

DORIVAL DE CARLUCCI JUNIOR

**Função tireóidea após lobectomia
total por bócio não tóxico**

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

Área de Concentração: Clínica Cirúrgica

Orientador: Prof. Dr. Marcos Roberto
Tavares

São Paulo
2006

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Carlucci Junior, Dorival de

Função tireóidea após lobectomia total por bócio não tóxico / Dorival de
Carlucci Junior. -- São Paulo, 2006.

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

Departamento de Cirurgia

Área de concentração: Clínica Cirúrgica

Orientador: Marcos Roberto Tavares.

Descritores: 1.Bócio nodular/cirurgia 2.Tireoidectomia/métodos
3.Hipotireoidismo/diagnóstico 4.Tireoidite auto-imune/diagnóstico 5. Tireoidite
auto-imune/imunologia 6. Tireoidite auto-imune/patologia

USP/FM/SBD-352/06

Ofereço este trabalho a
DEUS, *por me inspirar, me dar*
forças, me acompanhar e proteger
em todos os momentos da minha
vida.

Dedicatória

*Às minhas filhas **Daniela** e **Juliana**, promessas do futuro, pelo exemplo do amor que me dão e pelos momentos em que, sem que soubessem, tive que me afastar delas para me dedicar a este trabalho.*

*À minha amada esposa **Kátia**, que, sempre paciente e dedicada, me deu a honra de compartilhar comigo sua vida e é minha maior motivadora, sempre com muito amor e carinho.*

*Aos meus pais **Dorival** e **Maria Emilia**, alicerces da minha vida, exemplos de dedicação, carinho e amor. Responsáveis pela minha formação ética e moral, souberam mostrar-me os caminhos de uma vida honesta e digna.*

*À minha irmã **Flávia**, grande incentivadora, que muito me ajudou com a bibliografia e a organização dos dados.*

Agradecimentos

Ao **Prof. Dr. Alberto R. Ferraz**, por seu apoio, pela confiança em mim depositada e por ter-me facultado a oportunidade de, com este trabalho, vencer mais uma etapa em minha carreira.

Ao **Prof. Dr. Marcos Roberto Tavares**, amigo, colega e orientador, cujo auxílio, neste trabalho, vem coroar nosso fraternal convívio desde a formação acadêmica, a especialização, até a escolha da carreira.

Ao **Prof. Dr. Lenine G. Brandão**, pela oportunidade que me deu de trabalhar no IBCC, onde foi realizada parte deste estudo, pelos ensinamentos que dele recebi e pela confiança que sempre depositou em mim.

Ao **Prof. Dr. Gilberto de Britto e Silva Filho**, pelos ensinamentos recebidos e pelo estímulo e apoio que me concedeu.

Ao **Prof. Dr. Cláudio Roberto Cernea**, exemplo de conhecimento e dedicação, responsável por grande parte de meus conhecimentos em cirurgia, pela honra que me deu de trabalharmos juntos e por suas sugestões sempre construtivas e pertinentes.

Ao **Prof. Dr. Vergilius J. F. Araújo Filho**, por me apresentar a especialidade, pelos ensinamentos, o apoio e pela confiança que sempre depositou em mim.

Aos Assistentes da Disciplina de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, os **Doutores Roberto P. Magalhães, Erivelto M. Volpi, Marcelo D. Durazzo, Pedro Michaluart Jr. e Fábio L. M. Montenegro**, com quem muito aprendi durante os anos de residência.

Aos amigos e colegas do Departamento de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Instituto Brasileiro de Controle do Câncer: **Dr. Chin S. Lin, Dra. Beatriz G. Cavaleiro, Dra. Adriana Sonderman e Dr. Renato Capuzzo**, pelo companheirismo e suporte para realização deste trabalho. Carinho especial ao **Dr. Alexandre Bezerra dos Santos**, que, além de grande amigo e companheiro de muitas operações, teve papel importante na revisão dos doentes estudados, assim como nossa estagiária, **Dra. Andréa M. Diz**, que auxiliou no levantamento dos casos.

Ao **Dr. Flávio C. Hojaij**, exemplo de amizade e coleguismo, por ter disponibilizado seus conhecimentos teóricos e técnicos, que muito contribuíram para meu desenvolvimento profissional. Amigo prestativo e generoso, sempre pronto para ajudar e aconselhar, sua presença foi fundamental nos momentos mais difíceis de minha carreira.

À **Dra. Sunao Nishio**, grande amiga e companheira, exemplo de profissional e de dedicação ao próximo, influência decisiva na compreensão e acolhimento do doente.

Ao **Dr. Renato Nobutaka Gotoda**, exemplo de amizade, participante da maioria dos casos operados neste estudo, cuja segurança e rigor técnico respondem diretamente pelo sucesso das nossas operações.

À dedicada equipe de amigos, constituída pelos **Doutores Caio Plopper, Felipe A. B. Vanderlei, Giuliano Molina, André S. Potenza e Roberto Takimoto**, que tantas vezes me substituíram em tarefas rotineiras, dando-me tempo para me dedicar a este trabalho, em especial ao **Dr. Roberto Takimoto**, pelo grande auxílio no levantamento bibliográfico.

Aos **Doutores Roberto Suzuki, Leandro Aurélio Liporoni Martins e Marcos Takeo Obara**, responsáveis pela revisão anatomopatológica, feita com extrema eficiência e dedicação, assim como seus laboratórios, **Mattozinho, Diagnóstika e Ferdinando Costa**, que apoiaram este projeto.

Às secretárias da Disciplina de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, **Sra. Teresa de Paula Lages Eduardo e Srta. Marisa C. de Moraes**, pela constante atenção e carinho.

À **Sra. Eliane Falconi Monico Gazetto**, secretária da pós-graduação do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade, cuja competência e dedicada atenção trouxeram a tranquilidade necessária para o término deste projeto.

In memoriam, minha gratidão à **Sra. Maria de Fátima Diniz**, também responsável pelo auxílio no cumprimento de etapas fundamentais deste trabalho.

À **Sra. Valéria Vilhena**, pela competência na realização da ficha catalográfica.

A todos os amigos, funcionários do **IBCC**, em especial do Ambulatório e do Serviço de Arquivo Médico, que muito contribuíram para a seleção de casos para este estudo.

À **Srta. Vânia Regina de Souza** e à **Sra. Lucia Helena Gomes Ferreira**, minhas secretárias, que conseguiram organizar meu tempo e meu trabalho para a conclusão deste projeto e, em especial, à **Srta. Idely Del Sarto**, também secretária, que realizou de forma atenciosa e eficaz o contato com todas as pessoas que participaram deste estudo.

À **Sra. Yara F. Rinaldi**, à **Srta. Thatiana Benevento** e à **Sra. Margareth Maluly**, minhas instrumentadoras, que, com grande empenho e extrema competência me auxiliaram na maior parte das operações.

Ao **Dr. Luiz Fernando Adde**, pela gentileza de compartilhar informações de doentes em comum, contribuindo para o grande número de informações que puderam ser recuperadas.

Ao **Dr. Celso Amodeo** e ao **Sr. Rafael Augusto P. Amodeo**, meu tio e meu primo, respectivamente, pelo auxílio na correção de partes deste trabalho, em especial ao **Dr. Celso**, modelo de profissional médico e um dos responsáveis por minha escolha profissional.

À **Dra. Liliam Pereira Lima**, responsável pela brilhante análise estatística.

À **Profa. Maria Nair Moreira Rebelo**, responsável por manter o cuidado com a nossa Língua Portuguesa.

À **Srta. Juliana Rebelo Sampaio**, pela clareza e competência nas correções da Língua Inglesa.

À **CAPES**, pelo apoio financeiro.

A **todas as pessoas** que confiaram sua saúde e a de seus familiares aos meus cuidados profissionais, participantes ou não deste estudo, **aos meus pacientes**, razão primeira de minha atividade médica e meus maiores motivadores na busca incessante por respostas geradoras de constante aprimoramento técnico, cultural e humano, na perspectiva de colaborar, no meu âmbito profissional, para a melhoria de vida da nossa sociedade.

Àqueles que, de alguma forma, tenham contribuído para a feitura deste trabalho e que, por infeliz omissão de minha parte, não foram aqui lembrados.

Sumário

Lista de Figuras	
Lista de Tabelas	
Lista de Abreviaturas	
Lista de Símbolos	
Lista de Siglas	
Normalização adotada	
Resumo	
Summary	
1 INTRODUÇÃO	01
2 OBJETIVOS	07
3 REVISÃO DA LITERATURA	09
3.1 Importância	10
3.2 Métodos diagnósticos	12
3.2.1 Dosagens laboratoriais	12
3.2.2 Ultra-som	13
3.3 Hipotireoidismo	14
3.3.1 Definição	14
3.3.2 Influência do iodo	18
3.4 Procedimento cirúrgico	19
3.5 Terapia supressiva	21
3.6 Hipotireoidismo pós-operatório	25
3.6.1 Influência do tamanho do remanescente	25
3.6.2 Função do remanescente	26
3.6.2.1 Tireoidite	28
3.6.2.2 Títulos elevados de anticorpos	29
3.6.2.3 Infiltrado linfocitário	30
4 MÉTODOS	36
4.1 Informações gerais	37
4.1.1 Ética	38
4.2 Critérios de inclusão	38

4.3 Critérios de exclusão	39
4.4 Amostra	39
4.5 Parâmetros laboratoriais	40
4.6 Avaliação ultra-sonográfica	41
4.7 Procedimento cirúrgico	42
4.8 Revisão do exame anatomopatológico	43
4.9 Critérios de diagnóstico do hipotireoidismo	47
4.10 Análise estatística	48
4.10.1. Descrição das variáveis geradas para análise	49
5 RESULTADOS	51
5.1 Amostra	52
5.2 Variação dos níveis do TSH	53
5.3 Hipotireoidismo pós-operatório	55
5.3.1 Prevalência	55
5.3.2 Variáveis analisadas	56
5.3.3 Variáveis estatisticamente significantes para o hipotireoidismo pós-operatório	61
5.3.3.1 Nível do TSH no pré-operatório	62
5.3.3.2 Lobo removido e função tireóidea	63
5.3.3.3 Volume do coto remanescente ao ultra-som	64
5.3.3.4. Anticorpos antitireóideos	66
5.4 Hipotireoidismo tardio	68
5.5 Análise multivariada	69
5.5.1 Lobo removido e volume do coto remanescente	69
5.5.2 Revisão anatomopatológica – Agregados linfocitários e foliculos linfóides	71
5.5.3 Revisão anatomopatológica e presença de anticorpos antitireóideos	72
5.5.4 Análise de regressão logística	74
6 DISCUSSÃO	76

7 CONCLUSÕES	94
8 REFERÊNCIAS	96
8.1 Bibliografia consultada	114
APÊNDICE	

Lista de Figuras

- Figura 1** Grau 0 - Ausência de infiltrado ou folículos
- Figura 2** Grau I – até três agregados linfocitários
- Figura 3** Grau II – Três a oito agregados
- Figura 4** Grau III - mais de oito agregados
- Figura 5** Grau IV – Hashimoto
- Figura 6** Grau III – Intensa presença de folículos linfóides
- Figura 7** Variação TSH pré-operatório e pós-operatório (n=186) diferença média estimada de 4,82, com intervalo de confiança de 95% de 3,09 a 6,54 (p<0,001).
- Figura 8** Variação TSH pré-operatório e pós-operatório grupo eutireóideo (n=125) diferença média estimada de 1,69, com intervalo de confiança de 95% de 1,49 a 1,90 (p<0,001).
- Figura 9** Distribuição dos casos segundo sexo (p=0,228).
- Figura 10** Distribuição conforme a idade (p=0,200).
- Figura 11** Indicação da operação (p=0,192).
- Figura 12** Diagnóstico anatomopatológico (p=0,759).
- Figura 13** Classificação semiquantitativa dos agregados linfóides.
- Figura 14** Classificação semiquantitativa de folículos linfóides.
- Figura 15** Valores de TSH pré-operatório entre os grupos estudados.
- Figura 16** Relação do lobo tireóideo removido.

- Figura 17** Distribuição dos volumes (cm^3) dos cotos remanescentes.
- Figura 18** Relação do volume do lobo remanescente com os grupos.
- Figura 19** Distribuição de anticorpos antitireoglobulina (AcTg).
- Figura 20** Distribuição de anticorpos antiperoxidase (AcTPO).
- Figura 21** Relação do lobo removido com o volume do coto remanescente ($p=0,020$).
- Figura 22** Relação lobo removido, volume do coto remanescente e hipotireoidismo.
- Figura 23** Relação de anticorpos antiperoxidase e a quantidade de agregados linfocitários.
- Figura 24** Relação de anticorpos antiperoxidase e presença de folículos linfóides.

Lista de Tabelas

- Tabela 1** Análise do tempo de seguimento em meses desde a data da operação até a última avaliação.
- Tabela 2** Indicação da operação e diagnóstico anatomopatológico.
- Tabela 3** Valores de Índice de Massa Corpórea.
- Tabela 4** Distribuição das variáveis com valor de p referente ao teste Qui-quadrado de Pearson significativa ($p < 0,05$).
- Tabela 5** Medidas descritivas com valor de $p < 0,05$, significativa para hipotireoidismo.
- Tabela 6** Valores correspondentes ao TSH (mU/L) pós-operatório precoce, até 2 meses, TSH no momento do início da terapêutica com levotiroxina e tempo de seguimento e intervalo livre de doença, em meses, para os casos com hipotireoidismo diagnosticado após 2 meses.
- Tabela 7** Estudo comparativo entre agregados linfocitários e folículos linfóides.

Lista de Abreviaturas

<i>Apud</i>	citado por
aC	antes de Cristo
et al.	e outros
Dr.	doutor
Dra.	doutora
Prof.	professor
Profa.	professora
Sr.	senhor
Sra.	senhora
Srta.	senhorita
ed.	edição

Lista de Símbolos

cm	centímetro
cm³	centímetro cúbico
m²	metro quadrado
g	grama
kg	quilograma
mU	miliunidade internacional
L	litro
ml	mililitro
ng	nanograma
µg	micrograma
dl	decilitro
MHz	megahertz
mm	milímetros
UI	unidade internacional
%	por cento
x	vezes
<	menor
>	maior
≥	maior ou igual
≤	menor ou igual
±	mais ou menos

Lista de Siglas

DeCCP	Departamento de Cirurgia de Cabeça e Pescoço
DiCCP	Disciplina de Cirurgia de Cabeça e Pescoço
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
IBCC	Instituto Brasileiro de Controle do Câncer
T3	triiodotironina
T4	tiroxina
T4Livre	tiroxina livre
TSH	tireotrofina ou hormônio tireoestimulante
TRH	hormônio hipotalâmico liberador de TSH
AcTPO	anticorpo antiperoxidase
AcTg	anticorpo antitireoglobulina
RIE	radioimunoensaio
CAPPesq	comissão de ética para análise de projetos de pesquisa
IGF	fator de crescimento semelhante à insulina (<i>insulin-like growth factor</i>)
EGF	fator de crescimento epidérmico (<i>epidermal growth factor</i>)
FGF	fator de crescimento de fibroblastos (<i>fibroblastic growth-factor</i>)
TGF	fator de transformação de crescimento (<i>transforming growth factor</i>)
IMC	índice de massa corpórea
SupC	superfície corpórea
PAAF	punção biópsia aspirativa com agulha fina
USG	ultra-som
AP	exame anatomopatológico

Normalização Adotada

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

Referências: Adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver)*.

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Annelise Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2ª ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

Abreviatura dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Sistema de chamada e citações: autor-data.

Sistema Internacional de Medidas

Resumo

Carlucci Junior, D. *Função tireóidea após lobectomia total por bócio não tóxico*. [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2006.

INTRODUÇÃO: A sofisticação dos métodos de diagnóstico por imagem, em especial o ultra-som, contribuiu para que nódulos cada vez menores fossem diagnosticados com maior frequência. Nódulos tireóideos são encontrados ao exame ultra-sonográfico, em até 17% das mulheres adultas. A lobectomia total é considerada procedimento adequado para o tratamento dos nódulos benignos laterais da tireóide. O hipotireoidismo pode ocorrer em 5% a 35% dos doentes, após esse procedimento e está relacionado tanto com a quantidade de tecido glandular remanescente, quanto com a sua qualidade funcional. Neste estudo avaliou-se a ocorrência do hipotireoidismo após lobectomia total, visando identificar os indivíduos com maior risco de desenvolver essa doença. **MÉTODOS:** No período de março de 1996 a julho de 2005, foram selecionados 228 indivíduos eutireóideos submetidos à lobectomia total da tireóide por bócio não tóxico, do Departamento de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Instituto Brasileiro de Controle do Câncer e da clínica privada do autor. Realizou-se estudo retrospectivo com 186 indivíduos passíveis de análise, considerando os níveis séricos de tireotrofina (TSH) pré e pós-operatórios e a dosagem de anticorpos antitireóideos. O volume do coto tireóideo remanescente foi determinado por exame ultra-sonográfico. Os exames anatomopatológicos foram revistos e quantificaram, por meio da análise semiquantitativa, os agregados linfocitários e os folículos linfóides: graduados de 0 a IV e de 0 a III, respectivamente. O hipotireoidismo foi diagnosticado quando $TSH \geq 5,5$ mU/L em até oito semanas após a operação. **RESULTADOS:** Houve predomínio do sexo feminino neste estudo (88%), com a idade variando de 16 a 72 anos e com média de 45 anos. O tempo médio de seguimento foi de 29 meses, variando de seis meses a nove anos. Foi identificado $TSH \geq 5,5$ mU/L em 61 casos (32,8%). Bócio foi o diagnóstico de 82% dos hipotireóideos e 80,7% dos eutireóideos. A idade, o sexo e a quantidade de infiltrados linfocitários não apresentaram diferença estatística

entre os indivíduos eutireóideos e hipotireóideos após o procedimento. Os fatores relacionados ao hipotireoidismo pós-operatório foram: valor médio de TSH pré-operatório, que registrou 2,1mU/L, entre os hipotireóideos, e 1,2 mU/L, entre os eutireóideos ($p < 0.001$); volume médio do coto remanescente da tireóide, que indicou 3,9 cm³ no grupo com hipotireoidismo e 6,0 cm³ no grupo sem doença ($p = 0,003$); lobectomia direita ($p = 0,006$); positividade do anticorpo antiperoxidase (AcTPO) ($p = 0,009$). O TSH pré-operatório $> 2,0$ mU/L aumentou em 7,1 vezes a possibilidade de ocorrer hipotireoidismo após lobectomia total e, quando foi considerada a lobectomia direita e o volume do coto remanescente $\leq 4,0$ cm³, a possibilidade de apresentar hipotireoidismo pós-operatório foi 7,4 vezes maior. CONCLUSÕES: O hipotireoidismo pós-operatório ocorreu em 32,8% dos indivíduos submetidos à lobectomia total por bócio não tóxico. Pequeno volume do remanescente tireóideo ao ultra-som, inferior a 4,0cm³, e a remoção do lobo direito estiveram relacionados com maior risco para o hipotireoidismo. Fatores determinantes do estado funcional da glândula, como os níveis elevados, porém ainda normais, do TSH no pré-operatório e a presença AcTPO positivos também se mostraram relacionados com o risco elevado para o hipotireoidismo pós-operatório.

Descritores:

Bócio nodular / cirurgia

Tireoidectomia / métodos

Hipotireoidismo / diagnóstico

Tireoidite auto-imune / diagnóstico

Tireoidite auto-imune / patologia

Tireoidite auto-imune / imunologia

Summary

Carlucci Junior D. *Thyroid function after total lobectomy for non-toxic goiter.* [thesis] Sao Paulo: Medical School, University of Sao Paulo; 2006.

INTRODUCTION: Thyroid nodules, recently, have their diagnosis increased because of the improvement of imaging methods, especially ultrasound. Around 17% of these nodules may be identified in adult women by ultrasound. Total lobectomy is considered an appropriate procedure for benign thyroid nodules. Hypothyroidism may occur in 5% to 35% patients after total lobectomy and it is related to the volume of the remnant thyroid tissue and its functional quality. This study was designed to evaluate the incidence of postoperative hypothyroidism and to determine patients with high risk for this disease. METHODS: From March 1996 to July 2005, 228 euthyroid patients, from the Department of Head and Neck Surgery of the Brazilian Institute for Cancer Control (IBCC) and from the author's private office, had a total lobectomy due to non-toxic goiter. Out of these patients, 186 were selected for this retrospectively study. Thyrotrophin (TSH) levels, anti-thyroid antibodies, volume of the remnant thyroid by ultrasound and a semiquantitatively review of the histological specimens considering lymphocytic infiltration were studied. Hypothyroidism was defined for $TSH \geq 5,5$ mU/L up to eight weeks postoperative. RESULTS: Women were predominant (88%) with ages varying from 16 to 72 years old and the median age of 45 years old. The average time of follow-up was 29 months, ranging from six months to nine years. $TSH \geq 5,5$ mU/L occurred in 61 patients (32,8%). Adenomatous goiter was the principal diagnosis in 82% of the hypothyroids patients and 80,7% of the euthyroids. Age, sex and lymphocytic infiltrate did not show any difference between the two groups. Postoperative hypothyroidism was related to: higher preoperative TSH level than the euthyroids postoperative patients (2,1 mU/L versus 1,2 mU/L, respectively) ($p < 0,001$), smaller thyroid remnant volume, $3,9 \text{ cm}^3$ in hypothyroid group against $6,0 \text{ cm}^3$ in the euthyroid group ($p = 0,003$), right lobectomy while the euthyroid patients had more left lobectomy ($p = 0,006$) and, finally, higher positive titles of the antiperoxidase antibodies (AcTPO) ($p = 0,009$).

The risk for postoperative hypothyroidism was 7.1 times higher for those with preoperative TSH > 2,0 mU/L. When right lobectomy was analyzed with the remnant volume $\leq 4,0 \text{ cm}^3$, the risk for postoperative hypothyroidism was 7,4. CONCLUSIONS: Postoperative hypothyroidism occurs in 32,8% of patients who have undergone a total lobectomy for non-toxic goiter. Possible indicators for development of postoperative hypothyroidism are: preoperative TSH > 2,0 mU/L and postoperative positive AcTPO, small thyroid volume at ultrasound, and right lobectomy.

Descriptors:

Nodular goiter / surgery

Thyroidectomy / methods

Hypothyroidism / diagnostic

Autoimmune thyroiditis / diagnostic

Autoimmune thyroiditis / pathology

Autoimmune thyroiditis / immunology

1 INTRODUÇÃO

Definido como qualquer aumento de volume da glândula tireóide, sem características inflamatórias ou neoplásicas, o bócio pode ser classificado, com bases anatômicas, em difuso ou nodular.

O bócio nodular é bastante prevalente: 4% a 7 % da população norte-americana adulta é portadora desta alteração. Segundo Bisi et al. (1989), Gharib e Mazzaferri (1998), Bennedbæk e Hegedüs (2000) e Menezes (2001), esses valores aproximam-se de 50% quando se usa o ultra-som ou quando são considerados estudos de necropsias. Bartalena et al. (1991) e Denardin (2001) consideram esse tipo de bócio a segunda alteração endócrina mais comum, atrás somente do diabetes melito. Predominante entre as mulheres, a doença nodular é mais freqüente em idades mais avançadas, superando 50% de incidência a partir dos sessenta anos. (Hegedüs, 2004)

Dados nacionais apresentados por Tomimori et al. (1995) encontram 56% de alterações ultra-sonográficas na tireóide de mulheres adultas, dos quais, 17% são de doença nodular. Furlanetto et al. (2000) encontram 40,6% de alterações ecográficas em mulheres acima de quarenta anos, com 35,3% de nódulos.

A sofisticação dos métodos de imagem, em especial o ultra-som, permite a investigação morfológica glandular, determinação do volume e informações sobre

quantidade e características dos nódulos, definitivamente mais sensíveis que a palpação (Naik e Bury, 1998; Peterson et al., 2000; Kerr, 2001; Duarte et al., 2004).

Essa melhora na propedêutica das doenças tireóideas e a detecção precoce de nódulos são alguns dos fatores que facilitam a diminuição da incidência de bócio grandes e volumosos; em contrapartida, nota-se mudança na indicação de tratamento cirúrgico, uma vez que a suspeita de neoplasia prevalece como sendo mais importante (Berglund et al., 1990).

Nódulos cada vez menores, visíveis apenas ao ultra-som, estão sendo diagnosticados mais frequentemente. O estudo citopatológico, quando suspeito para neoplasia, é indicativo de remoção. Com base em Cheung et al. (1986), Berglund et al. (1990), Bennedbæk et al. (1999) e Bennedbæk e Hegedüs (2000), pode-se afirmar que, nesses casos, a lobectomia total é considerada procedimento adequado para tratamento da doença nodular.

O hipotireoidismo é consequência inerente à remoção completa da glândula tireóide, mas, no caso de ressecções parciais, McHenry e Slusarczyk (2000) defendem que, especialmente quando do diagnóstico e tratamento do bócio nodular, o procedimento radical deve ser evitado.

A determinação do hipotireoidismo é baseada em critérios clínicos e laboratoriais e é dificultada no pós-operatório de tireoidectomias, devido à característica insidiosa da doença e a pouca especificidade dos sinais e sintomas. Tavares (1999), em estudo prospectivo de tireoidectomias parciais, identifica entre os indivíduos hipotireóideos apenas 39,1% com evidência clínica para tal condição. Em vista disso, o diagnóstico é feito pelo controle laboratorial dos níveis séricos de

hormônios tireóideos e da tireotrofina (TSH). Este último, quando aumentado de forma exclusiva, determina o hipotireoidismo subclínico ou laboratorial.

Di Gesù (1987) afirma que, no diagnóstico de hipotireoidismo pós-operatório, é mais freqüente a alteração do TSH em relação aos hormônios tireóideos triiodotironina (T3) e tiroxina (T4).

Os estudos de Blichert e Toft (1978), Matte et al. (1981), Lombardi et al. (1983) e Cheung et al. (1986) concluem que, em ressecções parciais do tecido tireóideo, existem rápidas adaptações do eixo hipotálamo-hipofisário cursando com elevação do TSH, e maior resposta deste ao estímulo com TRH, acompanhado de queda do T3 e T4. Geerdsen e Frølund (1986) e Bistrup et al. (1994) observam ainda que, em geral, essas alterações acontecem respeitando os limites normais desses hormônios e voltam aos parâmetros pré-operatórios em até dezoito meses. No trabalho com animais de experimentação, Logothetopoulos e Doniach (1955)¹, *apud* Matte et al. (1981), Clark (1976), Silva Filho (1986) e Nishio (1999) relatam ter observado hipertrofia do lobo remanescente nas hemitireoidectomias.

Quanto à função da tireóide em lobectomias totais, também chamadas hemitireoidectomias, vários autores têm se dedicado ao seu estudo. A incidência de hipotireoidismo nessas situações é variável. Piper et al. (2005) citam variação de 5% a 35%, dependendo basicamente do tempo de seguimento e do critério de definição. Danese et al. (1996), por sua vez, descrevem incidência de 14% a 75 % e consideram como possíveis variáveis a quantidade de tireóide removida, experiência do cirurgião, idade do doente, função do tecido tireóideo remanescente e do tempo de seguimento pós-operatório.

¹ Logothetopoulos JH, Doniach I. Compensatory hypertrophy of the thyroid after partial thyroidectomy. *Br J Exp Pathol.* 1955;36:617-27.

A quantidade de tecido tireóideo remanescente é considerada a maior responsável pelo hipotireoidismo pós-operatório. Em nosso meio, valores em torno de 5g são críticos, principalmente em bócios tóxicos, conforme demonstram Gilquist et al. (1979) e Brandão (1986).

Alguns autores, como Murley e Rigg (1968) e Bang et al. (1985), consideram volume residual de 6-16 ml, com média de 8 ml, suficiente para manutenção das funções da tireóide. Essa medida é adequada para bócio tóxico. Em contrapartida, na ausência de tratamento prévio, antecedentes familiares ou sinais degenerativos em bócios não tóxicos, volumes de 4 ml são aceitos como suficientes para manter a função da tireóide, de acordo com Young e MacLeod, 1972. Tavares (1993) e Rocha (2000) obtêm volumes de remanescente inferior a 7 e 8 cm³, respectivamente, como determinantes para o hipotireoidismo.

Alteração funcional da glândula tireóide, após a tireoidectomia parcial, não é relacionada apenas com a quantidade do remanescente, mas também com a qualidade funcional desse tecido (Berglund et al., 1991). O comprometimento funcional está diretamente relacionado aos distúrbios inflamatórios, as tireoidites. Segundo Woeber (1997), o aumento do nível sérico de TSH e a presença de anticorpos, em especial o antiperoxidase, são fatores de risco independentes para o desenvolvimento do hipotireoidismo clínico.

As alterações desse tipo não estão relacionadas exclusivamente com o hipotireoidismo. Achados histológicos, como a presença de centros germinativos, com diminuição do tamanho dos folículos e do colóide, são mais específicos, afirmam Dayan & Daniels (1996).

Os processos inflamatórios da tireoidite crônica auto-imune causam diminuição progressiva da função glandular, no entanto o significado do infiltrado linfocitário no tecido removido ainda não foi determinado.

Capezzuto et al. (1987) registram aumento da incidência de hipotireoidismo quando existe associação de anticorpos e infiltrado linfocitário na glândula. Buchanan e Lee (2001) relatam associação do bócio nodular com anticorpos e maior relevância na presença de infiltrado linfocitário. Por vezes a idade apresenta relação direta com as doenças tireóideas: a frequência de nódulos é maior em idades avançadas, mas, nesses casos, a influência do referido infiltrado perde a importância para desenvolver o hipotireoidismo, segundo Piper et al., 2005. Entretanto, outros autores, visando determinar a influência do estado inflamatório na evolução das tireoidectomias parciais, constatam maior importância do volume do remanescente tireóideo (Bang et al., 1985; Rocha, 2000). Por outro lado, McHenry e Slusarczyk (2000) encontram níveis mais altos de TSH no pré-operatório, o que sugere haver diminuição da reserva glandular, sem relação com volume, infiltrado linfóide ou outras variáveis, como idade e sexo.

O tema do hipotireoidismo conseqüente à lobectomia total por bócio nodular não tóxico, portanto, ainda é controverso: não estão totalmente esclarecidos o momento do diagnóstico, os critérios e suas causas. A busca por respostas para essas controvérsias é o motivo do presente estudo, que visa comparar os possíveis fatores desencadeantes do hipotireoidismo e obter informações que auxiliem na seleção dos casos de maior risco e na possibilidade de diagnosticá-los de maneira precoce.

2 OBJETIVOS

- Determinar o hipotireoidismo pós-operatório em lobectomias totais por bócio nodular não tóxico.
- Identificar fatores que possam determinar, no pré-operatório ou no pós-operatório imediato, os indivíduos com maior risco de desenvolver hipotireoidismo, considerando:
 - Nível pré-operatório da tireotrofina
 - Volume do remanescente tireóideo
 - Sinal de tireoidite; anticorpo antitireóideo e infiltrado linfocitário no exame anatomopatológico.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Importância

O bócio, definido como qualquer aumento não inflamatório e não neoplásico da glândula tireóide, é uma das mais antigas doenças conhecidas. Tratados chineses do século V a.C. demonstram sinais do seu reconhecimento, quando descrevem o uso do pó de algas marinhas como tratamento. Baixos-relevos egípcios, da segunda dinastia, representam mulheres com a afecção, cerca de 2000 anos a.C., assim como esculturas incas do século XIII. Em Zurique, Jacobus Rueff, em 1556, apresenta os primeiros desenhos anatômicos referentes ao tema, em Tratado de Medicina. Após viagem pela América do Sul, entre 1799 e 1804, o cientista alemão Alexander Von Humboldt publica várias observações sobre a existência de bócio e cretinismo na região do Rio Orinoco e Planalto de Bogotá (Medeiros - Neto, 1977; Ferraz e Brandão, 1989).

No Brasil, as primeiras descrições do bócio datam do século XIX e foram feitas por autores como Auguste de Saint-Hilaire, Von Spix e Von Martius, que falam de sua existência entre negros, mestiços e brancos, no Vale do Paraíba e em direção ao oeste e ao norte, sendo, porém, ausente entre os índios. No início do século XX, Carlos Chagas, Penna de Azevedo, Lobo Leite, Villela, entre outros, realizam extensos estudos sobre a doença em nosso meio (Medeiros - Neto, 1977; Ferraz e Brandão, 1989).

A preocupação com as doenças tireóideas permanece até hoje, dado que é considerada a segunda alteração endócrina mais comum, depois do diabetes melito, como referem Di Gesù (1986), Bartalena et al. (1991) e Denardin (2001). Nos EUA, 4% a 7% da população adulta apresenta nódulos palpáveis na glândula tireóide, mas esses valores atingem 30% a 50% quando são considerados estudos de necropsias ou quando o ultra-som é utilizado para diagnóstico (Bisi et al., 1989; Gharib e Mazzaferri, 1998; Bennedbæk e Hegedüs, 1999; Okayasu et al., 1994; Wadström et al., 1999; Menezes, 2001). Hegedüs (2004) comprova essas informações e ressalta maior incidência de nódulos no sexo feminino e com o avançar da idade, chegando a acometer mais da metade das pessoas acima dos sessenta anos. Dunn (2002) atribui as doenças da tireóide a fatores ambientais e modificá-los implica na diminuição da morbidade. Foi o que ocorreu com o bócio endêmico e o cretinismo, que, praticamente, desapareceram nos lugares onde a carência de iodo foi controlada.

A preocupação com a glândula tireóide é também evidente em nosso meio. Bisi et al. (1989,1998) apresentam estudo de necropsias realizadas no Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, com 8,38% de lesões neoplásicas. Tomimori et al. (1995) estudam uma população de mulheres adultas em São Paulo e encontram alterações ultra-sonográficas em 56% dos casos, dos quais 17% são de doença nodular. Pesquisando também mulheres com idade superior a quarenta anos, com média de 55 anos, Furlanetto et al. (2000) encontram 40,6% de disfunções ecográficas; nesse grupo, 35,3% eram nódulos. Dados nacionais mais recentes demonstram alterações na população adulta, com 15% de hipotireoidismo, o que atinge 21,5%, quando considerada idade acima de sessenta anos (Pacheco et al., 2004).

3.2 Métodos diagnósticos

3.2.1 Dosagens laboratoriais

O advento das modernas técnicas de dosagens hormonais e dos métodos de imagem promove progressiva sofisticação na propedêutica das doenças tireóideas.

A avaliação funcional da glândula tireóide que, antes da década de 50, era feita pelos efeitos metabólicos dos hormônios, como variação do consumo de oxigênio, dosagem de colesterol e outros ainda menos específicos, ganhou especificidade com a medida do iodeto ligado à proteína. Por ser ainda muito limitada, essa medida cedeu lugar à dosagem de triiodotironina (T3) e tiroxina (T4) por método de saturação competitiva. Posteriormente, por meio da obtenção de anticorpos específicos, passou a ser realizada pelo método de radioimunoensaio (RIE), que possibilita, inclusive, a determinação das frações livres (Nicolau, 2001; Benseñor, 2002).

Por sua vez, o hormônio estimulador da tireóide (TSH), também denominado tireotrofina ou hormônio tireoestimulante, possui conhecido efeito trófico sobre a glândula tireóide. Sua importância no diagnóstico do hipotireoidismo destaca-se na década de 80, com a maior sensibilidade de sua determinação sérica por métodos de RIE. Contudo não se mostra ainda tão eficaz para os quadros de tireotoxicose, difundindo-se, então, o teste de estímulo com o hormônio hipotalâmico liberador de TSH (TRH). No final da década de 80, a técnica imunométrica de segunda geração determina níveis de TSH com sensibilidade de 0,1 mU/L; mais modernamente, a terceira geração alcança 0,01 mU/L e permite, assim, o diagnóstico de hipertireoidismo subclínico e melhor controle das terapias supressivas (Nicolau, 2001; Benseñor, 2002).

Segundo Bianco et al. (1988), esse novo método praticamente substitui o teste com TRH, enquanto, em 1991, Bartalena et al. definem o TSH e a tiroxina livre (T4 Livre) como exames-chave suficientes para definir o estado funcional tireóideo.

É de notar ainda que, em 1996, Dayan e Daniels consideram importante a dosagem sérica de títulos de anticorpos antitireóideos, antiperoxidase e antitireoglobulina no auxílio-diagnóstico das doenças auto-imunes da glândula ou neoplasias, e que, dessa forma, fazem parte do rol de exames laboratoriais da avaliação tireóidea.

3.2.2 Ultra-som

Desde a década de 70, o ultra-som demonstra sua utilidade na confirmação de nódulos e suas características, entretanto os transdutores com frequência de 2,5MHz a 5MHz mostram-se inadequados para o exame de estruturas superficiais. O advento de aparelhos de alta resolução com transdutores de 7,5MHz a 15MHz e a introdução da escala de tons de cinza aumentam a acurácia e precisão do método. A associação com técnicas de Doppler reflete sua constante evolução e aplicabilidade, tornando-se um dos mais importantes instrumentos de investigação morfológica da tireóide (Naik e Bury, 1998; Kerr, 2001).

O uso do ultra-som trouxe maior facilidade na determinação do tamanho glandular e revelou-se sensivelmente mais confiável que a palpação, quando realizado por profissionais experientes (Naik e Bury, 1998; Peterson et al., 2000;

Kerr, 2001; Duarte et al., 2004). A obtenção das medidas de comprimento, largura e espessura, considerando cada lobo como tendo a forma de um ovóide, permite determinar com precisão o volume da tireóide (Brunn et al., 1981; Gharib et al., 1987). O cálculo é feito de acordo com fórmula específica: Volume (cm^3) = comprimento x largura x espessura x $\pi/6$. Brunn et al. (1981) realizam estudo comparativo do volume da tireóide e do peso real da glândula por ultra-som, com cadáveres, e determinam 0,479 como o melhor valor para fator de correção, com a finalidade de obter 100% de correlação no cálculo, em lugar de $\pi/6$.

Em 1983, Hegedüs et al. realizam estudo ultra-sonográfico, estabelecem o volume por meio de cortes de 5 mm e determinam valor médio da glândula em $18,6 \pm 4,5\text{ml}$, variando, em homens, de $19,6 \pm 4,7\text{ml}$ para $17,5 \pm 4,2\text{ ml}$ em mulheres. A correlação desses volumes com o peso corpóreo exclui a diferença entre os sexos. Outros autores demonstram correspondência significativa e positiva do volume da tireóide com a superfície corpórea (Lisboa e Gross, 2002; Duarte et al., 2004). Fato curioso e ainda não explicado tem sido a descrição de o lobo direito ser significativamente maior que o esquerdo (Kerr, 2001).

3.3 Hipotireoidismo

3.3.1 Definição

As doenças da tireóide podem ser classificadas, genericamente, por suas alterações funcionais, morfológicas e auto-imunes. Tanto o excesso como a

diminuição da produção hormonal são caracterizados como alteração funcional. O hipertireoidismo e suas repercussões não serão aqui detalhados, por não serem objeto deste estudo.

Quando descrito pela primeira vez, em 1874, por Gull¹, *apud* Evered et al. (1973), o hipotireoidismo era conhecido como um fenômeno de “tudo ou nada”, entretanto o aprimoramento dos métodos diagnósticos, conforme foi visto anteriormente, permite outras opções de gradação, como, por exemplo, leve, moderado e intenso.

Denomina-se hipotireoidismo clínico o aumento da tireotrofina sérica, associado à baixa taxa de triiodotironina e tiroxina, acompanhado de sinais e sintomas característicos como, por exemplo, astenia, sonolência, ganho ponderal, depressão e outros. Esses sinais e sintomas são insidiosos no pós-operatório e, por vezes, pouco específicos, como demonstra Tavares (1993) em sua tese de doutorado apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, com 68,4% de hipotireoidismo em tireoidectomias parciais, diagnosticado com bases laboratoriais e, destes, apenas 39,1% apresentam dados clínicos sugestivos para tal condição.

A maior sensibilidade dos ensaios para a dosagem sérica do TSH admite outra classificação para o hipotireoidismo. A elevação exclusiva do TSH, sem alteração de T3 ou T4 e sem sintomas, é característica do hipotireoidismo subclínico (Evered et al., 1973; Gambert e Tsitouras, 1985; Kabadi, 1993; Woeber, 1997; Benediktsson e Toft, 1998; Piper et al., 2005). Nessa situação, a sintomatologia pode estar presente, mas de forma leve, facilmente confundida com outras alterações.

¹ Gull WW. *Transactions of the Clinical Society of London*, 1874;7:180

A homeostase corporal é mantida por produção de hormônios equivalente ao metabolismo. Considerando aproximadamente sete dias a meia-vida da tiroxina, variando com a idade, de 6 a 7 dias dos 20 aos 26 anos e atingindo 9,3 dias na faixa etária de 80 a 89 anos, é necessário aguardar, em média, cinco meias-vidas para registrar alteração do TSH. A maior meia-vida da tiroxina, em idosos, explica a necessidade de quantidades progressivamente menores do hormônio para manter o eutireoidismo (Gambert e Tsitouras, 1985).

Alguns autores definem uma relação logarítmica e linear dos níveis plasmáticos de TSH e T4 livre. Pequenas alterações do T4 livre promovem grandes variações do TSH. Para o hipotireoidismo subclínico, não deve ser superior a 20 mU/L, considerando 5 mU/L o limite superior da normalidade do TSH (Woeber, 1997, Benediktsson e Toft, 1998; Benseñor, 2002).

Note-se, no entanto, que o termo subclínico ainda não está padronizado, e coexiste com as denominações de bioquímico, latente (Berglund et al. 1990 e 1991), ou ainda, compensado (Benediktsson e Toft, 1998). Estes últimos autores citam ainda, como possíveis causas desta situação, a tireoidite auto-imune, a reposição inadequada de tiroxina, o tratamento de bócio tóxico com operação ou iodo e o uso de drogas que sabidamente interferem na função da tireóide.

A comparação dos dados obtidos na literatura é dificultada pela grande variabilidade de definições e limites do hipotireoidismo e, ainda, pela utilização de métodos diagnósticos em momentos distintos de sua evolução. Bang et al. (1985), McHenry e Slusarczyk (2000), Buchanan e Lee (2001) consideram, para o diagnóstico de hipotireoidismo, TSH superior a 3,5mU/L. Esses últimos autores descrevem incidência de 24,1% de hipotireoidismo, não comparáveis com estudos de

Hedman et al. em 1986 e Berglund et al. em 1991, que obtêm taxas de hipotireoidismo de 9% e 11%, respectivamente, considerando o TSH acima de 8 mU/L. Em 1998, Berglund et al. definem como normais valores de até 4 mU/L.

Estudo nacional realizado em 1992 por Botelho et al., utiliza TSH de 6,5 mU/L como limite máximo. Números próximos foram considerados por Griffiths et al. (1974) e Cheung et al. (1986). Recentemente, Piper et al. (2005) trabalham com parâmetros de TSH até 5,5 mU/L. Esses autores definem hipotireoidismo bioquímico apenas pela alteração do TSH, e consideram-no clínico quando é acompanhado de sintomas. A associação de outros parâmetros para o diagnóstico, tais como T3 e T4 totais e frações livres, anticorpos antitireóideos e sinais e sintomas do hipotireoidismo, compromete ainda mais a comparação.

O hipotireoidismo não relacionado com operações na tireóide é bastante prevalente na população: estudos britânicos relatam incidência de 1,46% em mulheres e 0,1 % nos homens. Seguimento de uma população durante vinte anos, em Whickham, Inglaterra, encontra prevalência de 3,5 /1000 pessoas por ano entre as mulheres e 0,6 / 1000 pessoas por ano para os homens (Woeber, 1997), semelhante a dados obtidos por Flynn et al. em 2004, de 2,97 /1000 mulheres por ano, o que leva a concluir por aumento da prevalência do hipotireoidismo na Escócia. Esses autores comentam variações regionais na incidência de disfunções da tireóide, fato atribuído à influência de fatores genéticos e ambientais. Pontes et al. (2002) encontram prevalência significativa em estudo realizado com população do Nordeste brasileiro, principalmente no grupo de mulheres brancas, com incidência de 6,8% de doença nodular e 25,6% de bócio difuso. Outros estudos sugerem diferenças raciais, no entanto, assim como em Pontes et al. (2002), não são consideradas de forma

adequada as diferenças econômicas e culturais que levam à ingestão irregular de iodo (Okayasu et al. 1997).

Números atuais citam incidência de hipotireoidismo subclínico de 8% em mulheres e 3% nos homens (Villar, 2005). Taxas de até 18% são descritas para mulheres com idade superior a sessenta anos, diminuindo para 3% se consideradas habitantes de áreas iodocarenciais. A progressão do subclínico para o clínico é descrita com prevalência de 2% a 3% ao ano e atinge 6% na presença de anticorpos antiperoxidase, notando-se que homens possuem maior risco, assim como mulheres com TSH superior a 10 mU/L (Benediktsson & Toft 1998; Villar, 2005).

3.3.2 Influência do iodo

As transformações morfológicas da glândula são definidas pela diminuição ou pelo aumento das unidades celulares que a compõem, constituindo os bócio difusos e nodulares. Como o iodo é matéria-prima fundamental para o funcionamento da glândula, a carência alimentar está sabidamente relacionada com o bócio endêmico (Landim, 1997).

Inquérito nacional sobre a prevalência do bócio endêmico, realizado de 1994 a 1996, demonstrou queda de 86%, em relação ao inquérito de 1975, o que comprova que os estados de São Paulo, Minas Gerais e Bahia deixaram de ser endêmicos (Corrêa - Filho et al., 2002). Essa queda na prevalência é devida à iodação do sal, que se tornou obrigatória por lei federal regulamentada desde 1953, tornando

imperativa a adição de iodeto de potássio, na dose de 40 mg/kg a 60 mg/kg de sal, até 2003. Estudo epidemiológico como o THYROMOBIL em 2000, desenvolvido em vários estados do país e, em 2003, no estado de São Paulo, demonstra eficácia no controle do bócio endêmico; em contrapartida, foi notada a elevação dos níveis de iodo excretado na urina, o que sugere consumo exagerado, relacionado com aumento na incidência da tireoidite crônica. Atualmente, a legislação baixou a exigência de iodeto, por quilograma de sal, para 20mg a 40mg (Tomimori et al., 1995; Escoda, 2000; Duarte et al., 2004).

Vários estudos vêm demonstrando alterações da função da tireóide pelo excesso de iodo na alimentação. Mizukami et al. (1993) acompanham durante seis meses doentes com hipotireoidismo que recebem dieta com restrição de iodo. Obtêm normalização do TSH em até três semanas, enquanto os indivíduos que possuíam algum grau de alteração prévia foram mais susceptíveis ao hipotireoidismo induzido pelo iodo.

3.4 Procedimento cirúrgico

O controle do bócio endêmico associado ao aperfeiçoamento dos métodos propedêuticos mudou a indicação cirúrgica sobre a glândula tireóide nas últimas décadas. Segundo Berglund et al. (1990), a incidência de bócios grandes e volumosos está diminuindo e, atualmente, a suspeita de neoplasia maligna é a indicação preponderante. As indicações clássicas de tireoidectomia descritas em Ferraz e

Brandão (1989), como suspeita de neoplasia, hipertiroidismo sem resposta a terapêutica medicamentosa, bóciós volumosos e intratorácicos continuam as principais e são apontadas por vários autores. Bennedbæk et al., em 1999 e 2000, realizam pesquisa com clínicos e cirurgiões europeus e norte americanos, sobre como lidar com nódulos únicos: a suspeita clínica ou citológica de neoplasia e os sintomas relacionados com o tamanho do nódulo foram determinantes na indicação do procedimento.

A grande variabilidade de doenças da tireóide admite modificações na quantidade de tecido removido. As ressecções parciais incluem desde as nodulectomias, descritas para o tratamento do nódulo autônomo, passando pela istmectomia, seguindo por lobectomias parciais ou totais, unilaterais ou bilaterais. Quando a biópsia aspirativa por agulha fina sugere uma neoplasia folicular, a tireoidectomia parcial é a principal forma de definir esse diagnóstico, realizada sob a forma de lobectomia total (Cheung et al., 1986; Berglund et al., 1990; Bennedbæk et al., 1999; Bennedbæk et al., 2000).

O termo hemitireoidectomia é utilizado por muitos autores, especialmente aqueles da literatura de língua inglesa, para definir a lobectomia total. O procedimento inclui a exérese de todo o lobo tireóideo com nódulo, incluindo o istmo e o lobo piramidal, quando presente, preservando-se assim a totalidade do lobo contralateral. A exérese do istmo previne recidiva nodular sobre a traquéia, bem como previne aumento do volume cervical nas hiperplasias (Cheung, 1986; Allanic, 1993; Wadström, 1999; McHenry, 2000).

Considerando que a maioria dos bóciós nodulares não tóxicos é a manifestação do bócio adenomatoso ou colóide, a doença nodular afetaria toda a

glândula com altas taxas de recidiva, justificativa para indicação, por alguns autores, da tireoidectomia total para tratamento de doenças benignas (Pappalardo et al., 1998; Friguglietti et al., 2003).

Allannic et al. (1993) consideram a hemitireoidectomia como a melhor opção para o tratamento dos nódulos benignos de tireóide. Wadström et al. (1999) realizam estudo com 229 doentes e concluem ser procedimento suficiente para o tratamento da maioria das doenças nodulares benignas. Encontram taxas de recidiva de bócio de 21% e 24% para grupos com ou sem supressão hormonal com tiroxina, respectivamente.

3.5 Terapia supressiva

A terapia supressiva baseia-se na hipótese do TSH ser um agente bocigênico e consiste na manutenção de níveis séricos inferiores a 0,1 mU/L, pela administração de hormônio tireóideo sintético, sendo a levotiroxina a mais frequentemente utilizada. Alguns autores, como Gharib et al. (1987), Bartalena et al. (1991), Gharib e Mazzaferri (1998), Bennedbæk et al. (1999), Samuels (2001) e Wémeau et al. (2002), preconizam seu uso para a diminuição dos nódulos de origem adenomatosa e sugerem que é importante no controle do efeito cosmético, para restringir casos de falso-negativo na punção ou, ainda, para seleccionar os nódulos não responsivos, mais suspeitos para neoplasia, e encaminhá-los para tratamento cirúrgico. Foram também encontrados outros autores, contrários a esta conduta (Hegedus 2004).

Em 1953, Greer e Astwood², *apud* Matte et al. (1981), popularizam o uso da tiroxina após ressecções parciais, com a intenção de prevenir recidivas do bócio. Estudos de Clark (1976), Logothetopoulos e Doniach (1955)³, *apud* Matte et al. (1981), Silva Filho (1986) e Nishio (1999), com animais de experimentação, sugerem hipertrofia de remanescente tireóideo em tireoidectomias parciais, pelo estímulo do TSH.

Evitar a elevação do TSH é o objetivo dessa terapia. O aumento é constatado por Matte et al. (1981) e Aagaard et al. (1984) após hemitireoidectomias, dentro dos parâmetros normais, retornando aos valores iniciais em noventa dias. Conclusões semelhantes foram obtidas em 1979 por Blichert e Toft, diretamente relacionadas com o diagnóstico de bócio adenomatoso, explicado por ser doença difusa da glândula. Outros autores apresentam resultados concordantes, enfatizados pela redução do T4, descritos por Cheung et al. (1986), e levam à conclusão de que o eutireoidismo se mantém na maioria dos doentes, num seguimento de até três anos.

Nível alterado do TSH foi evidenciado por Botelho et al. (1992) principalmente no primeiro ano pós-operatório, e sugere o uso da terapia hormonal apenas quando este for persistentemente elevado. Conclui-se ser mecanismo adaptativo, o que é corroborado por Lombardi et al. (1993), que demonstram aumento também da resposta do TSH ao TRH. Rodier et al. (1990) apresentam variação média do TSH pré-operatório de 0,78 para 2,03 mU/L no pós-operatório de tireoidectomias parciais.

Essa indicação de tiroxina é defendida por vários autores, especialmente quando os doentes são oriundos de áreas onde há carência de iodo. Kulacoglu et al. (2000), em

²Greer MA, Astwood EB. Treatment of simple goiter with thyroid. *J. Clin. Endocrinol Metab.* 1953; 13:1312

³Logothetopoulos JH, Doniach I. Compensatory hypertrophy of the thyroid after partial thyroidectomy. *Br J Exp Pathol.* 1955;36:617-27.

estudo feito na Turquia, não encontram normalização espontânea do eixo tireo-hipofisário, após um ano de seguimento. Miccoli et al. (1993) comparam grupos que recebem placebo e dose supressiva de 2,2 a 3,0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dia}$ de tiroxina e obtêm melhor resposta nos bólios multinodulares, em comparação aos nódulos únicos. Considerando a doença multinodular mais prevalente em áreas endêmicas, indicam a supressão para controle de recidivas nessas regiões. Basili et al. (2003), em estudo evolutivo de quinze anos com pessoas submetidas à tireoidectomia parcial, encontram diferença estatística na diminuição da recidiva de bólio com o uso de levotiroxina.

Na Argentina, Niepomnische et al. (2001) concordam com a associação do TSH alto e a recidiva do bólio. Doses de tiroxina ajustadas para manter o TSH abaixo de 1mU/L são eficazes na prevenção de novos nódulos, pois a história natural da doença nodular influenciaria na evolução remanescente.

Muitos são os argumentos contrários à supressão. Geerdsen e Frølund (1984) realizam estudo com grupos comparáveis, com e sem reposição hormonal. Demonstram elevação do TSH no seguimento de três meses nos dois grupos, discretamente mais evidente no grupo sem tiroxina, sem diferença após dezoito meses, sugerindo rápida reconstituição do eixo hipotálamo-hipofisário. Resultados semelhantes são obtidos por Bistrup et al. (1994), ao utilizar doses de 0,1mg /dia de tiroxina.

Gharib et al. (1987) utilizam dose supressiva de 3 μg /kg/dia e constata maior redução volumétrica do remanescente que no grupo placebo (-0,5 ml contra -0,2 ml do placebo) com seis meses de tratamento, porém sem diferença estatística ($p>0,2$). Hegedüs et al., (1987) e Berglund et al. (1998) comparam grupos com tiroxina e placebo. Notam aumento do volume do remanescente ao ultra-som de 20% a 30% no

primeiro mês pós-operatório, em ambos os grupos, sem alteração no seguimento de um ano. Concluem que, pela significativa variação do TSH, a supressão da tiroxina não interfere no volume do coto remanescente.

A eficácia da terapia supressiva é contestada com bases fisiológicas que identificam a presença de fatores de crescimento atuando independente do TSH. Contrastando com a glândula normal, cujo TSH é o principal regulador de crescimento da célula folicular, na doença nodular da tireóide, outros mecanismos de crescimento devem estar atuando, como, por exemplo, a IGF-I (*insulin growth-factor I*), EGF (*epidermal growth-factor*), FGF (*fibroblastic growth-factor*), TGF α e β (*transforming growth factor*). Dessa forma, a terapia seria apenas parcialmente efetiva contra a recidiva (Pappalardo et al., 1998; Basili et al., 2003). Berglund et al. (1990) realizam estudo pós-tireoidectomia parcial por bócio não tóxico, com uso de tiroxina profilática, seguimento médio de oito anos, e encontram recidiva de bócio em 10% e 11% nos grupos com e sem reposição hormonal, respectivamente.

Além de contestarem o uso por sua pouca eficiência no controle de recidivas, Hegedus et al. (1987) associam a manutenção do TSH em níveis menores que 0,1 mU/L ao aumento do risco de fibrilação atrial, a outras doenças cardiovasculares e à diminuição da densidade óssea. Piper et al. (2005) identificam queda da tolerância aos exercícios físicos pela redução da função do ventrículo esquerdo em pessoas que recebem reposição com tiroxina; nas mulheres pós-menopausa nota-se aceleração da desmineralização óssea.

Wolf et al. (1996) estudam o consumo basal de energia, considerando ser essa a melhor medida do efeito dos hormônios tireóideos no metabolismo do corpo. Encontram mudanças significativas dos parâmetros de consumo de energia e da

composição corpórea, pela privação hormonal, em indivíduos tireoidectomizados. Entretanto não houve evidência durante a terapia supressiva de excesso de efeitos metabólicos.

A literatura demonstra maior consenso para o uso da tiroxina no pós-operatório, restrita à elevação do TSH no tratamento do hipotireoidismo, mesmo assintomático, e não como profilaxia de recidivas do bócio (Blichert e Toft, 1978; Hedman et al., 1986; Gambert e Tsitouras, 1985; Geerdsen e Frølund, 1986; Cheung et al., 1986; Berglund et al., 1990; Campion et al., 1995; Gharib e Mazzaferri, 1998; McHenry e Slusarczyk, 2000; Hegedus, 2004).

3.6 Hipotireoidismo pós-operatório

3.6.1 Influência do tamanho do remanescente

O questionamento sobre a validade da terapia supressiva pós-tireoidectomias aliado à comprovada relevância do tratamento precoce do hipotireoidismo subclínico enfatizam a necessidade de identificar com brevidade as alterações funcionais do remanescente.

Estudos sobre a função do remanescente tireóideo em sua grande maioria são decorrentes do tratamento do bócio tóxico. Nessas situações, a maior preocupação é prevenir a recidiva da tireotoxicose e a seqüela de hipotireoidismo, menos preocupante. Dessa forma fica clara a incidência do hipotireoidismo pós-operatório

relacionada diretamente com a extensão da ressecção cirúrgica (Berglund et al., 1990; Readey e Barnes, 1994; Songum et al., 1999).

Chamada de ressecção “econômica”, a lobectomia subtotal está associada ao eutireoidismo em 97,8% dos casos, diminuindo para 16% quando mais amplas e bilaterais (Rodier et al., 1990). Em 1968, Murley e Rigg demonstram volumes residuais de 6ml a 16ml, com média de 8ml, suficientes para manutenção das funções da tireóide, mesma conclusão de Bang et al. (1985). Esse tamanho é considerado suficiente para bólios tóxicos; em contrapartida, na ausência de tratamento prévio, de antecedentes familiares ou sinais degenerativos em bólios não tóxicos, volumes de 4ml são aceitos para manter o eutirodismo (Young e MacLeod, 1972).

Procedimento amplo está, portanto, associado a menor taxa de recidiva e conseqüente aumento do hipotireoidismo subclínico (Botelho et al., 1992). Em suas teses de Doutorado apresentadas à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, com base em estudos prospectivos em que indivíduos foram submetidos a tireoidectomia parcial por bólio não tóxico, Tavares (1993) e Rocha (2000) chegam a conclusões semelhantes sobre volume de remanescente inferior a 7 e 8 cm³, respectivamente, como determinantes para o hipotireoidismo.

3.6.2 Função do remanescente

A diminuição da função do remanescente tireóideo ganha maior importância quando as operações passam a visar à comprovação diagnóstica de nódulos com

suspeita de malignidade. Nessas situações o hipotireoidismo é uma seqüela ainda mais indesejável do tratamento, mesmo sendo controlado com eficiência pela reposição hormonal (McHenry e Slusarczyk, 2000).

O diagnóstico precoce é importante, mesmo nos estados subclínicos, reconhecidamente associados a depressão e aumento das doenças cardíacas por elevação dos lipídeos aterogênicos, colesterol total e fração de baixo peso molecular (LDL), bem como diminuição da fração do colesterol de alto peso molecular (HDL) (Campion et al., 1995; Woeber, 1997; Villar et al., 2005).

É intuitiva a associação do hipotireoidismo com o tamanho do coto residual, entretanto, Berglund et al. (1991) demonstram preocupação com a capacidade funcional do remanescente em operações por bócio não tóxico, e não apenas com o volume.

Danese et al. (1996) relatam de 14% a 75 % a prevalência de hipotireoidismo pós-tireoidectomia parcial, relacionada à quantidade de tireóide removida, experiência do cirurgião, idade do doente, função do tecido tireóideo remanescente e ao tempo de seguimento pós-operatório. Considerando somente o tempo de seguimento e o critério de definição, Piper et al. (2005) citam variação de 5% a 35 % e determinam naquele estudo 18% de hipotireoidismo, após dezenove meses de seguimento. Hedman et al. (1986), em estudo de 99 lobectomias, identificam 9% de hipotireoidismo subclínico, enquanto Wadström et al. (1999) encontram 24% em hemitireoidectomias e McHenry e Slusarczyk (2000), 35%.

3.6.2.1 Tireoidite

Alteração funcional tireóidea está diretamente relacionada com alterações inflamatórias que ocorrem nas tireoidites. Estas, sem classificação de consenso, admitem critérios histológicos, laboratoriais, etiológicos e clínicos e, freqüentemente, requerem utilização conjunta. Processos inflamatórios de origem auto-imune são determinados por um infiltrado linfocitário crônico e difuso, caracterizando a denominada tireoidite crônica (Eliaschwitz, et al. 2001).

Em 1912, Hakaru Hashimoto descreve achados histopatológicos do produto de tireoidectomia parcial em quatro mulheres que desenvolveram hipotireoidismo, com presença maciça de elementos linfóides, denominados por ele estruma linfomatoso. Somente vinte anos depois esses achados foram reconhecidos como tireoidite, que, em sua homenagem, recebeu o nome de tireoidite de Hashimoto (Sawin, 2001).

A doença auto-imune é órgão-específica e caracteriza-se pela presença de auto-anticorpos contra componentes específicos do órgão-alvo. Na tireóide compreende um espectro de condições que variam do extremo do hipertireoidismo da doença de Graves ao hipotireoidismo auto-imune. Este último recebe a denominação de tireoidite de Hashimoto quando na presença de bócio, e de tireoidite atrófica, em sua ausência (Soares et al., 2003).

3.6.2.2 Títulos elevados de anticorpos

Na população normal, aproximadamente 7% possuem anticorpos antitireóideos no soro. Portadores de alterações de qualquer tipo na tireóide apresentam aumento na prevalência desses anticorpos, atingindo 34,1%, importante, pois, quando associado à infiltração linfocitária difusa, são determinantes para o diagnóstico da doença de Hashimoto (Buchanan e Lee, 2001). No entanto, podem ocorrer níveis positivos de anticorpos antitireóideos em outras moléstias auto-imunes, como, por exemplo, vitiligo, alopecia areata, anemia perniciosa, artrite reumatóide, lúpus eritematoso, diabetes insulino-dependente, miastenia grave e outros. Sempre fica a suspeita de que, em qualquer desses casos, ocorra concomitantemente algum tipo de tireoidite (Lara, 2001).

Os anticorpos antimicrosossomais são marcadores laboratoriais úteis para diagnóstico da doença auto-imune da tireóide (Dayan e Daniels, 1996). O uso do anticorpo antiperoxidase (AcTPO) permitiu aumento da sensibilidade e atingiu 95% de positividade no hipotireoidismo auto-imune (Benediktsson e Toft, 1998; Buchanan e Lee, 2001). Nas tireotoxicoses, a presença de anticorpos no pré-operatório define um estado imunológico que indica programação cirúrgica mais rigorosa em relação ao tamanho do remanescente tireóideo (Capezzuto et al., 1987). Quando comparado com o anticorpo antitireoglobulina (AcTg), o AcTPO é mais importante, não sendo encontrado AcTg na ausência do AcTPO em estudo de Buchanan e Lee, de 2001.

Estudo realizado em nosso meio, em indivíduos oriundos de área com leve deficiência de iodo, Knobel et al. (1994) encontram 89,9% de anticorpos antiperoxidase no soro de pessoas com doença auto-imune da tireóide, contra 68,4% de anticorpos antimicrosomais. Na ausência de transtorno auto-imune, apenas 4,8% dos indivíduos dessa comunidade apresentam AcTPO positivo. O AcTPO foi positivo com anti-microsomal negativo em 14,1%, o que permite concluir que o primeiro é mais sensível e específico.

Segundo Woeber (1997), o aumento do nível sérico de TSH e a presença de anticorpos, em especial o AcTPO, são fatores de risco independentes para o desenvolvimento do hipotireoidismo clínico, exemplificado pelo estudo de sobrevivência de Whickham, com risco anual de 2,6%, para mulheres, de desenvolver hipotireoidismo, quando considerado apenas o TSH aumentado, e atingindo 4,3% na presença de anticorpos. Nos homens não se encontrou relação entre os números pela baixa quantidade de casos, mas a interferência parece ainda maior (Vanderpump et al. 1995).

3.6.2.3 Infiltrado linfocitário

Para alguns autores, a diminuição do volume da glândula e a presença de anticorpos antitireóides não são suficientes para causar hipotireoidismo, mas achados histológicos, como a presença de centros germinativos, com diminuição do tamanho dos folículos e do colóide, são mais específicos (Dayan & Daniels 1996).

Greene (1950)⁴, *apud* Bang et al. (1985), foi o primeiro autor a relacionar o infiltrado linfocitário com o risco de hipotireoidismo, no tratamento cirúrgico dos bócios tóxicos. Variações de intensidade dos processos inflamatórios são relacionadas a mudanças nos padrões de destruição glandular pela infiltração linfocitária. Esses achados permitem postular a idéia de relacionar a incidência de hipotireoidismo com tais alterações. Em 1968, Murley & Rigg classificam as alterações linfóides na tireóide em ausente, leve, moderada e intensa, contudo não encontram relação com o hipotireoidismo.

Griffiths et al., em 1974, analisam pessoas submetidas à tireoidectomia parcial por bócio tóxico e não tóxico, levando em consideração a presença de infiltrado linfocitário. Utilizam a semelhança da densidade da água com a da glândula tireóide - 1,081 - para considerar o peso em gramas comparável com o volume em mililitros. Os resultados foram divididos pelo volume do remanescente em três grupos: inferior a 6 ml, de 6 a 16 ml e superior a 16 ml. O hipotireoidismo é relacionado diretamente com o volume do remanescente, sem interferência do infiltrado linfocitário, com índices de 6,5% no bócio não tóxico e até 30% no bócio tóxico.

Capezzuto et al. (1987), analisando somente indivíduos submetidos a tratamento cirúrgico por bócio tóxico, comparam o hipotireoidismo pós-operatório com o infiltrado linfocitário na glândula removida e com a presença de anticorpos no soro. O infiltrado foi analisado de forma semiquantitativa e considerado negativo para ausência de infiltrado, (+) para moderada infiltração com acúmulo interfolicular e (++) para infiltração intensa com destruição do folículo. Concluem que há, no

⁴Greene, R. The significance of lymphadenoid changes in the thyroid gland. *J Endocrinol.* 1950;7:1-5.

bócio tóxico, maior risco de hipotireoidismo na presença evidente de infiltrado associado com aumento dos títulos de anticorpos.

Bang et al. (1985) estudam 91 indivíduos submetidos a operação não padronizada para bócio não tóxico. Realizam revisão do material retirado, considerando, também de forma semiquantitativa, os agregados linfocitários presentes no tecido perinodular, e classificam como 1, quando 1 a 3 agregados por lâmina eram encontrados, como 2, para 4 a 8 agregados e como 3, para mais de 8 agregados e 4 para o Hashimoto. A análise multivariada não mostra correlação com sexo, grau de tireoidite ou presença de anticorpos antitireóideos. No seguimento em 24 meses, não constata doentes com anticorpos no plasma e infiltrado linfocitário. Foi evidente a elevação dos níveis de TSH, que atinge pico no sexto mês, e concluem que o fator mais importante é o volume do remanescente, que deve ficar próximo de 8g. Valores semelhantes já haviam sido obtidos por Young e MacLeod (1972).

Estudo de necropsias realizado por Okayasu et al. (1993) identifica algum grau de tireoidite, determinado pela presença de um a dez focos de infiltrados, em aproximadamente 40% das mulheres e 20% dos homens americanos e ingleses.

Cheung et al. (1986) estudam casos de hemitireoidectomia para o tratamento do nódulo único. O achado anatomopatológico em dois terços dos casos foi bócio adenomatoso, que inclui o bócio colóide e a hiperplasia folicular. Demonstram tendência de queda nos níveis séricos de T4Livre e de elevação do TSH, ambos, porém, dentro dos parâmetros normais. No pós-operatório foram identificados treze doentes com diminuição da função da tireóide, mas somente um apresentava infiltração linfocitária focal; segundo os autores, isso, exclusivamente, não pode explicar a hipofunção.

Berglund et al. (1990), analisando grupo de indivíduos submetidos a qualquer tipo de tireoidectomia, encontram 16% de hipotireoidismo quando o procedimento se restringe a um lobo da tireóide, e até 73% quando nos dois lobos. Hipotireoidismo foi identificado, na maioria dos casos (87%), até o sexto mês após a tireoidectomia. Em 1991, Berglund et al., em estudo com 177 pessoas, demonstram preocupação com a capacidade funcional do remanescente e realizam estudo semiquantitativo do infiltrado linfocitário, semelhante a Bang et al. (1985). Chamam a atenção para o fato de que nem todos os indivíduos com grau severo de infiltrado linfocitário apresentam hipotireoidismo, enquanto alguns, com grau leve ou ausente, evoluem com sinais da doença. Concluem daí existir relação da infiltração com a função da tireóide.

Achados ultra-sonográficos da glândula tireóide podem sugerir alterações estruturais e funcionais. A destruição dos folículos e a presença de infiltração linfóide acarretam alteração de ecogenicidade, deixando a glândula com aspecto heterogêneo. A diminuição da ecogenicidade está relacionada com a tireoidite difusa e constitui mais uma informação importante para predizer o hipotireoidismo (Marcocci et al., 1991).

Rocha (2000) realiza estudo prospectivo com tireoidectomias parciais e não encontra relação de hipotireoidismo com a presença de linfócitos no tecido glandular removido, do que conclui que a operação com a manutenção de cotos pequenos, menores que 8cm^3 , é a maior responsável.

Estudos mais recentes têm sido dirigidos à busca por informações que possam determinar, antes do procedimento ou imediatamente depois, quais os indivíduos com maior probabilidade de evoluir com hipotireoidismo.

McHenry e Slusarczyk (2000) realizam estudo retrospectivo de hemitireoidectomia no período de oito anos, excluídas as pessoas que já utilizavam tiroxina no pré-operatório. Numa amostragem de 71 doentes, encontraram 35% de hipotireoidismo, diagnosticado em até oito semanas pós-operatórias. Havia mais casos com indício de tireoidite, porém sem diferença estatística. O TSH elevado no pré-operatório foi mais relevante para predizer o hipotireoidismo pós-operatório, sugerindo diminuição prévia da reserva funcional da tireóide. Concluem ser leve intensidade da disfunção, necessitando de reposição com doses menores de tiroxina, que variaram de 0,5 -1,9 µg/kg/dia.

Buchanan e Lee (2001) analisam 158 indivíduos submetidos à hemitireoidectomia e encontram, no seguimento de dois anos, 24,1% de hipotireoidismo, por eles atribuído, com relevância, aos títulos elevados de anticorpos antiperoxidase no pré-operatório e à presença de infiltrado linfocitário. Essa associação parece ser mais determinante.

Em 2005, Piper et al. fazem avaliação retrospectiva de 66 doentes submetidos à hemitireoidectomia, com revisão histopatológica semiquantitativa do infiltrado linfocitário, como descrita por Berglund et al. (1991) e Bang et al. (1985), e encontram 21 % de infiltração moderada e intensa (3+ e 4+). Tais indivíduos apresentam risco maior de hipotireoidismo, entretanto esse fator sofre influência da idade, sendo menos preditivo em pessoas mais idosas. O seguimento pós-operatório é fator relevante no diagnóstico de hipotireoidismo. Os primeiros seis meses são o período mais importante para rastrear doentes com hipotireoidismo (Berglund et al., 1991; Piper et al., 2005).

Moyses et al. (2005) apresentam estudo realizado no DeCCP-FMUSP com 88 indivíduos submetidos à lobectomia total por doença nodular benigna e encontram 11,36% de hipotireoidismo no seguimento realizado até oito semanas.

Miller et al. (2006), assim como McHenry e Slusarczyk (2000), relacionam a prevalência do hipotireoidismo pós-operatório a níveis mais elevados de TSH no pré-operatório, sugerindo alteração da função global da tireóide. Os autores realizam estudo retrospectivo de noventa hemitireoidectomias e determinam a presença de hipotireoidismo em 27% dos casos, após a operação. Valores médios de TSH pré-operatório foram estatisticamente mais elevados no grupo com hipotireoidismo, 3,15 mU/L em relação ao grupo normal, 1,95 mU/L ($p < 0,001$). Concluem que, em casos de tireoidite, bócio multinodular e TSH elevado antes do procedimento, o seguimento deve ser mais rigoroso.

A literatura ainda não reflete consenso no seguimento dos doentes submetidos à tireoidectomia parcial. Busca-se o melhor momento para o diagnóstico do hipotireoidismo pós-operatório, e o ideal seria obter critérios, ainda no pré-operatório, para determinar aqueles com maior risco.

4 MÉTODOS

4.1 Informações gerais

Este é um estudo retrospectivo sobre a alteração funcional da glândula tireóide em indivíduos submetidos à lobectomia total por bócio nodular não tóxico. Foram selecionadas 228 operações realizadas pela equipe do Departamento de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Instituto Brasileiro de Controle do Câncer (DeCCP-IBCC), e da clínica privada do autor, no período de março de 1996 a julho de 2005.

O hipotireoidismo foi escolhido como objeto deste estudo, por ser considerado a disfunção tireóidea mais evidente em tireoidectomia parcial.

O trabalho levou em consideração as tireoidectomias parciais, cujo procedimento consistiu na remoção completa de um lobo tireóideo acompanhado do istmo e, quando presente, do lobo piramidal. Utiliza-se aqui a denominação lobectomia total para esse procedimento.

4.1.1 Ética

O presente projeto foi julgado e aceito pela Comissão de Ética e Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – CAPPesq e registrado sob número 483/02. Foi também julgado e aceito pela Comissão de Ética em Pesquisa do Instituto Brasileiro de Controle do Câncer – Sociedade Beneficente São Camilo – Hospital Prof. Dr. João Sampaio Góis Filho. (Apêndices 1 e 2)

4.2 Critérios de inclusão

Foram selecionados casos de lobectomia total por bócio nodular não tóxico no período de março de 1996 a julho de 2005.

Estabeleceu-se como norma que os prontuários utilizados contivessem informações pertinentes para o diagnóstico laboratorial do hipotireoidismo, como dosagem de tiroxina livre e do hormônio tireoestimulante antes e após a operação.

4.3 Critérios de exclusão

Não foram considerados elegíveis para este estudo:

- diagnóstico de neoplasia maligna da glândula tireóide;
- diagnóstico de bócio tóxico, clínico ou laboratorial, difuso ou nodular, identificado pela concentração sérica de TSH $< 0,3$ mU/L e T4Livre $> 1,7$ ng/dl no pré-operatório, conforme padronizado nos laboratórios;
- hipotireoidismo anterior ao procedimento: TSH $> 5,5$ mU/L e/ou uso de levotiroxina;
- uso de medicações que podem interferir no funcionamento da glândula, tais como amiodarona, andrógenos, dopamina, esteróides anabolizantes, lítio etc.;
- indivíduos submetidos a tratamento prévio com quimioterápicos ou radiação ionizante;

4.4 Amostra

A análise retrospectiva considerou dados epidemiológicos, como sexo (masculino ou feminino) e idade em anos na ocasião da operação.

Informações antropométricas, como peso em quilogramas (kg), e altura em centímetros (cm), foram determinadas na época da realização do controle ultra-

sonográfico pós-operatório. Esses dados foram submetidos a correção, para comparação pelo índice de massa corpórea, utilizando-se a seguinte fórmula:

$$\text{IMC} \left(\frac{\text{kg}}{\text{m}^2} \right) = \frac{\text{peso}}{\text{altura}^2} \left(\frac{\text{kg}}{\text{m}^2} \right)$$

IMC= índice de massa corpórea

O tempo de seguimento foi definido pelo período entre a data da operação e a data da última consulta em dias.

Determinou-se um intervalo considerado como tempo livre de doença em dias, que corresponde ao intervalo entre a data da operação e a data da introdução da terapêutica hormonal. O termo doença refere-se aqui ao diagnóstico de hipotireoidismo.

4.5 Parâmetros laboratoriais

Coletaram-se informações dos prontuários pertinentes às dosagens laboratoriais das substâncias a seguir; o método de dosagem e os valores de referência fornecidos pelo laboratório utilizado foram respectivamente:

T4Livre – Tiroxina Livre – método de Radioimunoensaio

Valores normais: 0,70 a 1,70 ng/dl

TSH – Tireotrofina – método de Quimioluminescência.

Valores normais 0,35 a 5,5 mU/L – Sensibilidade 0,01.

AcTPO - Anticorpo Antitireoperoxidase

Negativo se inferior ou igual a 35 UI/ml

Positivo se superior a 35 UI/ml

AcTg – Anticorpo Antitireoglobulina

Negativo se inferior ou igual a 35 UI/ml

Positivo se superior a 35 UI/ml

Foram consideradas as medidas obtidas no pré e no pós-operatório. Os valores pós-operatórios foram definidos como a primeira medida obtida no período de quatro a oito semanas após o procedimento. Consideraram-se relevantes a primeira medida, a última do seguimento e a medida responsável pela introdução da terapia hormonal, com sua respectiva data, quando diagnosticado o hipotireoidismo.

4.6 Avaliação ultra-sonográfica

O volume foi considerado em centímetros cúbicos (cm³), dado fornecido pelo médico examinador ou calculado pela fórmula do volume do ovóide, com base em informações sobre o tamanho dos lobos:

$$V(\text{cm}^3) = \pi/6 \times A \times B \times C, \text{ em que:}$$

V=Volume

$\pi = 3,1415$

e A, B, C medidas em centímetros (cm) do comprimento, da espessura e largura de cada lobo da tireóide.

O conhecimento prévio da densidade da glândula de 1,081 (Griffiths et al., 1974), portanto semelhante à água, permite considerar que o volume em cm³ é equivalente ao peso em gramas (g).

A descrição de alterações ecotexturais com aspecto heterogêneo foi considerada como suspeita para tireoidite e avaliada como variável categórica positiva.

4.7 Procedimento cirúrgico

As indicações para o tratamento cirúrgico foram as utilizadas no DeCCP-IBCC e DiCCP-FMUSP, como suspeita de neoplasia, tireotoxicose sem controle clínico, sinais e sintomas compressivos e bócio com componente mergulhante. Devido aos critérios de exclusão já mencionados acima, essas indicações ficaram circunscritas a:

- suspeita de neoplasia: exame citológico prévio com diagnóstico de neoplasia folicular;

- sintomas compressivos: caracterizados por nódulos volumosos com desvio e compressão de traquéia e/ou esôfago. Foram incluídos neste grupo os bócios mergulhantes, por causarem algum efeito compressivo.

A análise do ato operatório considerou:

- data da sua realização;

- lado da tireóide removido, se direito ou esquerdo;

- peso da peça em gramas;
- diagnóstico anatomopatológico.

Foram considerados apenas dois diagnósticos para este estudo.

-Bócio: abrangendo os nódulos de origem colóide ou adenomatosa e as hiperplasias foliculares.

-Adenoma: adenoma folicular com ou sem células de Hürthle.

4.8 Revisão do exame anatomopatológico

As lâminas dos espécimes foram revisadas por três patologistas: Dr. Leandro Aurélio Liporoni Martins, Dr. Marcos Takeo Obara e Dr. Roberto Suzuki. Os patologistas não receberam informações sobre a evolução de cada caso e seguiram os mesmos critérios, conforme definido previamente, para análise semiquantitativa do grau de tireoidite presente na peça cirúrgica. Essa análise seguiu os critérios utilizados em publicações internacionais. (Bang et al., 1985; Capezzuto et al., 1987; Berglund et al., 1991, McHenry et al., 2000 ; Piper et al., 2005)

Foram realizadas duas análises:

- a primeira determina a quantidade de agregados linfóides por campo de maior aumento e é classificada de 0 a IV:

0: ausência (Figura 1)

I: até três focos de agregados (Figura 2)

II: de três a oito focos de agregados (Figura 3)

III: mais de oito focos de agregados (Figura 4)

IV: Hashimoto, propriamente dito, com intensa fibrose associada. (Figura 5)

Esse grupo de agregados linfóides foi subdividido em três categorias: ausência de tireoidite, quando classificado como 0; tireoidite leve para as classificações I e II; e tireoidite intensa, quando III e IV.

- a segunda considera a presença de folículos e é classificada de 0 a III, como detalhado a seguir:

0: ausência de folículos linfóides (Figura 1)

I: presença em discreta quantidade

II: moderada quantidade

III: intensa quantidade (Hashimoto) (Figura 6)

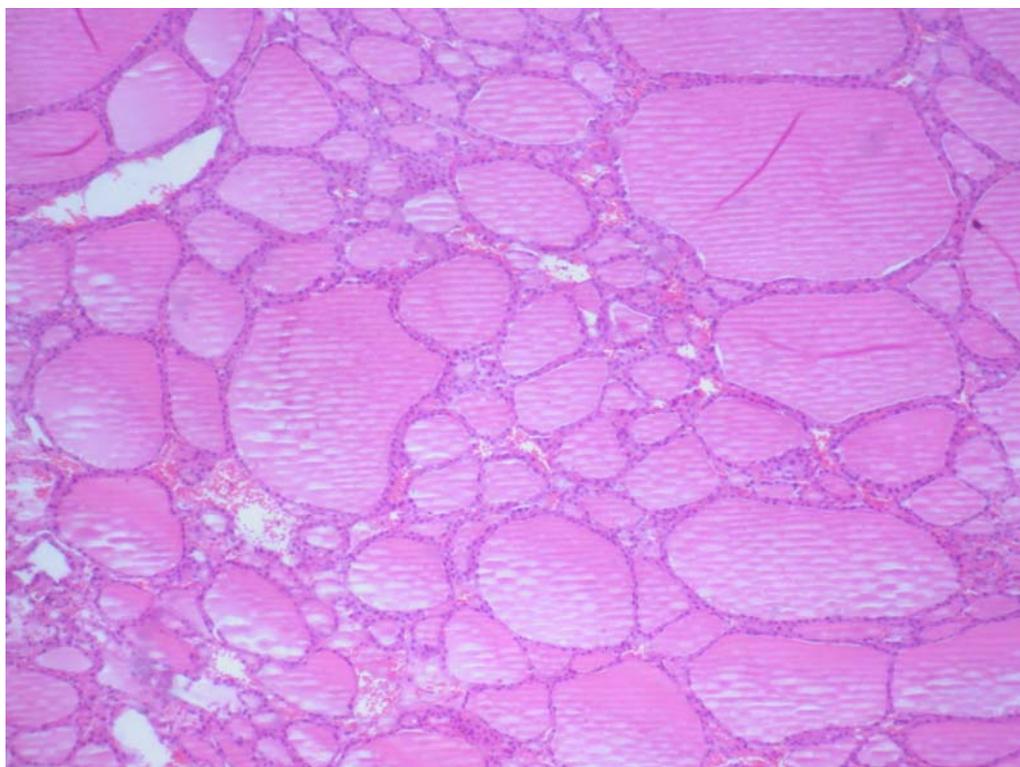


Figura 1 – Grau 0 - Ausência de infiltrado ou folículos

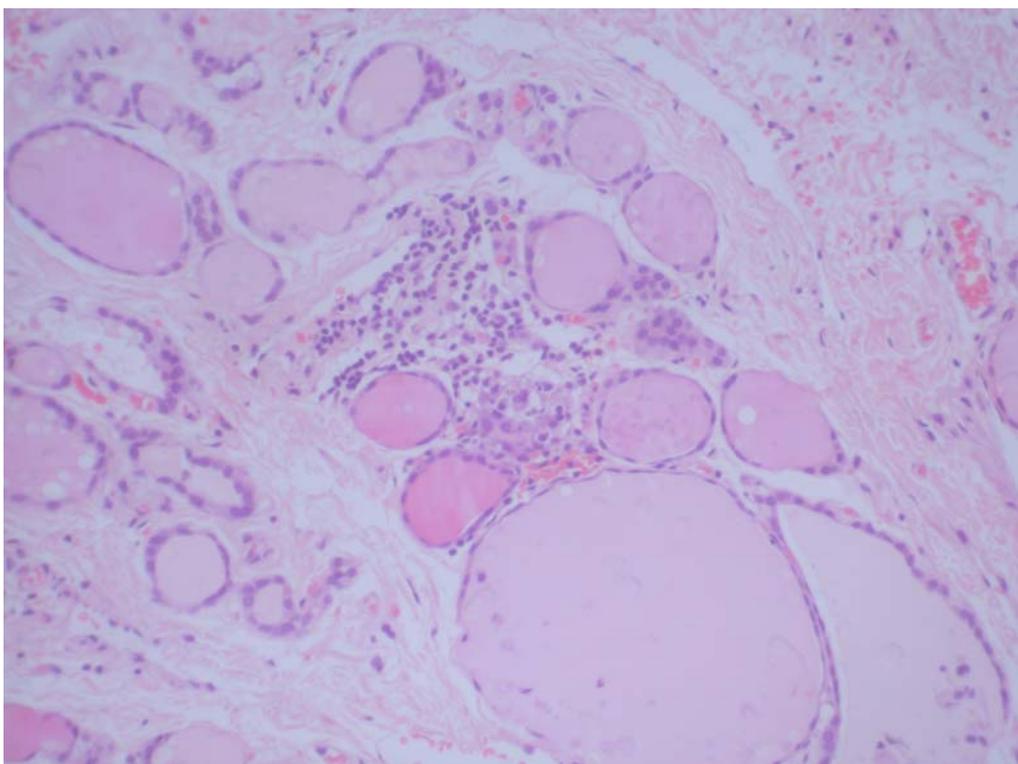


Figura 2 – Grau I – até três agregados linfocitários

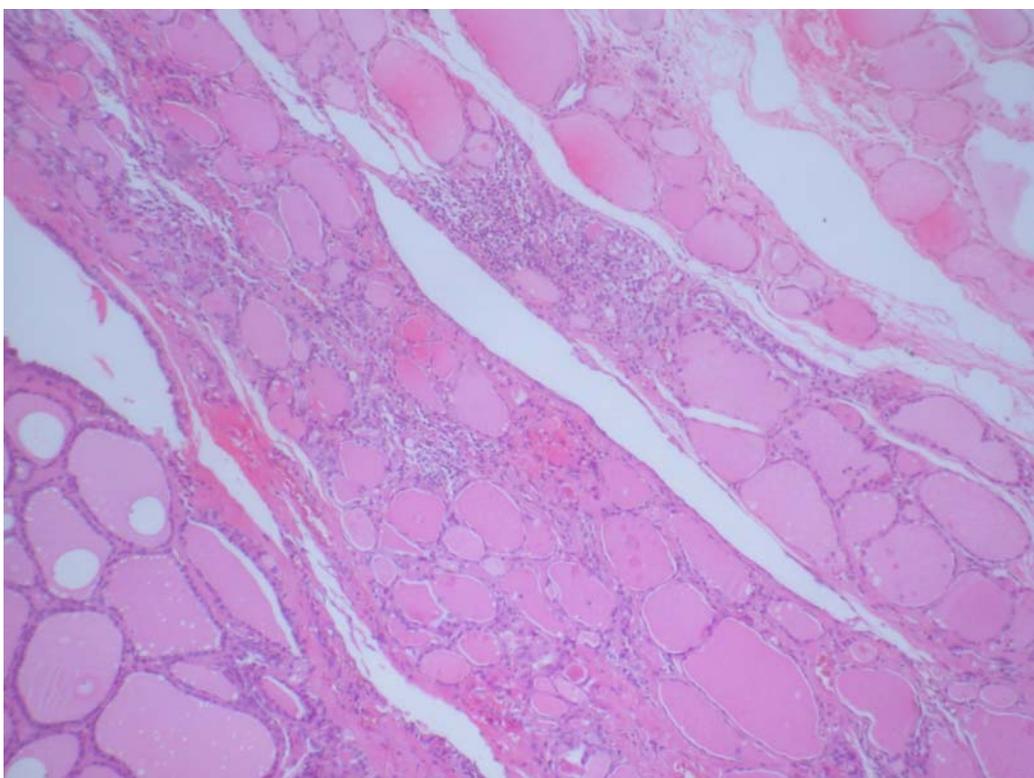


Figura 3 – Grau II – Três a oito agregados linfocitários

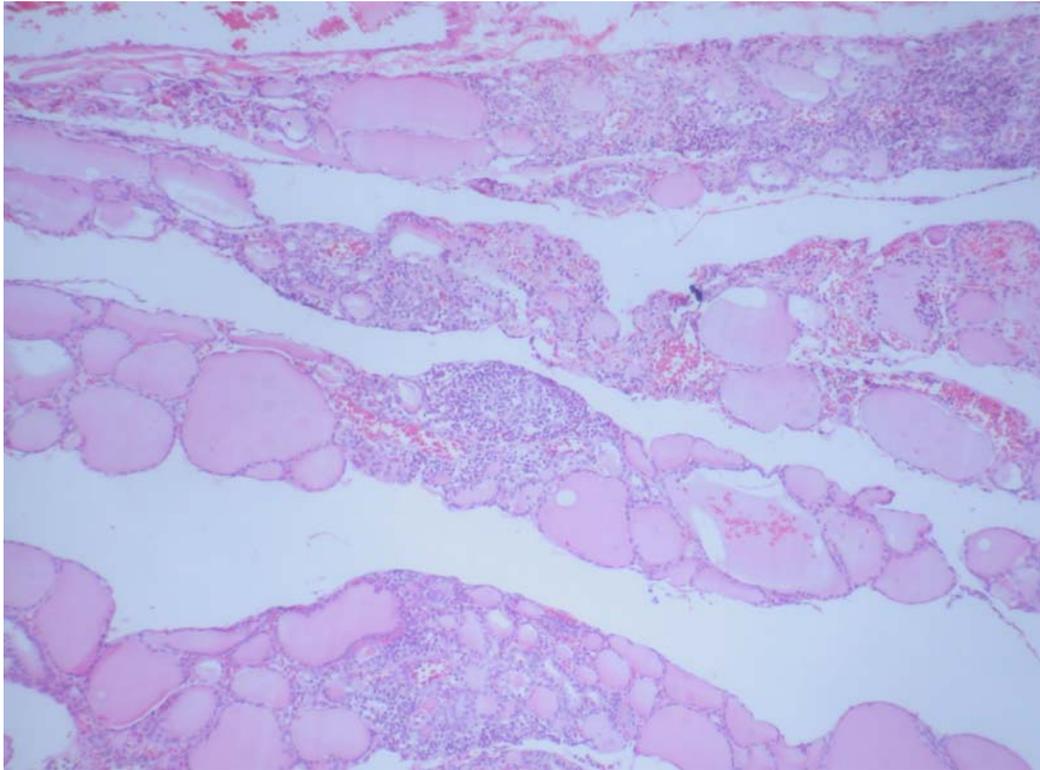


Figura 4 – Grau III - mais de oito agregados linfocitários

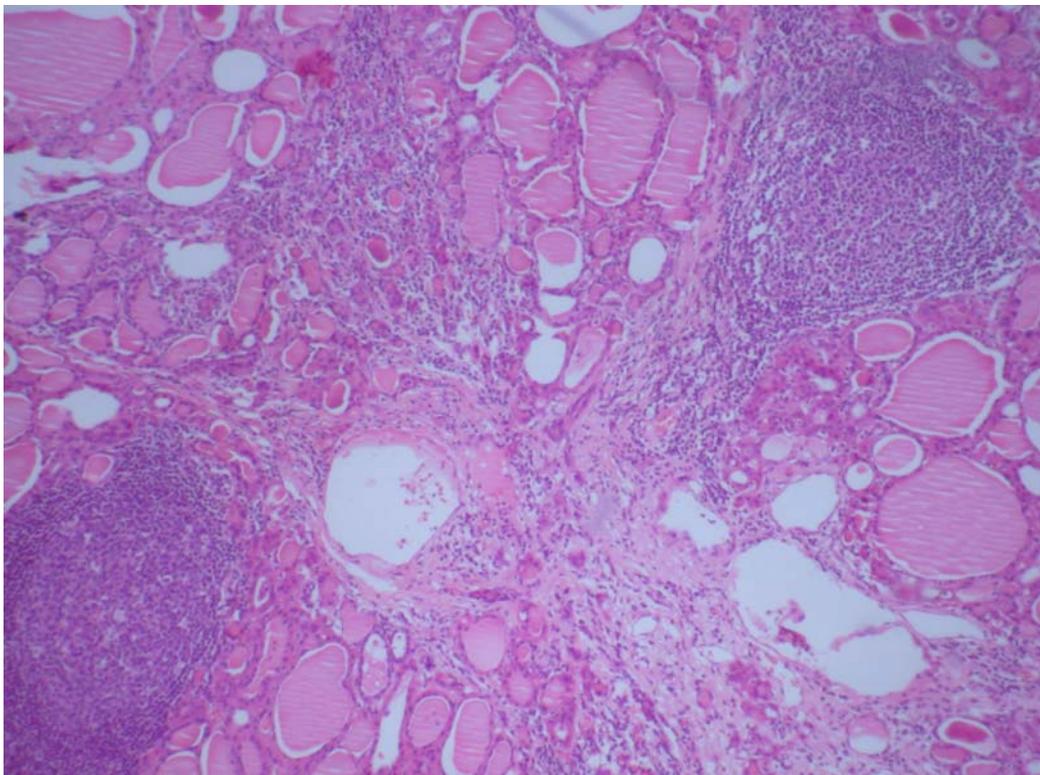


Figura 5 – Grau IV – Hashimoto

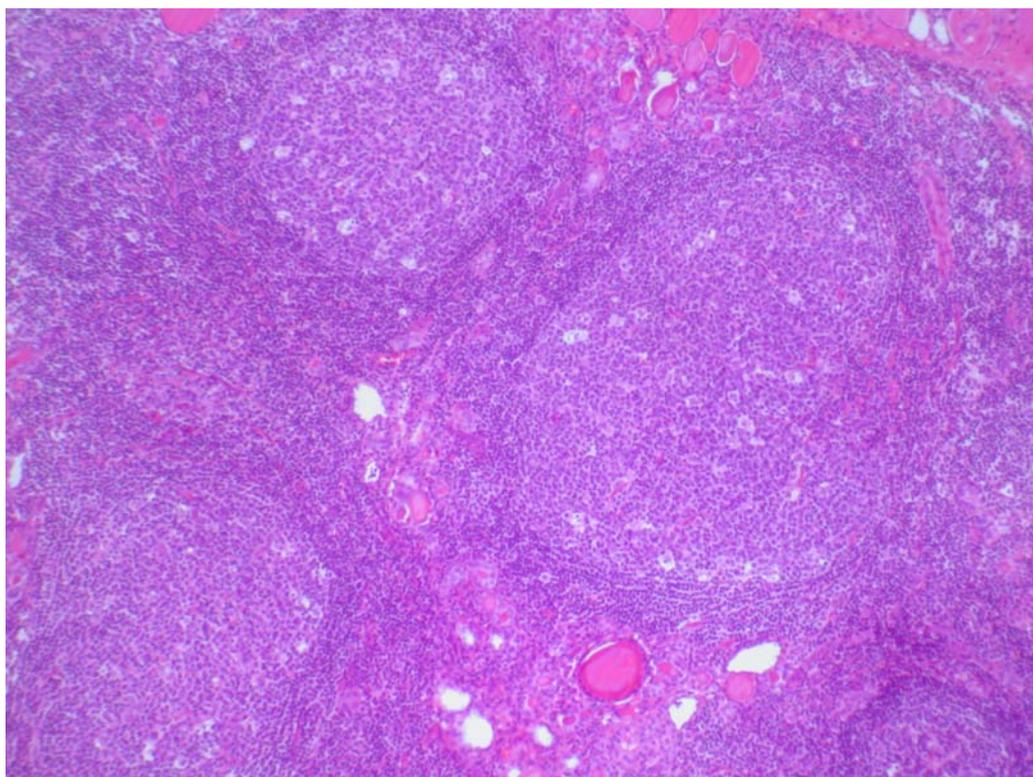


Figura 6 – Grau III – Intensa presença de folículos linfóides

4.9 Critérios de diagnóstico do hipotireoidismo

Os casos com valores de TSH acima do limite superior do normal (5,5 mU/L pelo método utilizado) foram considerados hipotireóides, e classificados como hipotireoidismo subclínico.

Esse diagnóstico foi considerado precoce, quando obtido no primeiro controle laboratorial, realizado de quatro a oito semanas após o procedimento. Foi considerado tardio, quando identificado após esse período e determinado pela data de início do tratamento com a levotiroxina.

4.10 Análise estatística

Todas as informações foram armazenadas em banco de dados, e a análise estatística foi realizada pela Dra. Liliam Pereira de Lima.

Inicialmente, utilizaram-se tabelas com medidas descritivas (frequência de casos, média, mediana, desvio-padrão, valores de máximo e mínimo), para uma análise descritiva dos dados.

A comparação entre duas médias foi avaliada por meio do teste t de Student. Procedeu-se à correção dos resultados quando não foi observada a suposição de igualdade de variâncias, necessária para a comparação das médias.

Avaliou-se a associação entre duas variáveis por meio do teste Qui-quadrado de Pearson ou do teste Qui-quadrado para tendência linear, no caso de variáveis discretas.

O modelo de regressão logística foi utilizado para avaliar, conjuntamente, a associação entre presença de hipotireoidismo subclínico (variável resposta) e algumas variáveis selecionadas (variáveis explicativas), considerando como candidatas aquelas que apresentaram $p < 0,25$ na análise univariada. A qualidade do modelo ajustado foi avaliada com o teste de Hosmer-Lemeshow.

4.10.1 Descrição das variáveis geradas para análise

Variáveis qualitativas nominais

- Hipotireoidismo (variável resposta)
 - Presente se TSH pós-operatório $\geq 5,5$ mU/L
 - Ausente se TSH pós-operatório $< 5,5$ mU/L

- Faixa etária (em anos)
 - de 16 a 29 anos
 - de 30 a 44 anos
 - de 45 a 60 anos
 - 60 anos ou mais

- Sexo
 - Masculino
 - Feminino

- Lado do lobo da tireóide retirado
 - Direito
 - Esquerdo

- Indicação da operação
 - Suspeita de neoplasia
 - Sintoma compressivo

- Categorias de Anticorpo antiperoxidase (AcTPO)
 - Positivo se > 35
 - Negativo se ≤ 35

- Categorias de Anticorpos antitireoglobulina (AcTg)
 - Positivo > 35
 - Negativo se ≤ 35

- Diagnóstico
 - Adenoma
 - Bócio

Variáveis quantitativas discretas

- Categorias de grau de tireoidite (variando de 0 a IV)
- Folículos linfóides (variando de 0 a III)

Variáveis quantitativas contínuas

- IMC: índice de massa corpórea, dado por

$$\text{IMC} \left(\frac{\text{kg}}{\text{m}^2} \right) = \frac{\text{peso}}{\text{altura}^2} \left(\frac{\text{kg}}{\text{m}^2} \right)$$

- Volume do ultra-som após o procedimento
- TSH pré-operatório (mU/L)
- TSH pós-operatório (um/L)
- T4 Livre pós-operatório (ng/dl)
- T4 Livre pré-operatório (ng/dl)
- Dose de tiroxina ministrada proporcional ao peso do doente

Volume ao ultra-som / IMC: Relação do volume ultra-sonográfico do remanescente tireóideo (Vol_pos) com o índice de massa corpórea, definido como:

$$\text{Vol/IMC} = \frac{\text{Vol_pos}}{\text{IMC}}$$

T_tirox: considerado com tempo livre de doença, é definido pelo número em dias entre a data da operação e a data do início do tratamento com levotiroxina.

T_segui: tempo de seguimento do paciente após a operação, isto é, o número de dias entre a data da operação e a data da última consulta.

5 RESULTADOS

5.1 Amostra

Foram passíveis de análise os dados referentes a 186 indivíduos eutireóideos, de uma amostra inicial de 228 casos, submetidos à lobectomia total da tireóide por bócio nodular não tóxico, no período de março de 1996 a julho de 2005. O tempo médio de seguimento foi de 29 meses, variando entre 6 e 117 meses. (Tabela 1)

Tabela 1 – Análise do tempo de seguimento em meses desde a data da operação até a última avaliação.

	Hipotireóideos	Eutireóideos	Total	Valor de p ¹
Tempo de seguimento²				0,876
N	61	125	186	
Média (meses)	29,3	28,8	29	
Desvio-padrão	17,4	20,6	19,6	
Mediana (meses)	27	26,6	804	
Mínimo (meses)	6,4	6,1	6,1	
Máximo (meses)	72,1	117,4	117,4	

¹Valor de p referente ao teste t de Student.

²Meses transcorridos entre a data da operação e a última avaliação.

A casuística abrangeu 163 mulheres (87,6%) e 23 homens (12,4%) com média de idade de 45 anos, e variou entre 16 e 72 anos.

Suspeita de neoplasia foi a indicação de operação em 116 pessoas (62,4%), enquanto sintoma compressivo foi responsável pelos outros 70 casos (37,6%). Bócio foi o diagnóstico anatomopatológico definitivo em 81,1% dos casos e adenoma, em 18,9% (Tabela 2). O lobo esquerdo da tireóide foi removido em 100 das 186 operações (54%).

Tabela 2 – Indicação da operação e diagnóstico anatomopatológico.

	Hipotireóideos	Eutireóideos	Total	Valor de p ¹
Indicação da operação				0,192
<i>Suspeita Neoplasia</i>	34 (55,7%)	82 (65,6%)	116 (62,4%)	
<i>Compressão</i>	27 (44,3%)	43 (34,4%)	70 (37,6%)	
<i>Total</i>	61(100,0%)	125 (100,0%)	186 (100,0%)	
Diagnóstico				0,759
<i>Bócio</i>	50 (82,0%)	100 (80,7%)	150 (81,1%)	
<i>Adenoma</i>	11 (18,0%)	24 (19,3%)	35 (18,9%)	
<i>Total</i>	61(100,0%)	124(100,0%)	185 (100,0%)	

¹Valores de p referente ao teste Qui-quadrado de Pearson.

5.2 Variação dos níveis do TSH

Houve elevação dos níveis séricos do TSH pós-operatório em relação ao obtido antes da operação, conforme a Figura 7, quando analisadas as 186 tireoidectomias. A média no pré-operatório foi igual a 1,53 mU/L e de 6,35 no pós-

operatório, diferença estatisticamente significativa ($p < 0,001$). A diferença média estimada resultou em 4,82, com intervalo de confiança de 95% de 3,09 a 6,54 mU/L.

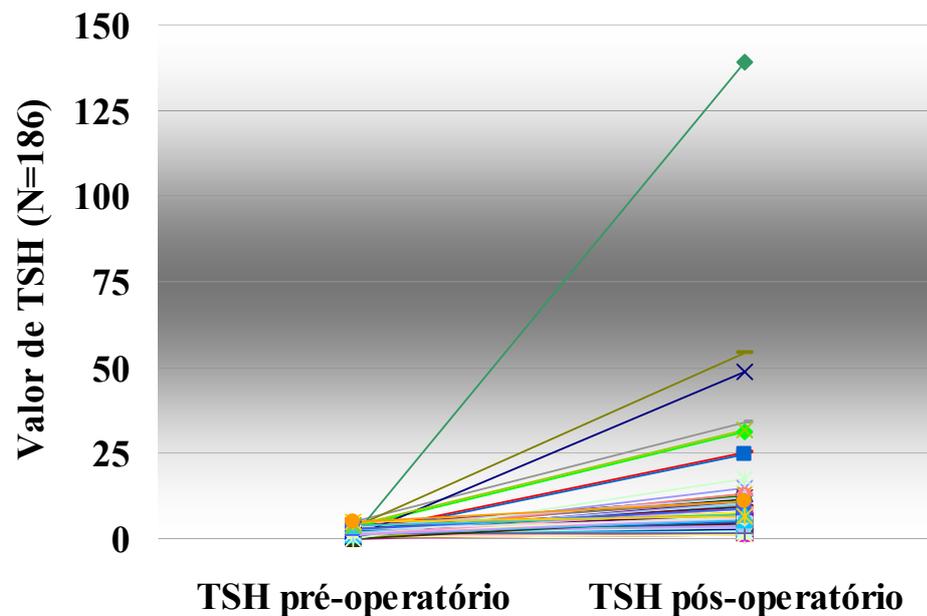


Figura 7 – Variação TSH pré-operatório e pós-operatório (n=186) diferença média estimada de 4,82, com intervalo de confiança de 95% de 3,09 a 6,54. ($p < 0,001$)

O grupo eutireóideo, isto é, aqueles cujo valor do TSH após o procedimento se manteve inferior a 5,5 mU/L, também apresentou elevação nos níveis do TSH pós-operatório em relação ao pré-operatório, conforme demonstra a Figura 8. A média, nesse grupo, partiu de 1,25 antes da operação para 2,94 depois dela, com diferença média de 1,69 e intervalo de confiança de 95% de 1,49 a 1,90 ($p < 0,001$).

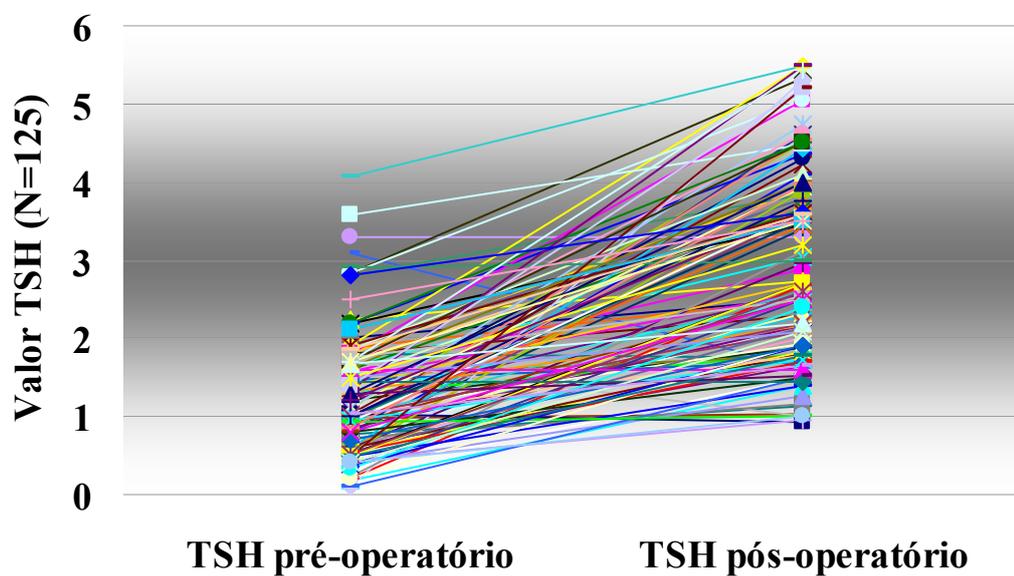


Figura 8 – Variação TSH pré-operatório e pós-operatório grupo eutireóideo (n=125) diferença média estimada de 1,69, com intervalo de confiança de 95% de 1,49 a 1,90. ($p < 0,001$)

5.3 Hipotireoidismo pós-operatório

5.3.1 Prevalência

Com base nos critérios estabelecidos, verificou-se hipotireoidismo pós-operatório em 61 indivíduos para o total das 186 operações realizadas, o que corresponde, neste estudo, a 32,8%.

5.3.2 Variáveis analisadas

O sexo feminino foi predominante nos dois grupos estudados. Entre os hipotireóides, 56 (91,8%) eram desse sexo, enquanto, no grupo eutireóide, o resultado foi de 85,6%, correspondente a 107 mulheres (Figura 9). Não foi, portanto, identificada influência do sexo na determinação da disfunção tireóidea ($p=0,228$).

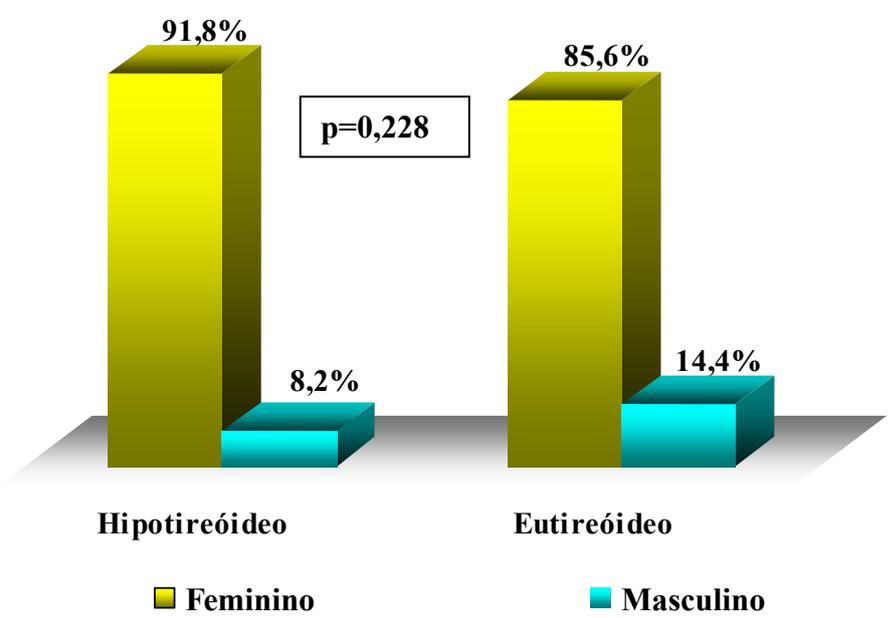


Figura 9 – Distribuição dos casos segundo sexo ($p=0,228$).
Valor de p referente ao teste Qui-quadrado de Pearson.

A média de idade entre os doentes com hipotireoidismo e os eutireóides foi 45,4 e 44,8 anos, respectivamente, sem diferença relevante ($p=0,725$); quando analisados em faixa etária de quinze anos, identificou-se predomínio nas faixas de 30 a 44 anos e 45 a 60 anos, porém sem diferença estatisticamente significativa (Figura 10).

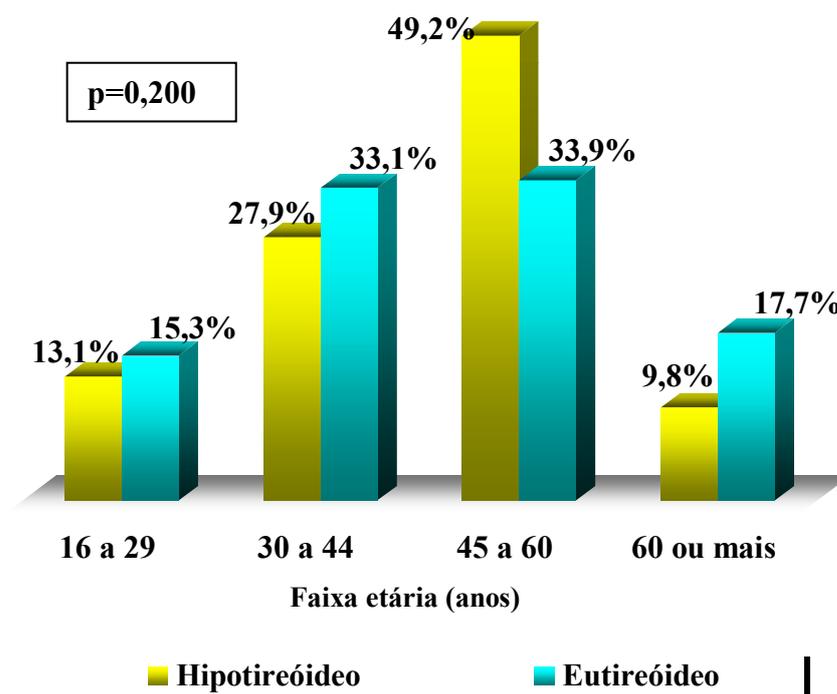


Figura 10 – Distribuição conforme a idade (p=0,200).
Valor de p referente ao teste Qui-quadrado de Pearson.

Informações sobre peso em quilogramas e altura em centímetros foram utilizadas para a determinação do índice de massa corpórea (IMC), que variou de 18 a 35,9, com a média de 26,4 (Tabela 3). Esse valor médio foi semelhante nos grupos estudados, sem diferença estatística significativa (p=0,435).

Tabela 3 – Valores de Índice de Massa Corpórea.

	Hipotireóides	Eutireóides	Total	Valor de p ¹
N	49	93	142	0,435
Média	26,8	26,2	26,4	
Desvio-padrão	4,4	3,8	4,0	
Mediana	27,3	25,8	26,5	
Mínimo	18,0	18,4	18,0	
Máximo	35,9	35,4	35,9	

¹valor de p referente ao teste t de Student

Não houve diferença entre os grupos quanto à indicação do tratamento operatório; predominou a suspeita de neoplasia em 55,7% dos hipotireóideos e em 65,6% nos indivíduos do grupo eutireóideo (Figura 11 e Tabela 2).

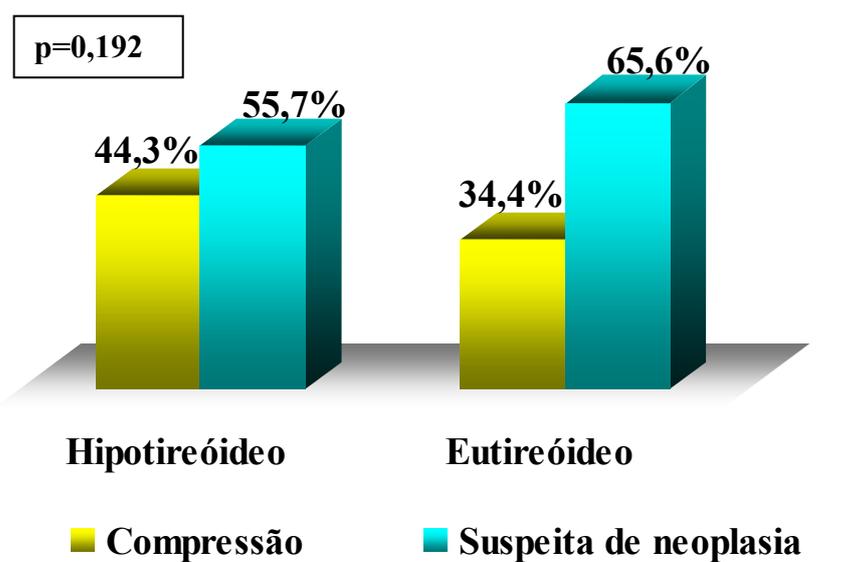


Figura 11 – Indicação da operação (p=0,192).

Valor de p referente ao teste Qui-quadrado de Pearson.

Os grupos comportaram-se de forma semelhante em relação ao diagnóstico anatomopatológico definitivo. Bócio colóide foi o resultado mais encontrado nos casos com e sem hipotireoidismo: 82,0% e 80,6% respectivamente (Figura 12).

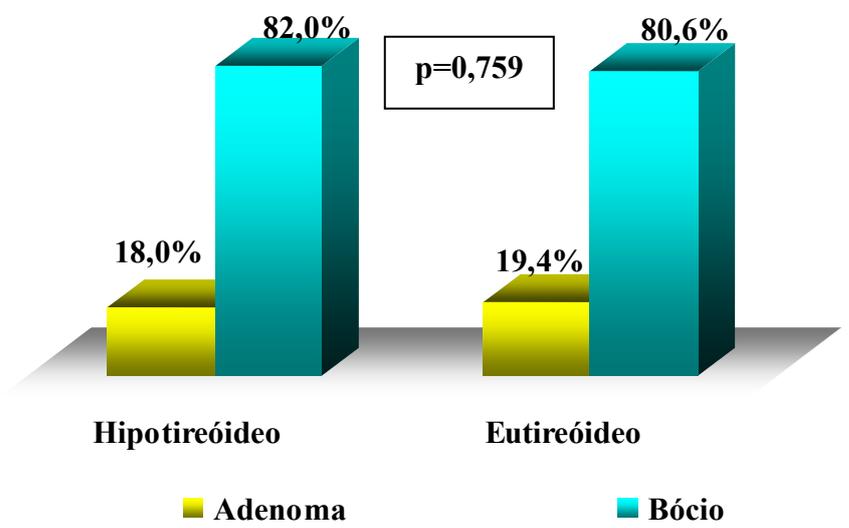


Figura 12 – Diagnóstico anatomopatológico (p=0,759).
Valor de p referente ao teste Qui-quadrado de Pearson.

A revisão dos exames anatomopatológicos, realizada por três patologistas, mostra um discreto aumento na porcentagem de casos classificados como Grau IV para os agregados linfocitários e Graus II e III para os folículos linfóides entre os doentes do grupo hipotireóideo. A análise estatística desses dados, realizada pelo teste Qui-quadrado de Pearson, entretanto, não demonstrou diferença significativa, com valor de p igual a 0,154 para o estudo dos agregados linfocitários (Figura 13) e 0,668 para a contagem de folículos linfóides (Figura 14). O mesmo teste, aplicado à tendência linear, também não identificou diferença significativa: p=0,137 para os agregados linfocitários e p=0,230 para os folículos linfóides.

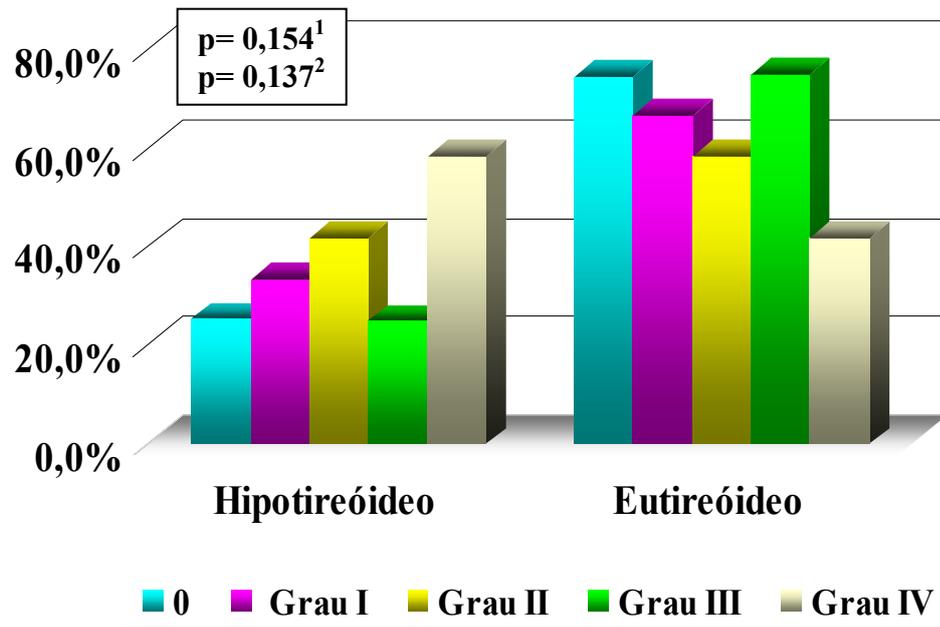


Figura 13 – Classificação semiquantitativa dos agregados linfóides.

¹Valor p para teste Qui-quadrado de Pearson

²Valor p para teste Qui-quadrado para tendência linear

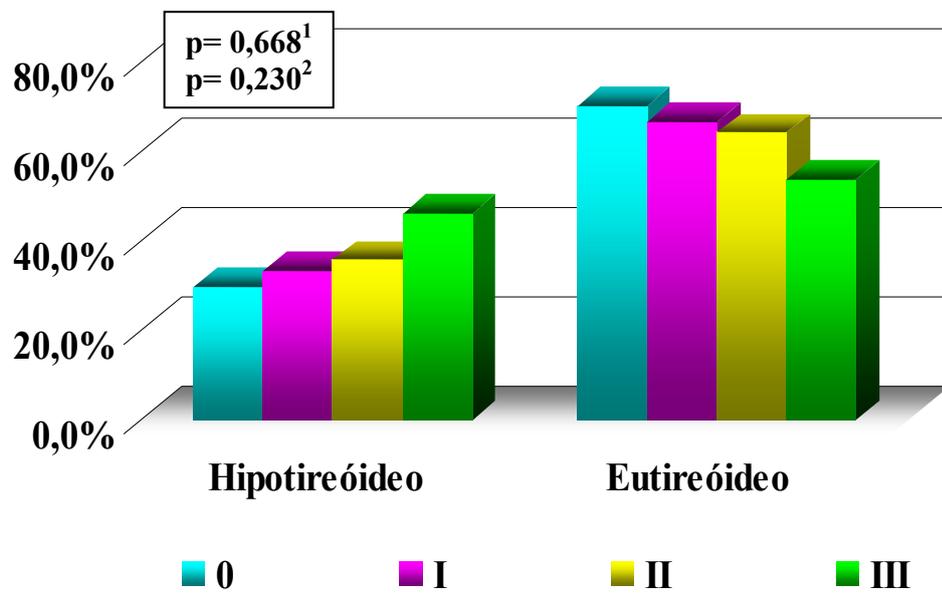


Figura 14 - Classificação semiquantitativa de folículos linfóides.

¹Valor p para teste Qui-quadrado de Pearson

²Valor p para teste Qui-quadrado para tendência linear

5.3.3 Variáveis estatisticamente significantes para o hipotireoidismo pós-operatório

Dentre as variáveis passíveis de análise, passa-se a descrever aquelas que apresentaram diferença estatística relevante para o hipotireoidismo pós-operatório, conforme exposto nas Tabelas 4 e 5.

Tabela 4. Distribuição das variáveis com valor de p referente ao teste Qui-quadrado de Pearson significativa ($p < 0,05$).

	Hipotireóideo	Eutireóideo	Valor de p
Lobo retirado			0,006
<i>Esquerdo</i>	24 (39,3%)	76 (60,8%)	
<i>Direito</i>	37 (60,7%)	49 (39,2%)	
<i>Total</i>	61 (100,0%)	125 (100,0%)	
AcTPO			0,009
<i>Negativo</i>	28 (71,8%)	68 (90,7%)	
<i>Positivo</i>	11 (28,2%)	7 (9,3%)	
<i>Total</i>	39 (100,0%)	75 (100,0%)	
Medida do coto remanescente ao usg¹			0,036
<i>Volume $\leq 4(\text{cm}^3)$</i>	25 (61,0%)	34(41,0%)	
<i>Volume $> 4(\text{cm}^3)$</i>	16 (39,0%)	49 (59,0%)	
<i>Total</i>	41 (100,0%)	83(100,0%)	
TSH pré-operatório			<0,001
≤ 2	34 (55,7%)	109 (87,2%)	
> 2	27 (44,3%)	16 (12,8%)	
<i>Total</i>	61 (100,0%)	125 (100,0%)	

¹usg – ultra-som

Tabela 5. Medidas descritivas com valor de $p < 0,05$, significativo para hipotireoidismo.

		Hipotireóideio	Eutireóideio	Total	Valor de p^1
Volume do coto remanescente ao usg³ (cm³)	n	41	83	124	0,003
	Média	3,9	5,0	4,6	
	Desvio-padrão	1,6	2,2	2,1	
	Mediana	3,7	4,8	4,4	
	Mínimo	1,1	1,6	1,1	
	Máximo	9,0	12,0	12,0	
	TSH pré-op.	n	61	125	
	Média	2,1	1,2	1,5	
	Desvio-padrão	1,2	0,8	1,0	
	Mediana	1,8	1,0	1,3	
	Mínimo	0,1	0,1	0,1	
	Máximo	5,1	4,1	5,1	

¹Valor de p referente ao teste t de Student.

²Valor de p corrigido devido à desigualdade de variâncias.

³usg – ultra-som

5.3.3.1 Nível do TSH no pré-operatório

No grupo hipotireóideio, o valor médio do TSH, antes da operação, foi de 2,1 mU/L, e de 1,2 mU/L entre os eutireóideos, conforme mostra a Tabela 5, com diferença estatisticamente significativa, $p < 0,001$. Quando foram analisados os casos em categorias, levando em consideração a média dos valores de TSH 2,0 mU/L, encontraram-se 79,1% de doentes com $TSH > 2,0$ mU/L no pré-operatório que desenvolveram hipotireoidismo, enquanto, no grupo eutireóideio, 76,2% dos casos apresentavam $TSH \leq 2,0$ mU/L, diferença significativa, conforme Figura 15 e Tabela 4.

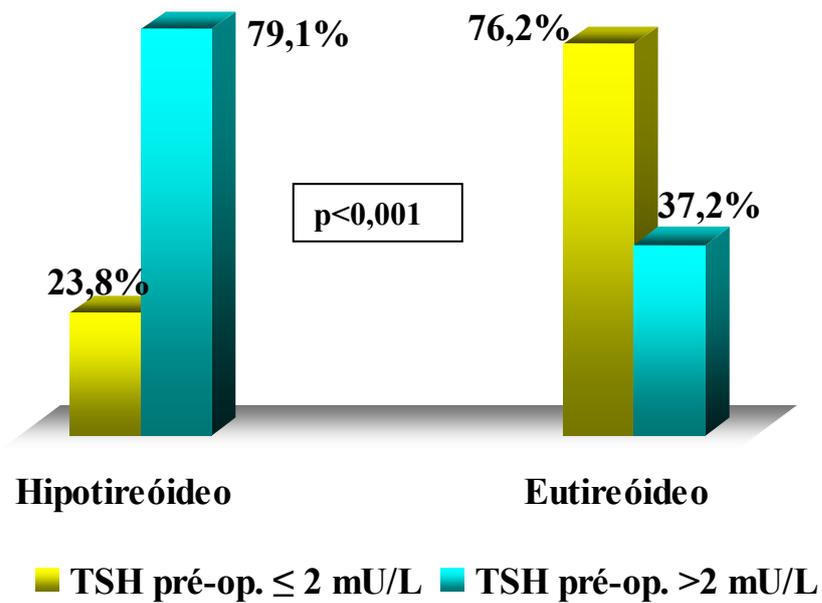


Figura 15 - Valores de TSH pré-operatório entre os grupos estudados.
Valor de $p < 0,001$ referente ao teste Qui-quadrado de Pearson.

5.3.3.2 Lobo removido e função tireóidea

A preservação do lobo direito foi mais relacionada com a manutenção da função. A Figura 16 e a Tabela 4 demonstram que, em 60,8% dos eutireóides, a operação foi lobectomia esquerda, preservando, portanto, o lobo direito. No grupo com hipotireoidismo ocorreu o inverso, o lobo direito foi removido em 37 dos 61 casos, o que corresponde a 60,7%, e esta diferença foi estatisticamente relevante ($p=0,006$).

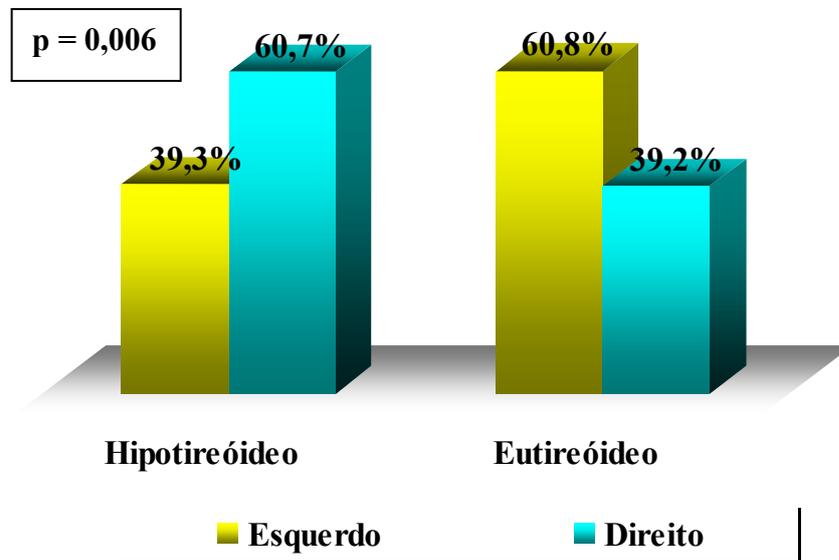


Figura 16 – Relação do lobo tireóideo removido.
Valor de p referente ao teste Qui-quadrado de Pearson.

5.3.3.3 Volume do coto remanescente ao ultra-som

O volume do coto remanescente obtido por estudo ultra-sonográfico encontrou, entre os hipotireóides, valores que variaram de 1,1 a 9,0 cm³, com média de 3,9 cm³. No grupo eutireóide, as medidas variaram de 1,6 a 12 cm³, com média de 5,0 cm³. A análise estatística demonstrou diferença significativa entre as médias desses grupos, com p=0,003 (Tabela 5). A Figura 17 considera o volume do coto remanescente ao ultra-som nos dois grupos estudados e demonstra que a maioria dos eutireóides manteve-se acima de 4,0 cm³. O grupo hipotireóide apresentou 69% de casos com volume inferior a 4,0 cm³, enquanto, no outro grupo, verificou-se uma

porcentagem de 59%, com volume superior a 4,0 cm³, diferença estatisticamente significativa (p=0,036). (Figura 18)

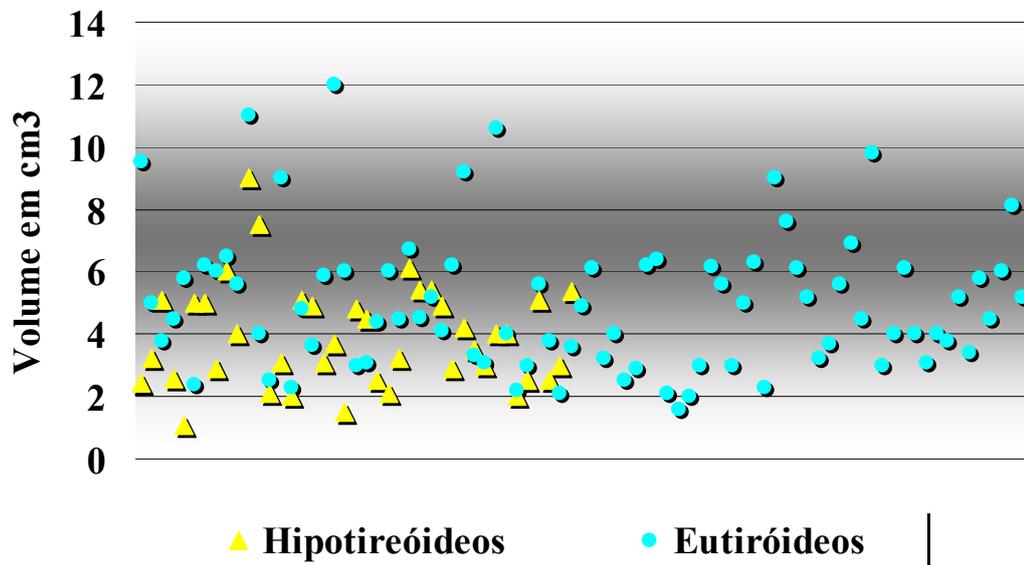


Figura 17 – Distribuição dos volumes (cm³) dos cotos remanescentes.

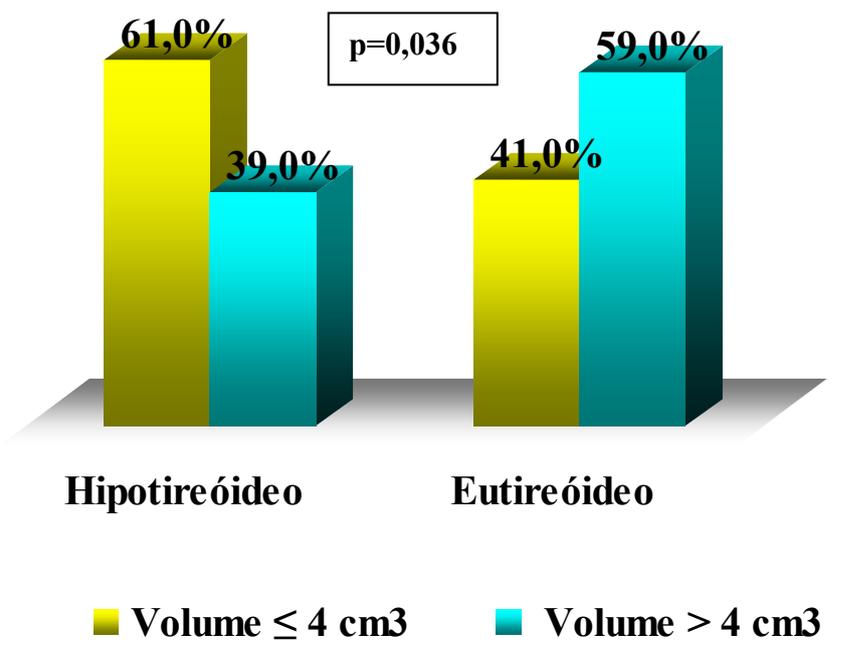


Figura 18 - Relação do volume do lobo remanescente com os grupos.

Valor de p referente ao teste Qui-quadrado de Pearson.

5.3.3.4 Anticorpos antitireóideos

Os dados da dosagem de anticorpos no pré-operatório não estavam disponíveis em parte dos prontuários, o que os tornou inadequados para análise estatística. Consideraram-se, então, os resultados do AcTg e AcTPO no pós-operatório.

Foi determinado AcTg positivo em 9,2% dos casos, observando-se que, dentre os que evoluíram com hipotireoidismo, 15,4% possuíam esse anticorpo positivo, enquanto no grupo eutireóideo esse número foi 6,2%, diferença sem significado estatístico ($p=0,106$). (Figura 19) O AcTPO foi positivo em dezoito casos (15,8%), de maneira que houve diferença estatisticamente significativa quando foi comparada sua frequência entre os hipotireóideos e os eutireóideos, respectivamente em 28,2% e 9,3% ($p=0,009$). (Figura 20 e Tabela 4)

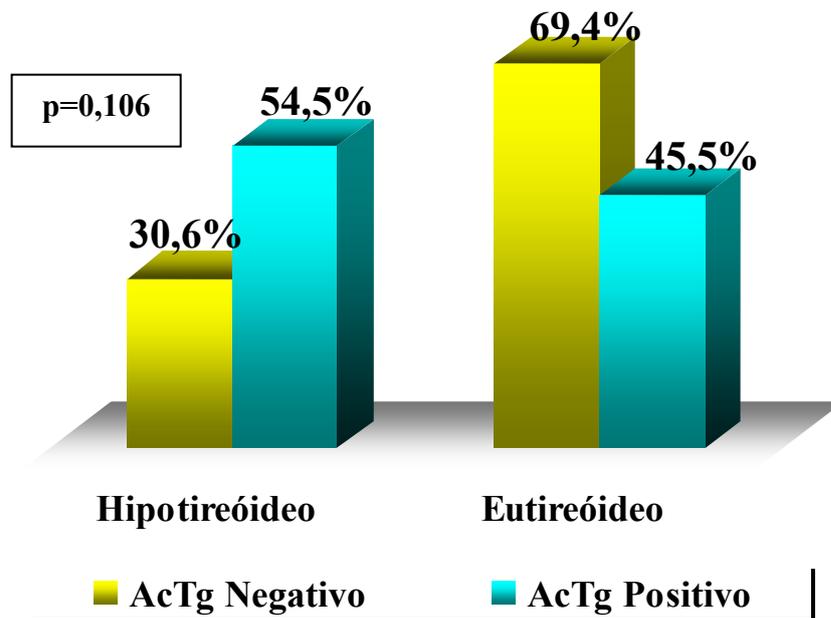


Figura 19 – Distribuição de anticorpos antitireoglobulina (AcTg).

Valor de p referente ao teste Qui-quadrado de Pearson.

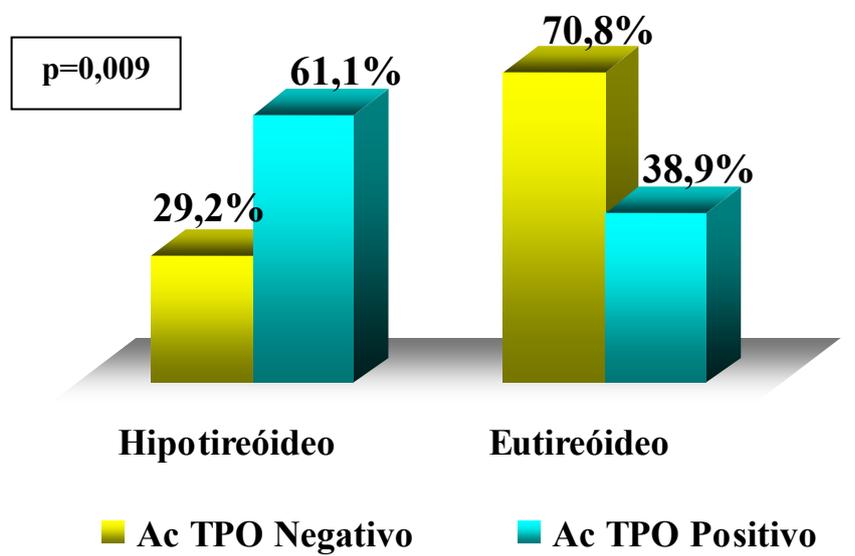


Figura 20 – Distribuição de anticorpos antiperoxidase (AcTPO).

Valor de p referente ao teste Qui-quadrado de Pearson.

5.4 Hipotireoidismo tardio

Entre os 125 indivíduos classificados como eutireóides no seguimento precoce (até oito semanas) foram identificados 29 (23,2%) que iniciaram reposição hormonal com levotiroxina no período de 20 dias a 54 meses após a operação, 18 como opção clínica, apesar de o TSH estar normal, e 11 (8,8%) por elevação de TSH.

No grupo de 11 casos, na primeira avaliação após o procedimento, realizada antes de oito semanas, o TSH variou de 1,84 a 5,34 mU/L, com média de 4,17. No início da terapêutica hormonal, a média do TSH foi de 11,09 e variou de 5,64 a 39,9 mU/L. O intervalo entre a data da operação e a data do início do tratamento foi considerado como intervalo sem hipotireoidismo e variou de 3,9 a 45,6 meses, com média de 16,2 meses, observando-se que o seguimento médio dessas pessoas teve a duração de 32,6 meses. (Tabela 6)

Tabela 6 – Valores correspondentes ao TSH (mU/L) pós-operatório precoce, até 2 meses, TSH no momento do início da terapêutica com levotiroxina e tempo de seguimento e intervalo livre de doença, em meses, para os casos com hipotireoidismo diagnosticado após 2 meses.

	TSH pós-operatório precoce	TSH momento da terapêutica	Tempo de seguimento	Intervalo livre de doença
N=11				
Média	4,17	11,09	32,6	16,2
Desvio-padrão	0,98	10,08	13,2	13,6
Mediana	7,8	4,5	29,1	10,4
Mínimo	1,84	5,64	7,9	3,9
Máximo	5,34	39,9	56	45,6

5.5 Análise multivariada

5.5.1. Lobo removido e volume do coto remanescente

Foram determinadas, nas análises univariadas, diferenças significantes para hipotireoidismo nas lobectomias direitas, $p=0,006$, e para os valores médios do volume do coto tireóideo remanescente ao ultra-som, $p=0,003$. Com vistas a determinar se essas variáveis sofrem interação, realizou-se estudo comparativo entre o lobo tireóideo removido e o volume do coto remanescente. Este último foi considerado como variável categórica $\leq 4,0 \text{ cm}^3$ ou $> 4,0 \text{ cm}^3$, volume determinado por representar a média aproximada da amostra.

Conforme apresentado na Figura 21, quando foi removido o lobo esquerdo, o volume do coto residual esteve superior a $4,0 \text{ cm}^3$ em 40 casos (62,5%), enquanto, na remoção do lobo direito, 58,3% dos casos apresentavam volume $\leq 4,0 \text{ cm}^3$, $p=0,020$.

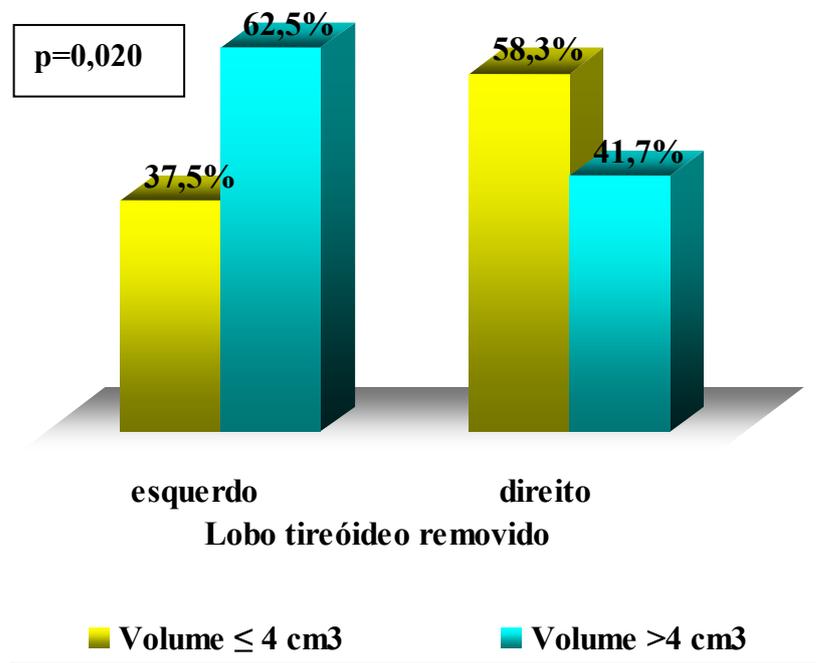


Figura 21 – Relação do lobo removido com o volume do coto remanescente ($p=0,020$).

Valor de p referente ao teste Qui-quadrado de Pearson.

A associação volume do coto remanescente e o lobo tireóideo removido mostrou correlação entre os eutireóideos (Figura 22). Nesse grupo, quando foi removido o lobo esquerdo da tireóide, o volume do remanescente foi superior a $4,0 \text{ cm}^3$ em 71,4% dos casos e, quando o lobo direito foi removido, 58,8% dos casos apresentaram volume $\leq 4,0 \text{ cm}^3$, o que constitui diferença significativa ($p=0,006$). Por sua vez, quando foram analisados os dados referentes aos doentes com hipotireoidismo pós-operatório, não ocorreu o mesmo ($p=0,570$).

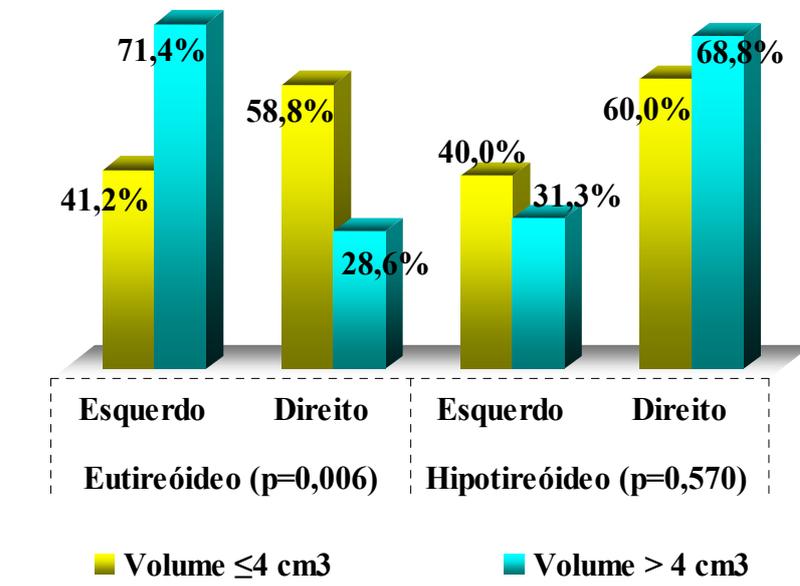


Figura 22 – Relação lobo removido, volume do coto remanescente e hipotireoidismo.

Valor de p referente ao teste Qui-quadrado de Pearson.

5.5.2 Revisão anatomopatológica – Agregados linfocitários e folículos linfóides

A Tabela 7 apresenta comparação entre os dados obtidos após a revisão anatomopatológica, de modo a abranger, de forma semiquantitativa, os agregados linfocitários e os folículos linfóides, e comprova que há interação significativa entre os eventos.

Tabela 7 – Estudo comparativo entre agregados linfocitários e folículos linfóides.

Agregados linfocitários	Folículos Linfóides				Total	p<0,001
	0	I	II	III		
Grau 0	59	0	0	0	59	
Grau I	35	1	0	0	36	
Grau II	14	10	0	0	24	
Grau III	3	10	13	2	28	
Grau IV	0	0	1	11	12	
Total	111	21	14	13	159	

5.5.3 Revisão anatomopatológica e presença de anticorpos antitreóides

Considerando a análise semiquantitativa dos agregados linfocitários e dos folículos linfóides como sinais inflamatórios, e a presença de anticorpos antitreóides como possíveis determinantes desse processo inflamatório, comparou-se a interação dos dados obtidos.

Dentre os 80 indivíduos com AcTPO negativo, em 34 (42,5%) não foram encontrados agregados linfocitários (Grau 0); em 23 (28,8%) eles estavam presentes no Grau I, em 5 (6,3%) foram classificados como Grau II, em 14 (17,5%) como Grau III e em 4 (5,0%) como Grau IV. Entre os 18 portadores de AcTPO positivo, os agregados linfocitários foram classificados como Grau III em 38,9% e, como Grau IV, em 38,9%, perfazendo 14 casos (77,8%), enquanto três (16,7%) eram grau 0, um (5,6%) Grau I, e nenhum (0,0%) Grau II (Figura 23). Essa diferença foi significativa, assim como quando se relacionaram os AcTPO com os folículos linfóides, que foram

negativos em 78,8% dos casos de ausência de folículos, classificação zero, $p < 0,001$.

(Figura 24)

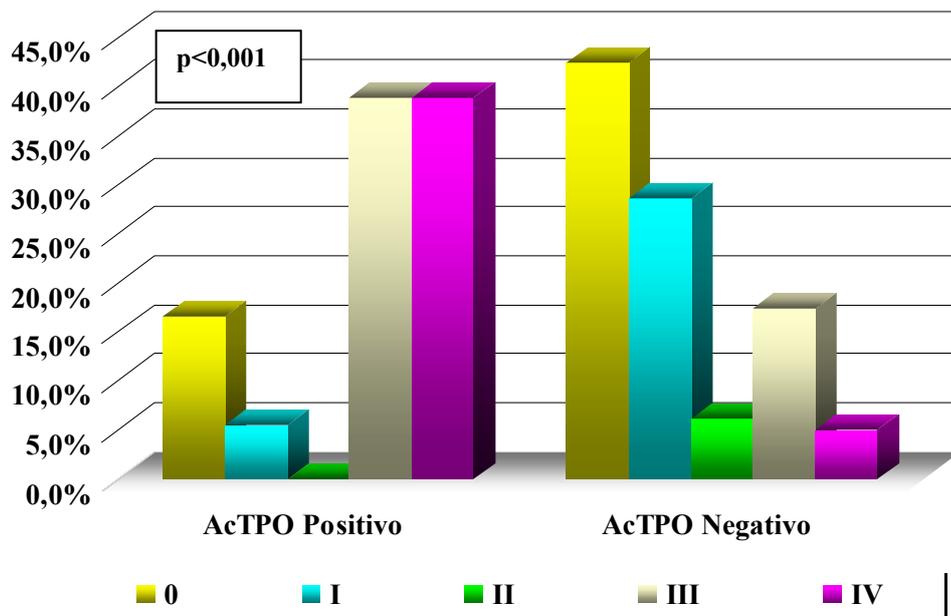


Figura 23 – Relação de anticorpos antiperoxidase e a quantidade de agregados linfocitários. Valor de p referente ao teste Qui-quadrado de Pearson.

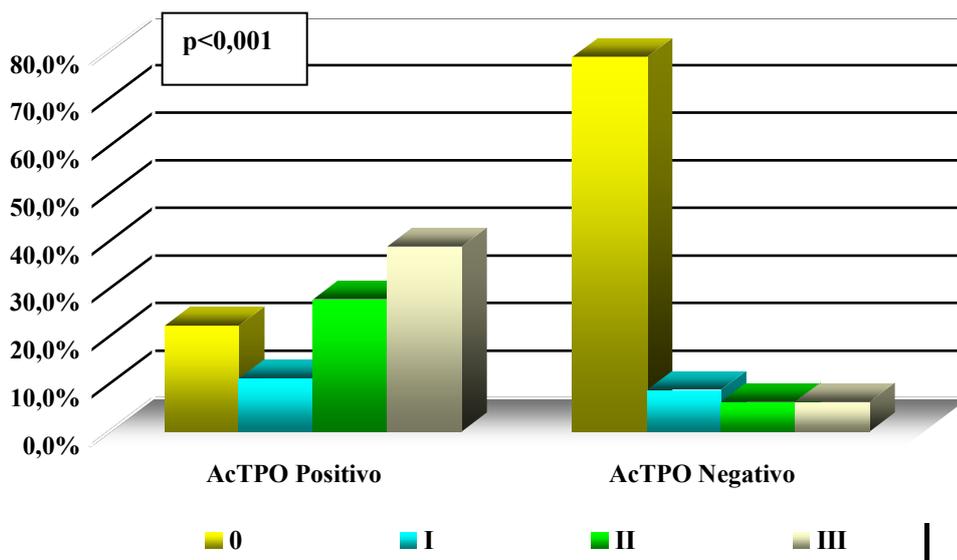


Figura 24 – Relação de anticorpos antiperoxidase e presença de folículos linfóides.

Valor de p referente ao teste Qui-quadrado de Pearson.

5.5.4 Análise de regressão logística

De acordo com a análise univariada, as variáveis estudadas que apresentaram nível descritivo $p < 0,25$ para a associação com hipotireoidismo foram selecionadas e incluídas no modelo logístico multivariado base. Foram consideradas as seguintes variáveis: faixa etária ($p=0,200$), sexo ($p=0,228$), indicação da operação ($p=0,192$), lobo tireóideo removido ($p=0,006$), AcTPO ($p=0,009$), AcTg ($p=0,106$), volume do coto remanescente ao ultra-som ($p=0,036$) e TSH pré-operatório ($p < 0,001$), agregados linfocitários ($p=0,137$) e folículos linfóides ($p=0,230$).

Para o modelo final, foram considerados TSH pré-operatório, volume do coto remanescente, lobo tireóideo removido e um termo de interação entre essas duas últimas variáveis: volume e lobo tireóideo removido. O teste de Hosmer-Lemeshow indicou que o modelo final adotado estava bem ajustado aos dados, com $p=0,742$.

A interpretação do modelo forneceu os resultados apresentados a seguir:

i. Existe associação significativa entre TSH pré-operatório e hipotireoidismo ($p < 0,001$), ou seja: a possibilidade de ocorrer em relação a não ocorrer o hipotireoidismo, em indivíduos com TSH pré-operatório $> 2,0$ mU/L, é 7,1 vezes maior que a de o hipotireoidismo se manifestar naqueles com TSH pré-operatório $\leq 2,0$ mU/L, mantendo-se constantes as demais variáveis do modelo ($p < 0,001$; OR 7,14; IC 95% 2,5-20,3).

ii. Existe efeito de interação entre as categorias de volume do coto remanescente ao ultra-som e o lobo da tireóide removido ($p=0,036$), de modo que:

- A possibilidade de ocorrer em relação a não ocorrer o hipotireoidismo, em indivíduos submetidos a lobectomia direita e com o volume do remanescente $\leq 4,0$ cm^3 , é 7,4 vezes maior que a de o hipotireoidismo se apresentar naqueles submetidos a lobectomia esquerda e com volume $> 4,0$ cm^3 ($p=0,002$; OR 7,4; IC 95% 2,0-26,6).

- A possibilidade de ocorrer em relação a não ocorrer o hipotireoidismo, em indivíduos submetidos a lobectomia direita e com volume residual $> 4,0$ cm^3 , é 7,8 vezes maior que a de o hipotireoidismo se apresentar naqueles submetidos a lobectomia esquerda, com volume residual $> 4,0$ cm^3 ($p=0,003$ OR 7,8 IC 95% 2,0-30,4).

- A possibilidade de ocorrer em relação a não ocorrer, o hipotireoidismo, em indivíduos submetidos a lobectomia esquerda com volume residual $\leq 4,0$ cm^3 , é 6,3 vezes maior que a de o hipotireoidismo se apresentar naqueles submetidos a lobectomia esquerda, com volume residual $> 4,0$ cm^3 ($p=0,008$; OR 6,3; IC 95% 1,6-24,5).

Em resumo: na lobectomia total, é menos provável a ocorrência do hipotireoidismo em doentes com dosagem de TSH pré-operatório $\leq 2,0$ mU/L, e naqueles dos quais foi retirado o lobo esquerdo e que apresentam volume tireóideo residual $> 4,0$ cm^3 .

6 DISCUSSÃO

Berglund et al. (1991) afirmam que “A incidência do hipotireoidismo após operações por bócio não tóxico depende da capacidade funcional do remanescente tireóideo”. É sabido também que a doença nodular da tireóide possui alta prevalência, tanto que outros autores, como Furlanetto et al. (2000), ao estudar mulheres em idade superior a 40 anos (média de 55 anos), encontram alteração ao ultra-som em 40,6% delas e, dentro desse grupo, verificam que 35,3% das alterações correspondiam a doença nodular.

Algumas doenças da tireóide sofrem influência de fatores ambientais, segundo Dunn (2002), lembrando, a favor dessa tese, que o bócio endêmico e o cretinismo praticamente desapareceram nas localidades onde a carência de iodo foi controlada.

O controle da carência de iodo, segundo Berglund et al. (1991), está promovendo a diminuição da frequência de bócios volumosos e, por conseguinte, vem acarretando mudança na indicação de operações da glândula tireóide. Prevaecem atualmente as operações por suspeita de neoplasia, enquanto os procedimentos unilaterais ou hemitireoidectomias são considerados intervenção suficiente para o tratamento de grande parte dessas lesões (Cheung et al., 1986; Berglund et al., 1990; Bennedbæk et al., 1999; Wadström et al., 1999; Bennedbæk et al., 2000).

O presente estudo está concentrado nas lobectomias totais, e 62,4% das operações foram indicadas por suspeita de neoplasia, sem que tivessem influência, na

evolução pós-operatória, para hipotireoidismo ou eutireoidismo, respectivamente 55,7% e 65,6% ($p=0,192$).

A introdução do ultra-som à propedêutica da tireóide, permitiu que, por vezes, fossem detectados nódulos ainda assintomáticos, os quais, em alguns casos, necessitam da complementação diagnóstica com a punção biópsia por agulha fina (PAAF), o que pode esbarrar na limitação da avaliação citológica dessas lesões e ser responsável pela indicação da tireoidectomia para remoção do nódulo e diagnóstico definitivo. Nesses casos, trata-se, na maioria das vezes, de mulheres com idade por volta dos 45 anos, saudáveis, que se defrontam com a necessidade de um ato operatório para remoção de uma glândula de suma importância.

Esse foi o panorama encontrado, ao analisar os 186 casos de lobectomia total: 163 (87,6%) eram mulheres, e a média de idade foi de 45 anos, dados coincidentes com a literatura (Tavares, 1993; Rocha, 2000; Furlanetto et al., 2000; McHenry e Slusarczyk, 2000; Piper et al., 2005; Miller et al., 2006).

Reconhecidamente, a diminuição do tecido glandular altera a produção dos hormônios tireóideos e leva ao hipotireoidismo. Essa disfunção é definida como uma síndrome clínica que cursa com sinais e sintomas variados e característicos, associados com alterações laboratoriais de elevação de TSH e queda nos níveis de T3 e T4, livres e/ou totais (Nicolau, 2001; Benseñor, 2002).

Quanto ao diagnóstico do hipotireoidismo subclínico, também chamado de bioquímico, é feito na presença de TSH sérico acima do limite normal, estando ausentes os sinais ou sintomas de hipotireoidismo com valores normais de T3 e T4 (Evered et al., 1973; Gambert e Tsitouras, 1985; Kabadi, 1993; Woeber, 1997; Benediktsson e Toft, 1998; Nicolau, 2001; Benseñor, 2002; Piper et al., 2005).

Vale observar ainda que a remoção de parte da glândula tireóide está associada com a hipertrofia do tecido remanescente e com a elevação dos níveis de TSH, quando são comparados dados colhidos antes e depois da operação, conforme demonstram estudos experimentais com animais (Clark, 1976; Logothetopoulos e Doniach, 1955¹ *apud* Matte et al. 1981; Silva Filho, 1986; e Nishio, 1999).

A hipertrofia do tecido glandular remanescente e as taxas elevadas de TSH no pós-operatório, assim como a elevação da resposta do TSH ao estímulo com TRH, são consideradas mecanismos adaptativos (Botelho et al., 1992; Lombardi et al., 1993).

Outro dado importante é relatado por Rodier et al. (1990), quando apresentam variação média do TSH pré-operatório de 0,78 para 2,03 mU/L após tireoidectomias parciais. Resultados semelhantes são descritos por outros autores (McHenry e Slusarczyk, 2000; Miller et al., 2006) e foram também obtidos no presente estudo. Os resultados deste estudo demonstram aumento do valor médio do TSH de 1,53 mU/L no pré-operatório para 6,35 mU/L, após a operação, com diferença média de 4,81 e intervalo de confiança de 95% de 1,71 mU/L ($p < 0,001$). Essa elevação ocorreu também no grupo sem hipotireoidismo pós-operatório, porém mais discreta, subindo de 1,25 mU/L para 2,93 mU/L.

O aumento do TSH pós-operatório é considerado temporário, pois casuísticas com seguimento em longo prazo demonstram queda desses valores a patamares próximos dos iniciais, antes da operação, principalmente ao final do primeiro ano de seguimento (Matte et al., 1981; Aagaard et al., 1984; Cheung et al., 1986; Botelho et al., 1992; Piper et al., 2005).

¹Logothetopoulos JH, Doniach I. Compensatory hypertrophy of the thyroid after partial thyroidectomy. *Br J Exp Pathol* 1955;36:617-27.

O aumento do TSH após ressecções parciais da glândula tireóide levou Greer e Astwood²², em 1953, *apud* Matte et al. (1981), a popularizarem o uso da tiroxina, com a intenção de prevenir recidivas do bócio.

A terapia supressiva, por sua vez, baseia-se na hipótese de o TSH ser um agente bociogênico e consiste na manutenção de níveis séricos baixos, por meio da administração de hormônio tireóideo sintético. Seu emprego tem relação com a eficácia na diminuição dos nódulos de origem adenomatosa (Bartalena et al., 1991; Bennedbæk et al., 1999; Gharib e Mazzaferri, 1998; Gharib et al., 1987; Samuels, 2001; Wémeau et al., 2002). O uso deste tipo de terapia é defendido por vários autores, especialmente nos estudos com populações de áreas onde há carência de iodo (Miccoli et al., 1993; Kulacoglu et al., 2000; Niepomnische et al., 2001; Basili et al., 2003).

No presente estudo, a terapia hormonal supressiva foi aplicada em 124 casos diagnosticados como eutireóideos no pós-operatório. Sete pessoas (5,6%) iniciaram o tratamento num período entre 20 e 78 dias após a operação, mesmo com valores de TSH dentro dos limites normais, cuja média, no início do tratamento, foi de 3,93 mU/L, variando de 2,07 a 4,93mU/L.

O valor da supressão hormonal, entretanto, não é confirmado por vários autores que, em estudos comparativos entre placebo e doses de levotiroxina de 1 a 3 µg/kg/dia, não encontram vantagem na prevenção de recidivas do bócio para justificar o tratamento (Geerdsen e Frølund, 1986; Gharib et al., 1987; Hegedüs et al., 1987; Berglund et al., 1990 ; Berglund et al., 1998; Bistrup et al., 1994). Autores como Pappalardo et al., 1998; Basili et al., 2003 demonstram que essa terapia é ineficaz, quando identificados fatores do crescimento como a IGF-I (*insulin growth-factor I*),

²²Greer MA, Astwood EB. Treatment of simple goiter with thyroid. *J Clin Endocrinol Metab* 1953; 13:1312

EGF (*epidermal growth-factor*), FGF (*fibroblastic growth-factor*) e TGF α e β (*transforming growth factor*), que atuam de forma independente do TSH na doença nodular da tireóide.

A despeito de a levotiroxina ser bem tolerada, o seu uso crônico, de forma não controlada, pode causar problemas, como aumento do risco de doenças cardiovasculares, por exemplo, fibrilação atrial e também diminuição da tolerância aos exercícios, possivelmente por alterações graduais na função do ventrículo esquerdo. Adicionalmente, em mulheres na menopausa, o excesso de hormônio tireóideo está associado à aceleração no processo de perda da densidade mineral óssea (Hegedus et al., 1987; Buchanan e Lee, 2001; Hegedus 2004; Piper et al., 2005).

Há mais consenso na literatura quando o uso da tiroxina no pós-operatório está restrito aos casos com elevação do TSH, no tratamento do hipotireoidismo mesmo assintomático, e não como profilaxia de recidivas do bócio (Blichert e Toft, 1978; Hedman et al., 1986; Gambert e Tsitouras, 1985; Geerdsen e Frølund, 1986; Cheung et al., 1986; Berglund et al., 1990; Champion et al., 1995; Gharib e Mazzaferri, 1998; McHenry e Slusarczyk, 2000; Hegedus, 2004).

O hipotireoidismo, por sua vez, leva a alteração no consumo basal de energia e, em estados subclínicos, já é associado à depressão e aumento das doenças cardíacas, por elevação dos lipídeos aterogênicos (Champion et al., 1995; Wolf et al., 1996; Woeber, 1997; Villar et al., 2005).

O questionamento sobre a validade da terapia supressiva após tireoidectomias, aliado à comprovada relevância do tratamento precoce do

hipotireoidismo subclínico, enfatizam a necessidade de identificar rapidamente as alterações funcionais após tireoidectomia.

Considerando que o diagnóstico do hipotireoidismo subclínico é laboratorial, portanto dependente dos limites determinados para cada ensaio, a comparação sobre incidência e prevalência dessa alteração, em tireoidectomias parciais, é difícil. A prevalência do hipotireoidismo após tireoidectomia parcial varia de 6,5 a 16% em trabalhos anteriores à década de 90 (Griffiths et al., 1974; Bang et al., 1985; Hedman et al., 1986; Berglund et al., 1990; Berglund et al., 1991). O ensaio para dosagem do TSH, naquele período, era de primeira geração, com sensibilidade de 0,5 mU/L, logo, baixa para os padrões atuais.

A introdução, nas duas últimas décadas, de ensaios mais sensíveis para o TSH, está associada com crescimento no diagnóstico do hipotireoidismo subclínico (Villar et al., 2005). Segundo Danese et al. (1996), a incidência varia de 14 a 75%, enquanto, mais recentemente, Piper et al. (2005) citam variação de 5 a 35%. Diferença nos valores utilizados para classificar uma pessoa como hipotireóide, tempo de seguimento pós-operatório, experiência do cirurgião e quantidade de tireóide removida são alguns dos fatores determinantes dessa grande variação na incidência do hipotireoidismo (Danese et al., 1996; Piper et al., 2005).

Durante o desenvolvimento deste estudo, ao analisar 186 lobectomias totais, foram encontrados 61 casos com TSH acima do limite de 5,5 mU/L no período de até oito semanas após o procedimento, números que correspondem à prevalência de 32,8% relativa ao hipotireoidismo pós-operatório. Esse resultado é condizente com a literatura atual. Miller et al. (2006), por exemplo, descrevem que 27% das hemitireoidectomias estudadas apresentam níveis de TSH superiores a 6,0 mU/L.

Um ano antes, Piper et al. (2005), numa casuística de 66 operações e utilizando o limite de 5,5 mU/L para o TSH, encontram 18% de hipotireoidismo. McHenry e Slusarczyk (2000) citam 35% de hipotireoidismo, quando utilizam como valor normal o nível de TSH inferior a 3,5 mU/L.

Estudos sobre a função do remanescente tireóideo, em sua grande maioria, são decorrentes do tratamento do bócio tóxico. Nesta situação a maior preocupação é prevenir a recidiva da tireotoxicose. Apesar de ser considerado seqüela menos importante nesse tratamento, o hipotireoidismo tem relação bem definida com o tamanho do coto remanescente e o grau de tireoidite (Brandão 1986; Berglund et al., 1990; Readey e Barnes, 1994; Songum et al., 1999).

Diferente das operações para o bócio tóxico, em que o procedimento visa à diminuição do tecido hiperfuncionante, na doença nodular com suspeita de malignidade a operação visa, além da remoção do nódulo, ao seu diagnóstico definitivo e, quando são benignos, ganha importância a prevenção do hipotireoidismo, com ressecções menos amplas.

O diagnóstico do hipotireoidismo ganha maior relevância com a diminuição do uso rotineiro da terapia supressiva. Poucos estudos procuram determinar a ocorrência dessa alteração em tireoidectomia parcial por bócio não tóxico e esbarram em dificuldades como sua definição, diagnóstico e seguimento. Identificar qual doente corre maior risco de desenvolver a doença envolve considerar a quantidade e a qualidade do tecido tireóideo remanescente.

A quantidade de tireóide necessária para manter a produção normal de hormônios pode estar, de algum modo, relacionada a outros fatores, como idade,

sexo, peso e altura. Informações obtidas pelo ultra-som demonstram que o volume da glândula é maior em homens (Naik e Bury, 1998; Peterson et al., 2000; Kerr, 2001). Hegedus (2004) comprova maior frequência de nódulos de tireóide com o aumento da idade, e Piper et al. (2005) relatam também que a influência dos anticorpos antitireóideos na determinação do hipotireoidismo está relacionada com a idade.

Houve predomínio de mulheres no presente estudo, sem diferença estatística nos grupos com ou sem hipotireoidismo, respectivamente 91,8% e 85,6% ($p=0,228$). O mesmo aconteceu com a idade, com média de 45,4 anos entre os hipotireóideos e 44,8 anos entre os eutireóideos ($p=0,725$). A análise multivariada não encontrou interação dessas variáveis com outras. Estes resultados concordam com a literatura que não demonstram influência de sexo ou idade na determinação do hipotireoidismo pós-operatório (Berglund et al., 1991; McHenry e Slusarczyk, 2000; Buchanan e Lee, 2001 Piper et al., 2005; Miller et al., 2006).

Os dados referentes a peso e altura foram utilizados para obtenção do IMC. Seu valor médio foi 26,4 e variou de 18 a 35,9, sem diferença entre os grupos ($p=0,435$), demonstrando que a amostra foi bastante homogênea.

O conhecimento obtido dos estudos com bócio tóxico remete, de forma intuitiva, à relação do hipotireoidismo em lobectomia total ou hemitireoidectomia com o volume do remanescente tireóideo e considera a quantidade de tecido restante como fator determinante na gênese dessa disfunção glandular.

A medida do coto remanescente, obtida por ultra-som, forneceu um volume médio de 5 cm³ para o grupo que se manteve eutireóideo e de 3,9 cm³ para o grupo de hipotireóideos, com diferença estatística significativa ($p=0,003$), o que sugere ser variável importante na ocorrência do hipotireoidismo pós-operatório. Entretanto os

hipotireóideos apresentaram valor mínimo de 1,1 cm³ e máximo de 9,0 cm³, enquanto o outro grupo variou de 1,6 a 12 cm³, o que indica não ser esse um fator exclusivo.

O volume residual de tireóide foi também importante nos estudos de Tavares (1993) e Rocha (2000), que estabeleceram valor limite de 7 e 8 cm³, respectivamente, ao utilizar medida do coto remanescente no intra-operatório, enquanto Young e MacLeod (1972) se valem da cintilografia para realizar as medidas da glândula e determinam 4 ml como suficientes para manutenção do eutireoidismo em operações por bócio não tóxico.

A doença multinodular é associada a ressecções amplas, com vistas a tratar completamente os nódulos e a prevenir a recidiva do bócio. Conseqüentemente, incorre no aumento do hipotireoidismo subclínico (Rodier et al., 1990; Botelho et al., 1992; Songun et al., 1999). Neste estudo, o diagnóstico anatomopatológico definitivo foi dividido em dois grupos, bócio e adenoma. O diagnóstico não apresentou diferença entre os grupos, havendo predomínio de bócio em 82% dos hipotireóideos e em 80,7% dos eutireóideos, sem diferença significativa. Essa preponderância do bócio nodular na casuística pode ser uma das explicações para a prevalência do hipotireoidismo, associada à pequena quantidade de tecido remanescente.

Ao analisar o lobo da tireóide que foi removido, verificou-se discreto predomínio da lobectomia esquerda na análise global (53,8%); em contrapartida, no grupo de hipotireóideos, houve maior número de ressecções do lobo direito (60,7%), com diferença significativa (p=0,006).

Não foi encontrada nenhuma referência na literatura sobre o lobo tireóideo removido ou preservado e disfunção glandular. Tavares (1993) encontra duas vezes

mais casos de lobectomia à direita, o que é explicado pela grande ocorrência de doenças desse lado e embasado por Young e MacLeod (1972), que descrevem maior contraste do lobo direito à cintilografia por possível aumento de sua vascularização. Entretanto estudos ultra-sonográficos têm demonstrado que o lobo direito tem volume maior que o esquerdo (Kerr, 2001).

Considerando as informações de Young e MacLeod (1972) e Kerr (2001), pode-se, de certa forma, explicar a prevalência do hipotireoidismo entre os casos submetidos à lobectomia direita, uma vez que é retirado o lobo de maior volume. A análise multivariada demonstra interação significativa entre o lobo removido, o volume do coto tireóideo remanescente e a ausência de hipotireoidismo. No grupo de eutireóideos, quando foi realizada lobectomia esquerda, preservado, portanto, o lobo direito, o volume deste foi superior a $4,0 \text{ cm}^3$ em 71,4% dos casos, confirmando que o lobo direito era maior. No entanto essa tendência não se confirmou no grupo hipotireóideo: não houve maior número de casos de lobectomia direita com coto residual de volume inferior a $4,0 \text{ cm}^3$, como poderia ser esperado. A influência do lobo tireóideo removido, além do volume, deve, provavelmente, estar associada a alguma outra variável que não foi possível determinar.

A quantidade de tecido tireóideo remanescente não parece ser fator exclusivo na determinação do hipotireoidismo pós-operatório. A qualidade funcional desse tecido também deve ser considerada, e Berglund et al. (1991) demonstram preocupação com a capacidade funcional do remanescente em operações por bócio não tóxico, e não apenas com seu volume.

Determinar o TSH pré-operatório foi importante neste estudo, para selecionar e excluir casos que já eram hipotireóideos antes da operação. Na análise dessas

informações, foi encontrado um valor médio de TSH, no período pré-operatório, de 1,2 mU/L entre os indivíduos que permaneceram eutireóides após a operação, e de 2,1 mU/L no grupo com hipotireoidismo pós-operatório, o que constitui diferença significativa ($p < 0,001$). Assim, níveis ainda normais, porém mais elevados de TSH no pré-operatório, tiveram relação com a ocorrência do hipotireoidismo após a operação. Os achados, na casuística deste estudo, são semelhantes aos de McHenry e Slusarczyk (2000) e Miller et al. (2006) e sugerem como causa a alteração da função global da tireóide, possivelmente ligada à diminuição de sua reserva funcional.

Considerando o aumento do TSH pós-operatório em relação ao pré-operatório como mecanismo adaptativo, portanto freqüente após manipulações da glândula, era esperado, que os indivíduos com níveis mais elevados desse hormônio, antes da operação, suplantassem o limite superior da normalidade do exame com maior facilidade, justificando, neste estudo, a maior freqüência de diagnóstico de hipotireoidismo nesse grupo de pessoas.

A diminuição da função tireóidea está, muitas vezes, associada à tireoidite auto-imune. A doença auto-imune é órgão-específica, caracterizada pela presença de auto-anticorpos contra componentes específicos do órgão-alvo. Nesse caso a função glandular é afetada por alterações inflamatórias que levam à destruição do parênquima tireóideo normal. A presença de anticorpos antitireóides é fator responsável por essas alterações inflamatórias na tireóide e está associada ao hipotireoidismo (Dayan e Daniels, 1996; Buchanan e Lee, 2001; Lara, 2001; Soares et al., 2003).

Detectar a presença de tireoidite é, ainda hoje, um problema clínico. Aproximadamente 7% da população normal possui anticorpo antitireóideo no soro.

Tal incidência é notadamente maior em pessoas com alterações, na tireóide, que atingem 34,1% (Buchanan e Lee, 2001), embora nem todas apresentem alterações funcionais. Por outro lado, na prática clínica, os anticorpos antitireóideos não são identificados em alguns doentes com hipotireoidismo, sem nenhuma causa aparente.

Note-se que, nos casos de hipertireoidismo, a presença de anticorpos no pré-operatório torna importante programação cirúrgica mais rigorosa em relação ao tamanho do remanescente tireóideo, no intuito de preservar mais tecido glandular, pois o risco de hipotireoidismo, nessa condição, é maior (Capezzuto et al., 1987).

Vários estudos buscam demonstrar a influência dos anticorpos antitireóideos no desenvolvimento de hipotireoidismo, após operações sobre a tireóide, para tratamento de bócio não tóxico. Bang et al. (1985) e Tavares (1993) não encontram relação dos anticorpos com a doença, no entanto referem-se a anticorpos antitireóideos menos específicos que os utilizados atualmente. Outros autores, como Dayan e Daniels, 1996, Benediktsson e Toft, 1998, e Buchanan e Lee, 2001, demonstram íntima relação dos níveis de anticorpos com o hipotireoidismo. Identificá-los antes de operações, ou mesmo depois, durante o seguimento, ganha importância no intuito de selecionar doentes com maior risco de alterações. O seguimento, nessa situação, deve ser mais rigoroso e de longo prazo, a fim de diagnosticar e tratar precocemente, com ênfase para os seis primeiros meses (Matte et al., 1981; Aagaard et al., 1984; Cheung et al., 1986; Berglund et al., 1991; Botelho et al. 1992; Piper et al., 2005).

A importância do acompanhamento rigoroso é constatada neste estudo, pois no grupo eutireóideo foram identificados onze (8,8%) doentes com hipotireoidismo chamado tardio, depois de dois meses, em um período que variou de 4 a 46 meses,

com média de dezesseis meses e desvio-padrão de 13,6 meses, cujo acompanhamento global foi, em média, de 29 meses. Entre os onze indivíduos, dois (18%) apresentavam AcTPO positivo no pós-operatório.

Os dados referentes à dosagem de anticorpos no pré-operatório não estavam disponíveis em grande parte dos prontuários, o que os tornou insuficientes para a análise estatística. Utilizaram-se somente informações obtidas no pós-operatório e foi encontrado AcTg positivo em 15,4% dos hipotireóideos, enquanto no grupo dos eutireóideos essa prevalência foi de 6,2% ($p=0,106$). Entretanto o AcTPO, quando positivo, apresentou diferença significativa entre os grupos hipotireóideos e eutireóideos ($p=0,009$), respectivamente em 28,2% e 9,3%.

Os resultados do presente estudo reforçam a importância do AcTPO em relação ao AcTg nas doenças inflamatórias da tireóide e, como Buchanan e Lee (2001), não se encontrou AcTg positivo com AcTPO negativo.

O processo inflamatório de origem auto-imune, quando analisado do ponto de vista anatomopatológico, caracteriza-se pela presença de infiltrado linfocitário tipo crônico e difuso, por vezes com formação de centro germinativo, diminuição do tamanho dos folículos e do colóide, condição chamada de tireoidite crônica (Dayan & Daniels 1996; Eliaschwitz et al., 2001).

Greene (1950)³³, *apud* Bang et al. (1985), foi o primeiro autor a relacionar o infiltrado linfocitário com o risco de hipotireoidismo no tratamento cirúrgico do bócio tóxico. Variação na intensidade do processo inflamatório está relacionada com grau diferente de destruição glandular pela infiltração linfocitária.

³³Greene R. The significance of lymphadenoid changes in the thyroid gland. *J Endocrinol* 1950;7:1-5.

Griffiths et al. (1974) não obtêm sucesso ao associar a presença do infiltrado linfocitário com o hipotireoidismo em operações realizadas para bócio tóxico e não tóxico, possivelmente por incluir operações com diagnóstico e extensão diferentes.

A análise semiquantitativa de agregados linfocitários presentes, além do tecido perinodular do material obtido de operações por bócio não tóxico, realizada por Bang et al. (1985), não demonstra correspondência com o hipotireoidismo. Os autores indicam, nesse estudo, o volume do remanescente como fator mais relevante. Em outros estudos, essa análise semiquantitativa obteve maior correlação com o bócio tóxico, demonstrando hipotireoidismo mais evidente na presença de grande quantidade de infiltrados linfocitários (Capezzuto et al., 1987).

Na presente casuística, os agregados linfocitários classificados como Grau IV, tireoidite de Hashimoto, foram identificados em 13,7% dos casos de hipotireoidismo e 4,6% para aqueles sem hipotireoidismo. Distribuição semelhante ocorreu para os folículos linfóides Grau III, respectivamente 11,8% e 6,5% no grupo hipotireóideo e eutireóideo. A análise conjunta do restante dos graus dessa revisão anatomopatológica não encontrou diferença significativa ($p > 0,1$).

Berglund et al. (1991) demonstram relação do infiltrado linfocitário com a função da tireóide, no entanto identificam alguns casos com infiltrado leve ou ausente, que cursam com hipotireoidismo, e outros sem sinal de doença com grau severo, sugerindo influência de outros fatores como, por exemplo, o volume do coto remanescente, que no estudo não foi considerado.

Pequeno volume de tecido glandular é, com certeza, a forma mais simples e intuitiva de constatar risco para o hipotireoidismo, e determinar a qualidade desse tecido decerto é tarefa árdua. Muitas variáveis devem ser consideradas, tais como o

nível do hormônio hipofisário TSH antes de qualquer tratamento, por avaliar a reserva funcional da glândula. Além desse, sinais inflamatórios, determinados pela presença de anticorpos antitireóideos, e a infiltração linfocitária, que podem causar destruição do parênquima tireóideo, são úteis na determinação da qualidade do parênquima glandular.

Buchanan e Lee (2001) consideram que o folículo linfóide com formação de centros germinativos é mais preditivo do processo inflamatório que o infiltrado linfocitário exclusivo. Evidente interação foi identificada, neste estudo, entre o agregado linfocitário e o folículo linfóide, comprovando que, apesar de analisar momento distinto do processo inflamatório, define sua intensidade de forma equivalente, deixando a critério do investigador e à experiência do patologista a escolha de qual representa melhor a tireoidite. A associação da quantidade de infiltrado linfocitário, formando ou não folículos, com a presença de AcTPO foi também significativa e constitui mais um parâmetro que corrobora a hipótese de o anticorpo antitireóideo estar relacionado com o processo inflamatório glandular e com a presença da infiltração linfocitária, que é a manifestação histológica desse processo, como já foi comentado por outros autores (Dayan e Daniels, 1996; Buchanan e Lee, 2001; Lara, 2001; Soares et al., 2003).

Outra forma de avaliação qualitativa da glândula é realizada com base em achados ultra-sonográficos específicos. Assim, alteração da ecogenicidade glandular, sua vascularização e o índice de resistividade ao Doppler podem trazer informações adicionais sobre a intensidade do processo inflamatório na tireóide (Naik e Bury, 1998; Kerr, 2001). No presente estudo estas informações não foram consideradas, por não ter sido possível recuperá-las.

Regiões com carência de iodo apresentam maior incidência de bócio multinodular, por vezes volumosos. Como se viu anteriormente, nessa situação a operação consiste em ressecção ampla, preservando pequena quantidade de tecido normal. Nesse procedimento, o volume do remanescente pós-operatório torna-se mais relevante na determinação do estado funcional da glândula (Berglund et al., 1991). Atualmente há evidências de que o aumento do número de casos de tireoidite e de neoplasias da tireóide está relacionado a aumento da ingestão de iodo (Tomimori et al., 1995; Escoda, 2000; Duarte et al., 2004).

No Brasil, estados como São Paulo, Minas Gerais e Bahia deixaram de ser endêmicos para bócio (Corrêa - Filho et al. 2002). Contudo, devido às dimensões continentais do país, ainda se lida com doentes que provêm de áreas carentes de iodo, e continua a ser relativamente comum o achado de bócios volumosos, enquanto outros indivíduos têm risco maior de tireoidite, por serem oriundos de áreas com excesso de iodo.

Diante dessa realidade e seguindo a tendência da literatura atual, procurou-se localizar informações que permitissem esclarecer qual doente, submetido a lobectomia total da tireóide por bócio não tóxico, apresenta maior risco para desenvolver o hipotireoidismo. Justificados, talvez, pelas características da população aqui estudada, foram identificados, neste trabalho, sinais referentes tanto à quantidade quanto à qualidade do tecido remanescente, como principais responsáveis pelo hipotireoidismo pós-operatório.

Foi constatado, no presente estudo, predomínio de operações com diagnóstico de bócio, que é relacionado a procedimentos mais amplos entre as doenças nodulares benignas da tireóide. A probabilidade de um indivíduo submetido a lobectomia

direita e com volume do remanescente $\leq 4\text{cm}^3$ desenvolver hipotireoidismo pós-operatório foi 7,4 vezes maior que a de outro submetido a lobectomia esquerda e com volume superior a 4cm^3 . Para volume superior a 4cm^3 , operar o lado direito aumentou 7,8 vezes a probabilidade de apresentar hipotireoidismo, em relação à mesma operação do lado esquerdo. Estes dados refletem a importância da quantidade de tecido tireóideo preservado, para manter a função tireóidea.

Por outro lado, a suspeita de neoplasia foi a principal indicação de operação, possivelmente devido ao controle da carência de iodo responsável pela diminuição do volume dos bócios e pelo aumento da incidência de tireoidite. O TSH elevado, mas ainda dentro dos limites normais no pré-operatório, pode significar diminuição da reserva funcional da glândula. Neste estudo, a probabilidade de um indivíduo com nível de TSH pré-operatório acima de 2,0 mU/L evoluir com hipotireoidismo após lobectomia total, foi 7,1 vezes maior que a daqueles com $\text{TSH} \leq 2,0$ mU/L. Assim, a alteração na qualidade funcional do tecido tireóideo remanescente foi constatada, no presente estudo, pela importância do TSH pré-operatório, por sinais inflamatórios sugeridos pela presença de anticorpos antitireóideos e pelo infiltrado linfocitário, identificado no exame anatomopatológico.

Entender a população que se está atendendo e considerar essas variáveis é importante no diagnóstico e prevenção do hipotireoidismo após lobectomia total da tireóide.

7 CONCLUSÕES

- O **hipotireoidismo pós-operatório** ocorreu em 32,8% dos indivíduos submetidos à lobectomia total da tireóide para tratamento do bócio colóide.
- A possibilidade de ocorrer hipotireoidismo foi significativamente **menor** nos indivíduos com TSH pré-operatório ≤ 2 mU/L e naqueles submetidos a lobectomia esquerda e com volume de tireóide remanescente $> 4,0$ cm³, de maneira que o **hipotireoidismo** pôde ser relacionado com:
 - **Nível pré-operatório de tireotrofina > 2 mU/L**
 - **Volume do coto remanescente $\leq 4,0$ cm³**
 - **Remoção do lobo direito da tireóide**
 - **Presença de anticorpos antiperoxidase (AcTPO).**
- Neste estudo, o infiltrado inflamatório (foliculo linfóide e agregado linfocitário) apresentou interação com anticorpos antitireóideos e está relacionado ao estado inflamatório da glândula, porém não demonstrou influência na determinação do hipotireoidismo pós-operatório.

8 REFERÊNCIAS

- Aagaard J, Blichert-Toft M, Axelsson CK, Chirstiansen C. Spontaneous pituitary-thyroid function after surgical treatment of nontoxic goiter. *Acta Chir Scand* 1984; 150:123-7.
- Allannic H, Guilhem D, Maugendre D. L'hormone thyroïdienne est-elle utile pour prévenir les récives nodularies après hémithyroïdectomie? *Ann d'Endocrinologie* (Paris), 1993; 54:286-90.
- Bang U, Blichert-Toft M, Petersen PH, Nielsen BB, Hage E, Diederichsen H. Thyroid function after resection for non-toxic goitre with special reference to thyroid lymphocytic aggregation and circulating thyroid autoantibodies. [Journal Article] *Acta Endocrinologica*. 1985 Jun;109(2):214-9.
- Bartalena L, Bogazzi F, Pinchera A. Thyroid function tests and diagnostic protocols for investigation of thyroid dysfunction. *Ann. Ist. Super. Sanità* 1991;27(3); 531-40.

- Basili G, Biagini C, Manetti A, Martini F, Biliotti G. Il rischio di recidiva dopo tireoidectomia parziale per lesione benigna: Indagine condotta su 58 pazienti 15-25 anni dopo l'intervento. *Minerva Chir.* 2003;58:321-9.
- Berglund J, Aspeli O, Bondeson AG, Bondeson L, Christensen SB, Ekberg O, Nilsson P. Rapid increase in volume of the remnant after hemithyroidectomy does not correlate with serum concentration of thyroid stimulating hormone. *Eur J Surg.* 1998;164: 257-62.
- Berglund J, Bondeson L, Christensen SB, Larsson AS, Tiblin S. Indications for thyroxine therapy after surgery for nontoxic benign goiter. *Acta Chir. Scand.* 1990;156:433-8.
- Berglund J, Bondeson L, Christensen SB, Tiblin S. The influence of different degrees of chronic lymphocytic thyroiditis on thyroid function after surgery for benign, non-toxic goiter. *Eur J Surg.* 1991;157: 257-60.
- Benediktsson R, Toft AD. Management of unexpected result: compensated hypothyroidism. *Postgrad Med J* 1998;74:729-32.
- Bennedbæk FN, Hegedüs L. Management of the solitary thyroid nodule: Results of a North American survey. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(7):2493-8.

- Bennedbæk FN, Perrild H, Hegedüs L. Diagnosis and treatment of the solitary thyroid nodule. Results of a European survey. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1999;50(3):357-63.
- Benseñor I. Screening for thyroid disorder in asymptomatic adults from Brazilian populations. *São Paulo Med J/Rev Paul Med* 2002;120(5):146-51.
- Bianco AC, Marone MMS, Correa PHS. Valor clínico da dosagem ultrasensível de TSH na avaliação da função tiroideana. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 1988;32(2):51-4.
- Bisi H, Fernandes VS, De Camargo RY, Koch L, Abdo AH, De Brito T. The prevalence of unsuspected thyroid pathology in 300 sequential autopsies, with special reference to the incidental carcinoma. *SourceCancer*. 1989 Nov 1; 64(9):1888-93.
- Bisi H, Ruggeri GB, Longatto Filho A, De Camargo RV, Fernades VS, Abdo AH. Neoplastic and non neoplastic thyroid lesions in autopsy material: historical review of six decades in Sao Paulo, Brazil. *Tumori*. 1998 jul-aug;8(4):499-503.

-
- Bistrup C, Nielsan JD, Gregersen G, Franch P. Preventive effect of levothyroxine in patients operated for non-toxic goiter: a randomized trial of one hundred patients with nine years follow-up. *Clin Endocrinol.* 1994;40:323-7.
 - Blichert-Toft M, Egedorf C, Christiansen C, Axelsson CK. Function of pituitary-thyroid axis after surgical treatment of non-toxic nodular goiter. *Acta Med Scand.* 1979;206:15-9.
 - Blichert-Toft M, Christiansen C, Axelsson CK, Egedorf J, Ibsen H, Ibsen J. Effect of selective goiter resection on absent thyrotrophin response to thyrotrophin releasing hormone in idiopathic euthyroid goiters. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 1978;8:95-100.
 - Botelho LS, Rosenthal D, Machado Filho AM, Figueiredo JG. Bócio multinodular atóxico: avaliação da taxa de recidiva e função após tireoidectomia parcial. Análise retrospectiva de 39 casos. *Rev.Ass. Med. Bras.* 1992;38(2):85-9.
 - Brandão LG. *Tireoidectomia subtotal ampliada: contribuição ao estudo do remanescente tireóideo no bócio difuso tóxico.* [tese]. São Paulo; Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. 1986.

- Brunn J, Block U, Ruf G, Bos I, Kunze WP, Scriba PC. [Volumetric analysis of thyroid lobes by real-time ultrasound] /Volumetrie der Schilddrüsenlappen mittels real-time sonographie. *Deutsche Med Wochensh* 1981;106: 1338-40.
- Buchanan MA, Lee D. Thyroid auto-antibodies, lymphocytic infiltration and the development of post-operative hypothyroidism following hemithyroidectomy for non-toxic nodular goiter. *J R Coll Surg Edinb* Apr 2001;46(2):86-90.
- Champion L, Gallou G, Ruelland A, Cloarec L, Allanic H. Lipid and thyroid changes after partial thyroidectomy: guidelines for l-thyroxine therapy? *Clin Chem* 1995;41(3): 473-4.
- Capezzuto E, Carlini M, Balsanelli M, Piperno G, De Santis G. Ipotiroidismo post-chirurgico. L'infiltrazione linfocitaria e gli anticorpi antitireoglobulina come markers in 73 casi da noi studiati. *Minerva Chir.* 1987 Feb 28; 42(4):323-6.
- Cheung P, Boey J, Wong J. Thyroid function after hemithyroidectomy for benign nodules. *World j Surg.* 1986;10:718-23.
- Clark OH, Lambert WR, Cavalieri RR, Rapoport B, Hammond ME, Ingbar SH. Compensatory thyroid hypertrophy after hemithyroidectomy in rats. *Endocrinology.* 1976;99(4):988-95.

-
- Corrêa Filho HR, Vieira JBF, Silva YSP, Coelho G E, Cavalcante FAC, Pereira MPL. Inquérito sobre a prevalência de bócio endêmico no Brasil em escolares de 6 a 14 anos: 1994 a 1996. *Rev Panam Salud Publica/ Pan Am J Public Health*. 2002;12(5): 317-26.
 - Dayan CM, Daniels GH. Medical progress: chronic autoimmune thyroiditis. *N Engl J Med*. 1996 jul;335(2):99-107.
 - Danese D, Sciacchitano S, Gardini A, Andreoli M. [Post-operative hypothyroidism]. *Minerva Endocrinol*. 1996 Sep;21(3):85-91.
 - Denardin OVP. Avaliação laboratorial das tireoidopatias. In: Brasilino MB. *Tratado de cirurgia de cabeça e pescoço e otorrinolaringologia*. São Paulo: Atheneu; 2001. v.1;561-71.
 - Di Gesù G. L'ipotireoidismo cirurgico. *Minerva Med*. 1987;78:519-27.
 - Duarte GC, Tomimori EK, Borioli RA, Ferreira JE, Catarino RM, Camargo RYA, Medeiros-Neto G. Avaliação ultra-sonográfica da tireóide e determinação da iodúria em escolares de diferentes regiões do estado de São Paulo. *Arq Bras. Endocrinol Metab*. 2004 dez;40(6):842-8.
 - Dunn JT. Editorial: Guarding our nation's thyroid health. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 feb;87(2):486-8.

- Escoda MSQ. Bócio endêmico: *A determinação social da fome e a intervenção do Estado*. [dissertação]; Rio Grande do Norte; Univ Federal do Rio Grande do Norte, 89. Revisão 8/2000.
- Eliaschewitz FG, Rodrigues MLM, Poço CA. Diagnóstico e tratamento das tireoidites. In: Brasilino MB. *Tratado de cirurgia de cabeça e pescoço e otorrinolaringologia*. São Paulo: Atheneu; 2001. v.1;605-27.
- Evered DC, Ormstron BJ, Smith PA, Hall R, Bird T. Grades of hypothyroidism. *BMJ*. 1973;1:657-62.
- Ferraz AR, Brandão LG. Bócios simples. In: Brandão LG, Ferraz AR. *Cirurgia de cabeça e pescoço*. São Paulo: Roca; 1989. v.1;569-81.
- Friguglietti CUM, Lin CS, Kulcsar MAV. Total thyroidectomy for benign thyroid disease. *Laryngoscope*. 2003;113:1820–6.
- Flynn RWV, Macdonald TM, Morris AD, Jung RT, Leese GP. The thyroid epidemiology, audit and research study: thyroid dysfunction in the general population. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 August; 89(8):3879-84.

- Furlanetto TW, Peccini S, Schenider MAO, Zimmer AS, Reis OS, Genro SK, Ferreira EV, Bittelbrum F, Moller AS, Silva RW, Siqueira IR, Silveira MF. Prevalência de nódulos de tireóide detectados por ecografia em mulheres após os 40 anos. *Rev Ass Med Brasil*. 2000;46(4): 331-4.
- Gambert SR, Tsitouras PD. Effect of age on thyroid hormone physiology and function. *J Am Ger Society*. 1985;33(5):360-5.
- Geerdsen JP, Frølund L. Recurrence of nontoxic goiter with and without postoperative thyroxine medication. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 1984;21:529-33.
- Geerdsen JP, Frølund L. Thyroid function after surgical treatment of nontoxic goiter. A randomized study of post-operative thyroxine administration. *Acta Med. Scand.* 1986; 220: 341-5.
- Gharib H, James EM, Charboneau W, Naessens JM, Offord KP, Gorman CA. Suppressive therapy with levothyroxine for solitary thyroid nodules: A double-blind controlled clinical study. *N Engl J Med*. 1987;317:70-5.
- Gharib H, Mazzaferri EL. Thyroxine suppressive therapy in patients with nodular thyroid disease. *Ann Intern Med* 1998;128:386-94.

- Gilquist J, Lundström L, Larsson R, Sjö Dahl R, Bröte L, Anderberg B. Preoperative estimation of tge size of the thyroid remnant. *Acta Chir Scand.* 1979;145:459-61.
- Griffiths NJ, Murley RS, Gulin R, Simpson RD, Woods TF, Burnett D. Thyroid function following partial thyroidectomy. *Br J Surg.* 1974;61:626-32.
- Hedman I, Jansson S, Lindberg S. Need for thyroxine in patients lobectomised for benign thyroid disease as assessed by follow-up on average fifteen years after surgery. *Acta Chir Scand.* 1986;152:481-6.
- Hegedüs L. The thyroid nodule. *N Engl J Med.* 2004;351(17):1764-71.
- Hegedüs L, Hansen JM, Veiergang D, Karstrup S. Does prophylactic thyroxine treatment after operation for nontoxic goiter influence thyroid size? *BMJ.* 1987;294:801-3.
- Hegedüs L, Perrild H, Poulsen LR, Andersen JR, Holm B, Schnohr P, Jensen G, Hansen JM. The determination of thyroid volume by ultrasound and its relationship to body weight, age, and sex in normal subjects. *J Clin. Endocrinol Metab.* 1983;56:260-3.
- Kabadi UM, Subclinical hypothyroidism. Natural course of the syndrome during a prolonged follow-up study. *Arch Intern Med.* 1993;153:957-61.

-
- Kerr L. Atualização em ultra-sonografia de alta resolução – Valor do doppler colorido. In: Rosa JC, Romão LA. *Glândula Tireóide*. 2ª ed. São Paulo: Lemos Editorial; 2001.119-58.
 - Knobel M, Barca MF, Pedrinola F, Medeiros-Neto G. Prevalence of anti-thyroid peroxidase antibodies in autoimmune and nonautoimmune thyroid disorders in a relatively low-iodine environment. *J Endocrinol Invest* 1994 Dec;17(11):837-42.
 - Kulacoglu H, Dener C, Ziraman I, Kama NA. Thyroxine prophylaxis after bilateral subtotal thyroidectomy for multinodular goiter. *Endocr J* 2000 Jun;47(3):349-52.
 - Landim R. Pesquisa. Saúde. Menos iodo, mais doença. *Jornal da USP* 1997 Disponível em: http://www.usp.br/jorusp/arquivo1997/jusp404/manchet/rep_rep/.
 - Lara PF. Os radioisótopos no estudo da tireóide. In: Rosa JC, Romão LA. *Glândula Tireóide*. 2ª ed. São Paulo: Lemos Editorial; 2001.99-118.
 - Lisbôa HRK, Gross JL. Ultrasonographic determination of goiter prevalence in southern Brazilian schoolchildren. *Braz J Med Biol Res*. 2002;35(10):1147-52.

- Lombardi G, Panza N, Lupoli G, Leonello D, Carlino M, Minozzi M. Study of the pituitary-thyroid axis in euthyroid goiter after partial thyroidectomy. *J Endocrinol invest.* 1983;6:485-7.
- Marcocci C, Vitti P, Cetani F, Catalano F, Concetti R, Pinchera A. Thyroid ultrasonography helps to identify patients with diffuse lymphocytic thyroiditis who are prone to develop hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metabol.* 1991;72:209-13.
- Matte R, Ste-Marie LG, Comtois R, D'Amour P, La-Croix A, Chartrand R, Poisson R, Bastomsky CH. The pituitary-thyroid axis after hemithyroidectomy in euthyroid man. *J Clin Endocrinol Metab.* 1981;53:377-80.
- McHenry CR, Slusarczyk SJ. Hypothyroidism following hemithyroidectomy: incidence, risk factors, and management. *Surgery.* 2000 Dec;128(6):994-998.
- Medeiros - Neto GA. Bócio esporádico: mecanismo fisiopatológico e evolução. In: Medeiros - Neto G, Nicolau W. *Temas atuais em tireoidologia.* São Paulo: Editamed;1977. 58-66.
- Menezes MB. Diagnóstico e tratamento dos bócios não tóxicos. In: Brasilino MB. *Tratado de cirurgia de cabeça e pescoço e otorrinolaringologia.* São Paulo:Atheneu;2001. v.1.581-7.

-
- Miccoli P, Antonelli A, Iacconi P, Alberti B, Gambuzza C, Baschieri L. Prospective, randomized, double-blind study about effectiveness of levothyroxine suppressive therapy in prevention of recurrence after operation: result at the third year of follow-up. *Surgery*. 1993;114:1097-102.
 - Miller FR, Paulson D, Prihoda TJ, Otto RA. Risk factors for the development of hypothyroidism after hemithyroidectomy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006 Jan;132(1):36-8.
 - Mizukami Y, Michigishi T, Nonomura A, Hashimoto T, Tonani N, Matsubara F, Takazakura E. Iodine-induced hypothyroidism: a clinical and histological study of 28 patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993;76:466-71.
 - Moyses RA, Araujo Filho VAF, Carlucci Junior D, Brescia MDG, Moyses NA, Brouck RS, Cordovani D, Ferraz AF. Hipotireoidismo precoce em pacientes submetidos à lobectomia de tireóide: incidência e fatores associados. In: Resumos do XX Congresso Brasileiro de Cirurgia de Cabeça e Pescoço, 2005. Salvador, Bahia; 2005. p. 116.
 - Murley RS, Rigg BM. Postoperative thyroid function and complications in relation to a measured thyroid remnant. *Br J Surg*. 1968;55:757-60.
 - Naik KS, Bury RF. Imaging the thyroid [review]. *Clin Radiol*. 1998 sep;53(9):630-8.

-
- Nicolau W. Provas Laboratoriais *in vitro*. In: Rosa JC, Romão LA. *Glândula Tireóide*. 2ª ed. São Paulo: Lemos Editorial; 2001.81-90.
 - Niepomnische H, Garcia A, Faure E, Castellanos A, Zalazar MC, Bur G, Elsner B. Long-term follow-up of contralateral lobe in patients hemithyroidectomized for solitary follicular adenoma. *Clin Endocrinol*. 2001;55:509-13.
 - Nishio, S. *Alterações morfofuncionais da tireóide após irradiação externa e hemitireoidectomia*. [tese]. São Paulo; Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo. 1999.
 - Okayasu I, Hara Y, Nakamura K, Rose NR. Racial and age-related differences in incidence and severity of focal autoimmune thyroiditis. *Am J Clin Pathol*. 1994;101:698-702.
 - Pacheco FT, Nascimento EAM, Costa RC, Ferreira ROGO, Caldato MF. Alterações das dosagens laboratoriais de TSH e T4 livre. *Rev Para Med*. 2004 abr-jun;18(2):27-32.
 - Pappalardo G, Guadalaxara A, Frattaroli FM, Illomei G, Falaschi P. Total compared with subtotal thyroidectomy in benign nodular disease: personal series and review of published reports. *Eur J Surg*. 1998;164:501-6.

-
- Peterson S, Sanga A, Eklöf H, Bunga B, Taube A, Gebre-Medhin M, Rosling H. Classification of thyroid size by palpation and ultrasonography in field surveys. *Lancet* 2000;355(9198): 106-110.
 - Piper HG, Bugis SP, Wilkins GE, Walker BAM, Wiseman S, Balinski CR. Detecting and defining hypothyroidism after hemithyroidectomy. *Am J Surg*. 2005;189:587-91.
 - Pontes AAN, Adan LF, Costa ADM, Benicio AVL, Silva CRA, Moaris RM, Pedrosa VC. Prevalência de doenças da tireóide em uma comunidade do nordeste brasileiro. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2002;46:544-9.
 - Ready AR, Barnes AD. Complications of thyroidectomy. *Br J Surg*. 1994;81:1555-6.
 - Rocha PGM. *A presença de linfócitos no bócio nodular atóxico como fator predisponente do hipotireoidismo: análise prospectiva de pacientes submetidos à tireoidectomia parcial*. [tese]. São Paulo; Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo. 2000.
 - Rodier JF, Strasser C, Janser JC, Navarrete E, Pusel J, Methlin G, Rodier D. Fonction thyroïdienne après thyroidectomie pour goiter bénin. *J Chir (Paris)*. 1990;127(10):445-51.

-
- Samuels MH. Editorial: Evaluation and treatment of sporadic nontoxic goiter – Some answers and more questions. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(3):994-7.
 - Sawin CT. Hakaru Hashimoto (1881-1934) and His Disease. *Endocrinologist*. 2001 march-april;11(2):73-76.
 - Silva Filho, GB. *O papel do iodeto na hipertrofia tireoidiana após hemitireoidectomia: estudo experimental*. [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 1986.
 - Soares DV, Vandesborght BOM, Vaisman M. Presença de auto-anticorpos não-tireóide-específicos no soro de pacientes com hipotireoidismo auto-imune. *J Bras Patol Méd Lab*. 2003;39(4):317-21.
 - Songun L, Kievit J, Wobbes T, Peederman A, Van de Velde CJH. Extent of Thyroidectomy in nodular thyroid disease. *Eur J Surg* 1999;165: 839-42.
 - Tavares MR. *Interação hipotálamo – hipófise - tireóide: avaliação após tireoidectomia por bócio nodular simples*. [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 1993

- Tomimori E, Pedrinola F, Cavaliere H, Knobel M, Medeiros - Neto G. Prevalence of incidental thyroid disease in a relatively low iodine intake area. *Thyroid*. 1995 aug;5(4):273-6.
- Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, Grimley Evans J, Hasan DM, Rodgers H, Tunbridge F. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Wickham survey. *Clin Endocrinol (Oxf.)* 1995;43(1):55-68.
- Villar HCCE, Saconato H, Valente O, Atallah AN. Thyroid hormone replacement for subclinical hypothyroidism (protocol for a Cochrane review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2005. Oxford: Update Software.
- Young HB, MacLeod N. The fate and function of the thyroid remnant. A surgical and radioactive iodine study. *B J Surg*. 1972;59(9):726-31.
- Wadström C, Zedenius J, Guinea A, Reeve T, Delbridge L. Multinodular goitre presenting as a clinical single nodule: how effective is hemithyroidectomy? *Royal Aust Col Surg*. 1999 January;69(1):34-6.

- Wémeau JL, Caron P, Schwartz C, Schlienger JL, Orgiazzi J, Cousty C, Vlaeminck-Guillem V. Effects of thyroid-stimulating hormone suppression with levothyroxine in reducing the volume of solitary thyroid nodules and improving extranodular nonpalpable changes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial by the French thyroid research group. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002;87(11):4928-34.
- Woeber KA. Subclinical thyroid dysfunction. *Arch Intern Med*. 1997;157:1065-8.
- Wolf M, Weigert A, Kreymann G. Body composition and energy expenditure in thyroidectomized patients during short-term hypothyroidism and thyrotrophin-suppressive thyroxine therapy. *Eur J Endocrinol*. 1996;134:168-73.

8.1 Bibliografia consultada

- Borges MF, Cunha DF, Barros MAE, Ferreira BP, Santos TGM, Mantovani EA, Menezes FOM, Pelegrinelli AC. Hipotireoidismo: experiência de atendimento em nível terciário na Faculdade de Medicina do Triângulo Mineiro, Uberaba, MG. *Rev. Med. Minas Gerais*. 1993 jul-set;3(3):136-9.
- Brown MD, Spencer R. Thyroid gland volume estimated by use of ultrasound in addition to scintigraphy. *Acta Radiol. (Stockh.)*1978;17:337-41.
- Cooper DS, Halpern RM Wood C, Levin AA, Ridgway EC. L-thyroxine therapy in subclinical hypothyroidism. *Ann Intern Med*. 1984;101:18-24.
- Cunha AC, Freddi MJAL, Crestana MF, Aragão MS, Cardoso SC, Vilhena V. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. 2ª ed. São Paulo. Serviço de biblioteca e documentação. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. 2005.
- Geerdsen JP, Hee P. Nontoxic goiter. Surgical complication and long-term prognosis. *Acta Chir. Scand*. 1982;148:221-4.

- Goretzki P, Roehrer Hd, Horeysek G. Prophylaxis of recurrent goiter by high-dose L-thyroxine. *World J Surg.* 1981;5:855-7.
- Hennemann G, Welsum Mv, Bernard B, Docter R, Visser TJ. Serum thyrotrophin concentration: an unreliable test for detection of early hypothyroidism after thyroidectomy. *BMJ.* 1975;4:129-30.
- Hosmer DW, Lemeshow S. *Applied Logistic Regression.* John Wiley & Sons. 1989.
- Houaiss A, Villar MS. *Dicionário Houaiss da Língua Portuguesa.* Rio de Janeiro, RJ: Objetiva; 2001.
- Shigemasa C, Adachi T, Igawa O, Tniguchi S, Mitani Y, Ueta Y, Hori S, Yoshida A, Yamauchi N, Mashiba H. Sequential changes in serum thyroglobulin, triiodothyronine, and thyroxine following partial thyroidectomy for nontoxic nodular goiter. *Metabolism.* 1988;37(7):677-82.
- Silva CG, Capela NM, Silva LH, Medeiros YS. Thyroid function after surgical treatment of nontoxic goiter. In: *Resumos Congresso Panamericano de Endocrinologia.* 1990. Recife, Pernambuco 1990. v.1 p.65.

APÊNDICES

Apêndice 1



HOSPITAL DAS CLÍNICAS

U A

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

CAIXA POSTAL, 3871

SÃO PAULO - BRASIL

DIRETORIA CLÍNICA

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa

APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 29.08.02, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº 483/02, intitulado: "Alteração funcional do Remanescente Tireoidiano após Lobectomia Total. Incidência e fatores causais", apresentado pelo Departamento de CIRURGIA, bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Pesquisador(a) Responsável: **PROF. DR. MARCOS ROBERTO TAVARES**

Pesquisador(a) Executante: **DR. DORIVAL DE CARLUCCI JUNIOR**

CAPPesq, 29 de Agosto de 2002.

PROF. DR. JORGE KALIL FILHO

Presidente da Comissão de Ética para Análise
de Projetos de Pesquisa

OBSERVAÇÃO: Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10.10.1996, inciso IX.2, letra "c").

Apêndice 2



www.ibcc.org.br



INSTITUTO BRASILEIRO DE CONTROLE DO CÂNCER
Sociedade Beneficente São Camilo
Hospital Prof. Dr. João Sampaio Góes Júnior

Missão

"Levar a conscientização, prevenção e o tratamento do Câncer de forma humanizada e ao alcance de todos"

São Paulo, 28 de junho de 2002.

Em reunião do Comitê de Ética em Pesquisa - CEP do IBCC, realizada no dia 28 de junho de 2002, foi apresentado o Projeto de Pesquisa de Tese de Pós Graduação para Doutorado "Análise funcional do remanescente tireoidiano após lobectomia total. Incidência e fatores causais" e o Termo de Consentimento Pós-Informado – pesquisador responsável Dr. Dorival De Carlucci Júnior – Médico do Departamento de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do IBCC.

Após apreciação do CEP, o projeto de pesquisa e o termo de consentimento supracitados foram aprovados com recomendação. O termo de consentimento deverá ser modificado passando de "Termo de Consentimento Pós-Informado" para "Termo de Consentimento Livre e Esclarecido".

José Costa de Andrade
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa
IBCC - Instituto Brasileiro de Controle do Câncer