metoxi-isobutilisonitrila (MIBI)-Cardiolite[®], produzido pela Bristol-Myers Squibb e marcado com o radioisótopo pertecnetato (^{99m}Tc) obtido através de um gerador de Molibdênio (⁹⁹Mo), sendo a eficiência de marcação considerada satisfatória acima de 95%. O preparo radiofármaco, a marcação com (^{99m}Tc) e o controle de qualidade seguiram as instruções do fabricante (anexo 6). A administração do sestamibi-^{99m}Tc ocorreu por via endovenosa, em veia periférica, preferencialmente as veias cubitais anteriores, na dose de 740 a 925 MBq.

As imagens foram obtidas 15 minutos após a administração endovenosa de sestamibi-^{99m}Tc, através da pesquisa de corpo inteiro nas incidências anterior e posterior, acrescidas de imagens tomográficas (SPECT) da região cérvico-torácica (Figura 2). O estudo foi adquirido em câmara cintilográfica de dois detectores com amplo campo de visão (GE Millenium VG, modelo **Halkweye**) usando colimador de

septos paralelos, baixa energia e alta resolução com fotopico centrado em 140 keV e janela de 20%. As varreduras foram realizadas com velocidade de 10 cm/minuto, matriz 256 x 1024 e sem magnificação. No SPECT da região cérvico–torácica a matriz de aquisição utilizada foi 128x128, adquiridas 128 projeções com 20 segundos em cada projeção, modo *step-and-shoot*, a cada 3° e corte da reconstrução tomográfica de 3,45mm. Foi utilizada retroprojeção filtrada, onde todas as imagens foram reconstruídas com pixel de 2.25mm e um filtro de *Butterworth* com frequência de Nyquist de 0,50. Foram selecionadas seções transversais através das imagens reconstruídas para análise visual.

Figura 2- Aquisição SPECT da região cérvico–torácica com sestamibi-^{99m}Tc, com o paciente posicionado com os braços elevados.

4.7.1 Pesquisa de corpo inteiro com iodo-131 pós terapia

A dose terapêutica de ^{131}I teve sua definição baseada no estágio, levando-se em consideração dados da histopatologia, de outros métodos de imagem e descrição do ato cirúrgico.

Os pacientes foram orientados a evitar o uso de substâncias que contivessem iodo por um período de quatro semanas previamente à iodoterapia e ao exame pós-dose terapêutica, assim como a suspensão da hormonioterapia com levotiroxina (T4), para se estimular ao máximo a captação do ^{131}I .

Novamente foram esclarecidas quaisquer dúvidas residuais, sejam elas inerentes à internação ou ao estudo que seria realizado. Apesar do termo de consentimento livre e esclarecido já ter sido assinado na primeira consulta de avaliação, a confirmação da participação de todos os sujeitos arrolados era feita de forma sistemática.

As imagens foram obtidas entre três e 14 dias, média de sete dias, pós dose terapêutica com atividades iguais ou superiores a 3700 MBq de ^{131}I , aquisição de varredura do corpo inteiro nas incidências anterior e posterior e, se necessário, imagens adicionais planas foram realizadas em região de interesse. O estudo foi realizado no mesmo equipamento, com colimador para alta energia e média sensibilidade, fotopico centrado em 364 keV e janela simétrica de 20%. As varreduras foram realizadas com velocidade de 10 cm/min, matriz 256 x 1024 e sem magnificação (Figura 3).

Figura 3: Câmara à cintilação computadorizada. Aquisição de varredura de corpo inteiro com ^{131}I nas incidências anterior e posterior, com o paciente em posição supina e braços paralelos ao corpo.

4.8 ANÁLISE DOS EXAMES DE IMAGEM NUCLEAR

4.8.1. Análise inter-observadores

Os estudos com sestamibi- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ e com ^{131}I pós-terapia foram analisados qualitativamente, por meio da análise visual, por três médicos nucleares experientes, e de forma independente, em que um não conhecia a análise dos outros.

Considerou-se captação anômala qualquer aumento de concentração difusa ou focal de cada radiotraçador, de intensidade discreta à acentuada, em locais distintos aos sítios de acúmulo fisiológico. E para facilitar a análise comparativa entre os observadores e entre as metodologias, as áreas foram subdivididas em: compartimento cervical (remanescente), linfonodos cervicais loco-regionais, mediastino, pulmão e ossos.

Foi denominada PCI de consenso a análise final dos observadores analisando as imagens da PCI com ^{131}I pós terapia acrescida da interpretação dos marcadores de doença em atividade, Tg e TgAc, para a caracterização dos pacientes considerados doentes e não doentes.

4.8.2. Análise inter-instrumento

As análises da PCI com sestamibi- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ e da PCI com ^{131}I pós-terapia foram realizadas qualitativamente, por meio da análise visual, pelos mesmos observadores, que denominavam os estudos como positivos ou negativos após um critério de desempate, onde prevaleceu a interpretação de pelo menos dois desses.

4.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foram analisadas a distribuição de frequências e percentuais das características da população estudada segundo seus antecedentes clínicos, cor, raça, sexo, idade, escolaridade, fatores de risco, características ultrassonográficas e tipo histológico, dentre outros. Para a idade também foram calculadas a média e o desvio-padrão.

A reprodutibilidade, definida como a capacidade de concordância ou a reprodução consistente dos resultados ao se repetir um procedimento ou quando o mesmo fenômeno é medido por diferentes indivíduos ao mesmo tempo, foi medida através do indicador de concordância ajustada, o índice Kappa¹¹⁴. Esse é definido como a proporção de concordâncias além da esperada pelo acaso, podendo seu valor variar de -1 (sem concordância) a +1 (concordância plena) e o zero indica leituras realizadas ao acaso^{114, 115}. O Kappa mede o grau de concordância além do que seria esperado pelo mero conhecimento dos valores marginais da tabela, isto é, os totais para as linhas e colunas¹¹⁵.

A interpretação dos valores do índice Kappa seguiu os critérios descritos abaixo:

Quadro 1- Valores e interpretação do índice de Kappa¹¹⁶

CONCORDÂNCIA	INTERPRETAÇÃO
< 0	Sem concordância
0	Concordância ao acaso
< 0,25	Concordância fraca
0,25 – 0,50	Concordância regular
0,50 – 0,75	Concordância moderada
> 0,75	Concordância forte
1	Concordância plena

Landis e Koch, 1977.

Para todas as análises, assumiu-se um nível descritivo de 5%. A elaboração das planilhas e os cálculos estatísticos foram executados com o auxílio do programa de computador SPSS 17.0 para Windows.

5. Resultados

5.1 IDENTIFICAÇÃO DOS PACIENTES

Dos 68 pacientes estudados, 56 foram alocados para o grupo **MIBI-I** e 12 para o grupo **MIBI-II**. Houve predominância de mulheres e da raça branca. Dos pacientes avaliados (n=68) a média de idade foi de 45 anos (dp=12) e mediana de 44,5 anos. O grau de escolaridade também foi bastante variável, no entanto, em torno de 91% está entre aqueles com o 1º grau incompleto até o superior incompleto. Dos antecedentes clínicos houve predomínio de pacientes sem co-morbididades e, em relação aos fatores de risco analisados, apenas uma paciente referiu história prévia de irradiação cervical e cinco referiram ter alguém na família com câncer de tireóide (Tabela 1).

Nota-se predomínio do tipo histológico papilífero na população estudada, sendo que um desses apresentava variante histológica de células altas, os quatro remanescentes foram diagnosticados como foliculares e um variante de células de Hurthle. As lesões entre um e dois centímetros foram predominantes, seguidas por lesões menores do que um centímetro. Houve um caso em que a lesão apresentou dimensões superiores a nove centímetros. Os componentes de invasão angiolinfática, de cápsula, extra-tireoidiana, equivalente a variável multicêntrica/multifocal e estágio estão apresentados na Tabela 2. Devido a população estudada ser bastante heterogênea e proveniente de todo o país, algumas informações não puderam ser recuperadas na sua completude e encontram-se identificadas com asterisco (*) no rodapé das tabelas (Tabela 1 e 2).

A maioria dos pacientes apresentou Tg e/ou TgAc séricos elevados. Uma paciente do grupo MIBI-II, com nível de tireoglobulina sérico muito próximo ao limite inferior, mas com dosagem de tireoglobulina elevada da punção do linfonodo foi considerada com doença linfonodal (Tabela 3).

Tabela 1- Estatística descritiva da amostra.

Variável	Categoria	n	%
Pacientes	MIBI-I	56	82,4
	MIBI-II	12	17,6
Sexo	Feminino	58	85,3
	Masculino	10	14,7
Idade	< 45 anos	37	54,4
	≥ 45 anos	31	45,6
Cor	Branco	47	69,1
	Não-branco	21	30,9
	Analfabeto	3	4,5
Escolaridade ¹	1º grau incompleto	24	35,8
	1º grau completo/2º grau incompleto	14	20,9
	2º grau completo/superior incompleto	23	34,3
	Superior	3	4,5
Comorbidades	Ausente	39	57,4
	1 comorbidade	22	32,4
	2 ou mais comorbidades	7	10,2
História de irradiação prévia ²	Ausente	60	98,4
	Presente	1	1,6
Presença de câncer de tireóide na família ³	Ausente	59	92,2
	Presente	5	7,8
Total		68	100,0

¹ Variável possui 1 caso sem informação.

² Variável possui 7 casos sem informação.

³ Variável possui 4 casos sem informação.

Tabela 2- Estatística descritiva das frequências das variáveis histopatológicas e o estágio.

Variável	Categoria	N	%
Tipo Histológico	Papilífero	63	92,6
	Folicular	4	5,9
	Células de Hurthle	1	1,5
Tamanho da lesão tumoral ¹	< 1 cm	14	21,5
	1 a 2 cm	31	47,7
	3 a 4 cm	11	16,9
	> 4 cm	9	13,9
Invasão angiolinfática ²	Ausente	40	70,2
	Presente	17	29,8
Invasão capsular ³	Ausente	17	28,2
	Presente	42	71,8
Invasão extra - tireoidiana ⁴	Ausente	33	60,0
	Presente	22	40,0
Multicêntrico/ Multifocal ⁵	Ausente	39	60,9
	Presente	25	39,1
Estádio	I	46	67,6
	II	6	8,8
	III	9	13,3
	IV	7	10,3
Total		68	100,0

¹ Variável possui 3 casos sem informação.

² Variável possui 11 casos sem informação.

³ Variável possui 9 casos sem informação.

⁴ Variável possui 13 casos sem informação.

⁵ Variável possui 4 casos sem informação.

Tabela 3- Estatística descritiva das frequências entre o intervalo das PCI, Iodoterapia prévia, Tg, TgAc e US.

Variável	Categoria	n	%
Tempo entre PCI sestamibi- ^{99m} Tc e PCI ¹³¹ I	≤ 10 dias	60	88,0
	> 10 dias	8	12,0
Tireoglobulina	< 2,0 ng/ml	26	38,2
	> 2,0 ng/ml	42	61,8
Anticorpo Anti-tireoglobulina *	< 10 UI/ml	22	32,8
	> 10 UI/ml	45	67,2
Us cervical	Status pós tireoidectomia	36	64,3
	Linfonodos cervicais suspeitos	11	19,6
	Nódulo cervical suspeito	9	16,1
	Não se aplica MIBI-II	12	
Total		68	100,0

* Possui 1 caso sem informação.

5.2 RESULTADOS DAS ANÁLISES INTER-OBSERVADORES POR COMPARTIMENTOS

A análise comparativa entre os três observadores mostra que houve discordâncias entre os achados de interpretações encontrados para a PCI com sestamibi-^{99m}Tc, nos diferentes sítios analisados.

5.2.1. Compartimento cervical remanescente

A tabela 4 mostra a análise do compartimento cervical remanescente entre os observadores 1 e 2. Nota-se proporção de concordância alta, com discordância em apenas dois casos nos grupos MIBI-I e MIBI-II. O Kappa indicou concordância moderada nos grupos MIBI-I e MIBI-II, com significância estatística no grupo MIBI-I.

Tabela 4- Resultados da interpretação dos observadores 1 e 2 na PCI com sestamibi^{99m}Tc do compartimento cervical remanescente.

Grupo de pacientes			Examinador 2			Kappa	p
			Negativo n (%)	Positivo n (%)	Total n (%)		
Examinador 1	MIBI-I	Negativo	52 (92,9)	2 (3,6)	54 (96,4)	0,650	<0,001
		Positivo	0 (0,0)	2 (3,6)	2 (3,6)		
		Total	52 (92,9)	4 (7,1)	56 (100)		
	MIBI-II	Negativo	8 (66,7)	1 (8,3)	9 (75,0)	0,556	0,054
		Positivo	1 (8,3)	2 (16,7)	3 (25,0)		
		Total	9 (75,0)	3 (25,0)	12 (100)		

A análise do compartimento cervical remanescente entre os observadores 1 e 3 no grupo MIBI-I mostrou proporção de concordância alta, com quatro divergências e reprodutibilidade regular, com significância estatística. No grupo MIBI-II a proporção de concordância foi alta e houve apenas uma discordância, com reprodutibilidade forte e significância estatística (Tabela 5).

Tabela 5 – Resultados da interpretação dos observadores 1 e 3 na PCI com sestamibi-^{99m}Tc do compartimento cervical remanescente.

Grupo de pacientes			Examinador 3			kappa	p
			Negativo n (%)	Positivo n (%)	Total n (%)		
Examinador 1	MIBI-I	Negativo	50 (89,3)	4 (7,1)	54 (96,4)	0,472	<0,001
		Positivo	0 (0,0)	2 (3,6)	2 (3,6)		
		Total	50 (89,3)	6 (10,7)	56 (100)		
	MIBI-II	Negativo	8 (66,7)	1 (8,3)	9 (75,0)	0,800	0,005
		Positivo	0 (0,0)	3 (25,0)	3 (25,0)		
		Total	8 (66,7)	4 (33,3)	12 (100)		

A Tabela 6 mostra a análise do compartimento cervical remanescente entre os observadores 2 e 3 que mostrou a maior proporção de concordância e discordância em dois casos do grupo MIBI-I. No grupo MIBI-II a proporção de concordância foi alta e houve discordância em apenas um caso. O Kappa indicou concordância forte, estatisticamente significativa, para os grupos MIBI-I e MIBI-II.

Tabela 6 – Resultados da interpretação dos observadores 2 e 3 na PCI com sestamibi-^{99m}Tc do compartimento cervical remanescente

Grupo de pacientes			Examinador 3			kappa	p
			Negativo n (%)	Positivo n (%)	Total n (%)		
Examinador 2	MIBI-I	Negativo	50 (89,3)	2 (3,6)	52 (92,9)	0,781	<0,001
		Positivo	0 (0,0)	4 (7,1)	4 (7,1)		
		Total	50 (89,3)	6 (10,7)	56 (100)		
	MIBI-II	Negativo	8 (66,7)	1 (8,3)	9 (75,0)	0,800	0,005
		Positivo	0 (0,0)	3 (25,0)	3 (25,0)		
		Total	8 (66,7)	4 (33,3)	12 (100)		

5.2.2. Linfonodos loco-regionais no compartimento cervical

A análise dos linfonodos loco-regionais no compartimento cervical entre os observadores 1 e 2 mostrou proporção de concordância alta com discordância em cinco casos do grupo MIBI-I. No grupo MIBI-II a proporção de concordância foi alta, porém menor em comparação ao anterior e houve discordância em dois casos. O Kappa indicou concordância moderada nos grupos MIBI-I e MIBI-II, com significância estatística (Tabela 7).

Tabela 7- Resultados da interpretação dos observadores 1 e 2 na PCI com sestamibi-^{99m}Tc dos linfonodos loco-regionais no compartimento cervical

Grupo de pacientes			Examinador 2			kappa	p
			Negativo n (%)	Positivo n (%)	Total n (%)		
Examinador 1	MIBI-I	Negativo	45 (80,4)	3 (5,4)	48 (85,7)	0,653	<0,001
		Positivo	2 (3,6)	6 (10,7)	8 (14,3)		
		Total	47 (83,9)	9 (16,1)	56 (100)		
	MIBI-II	Negativo	7 (58,3)	1 (8,3)	8 (66,7)	0,625	0,030
		Positivo	1 (8,3)	3 (25,0)	4 (33,3)		
		Total	8 (66,7)	4 (33,3)	12 (100)		

A análise dos linfonodos loco-regionais no compartimento cervical entre os observadores 1 e 3 mostrou proporção de concordância alta e discordância em cinco casos do grupo MIBI-I. No grupo MIBI-II a proporção de concordância foi alta e houve discordância em um caso. O Kappa indicou concordância moderada no grupo MIBI-I e no MIBI-II concordância forte, com significância estatística em ambos (Tabela 8).

Tabela 8- Resultados da interpretação dos observadores 1 e 3 na PCI com sestamibi-^{99m}Tc dos linfonodos loco-regionais no compartimento cervical

	Grupo de pacientes		Examinador 3			kappa	p
			Negativo n (%)	Positivo n (%)	Total n (%)		
Examinador 1	MIBI-I	Negativo	47 (83,9)	1 (1,8)	48 (85,7)	0,568	<0,001
		Positivo	4 (7,1)	4 (7,1)	8 (14,3)		
		Total	51 (91,1)	5 (8,9)	56 (100)		
	MIBI-II	Negativo	8 (66,7)	0 (0,0)	8 (66,7)	0,800	0,005
		Positivo	1 (8,3)	3 (25,0)	4 (33,3)		
		Total	9 (75,0)	3 (25,0)	12 (100)		

A análise dos linfonodos loco-regionais no compartimento cervical entre os observadores 2 e 3 mostrou proporção de concordância alta e discordância em quatro casos do grupo MIBI-I. No grupo MIBI-II a proporção de concordância foi alta e houve discordância em um caso. O Kappa indicou concordâncias moderada e forte estatisticamente significativas para os grupos MIBI-I e MIBI-II, respectivamente (Tabela 9).

Tabela 9- Resultados da interpretação dos observadores 2 e 3 na PCI com sestamibi-^{99m}Tc dos linfonodos loco-regionais no compartimento cervical

Grupo de pacientes			Examinador 3			kappa	p
			Negativo n (%)	Positivo n (%)	Total n (%)		
Examinador 2	MIBI-I	Negativo	47 (83,9)	0 (0,0)	47 (83,9)	0,677	<0,001
		Positivo	4 (7,1)	5 (8,9)	9 (16,1)		
		Total	51 (91,1)	5 (8,9)	56 (100)		
	MIBI-II	Negativo	8 (66,7)	0 (0,0)	8 (66,7)	0,800	0,005
		Positivo	1 (8,3)	3 (25,0)	4 (33,3)		
		Total	9 (75,0)	3 (25,0)	12 (100)		

5.2.3. Compartimento pulmonar

A análise do compartimento pulmonar entre os observadores 1 e 2 mostrou proporção de concordância alta, com discordância em quatro casos do grupo MIBI-I. No grupo MIBI-II a proporção de concordância foi alta, mas menor em comparação ao anterior e houve discordância em dois casos. O Kappa no grupo MIBI-I não mostrou concordância, enquanto no grupo MIBI-II indicou concordância moderada, com significância estatística (Tabela10).

Tabela 10- Resultados da interpretação dos observadores 1 e 2 na PCI com sestamibi-^{99m}Tc do compartimento pulmonar.

	Grupo de pacientes		Examinador 2			kappa	p
			Negativo n (%)	Positivo n (%)	Total n (%)		
Examinador 1	MIBI-I	Negativo	52 (92,9)	3 (5,4)	55 (98,2)	- 0,028	0,810
		Positivo	1 (1,8)	0 (0,0)	1 (1,8)		
		Total	53 (94,6)	3 (5,4)	56 (100)		
	MIBI-II	Negativo	8 (66,7)	2 (16,7)	10 (83,3)	0,571	0,028
		Positivo	0 (0,0)	2 (16,7)	2 (16,7)		
		Total	8 (66,7)	4 (33,3)	12 (100)		

Na Tabela 11 a análise do compartimento pulmonar entre os observadores 1 e 3 no grupo MIBI-I mostrou proporção de concordância alta e discordância em três casos. No grupo MIBI-II a proporção de concordância foi de 100%. O Kappa no grupo do MIBI-I não mostrou concordância estatisticamente significativa, por outro lado, no grupo MIBI-II foi observada a concordância plena ($k=1,000$; $p=0,001$).

Tabela 11- Resultados da interpretação dos observadores 1 e 3 na PCI com sestamibi-^{99m}Tc do compartimento pulmonar

Grupo de pacientes			Examinador 3			kappa	p
			Negativo n (%)	Positivo n (%)	Total n (%)		
Examinador 1	MIBI-I	Negativo	53 (94,6)	2 (3,6)	55 (98,2)	- 0,024	0,846
		Positivo	1 (1,8)	0 (0,0)	1 (1,8)		
		Total	54 (96,4)	2 (3,6)	56 (100)		
	MIBI-II	Negativo	10 (83,3)	0 (0,0)	10 (83,3)	1,000	0,001
		Positivo	0 (0,0)	2 (16,7)	2 (16,7)		
		Total	10 (83,3)	2 (16,7)	12 (100)		

A análise do compartimento pulmonar entre os observadores 2 e 3 mostrou proporção de concordância alta e discordância em três casos do grupo MIBI-I. No grupo MIBI-II a proporção de concordância foi alta, mas menor em comparação ao anterior e houve discordância em dois casos. O Kappa no grupo MIBI-I indicou concordância regular e no grupo MIBI-II concordância moderada, com significância estatística em ambos (Tabela 12).

Tabela 12 - Resultados da interpretação dos observadores 2 e 3 na PCI com sestamibi-^{99m}Tc do compartimento pulmonar.

Grupo de pacientes			Examinador 3			kappa	p
			Negativo n (%)	Positivo n (%)	Total n (%)		
Examinador 2	MIBI-I	Negativo	52 (92,9)	1 (1,8)	53 (94,6)	0,373	0,004
		Positivo	2 (3,6)	1 (1,8)	3 (5,4)		
		Total	54 (96,4)	2 (3,6)	56 (100)		
	MIBI-II	Negativo	8 (66,7)	0 (0,0)	8 (66,7)	0,571	0,028
		Positivo	2 (16,7)	2 (16,7)	4 (33,3)		
		Total	10 (83,3)	2 (16,7)	12 (100)		

5.2.4. Compartimento mediastinal

A análise do mediastino entre os observadores 1 e 2 mostrou proporção de concordância alta e discordância em quatro casos do grupo MIBI-I. No grupo MIBI-II a proporção de concordância foi alta e houve discordância em um caso. O Kappa indicou concordância regular no grupo MIBI-I e no grupo MIBI-II a concordância foi moderada apresentando significância estatística em ambos (Tabelas 13).

Tabela 13 - Resultados da interpretação dos observadores 1 e 2 na PCI com sestamibi-^{99m}Tc do mediastino

Grupo de pacientes			Examinador 2			kappa	p
			Negativo n (%)	Positivo n (%)	Total n (%)		
Examinador 1	MIBI-I	Negativo	50 (89,3)	2 (3,6)	52 (92,9)	0,462	0,001
		Positivo	2 (3,6)	2 (3,6)	4 (7,1)		
		Total	52 (92,9)	4 (7,1)	56 (100)		
	MIBI-II	Negativo	9 (75,0)	1 (8,3)	10 (83,3)	0,750	0,007
		Positivo	0 (0,0)	2 (16,7)	2 (16,7)		
		Total	9 (75,0)	3 (25,0)	12 (100)		

A análise do mediastino entre os observadores 1 e 3 mostrou proporção de concordância alta e discordância em quatro casos do grupo MIBI-I. No grupo MIBI-II a proporção de concordância foi alta e houve discordância em um caso. O Kappa no grupo MIBI-I indicou concordância regular estatisticamente significativa, já no grupo MIBI-II a concordância foi moderada e também com significância estatística (Tabela 14).

Tabela 14 - Resultados da interpretação dos observadores 1 e 3 na PCI com sestamibi-^{99m}Tc do mediastino

Grupo de pacientes			Examinador 3			kappa	p
			Negativo n (%)	Positivo n (%)	Total n (%)		
Examinador 1	MIBI-I	Negativo	51 (91,1)	1 (1,8)	52 (92,9)	0,300	0,017
		Positivo	3 (5,4)	1 (1,8)	4 (7,1)		
		Total	54 (96,4)	2 (3,6)	56 (100)		
	MIBI-II	Negativo	9 (75,0)	1 (8,3)	10 (83,3)	0,750	0,007
		Positivo	0 (0,0)	2 (16,7)	2 (16,7)		
		Total	9 (75,0)	3 (25,0)	12 (100)		

A análise do mediastino entre os observadores 2 e 3 mostrou proporção de concordância alta e discordância em dois casos do grupo MIBI-I. No grupo MIBI-II a proporção de concordância foi 100%. O Kappa indicou concordância moderada no grupo MIBI-I com significância estatística e no grupo MIBI-II a concordância foi plena ($k=1,000$; $p=0,001$); Tabela 15.

Tabela 15 - Resultados da interpretação dos observadores 2 e 3 na PCI com sestamibi-^{99m}Tc do mediastino.

Grupo de pacientes			Examinador 3				
			Negativo n (%)	Positivo n (%)	Total n (%)	kappa	p
Examinador 2	MIBI-I	Negativo	52 (92,9)	0 (0,0)	52 (92,9)	0,650	<0,001
		Positivo	2 (3,6)	2 (3,6)	4 (7,1)		
		Total	54 (96,4)	2 (3,6)	56 (100)		
	MIBI-II	Negativo	9 (75,0)	0 (0,0)	9 (75,0)	1,000	0,001
		Positivo	0 (0,0)	3 (25,0)	3 (25,0)		
		Total	9 (75,0)	3 (25,0)	12 (100)		

5.2.5. Compartimento ósseo

Nas avaliações do compartimento ósseo não houve discordância entre os observadores. No grupo MIBI-I, todos os casos analisados foram classificados como negativos. Da mesma maneira, no grupo MIBI-II houve concordância nos casos identificados como negativos (Tabelas 16-18). O caso descrito sem informação refere-se a um paciente com metástase óssea na coluna vertebral, encontrada na PCI com iodo-131, mas não identificada pelo sestamibi-^{99m}Tc em decorrência da sua biodistribuição fisiológica com excreção gastrointestinal.

Tabela 16 - Resultados da interpretação dos observadores 1 e 2 na PCI com sestamibi-^{99m}Tc do compartimento ósseo

	Grupo de pacientes		Examinador 2	
			Negativo n (%)	Total n (%)
Examinador 1	MIBI-I*	Negativo	55 (100)	55 (100)
		Total	55 (100)	55 (100)
	MIBI-II	Negativo	12 (100)	12 (100)
		Total	12 (100)	12 (100)

* Possui 1 caso sem informação devido biodistribuição do sestamibi-^{99m}Tc

Tabela 17- Resultados da interpretação dos observadores 1 e 3 na PCI com sestamibi-^{99m}Tc do compartimento ósseo

	Grupo de pacientes		Examinador 3	
			Negativo n (%)	Total n (%)
Examinador 1	MIBI-I*	Negativo	55 (100)	55 (100)
		Total	55 (100)	55 (100)
	MIBI-II	Negativo	12 (100)	12 (100)
		Total	12 (100)	12 (100)

*Possui 1 caso sem informação devido biodistribuição do sestamibi-^{99m}Tc

Tabela 18- Resultados da interpretação dos observadores 2 e 3 na PCI com sestamibi-^{99m}Tc do compartimento ósseo

	Grupo de pacientes		Examinador 3	
			Negativo n (%)	Total n (%)
Examinador 2	MIBI-I*	Negativo	55 (100%)	55 (100%)
		Total	55 (100%)	55 (100%)
	MIBI-II	Negativo	12 (100%)	12 (100%)
		Total	12 (100%)	12 (100%)

* Possui 1 caso sem informação devido biodistribuição do sestamibi-^{99m}Tc

5.6. RESULTADOS DAS REPRODUTIBILIDADES INTER-OBSERVADORES

5.3.1. PCI com sestamibi-^{99m}Tc e com ¹³¹I

A análise das PCI com ¹³¹I pós-dose terapêutica mostrou-se reprodutível entre os observadores em todos os compartimentos, com concordâncias no mínimo moderadas, alcançando a plenitude nos grupos MIBI-I e MIBI-II. Os resultados detalhados estão apresentados no anexo 7.

Nas tabelas 19 e 20 estão apresentados os resultados da amplitude de variação do Kappa inter-observadores nos compartimentos das PCI com sestamibi-^{99m}Tc e ¹³¹I dos grupos MIBI-I e MIBI-II.

A análise comparativa entre os Kappas dos examinadores 1 e 2, 1 e 3 e 2 e 3 no ^{131}I para o compartimento cervical, linfonodos, pulmão e mediastino foi pelo menos forte e no compartimento ósseo foi pelo menos moderada, com os valores de $p < 0,001$ no grupo de pacientes constituintes do MIBI-I (Tabela 19). Ao passo que, no sestamibi- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ a melhor concordância foi pelo menos moderada nos linfonodos loco-regionais do compartimento cervical e pelo menos regular nos compartimentos cervical remanescente e mediastino. No pulmão não houve concordância.

Tabela 19 - Amplitude de variação do Kappa inter-observadores nas PCI com sestamibi- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ e ^{131}I do grupo MIBI-I.

MIBI-I	$^{131}\text{I}^*$	Sestamibi- $^{99\text{m}}\text{Tc}$
	mínimo – máximo**	mínimo – máximo**
Compartimento Cervical (Remanescente)	0,899 – 1,000	0,472 – 0,781
Linfonodos loco-regionais	0,879 – 1,000	0,568 – 0,677
Pulmão	0,791 – 1,000	- 0,028 – 0,373
Mediastino	0,848 – 1,000	0,300 – 0,650
Ossos	0,659 – 1,000	-

* valores de $p < 0,001$;

** Dentre os valores de Kappa observados estão descritos o menor e o maior valor encontrado.

A análise comparativa entre os Kappas dos examinadores 1 e 2, 1 e 3 e 2 e 3 no ^{131}I para o compartimento cervical e pulmão foi plena; linfonodos, mediastino e no compartimento ósseo foi pelo menos moderada, com os valores de $p < 0,001$ no grupo de pacientes constituintes do MIBI-II. Já as concordâncias entre os Kappas para sestamibi- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ foi a melhor analisada no contexto geral, permanecendo pelo menos moderada¹¹⁴ entre todos os compartimentos (Tabela 20).

Tabela 20 - Amplitude de variação do Kappa inter-observadores nas PCI com sestamibi- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ e ^{131}I do grupo MIBI-II.

MIBI-II	$^{131}\text{I}^*$	Sestamibi- $^{99\text{m}}\text{Tc}$
	mínimo – máximo**	Mínimo – máximo**
Compartimento Cervical (Remanescente)	1,000	0,556 – 0,800
Linfonodos loco-regionais	0,625 – 1,000	0,625 – 0,800
Pulmão	1,000	0,571 – 1,000
Mediastino	0,750 – 1,000	0,750 - 1,000
Ossos	0,659 - 1,000	-

* valores de $p < 0,001$;

**Dentre os valores de Kappa observados estão descritos o menor e o maior valor encontrado.

5.7. RESULTADOS DAS REPRODUTIBILIDADES INTER-INSTRUMENTOS

Considerando o consenso para presença ou ausência de doença, relacionando PCI com ^{131}I , PCI com sestamibi- $^{99\text{m}}\text{Tc}$, Tg e TgAc no grupo MIBI-I, verificou-se a elevada especificidade (95,8%) e o alto valor preditivo negativo (95,8%) da PCI com sestamibi- $^{99\text{m}}\text{Tc}$, com reprodutibilidade moderada ($k=0,708$) e significância estatística. No grupo MIBI-II também se observou especificidade elevada (80%) e alto valor preditivo negativo (100%) com reprodutibilidade forte ($k=0,824$) e significância estatística (Tabela 21).

Tabela 21 – Resultado da PCI com sestamibi- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ comparado a PCI de consenso

Grupo de pacientes			PCI consenso			kappa	p
			Doente n (%)	Não doente n (%)	Total n (%)		
PCI sestamibi- $^{99\text{m}}\text{Tc}$	MIBI-I	Positivo	6 (10,7)	2 (3,6)	8 (14,3)	0,708	<0,001
		Negativo	2 (3,6)	46 (82,1)	48 (85,7)		
		Total	8 (14,3)	48 (85,7)	56 (100)		
	MIBI-II	Positivo	7 (58,3)	1 (8,3)	8 (66,7)	0,824	0,004
		Negativo	0 (0,0)	4 (33,3)	4 (33,3)		
		Total	7 (58,3)	5 (41,7)	12 (100)		

Na análise entre a PCI com sestamibi-^{99m}Tc comparada a PCI ¹³¹I pós-dose terapêutica no grupo MIBI-I, verificou-se que todos os estudos que foram positivos a PCI com sestamibi-^{99m}Tc, foram positivos a PCI ¹³¹I pós-dose terapêutica; 8,9% foram negativos em ambos, apresentando concordância ao acaso e sem significância estatística. No grupo MIBI-II observou-se que 25% dos casos foram positivos a PCI com sestamibi-^{99m}Tc e negativos a PCI ¹³¹I pós-dose terapêutica com concordância regular e sem significância estatística (Tabela 22).

Tabela 22- Resultado da PCI com sestamibi-^{99m}Tc comparado a PCI ¹³¹I pós dose terapêutica.

Grupo de pacientes			PCI sestamibi- ^{99m} Tc			kappa	p
			Positivo n (%)	Negativo n (%)	Total n (%)		
PCI ¹³¹ I pós dose	MIBI-I	Positivo	8 (14,3)	43 (76,8)	51 (91,1)	0,032	0,339
		Negativo	0 (0,0)	5 (8,9)	5 (8,9)		
		Total	8 (14,3)	48 (85,7)	56 (100)		
	MIBI-II	Positivo	5 (41,7)	1 (8,3)	6 (50,0)	0,333	0,221
		Negativo	3 (25,0)	3 (25,0)	6 (50,0)		
		Total	8 (66,7)	4 (33,3)	12 (100)		

5.8. PCI COM SESTAMIBI-^{99m}Tc E ULTRASSONOGRAFIA

Estudo adicional da reprodutibilidade da PCI com sestamibi-^{99m}Tc com a ultrassonografia foi realizada para o compartimento cervical remanescente e para os linfonodos loco-regionais no grupo MIBI-I.

A análise da ultrassonografia cervical comparada à interpretação do observador 1 no compartimento cervical remanescente, mostrou proporção de concordância moderada e discordância em 22 casos. Nos linfonodos loco-regionais observou-se proporção de concordância moderada, mas um pouco melhor em comparação ao remanescente, e discordância em 18 casos. O Kappa entre o examinador 1 e o US, para o remanescente não mostrou concordância estatisticamente significativa; na avaliação dos linfonodos a concordância foi ao acaso e sem significância estatística (Tabela 23).

Tabela 23 - Resultados da interpretação do observador 1 na discriminação de lesão cervical e linfonodos pela PCI com sestamibi-^{99m}Tc comparado à ultrassonografia

Examinador 1			US cervical			kappa	p
			Negativo n (%)	Positivo n (%)	Total n (%)		
MIBI-I	Compartimento Cervical (Remanescente)	Negativo	34 (60,7)	20 (35,7)	54 (96,4)	- 0,069	0,283
		Positivo	2 (3,6)	0 (0,0)	2 (3,6)		
		Total	36 (64,3)	20 (35,7)	56 (100)		
	Linfonodos loco-regionais	Negativo	33 (58,9)	15 (26,8)	48 (85,7)	0,192	0,088
		Positivo	3 (5,4)	5 (8,9)	8 (14,3)		
		Total	36 (64,3)	20 (35,7)	56 (100)		

A análise da ultrassonografia cervical comparada à interpretação do observador 2 no compartimento cervical remanescente, mostrou proporção de concordância moderada e discordância em 20 casos. Na avaliação dos linfonodos loco-regionais, mostrou proporção de concordância moderada, mas um pouco melhor em comparação ao remanescente, e discordância em 17 casos. O Kappa entre o examinador 2 e o US no remanescente mostrou concordância ao acaso sem significância estatística e nos linfonodos não houve concordância (Tabela 24).

Tabela 24 - Resultados da interpretação do observador 2 na discriminação de lesão cervical e linfonodos pela PCI com sestamibi-^{99m}Tc comparado à ultrassonografia

Examinador 2		US cervical				Kappa	P
			Negativo n (%)	Positivo n (%)	Total n (%)		
MIBI - I	Compartimento Cervical (Remanescente)	Negativo	34 (60,7)	18 (32,1)	52 (92,9)	0,054	0,536
		Positivo	2 (3,6)	2 (3,6)	4 (7,1)		
		Total	36 (64,3)	20 (35,7)	56 (100)		
	Linfonodos loco-regionais	Negativo	33 (58,9)	14 (25,0)	47 (83,9)	- 0,013	0,898
		Positivo	3 (5,4)	6 (10,7)	9 (16,1)		
		Total	36 (64,3)	20 (35,7)	56 (100)		

A análise da ultrassonografia cervical comparada à interpretação do observador 3 no compartimento cervical remanescente, mostrou proporção de concordância moderada e discordância em 22 casos. Na análise dos linfonodos, mostrou proporção de concordância moderada, mas um pouco melhor em comparação ao remanescente, e discordância em 17 casos. O Kappa entre o examinador 3 e o US no remanescente não mostrou concordância significativamente estatística; e nos linfonodos a concordância foi ao acaso com significância estatística (Tabela 25).

Tabela 25 - Resultados da interpretação do observador 3 na discriminação de lesão cervical e linfonodos pela PCI com sestamibi-^{99m}Tc comparado à ultrassonografia

Examinador 3			US cervical			Kappa	p
			Negativo n (%)	Positivo n (%)	Total n (%)		
MIBI - I	Compartimento Cervical (Remanescente)	Negativo	32 (57,1)	18 (32,1)	50 (89,3)	- 0,013	0,898
		Positivo	4 (7,1)	2 (3,6)	6 (10,7)		
		Total	36 (64,3)	20 (35,7)	56 (100)		
	Linfonodos loco-regionais	Negativo	35 (62,5)	16 (28,6)	51 (91,1)	0,207	0,030
		Positivo	1 (1,8)	4 (7,1)	5 (8,9)		
		Total	36 (64,3)	20 (35,7)	56 (100)		

5.6 IMAGENS CINTILOGRÁFICAS

A seguir, seguem alguns exemplos dos exames de PCI com sestamibi- ^{99m}Tc e ^{131}I pós terapêutica.

Figura 4: Exemplo de PCI com sestamibi – ^{99m}Tc (A) grupo MIBI-II, que mostra área de hiper captação focal na região cervical anterior à esquerda com suspeita de linfonodo nível IV no SPECT (C). PCI com ^{131}I pós dose negativa (B). TSH=96,66 mUI/L, Tg=2.311,00 ng/ml, TgAc=11,17UI/ml.

Figura 5: Paciente do grupo MIBI – II com alteração discreta e de aspecto heterogêneo na PCI com sestamibi – ^{99m}Tc (A) na projeção médio-basal do pulmão direito, também visualizado no SPECT (C). PCI com ^{131}I pós dose negativa (B). TSH=69,81 mUI/L, Tg=12,46 ng/ml e TgAc=17,83 UI/ml.

Figura 6: Paciente do grupo MIBI-I com alteração na PCI com sestamibi – ^{99m}Tc (A) de aspecto simétrico na região supra-clavicular bilateral, e cervical lateral alta a esquerda. O SPECT (C) reforça os achados, e sugere possível alteração mediastinal. PCI com ^{131}I pós dose evidenciou áreas focais iodoconcentrantes na região submandibular esquerda, na região cérvico – lateral ipsilateral, hiperconcentração difusa no pulmão e mediastino e pequena área focal em projeção da coluna lombar (B). TSH=263 mUI/L, Tg=432,20 ng/ml, TgAc < 10 UI/ml, US cervical=status pós tireoidectomia total.

Figura 8: Paciente do grupo MIBI-I com distribuição habitual na PCI com sestamibi- ^{99m}Tc (A) confirmada pelo SPECT (C). PCI com ^{131}I pós dose evidenciou aumento acentuado e difuso do radioiodo na região cervical anterior (B). TSH=204,70 mUI/L, Tg=2,24 ng/ml, TgAc < 10 UI/ml e US cervical evidenciaram status pós tireoidectomia total.

Figura 9: Paciente do grupo MIBI-I com alteração na PCI com sestamibi- ^{99m}Tc (A) na projeção do mediastino também visualizada no SPECT com aspecto heterogêneo (C). PCI com ^{131}I pós dose evidenciou área focal iodoconcentrante na região cervical anterior e, outra na projeção do mediastino(B). TSH=193,20 mUI/L, Tg=43,85 ng/ml, TgAc=17,75 UI/ml e US cervical evidenciaram nódulo suspeito em loja tireoidiana.

6. Discussão

A distribuição por sexo nessa casuística mostrou predominância do gênero feminino e da raça branca, fato também observado na literatura^{12,21-23}. A idade média de 45 anos é muito aproximada à descrita na literatura para pacientes com CDT do tipo papilífero, o qual representou a significativa maioria da casuística estudada^{16, 21, 22}. O grau de escolaridade do presente estudo foi bastante heterogêneo refletindo uma característica da amostragem global de todos os pacientes com cânceres atendidos no Hospital de Câncer de Barretos. Em 2008 o Registro Hospitalar dessa instituição verificou que aproximadamente 83,9% dos pacientes estavam entre o 1º grau incompleto e o superior incompleto¹¹⁷, fato esse reproduzido nesse presente estudo.

Apenas uma paciente idosa relatou exposição prévia à radiação. De acordo com a literatura, há cerca de oito décadas, a exposição à radiação foi considerada um importante fator de risco em crianças submetidas à irradiação externa na região do pescoço por doenças benignas, como o aumento das dimensões do timo, adenóide, linfonodos reacionais, angioma na pele, acne e otite^{2, 118, 119}. Embora, atualmente, a grande maioria dos casos de câncer de tireóide ocorre em pacientes que nunca foram expostos a qualquer tipo de radiação¹²⁰.

Uma minoria de pacientes referiu ter um familiar com história de CDT. Esse resultado é bastante próximo ao descrito por Pacini

e col. em 2003, que relataram que 3 a 5 % dos pacientes com câncer de tireóide podem ter um fator genético associado²². O tipo histológico predominante foi o carcinoma papilífero, contribuindo com quase a totalidade dos casos, seguido pelo carcinoma folicular e carcinoma de Hurtle, variante mais agressiva do carcinoma folicular. Os resultados estão de acordo com a literatura^{16, 19, 20, 33}. O tamanho das lesões tumorais entre 1 e 2 cm foram as mais predominantes no estudo, seguidas pelas microlesões, o que sugere pacientes de baixo risco quando associados a outros fatores que corroboram com as características desses pacientes como o predomínio na amostra de ausência de invasão angiolinfática, sem invasão extra-tireoidiana e ausência do equivalente à variável multicêntrica/multifocal^{2, 34, 121}. Entretanto, uma minoria dos pacientes apresentaram lesões acima de 2 cm, tinham invasão angiolinfática, invasão de cápsula e invasão extra-tireoidiana, indicando pacientes com risco elevado, em concordância com a literatura^{2, 121, 122}. Apesar de o CDT ser uma doença de evolução lenta e reservar para a maioria dos pacientes uma expectativa de vida normal, a recidiva tumoral ou a doença metastática apresenta grande morbidade, o que implica em um acompanhamento a longo prazo e tratamento suplementar. Assim faz-se necessário o monitoramento dos pacientes que apresentam fatores prognósticos ruins ao diagnóstico, especialmente para recidiva local ou metástase à distância¹²³. O seguimento é realizado por meio da dosagem de Tg sérica, PCI com ¹³¹I e US cervical. Em

algumas ocasiões tornam-se necessários US abdominais, TC e ressonância nuclear magnética (RNM). A dosagem da Tg estimulada (através do rhTSH ou da suspensão hormonal) juntamente com o US cervical são bastante sensíveis na detecção das metástases e recorrências¹¹⁶. É importante avaliar a presença de TgAc, que interfere na dosagem da Tg, podendo resultar em valores falsamente altos ou baixos^{41, 73}.

Nosso estudo adotou valores de corte para Tg estimulada por TSH endógeno ou rhTSH, de 2 ng/ml e para o AcTg<10 UI/ml, corroborando com Mazzaferri e col. em 2003, que publicaram um consenso de especialistas para o seguimento de pacientes com CDT de baixo risco, uma vez que 36% dos pacientes com valores maiores confirmaram a presença de metástases⁵¹. Outros autores⁵⁰ adotaram níveis de cortes mais elevados para Tg e TgAc, porém esse estudo buscou maior sensibilidade dos marcadores em predizer doença em atividade, já que na amostragem a maioria dos pacientes eram de baixo risco. Do grupo MIBI-I apenas cinco casos não apresentavam Tg e ou TgAc elevados. Os 51 restantes tinham pelo menos um deles ou os dois alterados. Fato esse intrigante já que o esperado pela característica da população estudada, de baixo risco seria a inversão desses números. O que se levou a buscar indícios de possíveis falsos positivos desses marcadores, sendo um deles a hipótese de remanescente tireoidiano presente na maioria da amostra. A especificidade da Tg é baixa naqueles

com grandes restos, indicando que muitos pacientes com remanescentes poderiam ser considerados como apresentando doença e serem submetidos à propedêutica desnecessária. A pequena quantidade de tecido remanescente é determinante para a validação da Tg na separação de pacientes com e sem metástases, como mostrado por Schlumberger e col. em 1998, que apresentaram alta especificidade da Tg em pacientes mesmo sem ablação após a tireoidectomia total, mas com captação $<2\%$ ⁵. No grupo MIBI-II todos tinham elevação de pelo menos um dos marcadores séricos, o que era esperado já que a inclusão desse grupo seria doença em atividade.

Os métodos anatômicos de imagem são bastante sensíveis para a localização das metástases, sendo o US cervical, para metástases loco-regionais e, TC e RNM, para metástases em outros sítios. No entanto, têm suas limitações, dependem da experiência do radiologista e a resolução da imagem pode ser alterada pela cicatriz pós tireoidectomia, comprometendo tanto a sensibilidade diagnóstica de lesões loco-regionais mínimas quanto ao prognóstico da doença^{2, 53}. Apesar de não ser o foco desse estudo utilizou-se o US cervical no grupo MIBI-I como exame adicional por método anatômico, buscando avaliar se haveria algum incremento de informação ao SPECT cérvico-torácico com sestamibi-^{99m}Tc. A escolha pelo grupo MIBI-I e a opção por não incluir o grupo MIBI-II foi justamente a perda da resolução da imagem pela cicatriz cirúrgica acrescida da alteração fibrótica da sequela actínica da

iodoterapia prévia. Ao correlacionarmos os achados dos examinadores na PCI com sestamibi-^{99m}Tc, individualmente, nos compartimentos cervical-remanescente e linfonodos, com o US cervical, observou-se que a reprodutibilidade foi pelo menos ao acaso no compartimento cervical remanescente com dois resultados obtidos sem concordância. Ao passo que, na avaliação dos linfonodos loco-regionais do compartimento cervical, as concordâncias foram todas explicadas pelo acaso. Nosso estudo aventou que o US cervical não conseguiu diferenciar os pacientes classificados como doentes e não doentes. Contudo, a natureza histológica destes achados não foi determinada no presente trabalho. Dentre os métodos de imagem, o US cervical é o método de escolha para a detecção de recidiva local e de metástases em linfonodos cervicais, com sensibilidade de 70 a 95%. Entretanto, a sua especificidade é de apenas 70%¹²⁴⁻¹²⁶, fato esse, que pode ser correlacionado com os achados do presente estudo que não verificou reprodutibilidade com a PCI com sestamibi-^{99m}Tc no compartimento cervical.

A sensibilidade do rastreamento com ¹³¹I no CDT tem sido em torno de 84%, com alta especificidade, de 90 a 100% e, indispensável na avaliação para o tratamento complementar¹²⁷. A sensibilidade moderada desse exame está relacionada a baixas doses empregadas para o diagnóstico de metástases (74–185 MBq). Um dos múltiplos fatores que também pode interferir com a sensibilidade é a existência de tecido tireoidiano remanescente pós-cirúrgico, ou seja, com captação

cervical maior que 2%, como relataram Filesi e col. em 1998⁶⁰. Existem relatos na literatura de maior sensibilidade nos exames realizados após o tratamento com 1110 a 5550 MBq de ^{131}I . Balachandran e Sayle em 1981 identificaram novas lesões em pacientes onde não havia sido possível localizá-las com doses diagnósticas de 37–47 MBq¹²⁸. Por essa razão, definiu-se o estudo da PCI com ^{131}I pós-dose terapêutica o exame de melhor acurácia para analisar-se a reprodutibilidade do sestamibi- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ como método diagnóstico e de acompanhamento dos CDT, podendo ser considerado o padrão ouro desse experimento.

Há estudos na literatura que procuram investigar o papel do sestamibi- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ e do FDG na avaliação do CDT, entretanto, poucos foram realizados com uma grande casuística. As populações mais estudadas têm sido pacientes com Tg elevada e PCI com ^{131}I normal ou com anormalidades. Considerando-se que o carcinoma de tireóide apresenta geralmente bom prognóstico, com crescimento lento das células tumorais e baixo grau de malignidade, não seria surpresa encontrarmos uma relativa baixa sensibilidade do sestamibi- $^{99\text{m}}\text{Tc}$, assim como da PET com FDG, especialmente nos tumores mais bem diferenciados, uma vez que suas captações estejam diretamente relacionadas com o grau de indiferenciação tumoral.

Iwata e col. em 2004¹²⁹⁻¹³² compararam a habilidade da PET com FDG para detectar CDT metastático e/ou recorrente com a PCI

com sestamibi- ^{99m}Tc ⁹³. Grünwald e col.¹³¹ em 1997 e Dietlein e col.¹²⁹ em 1998, apresentaram estudos com sestamibi- ^{99m}Tc e SPECT sobre cabeça e pescoço e pescoço e tórax, respectivamente em adição à imagem plana. De acordo com esses estudos, FDG-PET possui sensibilidade mais alta do que o sestamibi- ^{99m}Tc ^{129, 131} ou sensibilidade similar¹³⁰. A baixa sensibilidade de ambos poderia ser explicada pela seleção, já que seus pacientes mostravam níveis baixos de Tg no soro, indicando que eles tinham menos doença avançada comparados com outros pacientes¹³². A menor sensibilidade observada pelo sestamibi- ^{99m}Tc é provavelmente causada pela resolução espacial inferior da imagem SPECT (10 a 12 mm comparada com 4 a 6 mm para PET)¹³¹, já que pequenas metástases não são visualizadas pela imagem do sestamibi- ^{99m}Tc . Entretanto, seria bom ter em mente que ambos, PET-FDG e sestamibi- ^{99m}Tc falham em detectar metástases pulmonares miliares, indicando que é necessária a TC multislice nesses casos. Nosso estudo realizou imagens tomográficas adicionais da região cervico-torácica com acréscimo de informação à imagem de varredura. Talvez, a realização dessa investigação possa ser beneficiada em instrumentos híbridos. Estudos posteriores poderão corroborar com essa hipótese.

O fato de o sestamibi ser marcado com ^{99m}Tc faz dele um radiofármaco muito interessante. Essa posição de destaque do ^{99m}Tc na Medicina Nuclear deve-se às propriedades físicas e radioativas extremamente favoráveis. Ele tem meia-vida de 6,02 h, emite raio γ de

140KeV, não é emissor β e é emitido por geradores de ^{99}Mo – $^{99\text{m}}\text{Tc}$ na forma de íon pertecnetato, permitindo a marcação rápida de liofilizados, no local clínico, além do baixo custo e da baixa dosimetria empregada no paciente¹³³. Estudos com amostras pequenas utilizando mAb marcados principalmente de ^{131}I foram muito utilizados em vários procedimentos, usando diferentes métodos¹³⁴. Em meio a esse complexo, avulta o $^{99\text{m}}\text{Tc}$ com propriedades físicas que o tornam melhor adaptado a exames em gama câmara, com baixo nível de irradiação permitindo o seu uso em doses altas.

Testes diagnósticos utilizados na investigação clínica têm natureza subjetiva o que muitas vezes resulta em questionamentos sobre a qualidade da informação obtida. Qualquer procedimento diagnóstico que exija mensuração contém algum grau de variação que é definida como grau de variabilidade na medida de um mesmo objeto⁹⁴. Dois conceitos fundamentais se relacionam com as variações de medidas em diagnósticos. A acurácia ou validade, que estabelece o quanto a medida é verdadeira e, a precisão ou confiabilidade que estima o grau de consistência do resultado obtido se o procedimento for repetido por várias vezes, por outros instrumentos ou observadores¹³⁵. Na investigação científica, o conceito que avalia as variações de medidas é a precisão, também conhecida como confiabilidade ou reprodutibilidade. Portanto, é definido como a capacidade de concordância ou a reprodução consistente dos resultados ao se repetir o procedimento ou quando o mesmo

fenômeno é mensurado por diferentes indivíduos ao mesmo tempo¹³⁵. Com objetivo de excluir a casualidade na proporção de concordância, alguns autores descreveram o índice Kappa (k) como método estatístico mais adequado para medir a confiabilidade ao se avaliar variáveis categóricas^{114, 135}.

No presente estudo foi avaliada, pelo índice Kappa, a confiabilidade de interpretação da PCI com sestamibi-^{99m}Tc e da PCI com ¹³¹I, inter-observadores pelo método visual simples. Este estudo conseguiu reproduzir o que a literatura comenta sobre a acurácia da PCI com ¹³¹I pós-dose terapêutica^{50,59,61-62} como um método de alta reprodutibilidade, independente da avaliação inter-observador. É uma metodologia eficaz na identificação de lesões iodoconcentrantes do CDT. Não foram encontrados na literatura estudos semelhantes comparando a reprodutibilidade inter-observadores entre as PCI com sestamibi-^{99m}Tc e com ¹³¹I pós dose terapêutica. Um estudo encontrado⁶ avaliou a reprodutibilidade da PCI com sestamibi-^{99m}Tc inter-observadores na caracterização pré operatória da neoplasia de tireóide e obteve concordância plena na visualização da lesão primária de tireóide, mas foi analisado apenas um grupo de pacientes bem diferenciados e não houve nenhuma metástase à distância.

O nível de concordância para o grupo MIBI-I entre os observadores no sestamibi-^{99m}Tc não foi satisfatório, visto que, a melhor

concordância foi pelo menos moderada¹¹⁴ na avaliação dos linfonodos loco-regionais do compartimento cervical e pelo menos regular¹¹⁴ nos compartimentos cervical (remanescente) e mediastino. No pulmão não houve concordância¹¹⁴. Uma possível explicação para isso seria o critério de seleção do estudo, já que os pacientes do grupo MIBI-I sugerem doença menos avançada, comparados àqueles com doença em atividade e previamente tratados com iodoterapia, do grupo comparativo MIBI-II. Essa retórica fica ainda mais evidente quando se analisa o nível de concordância no grupo MIBI-II, que mostrou os valores do Kappa para sestamibi-^{99m}Tc como o melhor analisado no contexto geral, permanecendo pelo menos moderada¹¹⁴ entre todos os compartimentos.

Outra explicação para essa baixa reprodutibilidade seriam as concentrações discretas do sestamibi-^{99m}Tc dificultando as interpretações dos observadores, sendo interpretadas como positivas por uns e negativas por outros. O que não inviabilizaria o método, mas indicaria que as avaliações apenas qualitativas poderiam incorrer nos erros de interpretações. O mecanismo de concentração do sestamibi-^{99m}Tc sugere que suas captações sejam mais intensas nos CDT com componentes de maior agressividade, por exemplo, variante de células altas, colunares e assim, as interpretações em concentrações que variam de moderada a acentuada intensidade são mais facilmente visualizadas e com menor probabilidade de erro. Outro aspecto que deve ser aventado é que a não concordância no compartimento pulmonar do grupo MIBI-I,

pode estar relacionada ao pequeno tamanho⁸⁴ e localização profunda das lesões e por outras causas inespecíficas de captação pulmonar não relacionadas ao CDT, mas por exemplo à obesidade e cardiopatias. Lesões menores do que um centímetro estão abaixo do limite de detecção das câmaras de cintilação atuais⁵⁰.

Este estudo corrobora os achados da literatura que demonstram o quanto a PCI com ^{131}I pós-terapia^{50,59} é mais sensível e reprodutível quando comparada a PCI com sestamibi- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ para identificação de focos de captação na região cervical e em pulmões, apesar da PCI com sestamibi- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ sugerir detectar mais metástases linfonodais e delimitar melhor lesões ósseas que o ^{131}I .

Embora, nesse estudo não ficou evidente a melhor sensibilidade do sestamibi- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ na delimitação da lesão óssea, porque o único caso que apresentava metástase óssea visualizada pelo ^{131}I pós-terapia em região lombar, não foi identificado pela PCI com sestamibi- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ provavelmente devido a sua biodistribuição fisiológica do trato gastrointestinal ter impedido a visualização.

Ao analisarmos as reprodutibilidades inter-instrumentos este estudo verificou que independente dos grupos MIBI-I e MIBI-II a concordância foi moderada e forte, respectivamente, e a especificidade e o VPN foram elevados na discriminação de não doentes da PCI de consenso comparada a PCI com sestamibi- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ o que talvez possa

indicar que a metodologia pode ser empregada para rastrear fator prognóstico de agressividade do CDT. Mas para essa inferência devemos ampliar os estudos com maior amostragem e com maior número de subtipos histológicos do CDT.

Quando se comparam as reprodutibilidades dos métodos PCI com sestamibi-^{99m}Tc e PCI ¹³¹I pós-terapia, verifica-se que apesar da concordância ao acaso no grupo MIBI-I, todos os pacientes positivos no sestamibi-^{99m}Tc foram positivos no ¹³¹I pós-terapia, o que pode sugerir um padrão histológico de agressividade que deve ser estudado posteriormente. Nota-se neste grupo um predomínio de invasão capsular e invasão extra-tireoidiana. Outro ponto a ser posto em discussão situa-se no grupo MIBI-II, que apesar da concordância regular, teve o objetivo do estudo alcançado, visto que, 25% dos pacientes com doença em atividade foi positiva na PCI com sestamibi-^{99m}Tc e negativa na PCI ¹³¹I pós-terapia. Ou seja, esse grupo não teve qualquer benefício com a terapêutica proposta. Por fim, acredita-se que há amplas possibilidades, com desfechos que podem ser interessantes, para estudos futuros que abordem o emprego da PCI com sestamibi-^{99m}Tc na investigação de pacientes com câncer diferenciado de tireóide, em particular fazendo uma associação com biologia molecular. No entanto, atualmente já existe grupos que tem proposto a realização de cirurgia radioguiada como forma auxiliar na localização intra-operatória de lesões que concentrem o sestamibi-^{99m}Tc¹³⁶. Aparentemente, esses estudos têm mostrado boa

acurácia na detecção destas lesões que perderam a diferenciação.

Apesar da baixa reprodutibilidade da PCI com sestamibi-^{99m}Tc inter-observador, no grupo MIBI-I, não podemos deixar de salientar que a metodologia tem seu valor nos CDT que perderam a capacidade de diferenciação e como não há trabalhos na literatura, que como este, buscou avaliar todos os pacientes em controle de CDT, não se deve estigmatizar a metodologia como inapropriada ou ineficaz, pois houve casos em que ela sinalizou uma investigação mais acurada do paciente.

Esse estudo pôde contribuir para que talvez as divergências dos trabalhos publicados na literatura, sejam por inadequação do desenho do estudo primário à que se pretende seguir, à casuística insuficiente e não abrangente, a disparidade do observador em analisar concentrações discretas e, sobretudo ao fato de não se preocupar com o rigor dos controles de qualidade, sob todos os aspectos, que é a certeza de que o pesquisador fez seu trabalho visando o benefício do paciente e a qualidade da ciência.

O método deve ser exhaustivamente elucidado e recomendamos para análises futuras a adoção de um indicador objetivo (quantitativo) para interpretação dos parâmetros cintilográficos, visando melhorar a reprodutibilidade da interpretação da cintilografia de corpo inteiro com sestamibi-^{99m}Tc, em relação à análise desses parâmetros.

7. Conclusão

Os dados deste estudo mostraram que a PCI com sestamibi-^{99m}Tc a despeito de apresentar reprodutibilidade, esta foi menor que a encontrada no método convencional com ¹³¹I pós-terapia. Os achados também sugerem que a metodologia pode ser melhor explorada no rastreamento dos pacientes que perderam a capacidade de concentrar iodo. Acreditamos que uma avaliação mais ampla e de forma quantitativa pode definir melhor o papel da PCI com sestamibi-^{99m}Tc no câncer diferenciado de tireóide.

Nas reprodutibilidades inter-instrumentos a PCI com sestamibi-^{99m}Tc, identificou pacientes que não se beneficiaram da terapêutica proposta devido à incapacidade de concentrar o iodo-131 e mostrou elevada especificidade e alto VPN nos grupos na discriminação de pacientes não doentes.

8. Referências Bibliográficas

1. Edwards BK, Howe HL, Ries LA, Thun MJ, Rosenberg HM, Yancik R, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1973-1999, featuring implications of age and aging on U.S. cancer burden. *Cancer*; 2002; 94:2766-92.
 2. Golbert L, Wajner SM, Rocha AP, Maia AL, Gross JL. Differentiated thyroid carcinoma: initial evaluation and follow-up. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2005; 49:701-10.
 3. Coelho SM, Carvalho DP, Vaisman M. New perspectives on the treatment of differentiated thyroid cancer. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2007; 51:612-24.
 4. Mazzaferri EL, Massoll N. Management of papillary and follicular (differentiated) thyroid cancer: new paradigms using recombinant human thyrotropin. *Endocr Relat Cancer*. 9:227-47.
 5. Schlumberger MJ. Papillary and follicular thyroid carcinoma. *N Engl J Med*. 338:297-306. 1998.
 6. Andrade LR. A cintilografia de corpo inteiro com 99mTc – Sestamibi na avaliação pré – operatória do câncer diferenciado de tireóide [dissertação]. Recife: Universidade Federal de Pernambuco; 2004.
-

7. Machado LS, Pedras DSV, Antonucci JB, Corbo R. Tecnécio – 99m – MIBI no acompanhamento de carcinoma diferenciado de tireóide. Rev Bras Cancerol. 2004;50:203-10.
 8. Shah JP, Lydiatt W. Treatment of cancer of the head and neck. CA Cancer J Clin. 45:352-68. 1995.
 9. Sankaranarayanan R, Black RJ, Swaminathan R, Parkin DM. An overview of cancer survival in developing countries. IARC Sci Publ. 1998; (145):135-73.
 10. World Health Organization. IARC. [Internet]. Globocan: 2000: Cancer incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. Geneve: Who; 2000 [updated 2000; cited 2009 out 2009] Available from: <http://www-depdb.iarc.fr/globocan/GLOBOframe.htm>.
 11. Coeli CM, Brito AS, Barbosa FS, Ribeiro MG, Sieiro AP, Vaisman M. [Incidence and mortality from thyroid cancer in Brazil]. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2005; 49:503-9.
 12. Thyroid Cancer Survivors' Association, Inc. [internet]. New York: thyca; 2009 [cited 2009 out 2009]. Available from: <http://www.thyca.org/>.
 13. National Cancer Institute. Surveillance Epidemiology and End Results. [internet]. Bethesda: NCI; 2009 [cited 2009 out 2009]. Available from: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/thyro.html>.
-

14. DeGroot LJ, Loisen PR, Hennemann G. Thyroid and its diseases. 6^a ed. New York: Churchill Livingstone; 1996.
 15. Monaco F. Classification of thyroid diseases: suggestions for a revision. J Clin Endocrinol Metab. 2003; 88(4):1428-32.
 16. DeGroot LJ, Kaplan EL, McCormick M, Straus FH. Natural history, treatment, and course of papillary thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab. 1990; 71(2):414-24.
 17. Lind P, Kohlfurst S. Respective roles of thyroglobulin, radioiodine imaging, and positron emission tomography in the assessment of thyroid cancer. Semin Nucl Med. 2006; 36(3):194-205.
 18. Sawka AM, Thephamongkhon K, Brouwers M, Thabane L, Browman G, Gerstein HC. Clinical review 170: A systematic review and metaanalysis of the effectiveness of radioactive iodine remnant ablation for well-differentiated thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab. 2004; 89(8):3668-76.
 19. Mazzaferri EL. Papillary thyroid carcinoma: factors influencing prognosis and current therapy. Semin Oncol. 14(3):315-32. 1987.
 20. Medeiros-Neto A. Bócio endêmico, levantamento de sua prevalência em todo território brasileiro por microregiões homogêneas. Rev Bras Mal D Trop. 1976; 226-81.
-

21. Maciel RMB. In: Vilar L, Castellar E, editores. Endocrinologia clínica. 2a ed. São Paulo: Medsi, 2001. p. 207-17.
 22. Pacini F, Schlumberger MJ. Thyroid Tumors. 2a ed. Paris: Editions Nucleons; 2003.
 23. Werner SC, Ingbar SH, Braverman LE, Utiger RD. Werner & Ingbar's The Thyroid: a fundamental and clinical text. 9a ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
 24. Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. JAMA: 2006; 295:2164-7.
 25. Maia AL, Ward LS, Carvalho GA, Graf H, Maciel RM, Maciel LM, et al. Thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: Brazilian consensus. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2007; 51:867-93.
 26. Mazzuco TL, Canalli MHBS, Coral MHC, Garzel Jr IS, Chikota HS. Incidentalomas de tireóide: comparação dos achados ultra – sonográficos com o diagnóstico citopatológico. Arq Bras Endocrinol Metab. 2001; 45: 240-245.
 27. Clark OH. Cirurgia diagnóstico e tratamento. 9a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1993.
-

28. Ron E, Lubin JH, Shore RE, Mabuchi K, Modan B, Pottern LM, et al. Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies. *Radiat Res.* 1995; 141:259-77.
 29. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med.* 1994; 97:418-28.
 30. Horn-Ross PL, Morris JS, Lee M, West DW, Whittemore AS, McDougall IR, et al. Iodine and thyroid cancer risk among women in a multiethnic population: the Bay Area Thyroid Cancer Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2001; 10:979-85.
 31. Preston-Martin S, Franceschi S, Ron E, Negri E. Thyroid cancer pooled analysis from 14 case-control studies: what have we learned? *Cancer Causes Control.* 2003; 14:787-9.
 32. Rossing MA, Cushing KL, Voigt LF, Wicklund KG, Daling JR. Risk of papillary thyroid cancer in women in relation to smoking and alcohol consumption. *Epidemiology.* 2000; 11(1):49-54.
 33. Maciel RMB. *Cancer de Tireóide: atualização terapêutica.* 18a ed. São Paulo: Artes Médicas; 1997. p. 482-3.
-

34. Shattuck TM, Westra WH, Ladenson PW, Arnold A. Independent clonal origins of distinct tumor foci in multifocal papillary thyroid carcinoma. *N Engl J Med.* 352(23):2406-12. 2005.
 35. Collins SL. Thyroid cancer: controversies and etiopathogenesis. In: Falk SA, edetos. *Thyroid disease endocrinology, surgery, nuclear medicine, and radiotherapy.* 2a ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997. p. 495–564.
 36. Bi J, Lu B. Advances in the diagnosis and management of thyroid neoplasms. *Curr Opin Oncol.* 2000; 12(1):54-9.
 37. Chammas MC, Lundberg JS, Juliano AG, Saito OC, Marcelino ASZ, Cervi GG. Linfonodos Cervicais: um dilema para o ultra – sonografista. *Radiol Bras.* 2004; 37:357-64.
 38. Allen AC. Cancer statistics, 1991. *CA Cancer J Clin.* 41:19-36. 1991.
 39. Brierley JD, Panzarella T, Tsang RW, Gospodarowicz MK, O'Sullivan B. A comparison of different staging systems predictability of patient outcome. Thyroid carcinoma as an example. *Cancer.* 1997; 79(12):2414-23.
 40. Strong EW. Evaluation and surgical treatment of papillary and follicular carcinoma. In: Falk, SA, editors. *Thyroid disease: endocrinology, surgery, nuclear medicine, and radiotherapy.* Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997. p. 565-86.
-

41. Kuba VM, Caetano R, Coeli CM, Vaisman M. Utility of positron emission tomography with fluorodeoxyglucose (FDG-PET) in the evaluation of thyroid cancer: a systematic review. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2007; 51(6):961-71.
 42. Boone RT, Fan CY, Hanna EY. Well-differentiated carcinoma of the thyroid. *Otolaryngol Clin North Am.* 2003; 36: 73-90.
 43. Kawaura M, Pathak I, Gullane PJ, Mancer K, Irish J, Brown D, et al. Multicentricity in papillary thyroid carcinoma: analysis of predictive factors. *J Otolaryngol.* 30(2):102-5. 2001.
 44. Mazzaferri EL, Kloos RT. Clinical review 128: Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 86(4):1447-63. 2001.
 45. Schlumberger MJ, Torlantino M. Papillary and follicular thyroid carcinoma. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2000; 14:601-13.
 46. Singer PA, Cooper DS, Daniels GH, Ladenson PW, Greenspan FS, Levy EG, et al. Treatment guidelines for patients with thyroid nodules and well-differentiated thyroid cancer. American Thyroid Association. *Arch Intern Med.* 1996; 156(19):2165-72.
-

47. Torrens JI, Burch HB. Serum thyroglobulin measurement. Utility in clinical practice. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2001; 30(2): 429-67.
 48. Whitley RJ, Ain KB. Thyroglobulin: a specific serum marker for the management of thyroid carcinoma. *Clin Lab Med.* 2004; 24(1):29-47.
 49. Intenzo CM, Jabbour S, Dam HQ, Capuzzi DM. Changing concepts in the management of differentiated thyroid cancer. *Semin Nucl Med.* 2005; 35(4):257-65.
 50. Watanabe T. (18F)- Fluoro-deoxi-glicose no acompanhamento do carcinoma diferenciado da tireóide [tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2003.
 51. Mazzaferri EL, Robbins RJ, Spencer CA, Braverman LE, Pacini F, Wartofsky L, et al. A consensus report of the role of serum thyroglobulin as a monitoring method for low-risk patients with papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 88(4):1433-41. 2003.
 52. Massin JP, Savoie JC, Garnier H, Guiraudon G, Leger FA, Bacourt F. Pulmonary metastases in differentiated thyroid carcinoma. Study of 58 cases with implications for the primary tumor treatment. *Cancer.* 1984; 53:982-92.
-

53. Lorenzen J, Beese M, Mester J, Brumma K, Beyer W, Clausen M. Chest X ray: routine indication in the follow-up of differentiated thyroid cancer?. *Nuklearmedizin*. 1998; 37:208-12.
 54. Piekarski JD, Schlumberger M, Leclerc J, Couanet D, Masselot J, Parmentier C. Chest computed tomography (CT) in patients with micronodular lung metastases of differentiated thyroid carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 11(5):1023-7. 1985.
 55. Dohan O, De la Vieja A, Paroder V, Riedel C, Artani M, Reed M, et al. The sodium/iodide Symporter (NIS): characterization, regulation, and medical significance. *Endocr Rev*. 2003; 24(1):48-77.
 56. Min JJ, Chung JK, Lee YJ, Jeong JM, Lee DS, Jang JJ, et al. Relationship between expression of the sodium/iodide symporter and ¹³¹I uptake in recurrent lesions of differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med*. 28(5):639-45. 2001.
 57. Lazar V, Bidart JM, Caillou B, Mahe C, Lacroix L, Filetti S, et al. Expression of the Na⁺/I⁻ symporter gene in human thyroid tumors: a comparison study with other thyroid-specific genes. *J Clin Endocrinol Metab*. 84(9):3228-34. 1999.
 58. Robbins R, Drucker W, Hann L, Tuttle RM. Advances in the detection of residual thyroid carcinoma. *Adv Intern Med*. 46:277-94. 2001.
-

59. Lind P. ¹³¹I whole body scintigraphy in thyroid cancer patients. *Q J Nucl Med.* 43(3):188-94. 1999.
 60. Filesi M, Signore A, Ventroni G, Melacrinis FF, Ronga G. Role of initial iodine-131 whole-body scan and serum thyroglobulin in differentiated thyroid carcinoma metastases. *J Nucl Med.* 39(9):1542-6. 1998.
 61. Spies WG, Wojtowicz CH, Spies SM, Shah AY, Zimmer AM. Value of post-therapy whole-body I-131 imaging in the evaluation of patients with thyroid carcinoma having undergone high-dose I-131 therapy. *Clin Nucl Med.* 14(11):793-800. 1989.
 62. Robbins RJ, Schlumberger MJ. The evolving role of (¹³¹)I for the treatment of differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med.* 2005; 46 suppl 1: 1: 285-375.
 63. Mansi L, Moncayo R, Cuccurullo V, Dottorini ME, Rambaldi PF. Nuclear medicine in diagnosis, staging and follow-up of thyroid cancer. *Q J Nucl Med Mol Imaging.* 48(2):82-95. 2004.
 64. Malthiery Y, Lissitzky S. Primary structure of human thyroglobulin deduced from the sequence of its 8448-base complementary DNA. *Eur J Biochem.* 165(3):491-8. 1987.
-

65. Lubin E, Mechlis-Frish S, Zatz S, Shimoni A, Segal K, Avraham A, et al. Serum thyroglobulin and iodine-131 whole-body scan in the diagnosis and assessment of treatment for metastatic differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med.* 35(2):257-62. 1994.
 66. Roelants V, Nayer PD, Bouckaert A, Beckers C. The predictive value of serum thyroglobulin in the follow-up of differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med.* 24(7):722-7. 1997.
 67. Pacini F, Lari R, Mazzeo S, Grasso L, Taddei D, Pinchera A. Diagnostic value of a single serum thyroglobulin determination on and off thyroid suppressive therapy in the follow-up of patients with differentiated thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1985; 23:405-11.
 68. Ronga G, Fiorentino A, Paserio E, Signore A, Todino V, Tummarello MA, et al. Can iodine-131 whole-body scan be replaced by thyroglobulin measurement in the post-surgical follow-up of differentiated thyroid carcinoma? *J Nucl Med.* 31:1766-71. 1990.
 69. Westbury C, Vini L, Fisher C, Harmer C. Recurrent differentiated thyroid cancer without elevation of serum thyroglobulin. *Thyroid.* 2000; 10(2):171-6.
-

70. Klutmann S, Jenicke L, Geiss-Tonshoff M, Bohuslavizki KH, Mester J, Clausen M. Prevalence of iodine- and thyroglobulin-negative findings in differentiated thyroid cancer. A retrospective analysis of patients treated from 1951 to 1998 in university hospital. *Nuklearmedizin*. 2001; 40(5):143-7.
 71. Robbins RJ, Chon JT, Fleisher M, Larson SM, Tuttle RM. Is the serum thyroglobulin response to recombinant human thyrotropin sufficient, by itself, to monitor for residual thyroid carcinoma? *J Clin Endocrinol Metab*. 87(7):3242-7. 2002.
 72. Schlumberger M, Baudin E. Serum thyroglobulin determination in the follow-up of patients with differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol*. 138(3):249-52. 1998.
 73. Spencer CA, Takeuchi M, Kazarosyan M, Wang CC, Guttler RB, Singer PA, et al. Serum thyroglobulin autoantibodies: prevalence, influence on serum thyroglobulin measurement, and prognostic significance in patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 83(4):1121-7. 1998.
 74. de Geus-Oei LF, Oei HY, Hennemann G, Krenning EP. Sensitivity of ¹²³I whole-body scan and thyroglobulin in the detection of metastases or recurrent differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 29:768-74. 2002.
-

75. Schlumberger M, Pacini F, Wiersinga WM, Toft A, Smit JW, Sanchez Franco F, et al. Follow-up and management of differentiated thyroid carcinoma: a European perspective in clinical practice. *Eur J Endocrinol.* 151:539-48. 2004.

 76. Yamaga LY, Cunha ML, Wagner J, Thom AF, Daniel MM, Funari MB. Diagnostic value of positron emission tomography/computed tomography with fluorine-18 fluorodeoxyglucose in patients with differentiated thyroid gland carcinoma, high thyroglobulin serum levels and negative iodine whole body scan. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2007; 51(4):581-6.

 77. Schlumberger M, Arcangioli O, Piekarski JD, Tubiana M, Parmentier C. Detection and treatment of lung metastases of differentiated thyroid carcinoma in patients with normal chest X-rays. *J Nucl Med.* 29:1790-4. 1988.

 78. Schweil AM, McKillop JP, Milroy R, Wilson R, Abdel-Dayem HM, Omar YT. Mechanism of ²⁰¹Tl uptake in tumors. *Eur J Nucl Med.* 15:376-9. 1989.

 79. Rubello D, Saladini G, Carpi A, Casara D. Nuclear medicine imaging procedures in differentiated thyroid carcinoma patients with negative iodine scan. *Biomed Pharmacother.* 2000; 54:337-44.
-

80. Bar-Shalom R, Valdivia AY, Blafox MD. PET imaging in oncology. *Semin Nucl Med.* 2000; 30:150-85.
 81. Joensuu H, Ahonen A. Imaging of metastases of thyroid carcinoma with fluorine-18 fluorodeoxyglucose. *J Nucl Med.* 28:910-4. 1987.
 82. Wu HS, Huang WS, Liu YC, Yen RF, Shen YY, Kao CH. Comparison of FDG-PET and technetium-99m MIBI SPECT to detect metastatic cervical lymph nodes in well-differentiated thyroid carcinoma with elevated serum HTG but negative I-131 whole body scan. *Anticancer Res.* 2003; 23:4235-8.
 83. Hsu CH, Liu FY, Yen RF, Kao CH. Tc-99m MIBI SPECT in detecting metastatic papillary thyroid carcinoma in patients with elevated human serum thyroglobulin levels but negative I-131 whole body scan. *Endocr Res.* 2003; 29:9-15.
 84. Kucuk ON, Gultekin SS, Aras G, Ibis E. Radioiodine whole-body scans, thyroglobulin levels, 99mTc-MIBI scans and computed tomography: results in patients with lung metastases from differentiated thyroid cancer. *Nucl Med Commun.* 2006; 27:261-6.
 85. Kucuk NO, Kulak HA, Aras G. Clinical importance of technetium-99m-methoxyisobutylisonitrile (MIBI) scintigraphy in differentiated thyroid carcinoma patients with elevated thyroglobulin levels and negative I-131 scanning results. *Ann Nucl Med.* 2006; 20(6):393-7.
-

86. Chung JK, So Y, Lee JS, Choi CW, Lim SM, Lee DS, et al. Value of FDG PET in papillary thyroid carcinoma with negative ¹³¹I whole-body scan. *J Nucl Med*. 40(6):986-92. 1999.
 87. Bristol-Myers SMI. Instruções de uso para o Cardiolite/Miraluma (^{99m}Tc-Sestamibi). Massachusetts USA. 2001.
 88. Piwnica-Worms D, Kronauge JF, Chiu ML. Uptake and retention of hexakis (2-methoxyisobutyl isonitrile) technetium(I) in cultured chick myocardial cells. Mitochondrial and plasma membrane potential dependence. *Circulation*. 82(5):1826-38. 1990.
 89. Piwnica-Worms D, Chiu ML, Budding M, Kronauge JF, Kramer RA, Croop JM. Functional imaging of multidrug-resistant P-glycoprotein with an organotechnetium complex. *Cancer Res*. 1993; 53(5):977-84.
 90. Chiu ML, Kronauge JF, Piwnica-Worms D. Effect of mitochondrial and plasma membrane potentials on accumulation of hexakis (2-methoxyisobutylisonitrile) technetium(I) in cultured mouse fibroblasts. *J Nucl Med*. 31(10):1646-53. 1990.
 91. Palmer EL, Scott J, Strauss HW. *Practical Nuclear Medicine*. New York: Springer; 1995. p. 80.
-

92. Omar WS, Eissa S, Moustafa H, Farag H, Ezzat I, Abdel-Dayem HM. Role of thallium-201 chloride and Tc-99m methoxy-isobutyl-isonitrite (sestaMIBI) in evaluation of breast masses: correlation with the immunohistochemical characteristic parameters (Ki-67, PCNA, Bcl, and angiogenesis) in malignant lesions. *Anticancer Res.* 17(3B):1639-44. 1997.

 93. Carvalho ACM. Medicina nuclear nas doenças endócrinas e metabólicas III e avaliação do nódulo solitário ou dominante da tireóide II. *Bol SBM.* 1999; 4: 39-50.

 94. Guimaraes JA, Victor EG, de Britto Leite MR, Gomes JM, Victor Filho E, Reyes Liveras J. Reliability of the interpretation of coronary angiography by the simple visual method. *Arq Bras Cardiol.* 2000; 74:300-8.

 95. Del Vecchio S, Zannetti A, Fonti R, Iomelli F, Salvatore M. 99mTc-MIBI in the evaluation of breast cancer biology. In: Bomdardieri E, Bonadonna G, Gianni L, editors. *Breast cancer nuclear medicine in diagnosis and therapeutic options.* New York: Springer Berlin Heidelberg; 2008. p. 71-81.

 96. Cory S, Adams JM. The Bcl2 family: regulators of the cellular life-or-death switch. *Nat Rev Cancer.* 2002; 2:647-56.
-

97. Kroemer G, Reed JC. Mitochondrial control of cell death. *Nat Med.* 2000; 6:513-9.
 98. Igney FH, Krammer PH. Death and anti-death: tumour resistance to apoptosis. *Nat Rev Cancer.* 2002; 2:277-88.
 99. Muller S, Reiners C, Pass M. In vitro uptake in bronchial carcinoma [abstract]. *J Nucl Med.* 33:845. 1989.
 100. Hassan IM, Sahweil A, Constantinides C, Mahmoud A, Nair M, Omar YT, et al. Uptake and kinetics of Tc-99m hexakis 2-methoxy isobutyl isonitrile in benign and malignant lesions in the lungs. *Clin Nucl Med.* 1989; 14:333-40.
 101. Caner B, Kitapci M, Aras T, Erben G, Ugur O, Bekdik C. Increased accumulation of hexakis (2-methoxyisobutylisonitrile)technetium(I) in osteosarcoma and its metastatic lymph nodes. *J Nucl Med.* 32(10):1977-8. 1991.
 102. Danielsson R, Bone B, Perbeck L, Aspelin P. Evaluation of planar scintimammography with 99mTc-MIBI in the detection of axillary lymph node metastases of breast carcinoma. *Acta Radiol.* 1999; 40:491-5.
-

103. Ng DC, Sundram FX, Sin AE. 99mTc-sestamibi and 131I whole-body scintigraphy and initial serum thyroglobulin in the management of differentiated thyroid carcinoma. J Nucl Med. 41:631-5. 2000.
 104. Bom HS, Kim JY, Kim YC, Choi IS, Park KO. Tc-99m MIBI uptake in simultaneous thyroid and lung cancers. Clin Nucl Med. 19:604-6. 1994.
 105. O'Tuama LA, Packard AB, Treves ST. SPECT imaging of pediatric brain tumor with hexakis (methoxyisobutylisocyanide) technetium (I). J Nucl Med. 31:2040-1. 1990.
 106. Berna L, Caixas A, Piera J, Gomez G, Matias-Guiu X, Estorch M, et al. Technetium-99m-methoxyisobutylisocyanide in localization of ectopic parathyroid adenoma. J Nucl Med. 37:631-3. 1996.
 107. Kirton A, Kloiber R, Rigel J, Wolff J. Evaluation of pediatric CNS malignancies with (99m)Tc-methoxyisobutylisocyanide SPECT. J Nucl Med. 43:1438-43. 2002.
 108. Wakasugi S, Noguti A, Katuda T, Hashizume T, Hasegawa Y. Potential of (99m)Tc-MIBI for detecting bone marrow metastases. J Nucl Med. 43:596-602. 2002.
-

109. Alam MS, Kasagi K, Misaki T, Miyamoto S, Iwata M, Iida Y, et al. Diagnostic value of technetium-99m methoxyisobutyl isonitrile (99mTc-MIBI) scintigraphy in detecting thyroid cancer metastases: a critical evaluation. *Thyroid*. 1998; 8:1091-100.
 110. Miyamoto S, Kasagi K, Misaki T, Alam MS, Konishi J. Evaluation of technetium-99m-MIBI scintigraphy in metastatic differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med*. 38:352-6. 1997.
 111. Som PM, Curtin HD, Mancuso AA. Imaging-based nodal classification for evaluation of neck metastatic adenopathy. *AJR Am J Roentgenol*. 174:837-44. 2000.
 112. Vassallo P, Wernecke K, Roos N, Peters PE. Differentiation of benign from malignant superficial lymphadenopathy: the role of high-resolution US. *Radiology*. 1992; 183:215-20.
 113. Wunderbaldinger P, Harisinghani MG, Hahn PF, Daniels GH, Turetschek K, Simeone J, et al. Cystic lymph node metastases in papillary thyroid carcinoma. *AJR Am J Roentgenol*. 178:693-7. 2002.
 114. Dawson-Saunders B, Trapp RG. Basic & clinical biostatistics. Norwalk: Appleton & Lange; 1994.
-

115. Browner WS, Cummings SR, Hulley SB. Cálculo de Kappa para medir a concordância inter-observador. Delineando a pesquisa clínica: uma abordagem epidemiológica. 3a ed. Porto Alegre: Artmed; 2008. p. 218-20.
 116. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*. 1977; 33:159-74.
 117. Hospital de Câncer de Barretos. Registro Hospitalar de Câncer. Barretos: Fundação Pio XII; 2008.
 118. De Vathaire F, Fragu P, François P, Banhamou S, Ward P, Bem Hamou E, et al. Long term effects on the thyroid of radiation for skin angiomas in childhood. *Radiat Res*.133:381-6. 1993.
 119. Lundell M, Hakulinen T, Holm LE. Thyroid cancer after radiotherapy for skin hemangioma in infancy. *Radiat Res*.140(3):334-9. 1994.
 120. Angusti T, Codegone A, Pellerito R, Favero A. Thyroid cancer prevalence after radioiodine treatment of hyperthyroidism. *J Nucl Med*. 41(6):1006-9. 2000.
 121. Thompson GB, Hay ID. Current strategies for surgical management and adjuvant treatment of childhood papillary thyroid carcinoma. *World J Surg*. 28(12):1187-98. 2004.
-

122. Dionigi G, Dionigi R, Bartalena L, Boni L, Rovera F, Villa F. Surgery of lymph nodes in papillary thyroid cancer. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2006; 6:1217-29.
 123. Haugen BR, Lin EC. Isotope imaging for metastatic thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2001; 30:469-92.
 124. Frasoldati A, Pesenti M, Gallo M, Caroggio A, Salvo D, Valcavi R. Diagnosis of neck recurrences in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Cancer.* 97(1):90-6. 2003.
 125. Pacini F, Molinaro E, Castagna MG, Agate L, Elisei R, Ceccarelli C, et al. Recombinant human thyrotropin-stimulated serum thyroglobulin combined with neck ultrasonography has the highest sensitivity in monitoring differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 88(8):3668-73. 2003.
 126. Stokkel MP, Duchateau CS, Dragoiescu C. The value of FDG-PET in the follow-up of differentiated thyroid cancer: a review of the literature. *Q J Nucl Med Mol Imag.* 50(1):78-87. 2006.
 127. Balachandran S, Sayle BA. Value of thyroid carcinoma imaging after therapeutic doses of radioiodine. *Clin Nucl Med.* 1981; 6:162-7.
-

128. Grunwald F, Kalicke T, Feine U, Lietzenmayer R, Scheidhauer K, Dietlein M, et al. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in thyroid cancer: results of a multicentre study. *Eur J Nucl Med*. 26(12):1547-52. 1999.
 129. Dietlein M, Scheidhauer K, Voth E, Theissen P, Schicha H. Follow-up of differentiated thyroid cancer: what is the value of FDG and sestamibi in the diagnostic algorithm? *Nuklearmedizin*. 37(1):12-7. 1998.
 130. Fridrich L, Messa C, Landoni C, Lucignani G, Moncayo R, Kendler D, et al. Whole-body scintigraphy with 99Tcm-MIBI, 18F-FDG and 131I in patients with metastatic thyroid carcinoma. *Nucl Med Commun*. 1997; 18:3-9.
 131. Grunwald F, Menzel C, Bender H, Palmedo H, Willkomm P, Ruhlmann J, et al. Comparison of 18FDG-PET with 131iodine and 99mTc-sestamibi scintigraphy in differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 1997; 7:327-35.
 132. Iwata M, Kasagi K, Misaki T, Matsumoto K, Iida Y, Ishimori T, et al. Comparison of whole-body 18F-FDG PET, 99mTc-MIBI SPET, and post-therapeutic 131I-Na scintigraphy in the detection of metastatic thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imag*. 31(4):491-8. 2004.
-

133. Deutsch E, Bushong W, Glavan KA, Elder RC, Sodd VJ, Scholz KL, et al. Heart imaging with cationic complexes of technetium. *Science*. 1981; 214(4516):85-6.
 134. Akanji AG, Muramoto E, Caldeira-Filho JS, Couto RM, Araújo EB. Radiolabeling and Biodistribution of Monoclonal Antibody (MAb) Anti-CD20 with Iodine-131. *Braz Arch Biol Technol*. 2005; 48:69-72.
 135. Pereira MG. Aferição dos eventos. *Epidemiologia: teoria e prática*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1995.
 136. Rubello D, Salvatori M, Casara, D, Piotto A, Toniato A, Gross MD, et al. ^{99m}Tc -sestamibi radio-guided of loco-regional ^{131}I -negative recurrent thyroid cancer. *EJSO*. 2007; 33:902-906.
-

9. Anexos

Anexo 1 – Comitê de Ética em Pesquisa.

Comitê de Ética em Pesquisa CEP

Barretos, 19 de maio de 2008.

Prezado (a) Sr. (a). Investigador (a)

Mônica Pereira

Ref. : Projeto de Pesquisa nº. 137/2008

“Pesquisa e ressecção de metástases cervicais não funcionantes em câncer de tireóide avaliados pelo sestamibi localizados por probe”.

Os membros do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Fundação Pio XII – Hospital de Câncer de Barretos, analisaram as pendências do projeto citado acima, e decidiram pela aprovação do mesmo.

Ressaltamos em período trimestral deverá ser encaminhado ao CEP, parecer sobre o andamento do projeto.

Atenciosamente,

Dr. Renato José Affonso Junior
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa

Anexo 2 – Comitê de Ética em Pesquisa.

Comitê de Ética em Pesquisa CEP

Para: Dra. Monica Pereira

De: Dr. Renato José Affonso Junior
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa

Data: 22/10/2009

Projeto de Pesquisa: **137/2008**

Prezado (a) Senhor (a),

Vimos, por meio desta, informar que o Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Pio XII – Hospital de Câncer de Barretos analisou e aprovou as seguintes alterações feitas na pesquisa **137/2008** - “**Pesquisa e ressecção de metástases cervicais não funcionantes em câncer de tireóide avaliados pelo sestamibi localizados por probe**”.

- Alteração do Número de Sujeitos na Folha de Rosto, para 68;
- Alteração do título para : “ **Investigação de metástases não funcionantes em câncer de tireóide com sestamibi ^{99m} TC e iodo – 131: Avaliação metodológica comparativa**”;
- Relatório Final.

Atenciosamente,

Dr. Renato José Affonso Junior
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa
Hospital de Câncer de Barretos

Anexo 3 - Estadiamento TNM para câncer de tireóide, 2002^{42, 43}

TNM- Classificação Clínica

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 tireóide
T2	Tumor com mais de 2 cm até 4 cm em sua maior dimensão, limitado à tireóide
T3	Tumor com mais de 4 cm em sua maior dimensão, limitado à tireóide, ou qualquer tumor com extensão extratireoidiana mínima (p. ex., extensão ao músculo esterno-tireoideano ou partes moles peri-tieroidianas)
T4a	Tumor que se estende além da cápsula da tireóide e invade qualquer uma das seguintes estruturas: tecido subcutâneo mole, laringe, traquéia, 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	Metástase no nível VI (linfonodos pré-traqueal e paratraqueal, incluindo pré-laríngeo e o de Delphian)
N1b	Metástase em outro linfonodo cervical unilateral, bilateral ou contralateral, ou em linfonodo mediastinal superior.
M-Metástase à Distância	
MX	A presença de metástase à distância não pode ser avaliada
M0	Ausência de metástase à distância
M1	Metástase à distância

Estadiamento TNM para câncer de tireóide, 2002^{42, 43}

Grupamento por Estádios

Papilífero ou Folicular	
<i>Abaixo de 45 anos</i>	
Estádio I Qualquer T Qualquer N M0	
Estádio II Qualquer T Qualquer N M1	
Papilífero ou Folicular, 45 anos ou mais e Medular	
Estádio I T1 N0 M0	
Estádio II T2 N0 M0	
Estádio III T3 N0 M0; T1, T2, T3 N1a M0	
Estádio IVA T1, T2, T3 N1b M0; T4a N0, N1 M0	
Estádio IVB T4b Qualquer N M0	
Estádio IVC Qualquer T Qualquer N M1	

Anexo 4 - TERMO DE CONSENTIMENTO PÓS INFORMADO

O (a) Sr.(a) está sendo convidado (a) a tomar parte de um protocolo de pesquisa que será conduzido no Hospital de Câncer de Barretos tendo como objetivo avaliar o quanto a combinação de dois exames podem contribuir para melhorar a localização de lesões pela doença primária, tanto na região cervical quanto extra-cervical. A localização precisa destas lesões é de fundamental importância para selecionar a melhor opção de terapia a ser adotada individualmente. Para tal, iremos empregar dois medicamentos um é o Iodo-131 e o outro é conhecido como sestamibi. Desta forma, o (a) Sr (a). será submetido (a) inicialmente a administração de uma pequena quantidade de sestamibi, e depois de um determinado tempo serão realizadas imagens de varredura do corpo inteiro e tomográficas da região cervical. Em outro momento, será realizada nova varredura do corpo inteiro após ter recebido iodo-131. A única contra-indicação de seu uso encontra-se em mulheres grávidas.

Eventuais incômodos podem ocorrer durante o período da internação, tais como, discreta dor em região cervical em decorrência de inflamação do remanescente tireoidiano, sendo auto – limitada e resolvendo – se espontaneamente sem tratamento específico. O iodo radioativo também é concentrado pelas glândulas salivares e estômago, podendo levar a inflamação desses órgãos. O estímulo a salivação com uso de limão, chicletes e balas podem diminuir o efeito nas glândulas salivares e caso apresente náuseas ou vômitos serei orientado a ingerir anti-eméticos e antiácidos.

Poderão ser realizadas fotos no intra – operatório do leito cirúrgico ou da eventual peça cirúrgica retirada, preservando a integridade física dos pacientes.

Vale ressaltar que se trata de uma investigação científica para melhorarmos a forma de avaliá-la no futuro, visando aumentar a detecção de lesões pela sua doença. No entanto, é importante que saiba que não é obrigado (a) a participar deste projeto. A sua participação ou não, não trará qualquer prejuízo ao seu tratamento podendo desistir deste estudo a qualquer momento. Haverá um questionário padrão sobre seus dados pessoais e relativos ao tratamento que recebeu ou que irá receber. Não haverá compensação financeira pela sua participação, porém os dados ajudarão no aprimoramento deste método, ajudando indiretamente outras pessoas. Todos os dados coletados serão utilizados apenas para fins científicos, e a sua identidade assim como seus dados pessoais serão mantidos sob sigilo. Caso necessite de orientações adicionais você poderá entrar em contato com a Dra. Mônica Carboni Pereira Gonçalves no telefone (17) 3321-6600, Departamento de Medicina Nuclear.

Tendo sido orientado (a), e compreendido, quanto aos objetivos e possíveis riscos envolvidos nesta pesquisa; eu, _____
_____, residente à _____
_____, Nº _____ Bairro _____ CEP _____
Cidade/ Estado _____ telefone _____, concordo
em participar deste estudo realizado no Hospital de Câncer de Barretos.

Paciente: _____ Assinatura: _____

Médico: _____ Assinatura: _____

Testemunha: _____ Assinatura: _____

Barretos, _____ de _____ de 2009

Revogo a participação do presente estudo, por não concordar com as situações apresentadas ou devido à possibilidade de gravidez.

Paciente: _____ Assinatura: _____

Médico: _____ Assinatura: _____

Testemunha: _____ Assinatura: _____

Barretos, _____ de _____ de 2009

Anexo 5 - Departamento de Medicina Nuclear / Cabeça e Pescoço.

1	Nome:	1	
2	RH:	2	
3	Data de nascimento:	3	
	dia/mês/ano		
4	Sexo:	4	
	0-feminino 1-masculino		
5	Cor:	5	
	1-branca 2-preta 3-amarela 4-outro 99-ignorado		
6	Profissão	6	
7	Instrução:	7	
	0-analfabeto 1-1º grau incompleto 2-1º grau completo 3-2º grau incompleto 4-2º grau completo 5-3º grau incompleto 6-3º grau completo 99-ignorado		
8	Classe sócio-econômica:	8	
	0-A 1-B 2-C 3-D 4-E 99- ignorado		
9	Comorbidade DM	9	
	0-Ausente 1-Presente 99- ignorado		
10	Comorbidade HA	10	
	0-Ausente 1-Presente 99- ignorado		
11	Comorbidade Fumo	11	
	0-Ausente 1-Presente 99- ignorado		
12	Comorbidade Outro	12	
	0-Ausente 1-Presente 99- ignorado		
13	História de irradiação prévia na cabeça/pescoço	13	
	0-Ausente 1-Presente 99- ignorado		
14	Presença de câncer de tireóide na família	14	
	0-Ausente 1-Presente 99- ignorado		
15	Antecedente cirúrgico	15	
	0-Ausente 1-Presente (qual?) 99- ignorado		
16	Tamanho da lesão tumoral	16	
	0- <1cm 1- 1 a 2 cm 2- 3 a 4 cm 3- > 4 cm 4- 99		
17	Invasão angiolinfática	17	
	0-Ausente 1-Presente 99- ignorado		
18	Invasão capsular	18	
	0-Ausente 1-Presente 99- ignorado		
19	Invasão extra tireoidiana	19	
	0-Ausente 1-Presente 99- ignorado		
20	Multicêntrico / Multifocal	20	
	0- Ausente 1- Presente 99- ignorado		
21	Linfonodo Recorrential	21	
	0-Ausente 1-Presente 99- ignorado		
22	Esvaziamento jugulo-carotídeo	22	
	0-Ausente 1-Presente 99- ignorado		
23	Tipo Histológico	23	
	0- Carcinoma papilífero 1- Carcinoma folicular 2- Carcinoma de células de Hurthli 99- ignorado		
24	Estadiamento T	24	
	0- T1a 1- T1b 2- T2 3- T3 4- T4a 5- T4b 6- Tx 7- 99		
25	Estadiamento N	25	
	0-N0 1-N1a 2- N1b 3- Nx 99- ignorado		
26	Estadiamento M	26	
	0-M0 1-M1 2- Mx 99- ignorado		
27	Estádio	27	
	0- I 1- II 2- III 3- IV 4- 99		
28	Data da PCI com sestamibi ^{99m} Tc	28	
	dia/mês/ano		
29	Data da PCI com iodo 131 (pós dose terapêutica)	29	
	dia/mês/ano		
30	Iodoterapia prévia	30	
	0-Ausente 1-Presente 99- ignorado		
31	Dose acumulada pós iodoterapia	31	
	mCi		
32	Achados da PCI com ¹³¹ I – Compartimento cervical	32	
	1 a-Positivo remanescente acentuado 1b -Positivo remanescente moderado 1c -Positivo remanescente discreto 2-Negativo 99- ignorado		

33	Achados da PCI com ^{131}I - Pulmão 1 a -Positivo acentuado 1b -Positivo moderado 1c -Positivo discreto 2 -Negativo 99 - ignorado	33	
34	Achados da PCI com ^{131}I – Ossos 1 a -Positivo acentuado 1b -Positivo moderado 1c -Positivo discreto 2 -Negativo 99 - ignorado	34	
35	Achados da PCI com Sestamibi $^{99\text{m}}\text{Tc}$ – Compartimento cervical 1 a -Positivo remanescente acentuado 1b -Positivo remanescente moderado 1c -Positivo remanescente discreto 2 -Negativo 99 - ignorado	35	
36	Achados da PCI com Sestamibi $^{99\text{m}}\text{Tc}$ – Pulmão 1 a -Positivo acentuado 1b -Positivo moderado 1c -Positivo discreto 2 -Negativo 99 - ignorado	36	
37	Achados da PCI com Sestamibi $^{99\text{m}}\text{Tc}$ – Ossos 1 a -Positivo acentuado 1b -Positivo moderado 1c -Positivo discreto 2 -Negativo 99 - ignorado	37	
38	Captação do ^{131}I de 24h (pré-dose terapêutica) %	38	
39	Controle do Sestamibi $^{99\text{m}}\text{Tc}$ %	39	
40	TSH mUI/l	40	
41	Tireoglobulina ng/ml	41	
42	Anticorpo Antitireoglobulina UI/ml	42	
43	US cervical 0 - Status pós tireoidectomia total 1 - Linfonodos cervicais suspeitos nível I 2 - Linfonodos cervicais suspeitos nível II 3 - Linfonodos cervicais suspeitos nível III 4 - Linfonodos cervicais suspeitos nível IV 5 - Linfonodos cervicais suspeitos nível V 6 - Linfonodos cervicais suspeitos nível VI 7 - Linfonodos cervicais suspeitos acometendo mais de um nível cervical 8 - Nódulo suspeito em loja tireoidiana 9 - Não se aplica Mibi II	43	
44	Achados da PCI com ^{131}I – Compartimento cervical (linfonodos) 3 a linfonodos acentuado 3 b linfonodos moderado 3c linfonodos discreto 4 negativo 99 - ignorado	44	
45	Achados da PCI com ^{131}I – Pulmão (mediastino) 3 a mediastino acentuado 3 b mediastino moderado 3c mediastino discreto 4 negativo 99 - ignorado	45	
46	Achados da PCI com Sestamibi $^{99\text{m}}\text{Tc}$ – Compartimento cervical (linfonodos) 3 a linfonodos acentuado 3 b linfonodos moderado 3c linfonodos discreto 4 negativo 99 - ignorado	46	
47	Achados da PCI com Sestamibi $^{99\text{m}}\text{Tc}$ – Pulmão (mediastino) 3 a mediastino acentuado 3 b mediastino moderado 3c mediastino discreto 4 negativo 99 - ignorado	47	
48	Achados da PCI com ^{131}I – Compartimento cervical (Examinador 1) 1 a -Positivo remanescente acentuado 1b -Positivo remanescente moderado 1c -Positivo remanescente discreto 2 -Negativo 99 - ignorado	48	
49	Achados da PCI com ^{131}I – Compartimento cervical (linfonodos/ Examinador 1) 3 a linfonodos acentuado 3 b linfonodos moderado 3c linfonodos discreto 4 negativo 99 - ignorado	49	
50	Achados da PCI com ^{131}I – Pulmão (Examinador 1) 1 a -Positivo acentuado 1b -Positivo moderado 1c -Positivo discreto 2 -Negativo 99 - ignorado	50	
51	Achados da PCI com ^{131}I – Pulmão (mediastino/ Examinador 1) 3 a mediastino acentuado 3 b mediastino moderado 3c mediastino discreto 4 negativo 99 - ignorado	51	
52	Achados da PCI com ^{131}I – Ossos (Examinador 1) 1 a -Positivo acentuado 1b -Positivo moderado 1c -Positivo discreto 2 -Negativo 99 - ignorado	52	
53	Achados da PCI com Sestamibi $^{99\text{m}}\text{Tc}$ – (Compartimento cervical/ Examinador1) 1 a -Positivo remanescente acentuado 1b -Positivo remanescente moderado 1c -Positivo remanescente discreto 2 -Negativo 99 - ignorado	53	
54	Achados da PCI com Sestamibi $^{99\text{m}}\text{Tc}$ – Compartimento cervical (linfonodos/ Examinador 1) 3 a linfonodos acentuado 3 b linfonodos moderado 3c linfonodos discreto 4 negativo 99 - ignorado	54	
55	Achados da PCI com Sestamibi $^{99\text{m}}\text{Tc}$ – (Pulmão /Examinador 1) 1 a -Positivo acentuado 1b -Positivo moderado 1c -Positivo discreto 2 -Negativo 99 - ignorado	55	
56	Achados da PCI com Sestamibi $^{99\text{m}}\text{Tc}$ – Pulmão (mediastino/ Examinador 1) 3 a mediastino acentuado 3 b mediastino moderado 3c mediastino discreto 4 negativo 99 - ignorado	56	
57	Achados da PCI com Sestamibi $^{99\text{m}}\text{Tc}$ – (Ossos / Examinador 1) 1 a -Positivo acentuado 1b -Positivo moderado 1c -Positivo discreto 2 -Negativo 99 - ignorado	57	
58	Achados da PCI com ^{131}I – Compartimento cervical (Examinador 2) 1 a -Positivo remanescente acentuado 1b -Positivo remanescente moderado 1c -Positivo remanescente discreto 2 -Negativo 99 - ignorado	58	

59	Achados da PCI com ^{131}I – Compartimento cervical (linfonodos/ Examinador 2) 3 a linfonodos acentuado 3 b linfonodos moderado 3c linfonodos discreto 4 negativo 99- ignorado	59	
60	Achados da PCI com ^{131}I – Pulmão (Examinador 2) 1 a -Positivo acentuado 1b -Positivo moderado 1c -Positivo discreto 2 -Negativo	60	
61	Achados da PCI com ^{131}I – Pulmão (mediastino/ Examinador 2) 3 a mediastino acentuado 3 b mediastino moderado 3c mediastino discreto 4 negativo 99- ignorado	61	
62	Achados da PCI com ^{131}I – Ossos (Examinador 2) 1 a -Positivo acentuado 1b -Positivo moderado 1c -Positivo discreto 2 -Negativo 99- ignorado	62	
63	Achados da PCI com Sestamibi $^{99\text{m}}\text{Tc}$ – (Compartimento cervical/ Examinador 2) 1 a -Positivo remanescente acentuado 1b -Positivo remanescente moderado 1c -Positivo remanescente discreto 2 -Negativo 99- ignorado	63	
64	Achados da PCI com Sestamibi $^{99\text{m}}\text{Tc}$ – Compartimento cervical (linfonodos/ Examinador 2) 3 a linfonodos acentuado 3 b linfonodos moderado 3c linfonodos discreto 4 negativo 99- ignorado	64	
65	Achados da PCI com Sestamibi $^{99\text{m}}\text{Tc}$ – (Pulmão /Examinador 2) 1 a -Positivo acentuado 1b -Positivo moderado 1c -Positivo discreto 2 -Negativo 99- ignorado	65	
66	Achados da PCI com Sestamibi $^{99\text{m}}\text{Tc}$ – Pulmão (mediastino/ Examinador 2) 3 a mediastino acentuado 3 b mediastino moderado 3c mediastino discreto 4 negativo 99- ignorado	66	
67	Achados da PCI com Sestamibi $^{99\text{m}}\text{Tc}$ – (Ossos / Examinador 2) 1 a -Positivo acentuado 1b -Positivo moderado 1c -Positivo discreto 2 -Negativo 99- ignorado	67	
68	Consenso 1- Sim , 2- Não, 2a não Cervical iodo, 2b não Cervical linfonodos- iodo, 2c não Cervical sestamibi, 2d não Cervical linfonodos sestamibi, 3a não Pulmão iodo, 3b não Pulmão mediastino iodo, 3c não Pulmão sestamibi, 3d não Pulmão mediastino sestamibi, 4 a não Osso iodo, 4 b não Osso sestamibi.	68	
69	Achados da PCI com ^{131}I – Compartimento cervical (Examinador 3) 1 a -Positivo remanescente acentuado 1b -Positivo remanescente moderado 1c -Positivo remanescente discreto 2 -Negativo 99- ignorado	69	
70	Achados da PCI com ^{131}I – Compartimento cervical (linfonodos/ Examinador 3) 3 a linfonodos acentuado 3 b linfonodos moderado 3c linfonodos discreto 4 negativo 99- ignorado	70	
71	Achados da PCI com ^{131}I – Pulmão (Examinador 3) 1 a -Positivo acentuado 1b -Positivo moderado 1c -Positivo discreto 2 -Negativo	71	
72	Achados da PCI com ^{131}I – Pulmão (mediastino/ Examinador 3) 3 a mediastino acentuado 3 b mediastino moderado 3c mediastino discreto 4 negativo 99- ignorado	72	
73	Achados da PCI com ^{131}I – Ossos (Examinador 3) 1 a -Positivo acentuado 1b -Positivo moderado 1c -Positivo discreto 2 -Negativo 99- ignorado	73	
74	Achados da PCI com Sestamibi $^{99\text{m}}\text{Tc}$ – (Compartimento cervical/ Examinador 3) 1 a -Positivo remanescente acentuado 1b -Positivo remanescente moderado 1c -Positivo remanescente discreto 2 -Negativo 99- ignorado	74	
75	Achados da PCI com Sestamibi $^{99\text{m}}\text{Tc}$ – Compartimento cervical (linfonodos/ Examinador 3) 3 a linfonodos acentuado 3 b linfonodos moderado 3c linfonodos discreto 4 negativo 99- ignorado	75	
76	Achados da PCI com Sestamibi $^{99\text{m}}\text{Tc}$ – (Pulmão /Examinador 3) 1 a -Positivo acentuado 1b -Positivo moderado 1c -Positivo discreto 2 -Negativo 99- ignorado	76	
77	Achados da PCI com Sestamibi $^{99\text{m}}\text{Tc}$ – Pulmão (mediastino/ Examinador 3) 3 a mediastino acentuado 3 b mediastino moderado 3c mediastino discreto 4 negativo 99- ignorado	77	
78	Achados da PCI com Sestamibi $^{99\text{m}}\text{Tc}$ – (Ossos / Examinador 3) 1 a -Positivo acentuado 1b -Positivo moderado 1c -Positivo discreto 2 -Negativo 99- ignorado	78	
79	Concordância entre o 3º examinador com os demais observadores 1. Concordou com o 1º 2. Concordou com o 2º 3. Concordou com o 1º e 2º	79	
80	PCI com ^{131}I 1. Positivo 2. Negativo	80	
81	PCI com Sestamibi $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 1. Positivo 2. Negativo	81	
82	PCI com Sestamibi $^{99\text{m}}\text{Tc}$ + PCI com ^{131}I 1. Positivo 2. Negativo	82	
83	Tireoglobulina 1. Positivo 2. Negativo	83	
84	Anti – tireoglobulina 1. Positivo 2. Negativo	84	
85	PCI de consenso 1. Doente 2. Não Doente	85	

Anexo 6 - Controle de qualidade do radiofármaco.

515658-1008

Outubro 2008

INSTRUÇÕES DE USO

CARDIOLITE®

Tetrafluoroborato de Cobre (I) Tetrakis (2-Metoxi-Isobutil-Isonitrila)

Estójo para Preparação de Injeção de

Tecnécio ^{99m}Tc -SestamibiPARA USO DIAGNÓSTICO EM ADULTOS
Uso restrito a hospitais e clínicas especializadas

O número de lote e as datas de fabricação e validade desta medicação estão indicados na embalagem do produto. Este produto não pode ser utilizado após o vencimento.

APRESENTAÇÃO

O CARDIOLITE®, estójo para a preparação de injeção de Tecnécio ^{99m}Tc -Sestamibi é fornecido na forma de frascos de 5 mL em estójos de dois (2) e cinco (5) frascos, estéreis e apirrogênicos.

DESCRIÇÃO

Cada frasco de 5 mL contém uma mistura liofilizada, estéril e apirrogênica de:

Tetrafluoroborato de Cobre (I) Tetrakis (2-Metoxi-Isobutil-Isonitrila)	1,0 mg
Citrato de Sódio Dihidratado	2,6 mg
Hidrocloreto de L-Cisteína Monohidratado	1,0 mg
Manitol	20,0 mg
Cloreto Estanoso Dihidratado, mínimo ($\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$)	0,025 mg
Cloreto Estanoso Dihidratado ($\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$)	0,075 mg
Cloreto Estanoso e Estânico Dihidratado, máximo (como $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$)	0,086 mg

Antes da liofilização, o pH é 5,3 – 5,9. Os conteúdos do frasco são liofilizados e armazenados em atmosfera de nitrogênio.

Esta medicação é administrada através de injeção intravenosa para uso diagnóstico, após reconstituição obtida com solução de ^{99m}Tc -Pertechnetato de Sódio estéril, apirrogênica e livre de oxidantes. O pH do produto reconstituído é 5,5 (5,0 – 6,0). Não há presença de conservantes.

A estrutura exata do complexo de Tecnécio é $^{99m}\text{Tc}(\text{MIBI})_3$, onde MIBI é 2-metoxi-isobutil-isonitrila.

CARACTERÍSTICAS FÍSICAS

O ^{99m}Tc -Tecnécio decai através de transição isomérica, com meia-vida física de 6,02 horas.¹ Os fótons úteis para os estudos de detecção e de imagens estão relacionados na Tabela 1.

Tabela 1. Dados da Principal Radiação Emitida

Radiação	% Média / Decaimento	Energia Média (KeV)
Gama-2	89,07	140,5

¹Kocher, David C., "Radioactive Decay Data Tables", DOE/TIC-11026, 108 (1981).

RADIAÇÃO EXTERNA

A constante específica do raio gama para o ^{99m}Tc -Tecnécio é de 5,4 microcoulombs/Kg-MBq-hr (0,78R/mCi-hr) a 1 cm. O valor da primeira camada semi-redutora é 0,017 cm de Pb. A Tabela 2 mostra uma extensão de valores correspondentes à atenuação relativa da radiação emitida por este radionuclídeo, resultante da interpolação de várias espessuras de chumbo (Pb). Para facilitar o controle da exposição à radiação a quantidades MBq (mCi) deste radionuclídeo, o uso de Pb com uma espessura de 0,25 cm diminuirá a radiação emitida em um fator de 1.000.

Tabela 2. Atenuação da Radiação através de Blindagem de Chumbo

Espessura da Blindagem de Chumbo (Pb) cm	Coefficiente de Atenuação
0,017	0,5
0,08	10^{-1}
0,16	10^{-2}
0,25	10^{-3}
0,33	10^{-4}

Para fins de correções em função do decaimento físico deste radionuclídeo, as frações que permanecem a intervalos selecionados, após o tempo de calibração, são mostradas na Tabela 3.

Tabela 3. Quadro de decaimento físico; Meia-vida do ^{99m}Tc -Tecnécio : 6,02 Horas

Hora	Fração Remanescente	Hora	Fração Remanescente
0*	1,000	8	0,398
1	0,891	9	0,355
2	0,794	10	0,316
3	0,708	11	0,282
4	0,631	12	0,251
5	0,562		
6	0,501		
7	0,447		

*Tempo de calibração

FARMACODINÂMICA E FARMACOCINÉTICA

Geral

O Tecnécio ^{99m}Tc -Sestamibi é um complexo catiônico de ^{99m}Tc -Tecnécio que acumula-se no tecido miocárdico viável de uma maneira análoga ao ^{201}Tl -Cloreto de Tálcio. As imagens cintilográficas obtidas em seres humanos, após a administração intravenosa da medicação, são comparáveis às imagens obtidas com ^{201}Tl -Cloreto de Tálcio em tecido miocárdico normal e anormal.

Estudos com animais mostram que a captação pelo miocárdio não é bloqueada quando o mecanismo de bombeamento de sódio é inibido. Embora estudos de fracionamento subcelular e a análise micrográfica eletrônica de agregados de células do coração sugerem que a retenção celular do Tecnécio ^{99m}Tc -Sestamibi ocorre especificamente no interior da mitocôndria como resultado de interações eletrostáticas, não foi determinada a relevância clínica destes achados.

Farmacocinética

A atividade pulmonar é insignificante mesmo imediatamente após a injeção. Os estudos de depuração sanguínea indicam que o componente de depuração rápida é eliminado com uma meia-vida de 4,3 minutos em repouso, e com uma meia-vida de 1,6 minutos em situação de exercício. Cinco minutos após a injeção, cerca de 8 % da

dose injetada permanece na circulação. Menos de 1 % das proteínas plasmáticas ligam-se ao Tecnécio ^{99m}Tc -Sestamibi. A meia-vida biológica do produto no miocárdio é de aproximadamente seis horas após a injeção em situação de repouso ou exercício. A meia-vida biológica no fígado é de aproximadamente 30 minutos após a injeção em situação de repouso ou exercício. A meia-vida efetiva de eliminação (que inclui a meia-vida biológica e o decaimento radionuclídico) é de aproximadamente 3 horas para o coração, e 30 minutos para o fígado aproximadamente, após injeções em situação de repouso ou exercício. O momento ideal para a obtenção de imagens reflete o melhor rendimento entre a frequência cardíaca e a captação pelos órgãos vizinhos.

A captação miocárdica, que depende do fluxo coronário, é de 1,2 % da dose injetada no repouso e de 1,5 % da dose injetada na situação de exercício. A Tabela 4 ilustra a eliminação biológica, assim como a eliminação efetiva (que inclui a eliminação biológica e o decaimento radionuclídico) do Tecnécio ^{99m}Tc -Sestamibi tanto no coração como no fígado.

(As concentrações nos órgãos são expressas como porcentagem da dose injetada, com dados baseados em uma média de 5 indivíduos em repouso e 5 indivíduos em situação de exercício.)

Tabela 4

Tempo	REPOUSO				ESFORÇO			
	Coração		Fígado		Coração		Fígado	
	Biológica	Efetiva	Biológica	Efetiva	Biológica	Efetiva	Biológica	Efetiva
5 min.	1,2	1,2	19,6	19,4	1,5	1,5	5,9	5,8
30 min.	1,1	1,0	12,2	11,5	1,4	1,3	4,5	4,2
1 hora	1,0	0,9	5,6	5,0	1,4	1,2	2,4	2,1
2 horas	1,0	0,8	2,2	1,7	1,2	1,0	0,9	0,7
4 horas	0,8	0,5	0,7	0,4	1,0	0,6	0,3	0,2

Em um estudo realizado em um modelo canino de isquemia do miocárdio observou-se que o Tecnécio ^{99m}Tc -Sestamibi sofre redistribuição (redistribuição), embora de forma mais lenta e incompleta do que o ^{201}Tl -Cloreto de Tálcio. Em um estudo realizado em um modelo canino de infarto do miocárdio observou-se que o produto não evidenciou qualquer redistribuição significativa. Não se tem notícia de estudos definitivos com seres humanos que demonstrem a possibilidade de redistribuição. Em pacientes com infarto do miocárdio confirmado, as imagens revelam o infarto até quatro horas após a injeção.

Metabolismo

O agente é excretado sem nenhuma evidência de metabolismo.

Eliminação

A principal via de eliminação do Tecnécio ^{99m}Tc -Sestamibi é o sistema hepatobiliar. A atividade da vesícula biliar aparece no intestino uma hora após a injeção. Vinte e sete por cento (27 %) da dose injetada é eliminada na urina, e aproximadamente trinta e três por cento (33 %) da dose injetada é eliminada através das fezes dentro de 48 horas.

EFICÁCIA:

IMAGENS DO MIOCÁRDIO: Em um estudo de imagens de repouso e esforço realizados com o CARDIOLITE®, a relação entre os mapeamentos de perfusão normais e anormais e os eventos cardíacos a longo prazo, foi analisada em 521 pacientes (511 homens e 10 mulheres) com dor peitoral estável. Dentre estes pacientes, 73,9 % eram Caucásianos, 25,9 % Negros e 0,2 % Asiáticos. A idade média foi de 59,6 anos (variando entre 29 e 84 anos). Todos os pacientes tiveram uma imagem inicial de repouso e esforço com o CARDIOLITE®, e foram acompanhados durante 13,2 ± 4,9 meses (intervalo de 1 a 24 meses). As imagens foram correlacionadas com a ocorrência de um evento cardíaco (morte cardíaca ou infarto do miocárdio não-fatal). Neste estudo, conforme resumido na Tabela 5, 24/521 (4,6 %), tiveram um evento cardíaco.

Tabela 5

Imagem Inicial (A)	Proporção de pacientes com eventos através dos resultados das imagens (A)	Proporção de imagens que resultaram em pacientes com eventos, N = 24 (A)	Proporção de pacientes/imagens com eventos através dos resultados das imagens (A)
Normal	1/206 (0,5 %)	1/24 (4,2 %)	205/206 (99,5 %)
Alterado	23/315 (7,3 %)	23/24 (95,8 %)	292/315 (92,7 %)

(a) Nota: Achados similares foram encontrados em dois estudos realizados com o CARDIOLITE® com pacientes que tiveram imagens de estresse farmacológico

(b) p < 0,01

Embora os pacientes com imagens normais tenham apresentado uma taxa de eventos cardíacos mais baixa que aqueles com imagens anormais, em todos os pacientes com imagens anormais não foi possível prever quais pacientes teriam maior probabilidade de apresentar eventos cardíacos futuros, ou seja, tais indivíduos não puderam ser distinguidos dos outros com imagens anormais.

Estes achados não foram analisados com relação à localização do defeito, duração da doença, envolvimento de vasos específicos ou acompanhamento da intervenção.

Em testes clínicos anteriores, nos quais foi utilizado um simulador que consiste de parede anterior, parede inferior-posterior e ápice isolado, foi identificada a localização da doença na parede anterior ou inferior-posterior em pacientes com suspeita de angina ou doença arterial coronária. Ainda não foi estabelecida a localização da doença isolada no ápice. O Tecnécio ^{99m}Tc -Sestamibi não foi estudado ou avaliado em outras doenças cardíacas além da doença arterial coronária.

INDICAÇÕES E USO

Imagem do miocárdio: O CARDIOLITE®, estójo para a preparação de injeção de Tecnécio ^{99m}Tc -Sestamibi, é um agente de perfusão do miocárdio indicado para a detecção de doença arterial coronária através da localização de isquemia no miocárdio (defeitos reversíveis) e infarto (defeitos irreversíveis), na avaliação da função do miocárdio e na obtenção de informações que possam auxiliar decisões sobre a conduta a ser seguida com relação ao paciente. A avaliação de isquemia do miocárdio pode ser realizada através de técnicas de repouso e esforço (sendo que o esforço pode ser obtido através de exercício ou estresse farmacológico, de acordo com as instruções de uso do fármaco escolhido).

Geralmente não é possível diferenciar entre infartos recentes ou antigos nem diferenciar infarto do miocárdio recente de casos de isquemia.

CONTRA-INDICAÇÕES: NENHUMA CONHECIDA.

ARMAZENAGEM E ADMINISTRAÇÃO:

Armazenar à temperatura de 15 – 25 °C, antes e após a reconstituição.

A dose a ser administrada ao paciente deve ser medida por um sistema adequado de calibração de radioatividade, imediatamente antes da sua administração. Deve-se verificar a pureza radioquímica antes da administração ao paciente.

Sempre que a solução e o recipiente permitirem, os produtos destinados à administração parenteral devem ser inspecionados visualmente, antes da administração, para verificar a presença de material particulado ou descoloração.

INSTRUÇÕES PARA A PREPARAÇÃO DA INJEÇÃO DO TECNÉCIO ^{99m}Tc -Sestamibi

A preparação do Tecnécio ^{99m}Tc -Sestamibi a partir do estojo para preparação de injeção de Tecnécio ^{99m}Tc -Sestamibi é feita conforme o seguinte procedimento asséptico:

- Antes de acrescentar a injeção de ^{99m}Tc -Pertecnato de Sódio ao frasco, inspecione-o cuidadosamente para verificar a presença danos, especialmente rachaduras; em caso afirmativo, não use. Destaque o símbolo de radiação e afixe-o ao frasco.
- Deve-se usar luvas impermeáveis durante o procedimento de preparação. Remova o disco plástico do frasco e passe algodão embebido em álcool sobre a tampa do frasco para desinfetar a superfície.
- Coloque o frasco em uma blindagem de radiação apropriada, com uma tampa sob medida.
- Com uma seringa estéril e blindada, recolha assepticamente de 1 a 3 mL de solução de ^{99m}Tc -Pertecnato de Sódio estéril, apirrogênica e livre de aditivos [925 – 5550 MBq (25 – 150 mCi)].
- Acrescente assepticamente a solução de ^{99m}Tc -Pertecnato de Sódio ao frasco que se encontra dentro da blindagem de chumbo. Sem remover a agulha, aspire um igual volume de ar para manter a pressão atmosférica dentro do frasco.
- Agite vigorosamente, através de rápidos movimentos de inversão, aproximadamente 5 a 10 vezes.
- Remova o frasco da blindagem de chumbo e coloque-o, em posição vertical, no banho de água fervente, adequadamente blindado, de tal forma que o frasco não encoste no fundo do recipiente contendo a água fervente, e deixe durante 10 minutos. A contagem dos 10 minutos inicia-se assim que a água começar a ferver novamente. Não deixe a água fervente entrar em contato com o lacre de alumínio.
- Remova o frasco do banho fervente, coloque-o na blindagem de chumbo e deixe esfriar durante 15 minutos.
- Com blindagem apropriada, deve-se examinar visualmente os conteúdos do frasco. Use apenas se a solução estiver límpida, e não apresentar material particulado e descoloração.
- Análise o frasco de reação utilizando um sistema apropriado de calibração de radioatividade. Registre a atividade do ^{99m}Tc -Tecnécio, o volume total, hora e data da medida, validade e número do lote na etiqueta para blindagem do frasco e afixe-a à blindagem.
- Armazene o frasco de reação com o Tecnécio ^{99m}Tc -Sestamibi à uma temperatura de 15 – 25 °C até quando for usá-lo; nesse momento o produto deve ser aspirado assepticamente. O Tecnécio ^{99m}Tc -Sestamibi deve ser utilizado dentro de 6 horas após a sua preparação. O frasco não contém conservantes.

Nota: Recomenda-se seguir rigorosamente as instruções acima especificadas para a reconstituição do produto.

Sempre que o frasco contendo material radioativo for aquecido, apresentará um risco potencial para rachaduras e significativa contaminação.

O produto deve ser usado dentro de 6 horas após a sua preparação.

Nos testes clínicos que estabeleceram a segurança e eficácia do produto foi utilizado um produto final com pureza radioquímica mínima de 90 %. A pureza radioquímica foi determinada através do seguinte método.

DETERMINAÇÃO DA PUREZA RADIOQUÍMICA DO TECNÉCIO ^{99m}Tc -SESTAMIBI

- Obtenha uma placa de plástico TLC Baker-Flex revestida com Óxido de Alumínio, nº 1 B-F, com dimensões de 2,5 cm X 7,5 cm.
- Seque a placa ou as placas a uma temperatura de 100 °C durante uma hora e armazene-a(s) em um dessecador. Remova a placa já seca do dessecador imediatamente antes do uso.
- Usando uma seringa de 1 mL com calibre de 22 – 26, aplique uma gota de *etanol à 1,5 cm da base da placa. NÃO DEIXE O LOCAL SECAR.
- Acrescente duas gotas da solução de Tecnécio ^{99m}Tc -Sestamibi, lado a lado, no mesmo local em que a gota de *etanol foi aplicada. Coloque a placa de volta no dessecador e deixe a amostra secar (geralmente, 15 minutos).
- Preencha a cuba para TLC com quantidade suficiente de *etanol para proporcionar uma espessura de 3 – 4 mm. Tampe a cuba e deixe-a estabilizar por 10 minutos.
- Coloque a placa na cuba para TLC tampada com *etanol e deixe a cromatografia se desenvolver à uma distância de 5 cm do local de aplicação da amostra.
- Corte a placa TLC à 4 cm da borda inferior, e meça a atividade do ^{99m}Tc -Tecnécio em cada um dos pedaços com um detector de radiação apropriado.
- Calcule a porcentagem do Tecnécio ^{99m}Tc -Sestamibi conforme mostrado a seguir:

$$\% \text{ Tecnécio } ^{99m}\text{Tc}\text{-Sestamibi} = \frac{\mu\text{Ci da parte superior}}{\mu\text{Ci das duas partes}} \times 100$$

Diagrama da Placa TLC

* O etanol utilizado neste procedimento deve ter 95% de pureza ou mais. Etanol absoluto (99%) deve-se manter a um nível $\geq 95\%$ por uma semana depois de aberto, se permanecer hermeticamente fechado em local seco e fresco.

DOSAGEM:

Para Imagem do Miocárdio: A dose recomendada para injeção única de CARDIOLITE® por administração intravenosa em um paciente de peso médio (70 Kg) é de:

370 – 1.110 MBq (10 – 30 mCi)

Dosimetria da Radiação: As doses de radiação para órgãos e tecidos de um paciente com peso médio (70 Kg) para 1.110 MBq (30 mCi) de Tecnécio ^{99m}Tc -Sestamibi injetado por via intravenosa são mostradas na Tabela 6.

Tabela 6. Doses de Radiação Absorvida do Tecnécio ^{99m}Tc -Sestamibi

Órgão	Estimativa da Dose de Radiação Absorvida			
	REPOUSO			
	Intervalo de 2 horas		Intervalo de 4,8 horas	
	rads/ 30 mCi	mGy/ 1110 MBq	rads/ 30 mCi	mGy/ 1110 MBq
Seios	0,2	2,0	0,2	1,9
Parede da vesícula biliar	2,0	20,0	2,0	20,0
Intestino Delgado	3,0	30,0	3,0	30,0
Parede superior do intestino grosso	5,4	55,5	5,4	55,5
Parede inferior do intestino grosso	3,9	40,0	4,2	41,1
Parede do estômago	0,6	6,1	0,6	5,8
Parede do coração	0,5	5,1	0,5	4,9
Rins	2,0	20,0	2,0	20,0
Fígado	0,6	5,8	0,6	5,7
Pulmões	0,3	2,8	0,3	2,7
Superfícies Ósseas	0,7	6,8	0,7	6,4
Tireóide	0,7	7,0	0,7	2,4
Ovários	1,5	15,5	1,6	15,5
Testículos	0,3	3,4	0,4	3,9
Medula óssea	0,5	5,1	0,5	5,0
Parede da bexiga	2,0	20,0	4,2	41,1
Corpo inteiro	0,5	4,8	0,5	4,8

Órgão	ESFORÇO			
	Intervalo de 2 horas		Intervalo de 4,8 horas	
	rads/ 30 mCi	mGy/ 1110 MBq	rads/ 30 mCi	mGy/ 1110 MBq
	30 mCi	1110 MBq	30 mCi	1110 MBq
Seios	0,2	2,0	0,2	1,8
Parede da vesícula biliar	2,8	28,9	2,8	27,8
Intestino Delgado	2,4	24,4	2,4	24,4
Parede superior do intestino grosso	4,5	44,4	4,5	44,4
Parede inferior do intestino grosso	3,3	32,2	3,3	32,2
Parede do estômago	0,6	5,3	0,5	5,2
Parede do coração	0,5	5,6	0,5	5,3
Rins	1,7	16,7	1,7	16,7
Fígado	0,4	4,2	0,4	4,1
Pulmões	0,3	2,6	0,2	2,4
Superfícies Ósseas	0,6	6,2	0,6	6,0
Tireóide	0,3	2,7	0,2	2,4
Ovários	1,2	12,2	1,3	13,3
Testículos	0,3	3,1	0,3	3,4
Medula óssea	0,5	4,6	0,5	4,4
Parede da bexiga	1,5	15,5	3,0	30,0
Corpo inteiro	0,4	4,2	0,4	4,2

Cálculos da Dosimetria de Radiação realizados por Radiation Internal Dose Information Center, Oak Ridge Institute for Science and Education, PO Box 117, Oak Ridge, TN 37831-0117 (865) 576 – 3448.

PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS:

NO ESTUDO DE PACIENTES COM SUSPEITA OU CONFIRMAÇÃO DE DOENÇA CARDÍACA, DEVE-SE ASSEGURAR MONITORIA E TRATAMENTO CONTÍNUOS DE ACORDO COM PROCEDIMENTOS CLÍNICOS SEGUROS E RECONHECIDOS. TEM-SE REGISTRADO UMA BAIXA FREQUÊNCIA DE ÓBITOS ENTRE 4 E 24 HORAS APÓS A UTILIZAÇÃO DO TECNÉCIO ^{99m}Tc -SESTAMIBI, EM GERAL ASSOCIADOS AO TESTE DE ESFORÇO COM EXERCÍCIO (VER PRECAUÇÕES).

A INDUÇÃO FARMACOLÓGICA DE ESTRESSE CARDIOVASCULAR PODE ESTAR ASSOCIADA A SÉRIAS REAÇÕES ADVERSAS, TAIS COMO, INFARTO DO MIOCÁRDIO, ARRITMIA, HIPOTENSÃO, BRONCOCONSTRIÇÃO E EVENTOS CEREBROVASCULARES. DEVE-SE TOMAR PRECAUÇÕES QUANDO O ESTRESSE FARMACOLÓGICO FOR A ALTERNATIVA ESCOLHIDA; SOMENTE DEVE SER USADO QUANDO INDICADO E DE ACORDO COM AS INSTRUÇÕES DE USO ESPECIFICADAS PARA O AGENTE ESCOLHIDO.

RARAMENTE O TECNÉCIO ^{99m}Tc -SESTAMIBI FOI ASSOCIADO À REAÇÃO ALÉRGICA SEVERA AGUDA E EVENTOS ANAFILÁTICOS DE ANGIOEDEMA E URTICÁRIA GENERALIZADA. EM ALGUNS PACIENTES OS SINTOMAS ALÉRGICOS DESENVOLVERAM-SE NA SEGUNDA INJEÇÃO DURANTE A OBTENÇÃO DAS IMAGENS COM CARDIOLITE®, NO MOMENTO DA ADMINISTRAÇÃO DO TECNÉCIO ^{99m}Tc -SESTAMIBI DEVE-SE TOMAR ALGUNS CUIDADOS, ASSIM COMO, MANTER DISPONÍVEIS EQUIPAMENTOS MÉDICOS PARA O CASO DE ALGUMA EMERGÊNCIA. ALÉM DISSO, ANTES DA ADMINISTRAÇÃO DO CARDIOLITE®, O PACIENTE DEVE SER QUESTIONADO SOBRE A POSSIBILIDADE DE TER ALGUMA REAÇÃO ALÉRGICA A ESTE MEDICAMENTO.

NÃO FORAM ESTUDADAS OUTRAS VIAS DE ADMINISTRAÇÃO, ALÉM DA INJEÇÃO POR VIA INTRAVENOSA. NO CASO DE ADMINISTRAÇÃO POR OUTRA VIA ALÉM DA RECOMENDADA, A EFICÁCIA CLÍNICA SERIA SIGNIFICATIVAMENTE REDUZIDA E PODERIA OCORRER REAÇÃO NO LOCAL DA INJEÇÃO.

PRECAUÇÕES:

GERAL

OS CONTEÚDOS DO FRASCO DEVEM SER USADOS APENAS NA PREPARAÇÃO DO TECNÉCIO ^{99m}Tc -SESTAMIBI E NÃO DEVEM SER ADMINISTRADOS DIRETAMENTE AO PACIENTE SEM PASSAR PREVIAMENTE PELO PROCESSO DE PREPARAÇÃO.

MEDICAÇÕES RADIOATIVAS DEVEM SER MANIPULADAS COM CAUTELA E DEVEM-SE TOMAR MEDIDAS DE SEGURANÇA APROPRIADAS PARA MINIMIZAR A EXPOSIÇÃO DO PESSOAL CLÍNICO À RADIAÇÃO. DEVE-SE, TAMBÉM, TRATAR DE MINIMIZAR A EXPOSIÇÃO DOS PACIENTES À RADIAÇÃO DE ACORDO COM NORMAS DE CONDUTA APROPRIADAS PARA COM O CUIDADO DOS PACIENTES.

OS CONTEÚDOS DO ESTOJO NÃO SÃO RADIOATIVOS ANTES DA PREPARAÇÃO. ENTRETANTO, APÓS ACRESCENTAR A INJEÇÃO DE ^{99m}Tc -PERTECNETATO DE SÓDIO, DEVE-SE MANTER A PREPARAÇÃO FINAL SOB BLINDAGEM ADEQUADA.

OS COMPONENTES DO ESTOJO SÃO ESTÉREIS E APIROGÊNICOS. É ESSENCIAL SEGUIR AS ORIENTAÇÕES CUIDADOSAMENTE E ASSEGURAR QUE O PRODUTO SEJA PREPARADO SOB CONDIÇÕES ESTRITAMENTE ASSÉPTICAS.

AS REAÇÕES ENVOLVIDAS NA MARCAÇÃO COM ^{99m}Tc -TECNÉCIO DEPENDEM DA MANUTENÇÃO DO ION ESTANOSO NO ESTADO REDUZIDO. CONSEQUENTEMENTE, NÃO SE DEVE UTILIZAR SOLUÇÃO DE ^{99m}Tc -PERTECNETATO DE SÓDIO QUE CONTENHA OXIDANTES.

O TECNÉCIO ^{99m}Tc -SESTAMIBI DEVE SER UTILIZADO DENTRO DE 6 HORAS APÓS A PREPARAÇÃO.

OS RADIOFÁRMACOS DEVEM SER USADOS SOMENTE POR MÉDICOS DEVIDAMENTE QUALIFICADOS MEDIANTE TREINAMENTO E EXPERIÊNCIA NO USO E MANUSEIO SEGUROS DE RADIONUCLÍDEOS, E CUJO TREINAMENTO E EXPERIÊNCIA TENHAM SIDO APROVADOS PELA AGÊNCIA GOVERNAMENTAL COMPETENTE PARA REGULAMENTAR O USO DE RADIONUCLÍDEOS.

OS TESTES SOB CONDIÇÕES DE ESTRESSE DEVEM SER REALIZADOS APENAS COM SUPERVISÃO DE UM MÉDICO QUALIFICADO, E EM LABORATÓRIO EQUIPADO COM APARELHAGEM ADEQUADA PARA RESSUSCITAÇÃO E SUPORTE.

OS LIMIARES MAIS FREQUENTES NO TESTE DE ESTRESSE ATRAVÉS DE EXERCÍCIO, QUE RESULTAM NO TÉRMINO DO TESTE DURANTE ESTUDOS CONTROLADOS (DOIS TERÇOS DOS PACIENTES ERAM CARDÍACOS), FORAM OS SEGUINTE:

FADIGA	35 %
DISPNEIA	17 %
DORES NO PEITO	16 %
DEPRESSÃO ST	7 %
ARRITMIA	1 %

INFORMAÇÕES AOS PACIENTES

OS PACIENTES DEVERÃO SER ORIENTADOS A INFORMAR SEU MÉDICO SE JÁ TIVERAM ALGUMA REAÇÃO ALÉRGICA AO CARDIOLITE® OU SE JÁ REALIZARAM ALGUM EXAME COM ESTA MEDICAÇÃO.

CARCINOGENESE, MUTAGÊNESE, DIMINUIÇÃO DA FERTILIDADE

EM COMPARAÇÃO COM A MAIORIA DOS OUTROS RADIOFÁRMACOS PARA USO DIAGNÓSTICO MARCADOS COM TECNÉCIO, A DOSE DE RADIAÇÃO SOFRIDA PELOS OVÁRIOS É ALTA (1,5 RADS/30 mCi EM SITUAÇÃO DE REPOUSO, 1,2 RADS/30 mCi EM EXERCÍCIO). É NECESSÁRIA UMA EXPOSIÇÃO MÍNIMA (ALARA) EM MULHERES EM IDADE FÉRTIL (VEJA A SUBSEÇÃO DOSIMETRIA NA SEÇÃO SOBRE DOSAGEM).

O INTERMEDIÁRIO ATIVO $[\text{Ca}(\text{MIBI})_2]\text{BF}_4$ FOI AVALIADO QUANTO AO SEU POTENCIAL GENOTÓXICO EM UMA BATERIA DE CINCO TESTES. NÃO SE OBSERVOU QUALQUER ATIVIDADE GENOTÓXICA NOS TESTES AMES, CHO/HPRT E NOS TESTES PARA TROCAS DE CROMÁTIDES IRMÃS (TODOS *IN VITRO*). EM CONCENTRAÇÕES CITOTÓXICAS ($\geq 20 \mu\text{g/mL}$), OBSERVOU-SE UM AUMENTO DO NÚMERO DE CÉLULAS COM ABERRAÇÕES CROMOSSÔMICAS NO ESTUDO *IN VITRO* DE LINFÓCITOS HUMANOS. O $[\text{Ca}(\text{MIBI})_2]\text{BF}_4$ NÃO EVIDENCIOU EFEITOS GENOTÓXICOS EM TESTES MICRONUCLEARES *IN VIVO* COM RATOS, COM UMA DOSE QUE PROVOCOU TOXICIDADE SISTÊMICA E NA MEDULA ÓSSEA (9 mg/kg , $> 600 \times$ A DOSE MÁXIMA PARA SERES HUMANOS).

GRAVIDEZ CATEGORIA C

NÃO FORAM REALIZADOS ESTUDOS DE REPRODUÇÃO EM ANIMAIS E TERATOGENICIDADE COM O TECNÉCIO ^{99m}Tc -SESTAMIBI. TAMBÉM NÃO SE SABE SE O TECNÉCIO ^{99m}Tc -SESTAMIBI PODE CAUSAR DANOS AO FETO QUANDO ADMINISTRADO A MULHERES GRÁVIDAS, OU SE PODE AFETAR A CAPACIDADE REPRODUTIVA. NÃO FORAM REALIZADOS ESTUDOS COM MULHERES GRÁVIDAS. O TECNÉCIO ^{99m}Tc -SESTAMIBI SOMENTE PODERÁ SER ADMINISTRADO A UMA MULHER GRÁVIDA SE ESTRITAMENTE NECESSÁRIO.

AMAMENTAÇÃO

O TECNÉCIO ^{99m}Tc -PERTECNETATO É ELIMINADO ATRAVÉS DO LEITE HUMANO DURANTE A LACTAÇÃO. NÃO SE SABE SE O MESMO ACONTECE COM O TECNÉCIO ^{99m}Tc -SESTAMIBI. PORTANTO, O LEITE MATERNO DEVE SER SUBSTITUÍDO POR ALIMENTAÇÃO ARTIFICIAL.

USO PEDIÁTRICO

A SEGURANÇA E EFICÁCIA AINDA NÃO FOI ESTABELECIDO PARA A POPULAÇÃO PEDIÁTRICA.

USO GERIÁTRICO

DOS 3.068 PACIENTES QUE PARTICIPARAM DOS ESTUDOS CLÍNICOS REALIZADOS COM O CARDIOLITE® (ESTOJO PARA A PREPARAÇÃO DE INJEÇÃO DE TECNÉCIO ^{99m}Tc -SESTAMIBI), 693 PACIENTES TINHAM 65 ANOS OU MAIS E 121 TINHAM 75 ANOS OU MAIS.

BASEADO NA AVALIAÇÃO DA FREQUÊNCIA DE EVENTOS ADVERSOS E NA ANÁLISE DOS DADOS SOBRE OS SINAIS VITAIS, NÃO FORAM OBSERVADAS DIFERENÇAS GLOBAIS COM RELAÇÃO À SEGURANÇA ENTRE ESTES INDIVÍDUOS E PACIENTES MAIS JOVENS. EMBORA A EXPERIÊNCIA CLÍNICA NÃO TENHA IDENTIFICADO DIFERENÇAS NA RESPOSTA

ENTRE OS PACIENTES MAIS IDOSOS E OS MAIS JOVENS, NÃO SE PODE EXCLUIR A POSSIBILIDADE DE OS PACIENTES MAIS VELHOS APRESENTAREM MAIOR SENSIBILIDADE.

INTERAÇÕES COM MEDICAMENTOS

Não foram realizados estudos sobre interações específicas com outros medicamentos. Nenhuma interação medicamentosa foi relatada até o momento.

REAÇÕES ADVERSAS

AS REAÇÕES ADVERSAS FORAM AVALIADAS EM 3.741 ADULTOS QUE PARTICIPARAM DOS ESTUDOS CLÍNICOS. DESTES PACIENTES, 3.068 (SENDO 77 % HOMENS, 22 % MULHERES E 0,7 % DOS PACIENTES CUJO SEXO NÃO FOI REGISTRADO) FAZIAM PARTE DOS ESTUDOS CLÍNICOS CARDÍACOS. OCORRERAM ALGUNS CASOS DE ANGINA, DOR NO PEITO E ÓBITO (VER ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES). AS REAÇÕES ADVERSAS REGISTRADAS EM UM ÍNDICE DE 0,5 % OU MAIS APÓS A ADMINISTRAÇÃO DO TECNÉCIO ^{99m}Tc-SESTAMIBI SÃO MOSTRADAS NA TABELA A SEGUIR:

TABELA 7 REAÇÕES ADVERSAS RELATADAS EM > 0,5 % DOS PACIENTES QUE RECEBERAM TECNÉCIO ^{99m} Tc-SESTAMIBI PARA OS ESTUDOS CARDÍACOS*			
SISTEMAS DO ORGANISMO	ESTUDOS CARDÍACOS		
	MULHERES N = 685	HOMENS N = 2.361	TOTAL N = 3.046
CORPO INTEIRO	6 (0,9 %)	17 (0,7 %)	23 (0,8 %)
DOR DE CABEÇA	2 (0,3 %)	4 (0,2 %)	6 (0,2 %)
SISTEMA CARDIOVASCULAR	24 (3,5 %)	75 (3,2 %)	99 (3,3 %)
DOR NO PEITO / ANGINA	18 (2,6 %)	46 (1,9 %)	64 (2,1 %)
ALTERAÇÃO NO SEGMENTO ST	11 (1,6 %)	29 (1,2 %)	40 (1,3 %)
SISTEMA DIGESTIVO	4 (0,6 %)	9 (0,4 %)	13 (0,4 %)
NÁUSEA	1 (0,1 %)	2 (0,1 %)	3 (0,1 %)
SENSAÇÕES ESPECIAIS	62 (9,1 %)	160 (6,8 %)	222 (7,3 %)
ALTERAÇÕES NO PALADAR	60 (8,8 %)	157 (6,6 %)	217 (7,1 %)
PAROSMIA	6 (0,9 %)	10 (0,4 %)	16 (0,5 %)

*EXCLUINDO OS 22 PACIENTES CUJO SEXO NÃO FOI REGISTRADO

AS SEGUINTES REAÇÕES ADVERSAS OCORRERAM EM ≤ 0,5 % DOS PACIENTES: SINAIS E SINTOMAS CONSISTENTES COM A OCORRÊNCIA DE CONVULSÃO LOGO APÓS A ADMINISTRAÇÃO DO AGENTE; ARTRITE PASSAGEIRA; ANGIOEDEMA, ARRITMIA, VERTIGEM, SÍNCOPE, DOR ABDOMINAL, VÔMITO E HIPERSENSIBILIDADE SEVERA, CARACTERIZADA POR DISPNEIA, HIPOTENSÃO, BRADICARDIA, ASTENIA E VÔMITO, ATÉ DUAS HORAS APÓS UMA SEGUNDA INJEÇÃO DO TECNÉCIO ^{99m}Tc-SESTAMIBI.

POUCOS CASOS DE RUBOR, EDEMA, INFLAMAÇÃO NO LOCAL DA INJEÇÃO, BOCA SECA, FEBRE, PRURIDO, EXANTEMA, URTICÁRIA E FADIGA TAMBÉM FORAM ATRIBUÍDAS À ADMINISTRAÇÃO DO AGENTE.

SUPERDOSAGEM:

No caso de ocorrer a administração de uma superdosagem de radiação, a dose absorvida pelo paciente deve ser reduzida, se possível, através do aumento da eliminação do radionuclídeo pelo corpo, aumentando-se a frequência da micção e da evacuação.

ARMAZENAGEM:

Os conteúdos do frasco são liofilizados e armazenados sob atmosfera de nitrogênio. Armazenar à temperatura de 15 – 25 °C, antes e após a reconstituição. O Tecnécio ^{99m}Tc-Sestamibi não contém conservantes.

FABRICADO POR:

Lantheus Medical Imaging, Inc.

331 Treble Cove Road
N. Billerica, Massachusetts 01862 USA

Ben Venue Laboratories Inc.

300 Northfield Road
Bedford, Ohio 44146 USA

Bristol-Myers Squibb Holdings Pharma Ltd.

Bo Tierras Nuevas Rt. 686, KM 2.3
Manati, Puerto Rico 00674 USA

DISTRIBUÍDO POR:

REM Indústria e Comércio Ltda.

Rua Columbus, 282 - Vila Leopoldina

São Paulo - SP- CEP 05304-010

CNPJ: 47.334.701/0001-20

Serviço de Atendimento ao Consumidor:

Telefone: (11) 3377-9922

Fax: (11) 3377-9900

Reg. ANVISA/MS nº 126940019001-5 (caixa com 2 frascos)

nº 126940019002-3 (caixa com 5 frascos)

Farmacêutica Responsável: Daniela Lebre

CRF-SP 30.807

IMPRESSO NOS EUA

515658-1008

Outubro 2008

Anexo 7 - Tabelas da análise dos Kappas para o ¹³¹I

Tabela 1- Resultados da interpretação dos observadores 1 e 2 na PCI com ¹³¹I do compartimento cervical remanescente

Grupo de pacientes			Examinador 2			Kappa	p
			Negativo n (%)	Positivo n (%)	Total n (%)		
Examinador 1	MIBI-I	Negativo	5 (8,9)	1 (1,8)	6 (10,7)	0,899	< 0,001
		Positivo	0 (0,0)	50 (89,3)	50 (89,3)		
		Total	5 (8,9)	51 (91,1)	56 (100)		
	MIBI-II	Negativo	8 (66,7)	0 (0,0)	8 (66,7)	1,000	0,001
		Positivo	0 (0,0)	4 (33,3)	4 (33,3)		
		Total	8 (66,7)	4 (33,3)	12 (100)		

Tabela 2- Resultados da interpretação dos observadores 1 e 3 na PCI com ¹³¹I do compartimento cervical remanescente

Grupo de pacientes			Examinador 3			Kappa	p
			Negativo n (%)	Positivo n (%)	Total n (%)		
Examinador 1	MIBI-I	Negativo	6 (10,7)	0 (0,0)	6 (10,7)	1,000	< 0,001
		Positivo	0 (0,0)	50 (89,3)	50 (89,3)		
		Total	6 (10,7)	50 (89,3)	56 (100)		
	MIBI-II	Negativo	8 (66,7)	0 (0,0)	8 (66,7)	1,000	0,001
		Positivo	0 (0,0)	4 (33,3)	4 (33,3)		
		Total	8 (66,7)	4 (33,3)	12 (100)		

Tabela 3- Resultados da interpretação dos observadores 2 e 3 na PCI com ¹³¹I do compartimento cervical remanescente.

Grupo de pacientes			Examinador 3			Kappa	p
			Negativo n (%)	Positivo n (%)	Total n (%)		
Examinador 2	MIBI-I	Negativo	5 (8,9)	0 (0,0)	5 (8,9)	0,899	< 0,001
		Positivo	1 (1,8)	50 (89,3)	51 (91,1)		
		Total	6 (10,7)	50 (89,3)	56 (100)		
	MIBI-II	Negativo	8 (66,7)	0 (0,0)	8 (66,7)	1,000	0,001
		Positivo	0 (0,0)	4 (33,3)	4 (33,3)		
		Total	8 (66,7)	4 (33,3)	12 (100)		

Tabela 4- Resultados da interpretação dos observadores 1 e 2 na PCI com ¹³¹I do compartimento cervical linfonodos

Grupo de pacientes			Examinador 2			Kappa	p
			Negativo n (%)	Positivo n (%)	Total n (%)		
Examinador 1	MIBI-I	Negativo	51 (91,1)	1 (1,8)	52 (92,9)	0,879	< 0,001
		Positivo	0 (0,0)	4 (7,1)	4 (7,1)		
		Total	51 (91,1)	5 (8,9)	56 (100)		
	MIBI-II	Negativo	10 (83,3)	1 (8,3)	11 (91,7)	0,625	0,020
		Positivo	0 (0,0)	1 (8,3)	1 (8,3)		
		Total	10 (83,3)	2 (16,7)	12 (100)		

Tabela 5- Resultados da interpretação dos observadores 1 e 3 na PCI com ¹³¹I do compartimento cervical linfonodos

Grupo de pacientes			Examinador 3			Kappa	p
			Negativo n (%)	Positivo n (%)	Total n (%)		
Examinador 1	MIBI-I	Negativo	51 (91,1)	1 (1,8)	52 (92,9)	0,879	< 0,001
		Positivo	0 (0,0)	4 (7,1)	4 (7,1)		
		Total	51 (91,1)	5 (8,9)	56 (100)		
	MIBI-II	Negativo	11 (91,7)	0 (0,0)	11 (91,7)	1,000	0,001
		Positivo	0 (0,0)	1 (8,3)	1 (8,3)		
		Total	11 (91,7)	1 (8,3)	12 (100)		

Tabela 6- Resultados da interpretação dos observadores 2 e 3 na PCI com ¹³¹I do compartimento cervical linfonodos

Grupo de pacientes			Examinador 3			Kappa	p
			Negativo n (%)	Positivo n (%)	Total n (%)		
Examinador 2	MIBI-I	Negativo	51 (91,1)	0 (0,0)	51 (91,1)	1,000	< 0,001
		Positivo	0 (0,0)	5 (8,9)	5 (8,9)		
		Total	51 (91,1)	5 (8,9)	56 (100)		
	MIBI-II	Negativo	10 (83,3)	0 (0,0)	10 (83,3)	0,625	0,020
		Positivo	1 (8,3)	1 (8,3)	2 (16,7)		
		Total	11 (91,7)	1 (8,3)	12 (100)		

Tabela 7- Resultados da interpretação dos observadores 1 e 2 na PCI com ¹³¹I do compartimento pulmonar

Grupo de pacientes			Examinador 2			Kappa	p
			Negativo n (%)	Positivo n (%)	Total n (%)		
Examinador 1	MIBI-I	Negativo	54 (96,4)	0 (0,0)	54 (96,4)	1,000	< 0,001
		Positivo	0 (0,0)	2 (3,6)	2 (3,6)		
		Total	54 (96,4)	2 (3,6)	56 (100)		
	MIBI-II	Negativo	10 (83,3)	0 (0,0)	10 (83,3)	1,000	0,001
		Positivo	0 (0,0)	2 (16,7)	2 (16,7)		
		Total	10 (83,3)	2 (16,7)	12 (100)		

Tabela 8- Resultados da interpretação dos observadores 1 e 3 na PCI com ¹³¹I do compartimento pulmonar

Grupo de pacientes			Examinador 3			Kappa	p
			Negativo n (%)	Positivo n (%)	Total n (%)		
Examinador 1	MIBI-I	Negativo	53 (94,6)	1 (1,8)	54 (96,4)	0,791	< 0,001
		Positivo	0 (0,0)	2 (3,6)	2 (3,6)		
		Total	53 (94,6)	3 (5,4)	56 (100)		
	MIBI-II	Negativo	10 (83,3)	0 (0,0)	10 (83,3)	1,000	0,001
		Positivo	0 (0,0)	2 (16,7)	2 (16,7)		
		Total	10 (83,3)	2 (16,7)	12 (100)		

Tabela 9 - Resultados da interpretação dos observadores 2 e 3 na PCI com ^{131}I do compartimento pulmonar

	Grupo de pacientes		Examinador 3			Kappa	p
			Negativo n (%)	Positivo n (%)	Total n (%)		
Examinador 2	MIBI-I	Negativo	53 (94,6)	1 (1,8)	54 (96,4)	0,791	< 0,001
		Positivo	0 (0,0)	2 (3,6)	2 (3,6)		
		Total	53 (94,6)	3 (5,4)	56 (100)		
	MIBI-II	Negativo	10 (83,3)	0 (0,0)	10 (83,3)	1,000	0,001
		Positivo	0 (0,0)	2 (16,7)	2 (16,7)		
		Total	10 (83,3)	2 (16,7)	12 (100)		

Tabela 10 - Resultados da interpretação dos observadores 1 e 2 na PCI com ^{131}I do compartimento pulmonar mediastino.

	Grupo de pacientes		Examinador 2			Kappa	p
			Negativo n (%)	Positivo n (%)	Total n (%)		
Examinador 1	MIBI-I	Negativo	52 (92,9)	1 (1,8)	53 (94,6)	0,848	< 0,001
		Positivo	0 (0,0)	3 (5,4)	3 (5,4)		
		Total	52 (92,9)	4 (7,1)	56 (100)		
	MIBI-II	Negativo	9 (75,0)	1 (8,3)	10 (83,3)	0,750	0,007
		Positivo	0 (0,0)	2 (16,7)	2 (16,7)		
		Total	9 (75,0)	3 (25,0)	12 (100)		

Tabela 11- Resultados da interpretação dos observadores 1 e 3 na PCI com ^{131}I do compartimento pulmonar mediastino.

Grupo de pacientes			Examinador 3			Kappa	p
			Negativo n (%)	Positivo n (%)	Total n (%)		
Examinador 1	MIBI-I	Negativo	52 (92,9)	1 (1,8)	53 (94,6)	0,848	< 0,001
		Positivo	0 (0,0)	3 (5,4)	3 (5,4)		
		Total	52 (92,9)	4 (7,1)	56 (100)		
	MIBI-II	Negativo	10 (83,3)	0 (0,0)	10 (83,3)	1,000	0,001
		Positivo	0 (0,0)	2 (16,7)	2 (16,7)		
		Total	10 (83,3)	2 (16,7)	12 (100)		

Tabela 12 - Resultados da interpretação dos observadores 2 e 3 na PCI com ^{131}I do compartimento pulmonar mediastino

Grupo de pacientes			Examinador 3			Kappa	p
			Negativo n (%)	Positivo n (%)	Total n (%)		
Examinador 2	MIBI-I	Negativo	52 (92,9)	0 (0,0)	52 (92,9)	1,000	< 0,001
		Positivo	0 (0,0)	4 (7,1)	4 (7,1)		
		Total	52 (92,9)	4 (7,1)	56 (100)		
	MIBI-II	Negativo	9 (75,0)	0 (0,0)	9 (75,0)	0,750	0,007
		Positivo	1 (8,3)	2 (16,7)	3 (25,0)		
		Total	10 (83,3)	2 (16,7)	12 (100)		

Tabela 13- Resultados da interpretação dos observadores 1 e 2 na PCI com ^{131}I do compartimento ósseo.

Grupo de pacientes			Examinador 2			Kappa	p
			Negativo n (%)	Positivo n (%)	Total n (%)		
Examinador 1	MIBI-I	Negativo	55 (98,2)	0 (0,0)	55 (98,2)	1,000	< 0,001
		Positivo	0 (0,0)	1 (1,8)	1 (1,8)		
		Total	55 (98,2)	1 (1,8)	56 (100)		
	MIBI-II	Negativo	12 (100)	-	12 (100)	-	-
		Total	12 (100)	-	12 (100)		

Tabela 14- Resultados da interpretação dos observadores 1 e 3 na PCI com ^{131}I do compartimento ósseo.

Grupo de pacientes			Examinador 3			Kappa	p
			Negativo n (%)	Positivo n (%)	Total n (%)		
Examinador 1	MIBI-I	Negativo	54 (96,4)	1 (1,8)	55 (98,2)	0,659	< 0,001
		Positivo	0 (0,0)	1 (1,8)	1 (1,8)		
		Total	54 (96,4)	2 (3,6)	56 (100)		
	MIBI-II	Negativo	12 (100)	-	12 (100)	-	-
		Total	12 (100)	-	12 (100)		

Tabela 15- Resultados da interpretação dos observadores 2 e 3 na PCI com ^{131}I do compartimento ósseo.

Grupo de pacientes			Examinador 3			Kappa	p
			Negativo n (%)	Positivo n (%)	Total n (%)		
Examinador 2	MIBI-I	Negativo	54 (96,4)	1 (1,8)	55 (98,2)	0,659	< 0,001
		Positivo	0 (0,0)	1 (1,8)	1 (1,8)		
		Total	54 (96,4)	2 (3,6)	56 (100)		
	MIBI-II	Negativo	12 (100)	-	12 (100)	-	-
		Positivo	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)		
		Total	12 (100)	0 (0,0)	12 (100)		