

**INSTITUTO FEDERAL DE EDUCAÇÃO CIÊNCIA E TECNOLOGIA DE SANTA
CATARINA CÂMPUS FLORIANÓPOLIS
DEPARTAMENTO ACADÊMICO DE SAÚDE E SERVIÇOS
MESTRADO PROFISSIONAL EM PROTEÇÃO RADIOLÓGICA**

EMILLI VIANA

**APLICABILIDADE DO ^{99m}Tc -MIBI NO CARCINOMA DIFERENCIADO
DA TIREOIDE COM I^{131} NEGATIVO**

FLORIANÓPOLIS, 2018

**INSTITUTO FEDERAL DE SANTA CATARINA – IFSC
DEPARTAMENTO ACADÊMICO DE SAÚDE E SERVIÇOS – DASS
MESTRADO PROFISSIONAL EM PROTEÇÃO RADIOLÓGICA**

EMILLI VIANA

**APLICABILIDADE DO ^{99m}Tc -MIBI NO CARCINOMA DIFERENCIADO
DA TIREOIDE COM I^{131} NEGATIVO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Proteção Radiológica (Mestrado Profissional) do Instituto Federal de Santa Catarina (IFSC), Câmpus Florianópolis, como requisito final para obtenção do título de Mestre em Proteção Radiológica.

Linha de Pesquisa: Proteção Radiológica
Orientadora: Profa. Dra. Juliana Almeida Coelho de Melo
Coorientadora: Profa. Dra. Renata Pietsch Ribeiro

FLORIANÓPOLIS, 2018

CDD 616.0757

V614a

Viana, Emilli

Aplicabilidade do ^{99m}Tc -Mibi no carcinoma diferenciado da tireoide com ^{131}I negativo [DIS] / Emilli Viana; orientação de Juliana Almeida Coelho de Melo; coorientação de Renata Pietsch Ribeiro – Florianópolis, 2018.

1 v.: il.

Dissertação de Mestrado (Proteção Radiológica) – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Santa Catarina.

Inclui referências.

1. Glândula tireoide. 2. Tecnécio ^{99m}Tc Sestamibi. 3. Neoplasma metástases.
I. Melo, Juliana Almeida Coelho de. II. Ribeiro, Renata Pietsch. III. Título.

Sistema de Bibliotecas Integradas do IFSC

Biblioteca Dr. Hercílio Luz – Campus Florianópolis

Catalogado por: Edinei Antonio Moreno CRB 14/1065

EMILLI VIANA

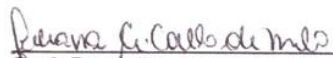
APLICABILIDADE DO ^{99m}Tc -MIBI NO CARCINOMA DIFERENCIADO DA TIREOIDE COM I 131 NEGATIVO

Esta DISSERTAÇÃO foi submetida ao processo de avaliação pela Banca Examinadora para obtenção do Título de: MESTRE EM PROTEÇÃO RADIOLÓGICA e aprovada em 14 de novembro de 2018, atendendo às normas da legislação vigente do Instituto Federal de Santa Catarina, Mestrado Profissional em Proteção Radiológica.



Prof. Flávio Augusto Peña Soares, Dr.
Coordenador do Mestrado

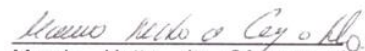
Banca examinadora:




Prof.ª Dra. Juliana Almeida Coelho de Melo
Orientadora



Prof.ª Dra. Renata Pietsch Ribeiro
Co orientadora



Marcia Netto de Câmpus da Silva, Dra
Membro (titular)



Tatiane Sabriela Camozzato, Dra
Membro (titular)



Bianca Bittencourt de Souza, Dra
Membro (titular)

Dedico este trabalho aos meus amados pais, Evaldo e Arlete,
que muito me apoiaram e incentivaram para realizá-lo

Agradecimentos

Este trabalho é resultado da contribuição de várias pessoas que direta ou indiretamente participaram dessa construção. Sendo assim, quero agradecer todo apoio e esforços coletivos que recebi:

Primeiramente a Deus, por fortalecer-me na fé e pela inspiração quando minhas forças estavam-se esgotando,

Aos meus pais, pela presença e carinho em todos momentos em minha vida e apoio incondicional para o meu crescimento pessoal e profissional.

Ao meu irmão, por sempre acreditar na minha capacidade de concretizar minhas metas e objetivos.

Com imenso carinho a minha amiga Patrícia Pauletto, que participou de toda essa trajetória,

Minha gratidão em especial a Márcia Netto de Câmpus da Silva pela sua paciência, conselhos e ensinamentos. Muito obrigada.

Ao Gilberto Melo pela sua disponibilidade para me ensinar e conduzir-me nos momentos de dúvidas,

Ao meu amigo Nery Paolo por sua contribuição de seus conhecimentos. Você foi e é muito importante para mim e para esse trabalho,

À coordenação e professores do curso de Mestrado de Proteção Radiológica do IFSC, pelo incentivo na qualificação de seus alunos.

“Que os vossos esforços desafiem as impossibilidades,
lembrai-vos de que as grandes coisas do homem
foram conquistadas do que parecia impossível”

Charles Chaplin

RESUMO

O carcinoma diferenciado da tireoide é um tumor maligno de origem do tecido epitelial, desenvolve-se a partir das células foliculares da tireoide, sendo assim, esse tipo de câncer apresenta semelhança com o tecido tireoidiano normal. O ^{99m}Tc -MIBI, um cátion lipofílico captado pela diferença potencial negativa da membrana celular e mitocôndrias das células neoplásicas é um radiofármaco utilizado para detecção de metástases. O presente estudo teve como objetivo investigar a aplicabilidade desse radiofármaco nas metástases não detectadas pelo I^{131} . Essa pesquisa se delineou como uma revisão sistemática e metanálise. Dois revisores estiveram envolvidos, a pesquisa foi realizada em cinco banco de dados incluindo estudos de teste de aplicabilidade diagnóstica do ^{99m}Tc -MIBI em tumores negativos para I^{131} . A metodologia dos artigos selecionados foi avaliada utilizando o QUADAS. Os estudos foram analisados em uma metassíntese sobre a aplicabilidade do ^{99m}Tc -MIBI em detectar metástases com I^{131} negativo e a avaliação do processo de trabalho do ^{99m}Tc -MIBI em indivíduos com carcinoma diferenciado da tireoide, e uma metanálise foi feita da aplicabilidade do ^{99m}Tc -MIBI em relação aos exames convencionais alternativos, tireoglobulina e I^{131} , além disso, as evidências foram avaliadas pelo GRADE. O tratamento dos resultados baseou-se em uma metassíntese sobre o conjunto de conhecimento sobre o objeto de estudo. Atenderam o critério de inclusão 14 artigos, ao qual mostraram que o ^{99m}Tc -MIBI é eficaz 96,96% na detecção de metástases com I^{131} negativo, porém, a aplicabilidade desse radiofármaco para tireoglobulina, exames convencionais alternativos e I^{131} foram de 80,31%, 88,00% e 58,87% (área da curva ROC) respectivamente, evidenciando-se que o processo de trabalho do ^{99m}Tc -MIBI no acompanhamento dos indivíduos com Carcinoma Diferenciado de Tireoide norteia a exposição à radiação ionizante. A confiabilidade das evidências avaliado pelo GRADE mostrou alta heterogeneidade, podendo demonstrar moderado risco de viés.

Palavras-Chaves: Glândula Tireoide, Tecnécio ^{99m}Tc Sestamibi, neoplasma metástases

ABSTRACT

Differentiated thyroid carcinoma is a malignant tumor of the origin of the epithelial tissue. It develops from the follicular cells of the thyroid, thus, this type of cancer is similar to normal thyroid tissue. ^{99m}Tc -MIBI, a lipophilic cation captured by the negative potential difference of the cell membrane and mitochondria of neoplastic cells is a radiopharmaceutical used to detect metastases. The present study aimed to investigate the applicability of this radiopharmaceutical in metastases not detected by I^{131} . This research was outlined as a systematic review and meta-analysis. Two reviewers were involved, the research was conducted in five databases including studies of diagnostic applicability testing of ^{99m}Tc -MIBI in I^{131} negative tumors. The methodology of the selected articles was evaluated using QUADAS. The studies were analyzed in a meta-synthesis on the applicability of ^{99m}Tc -MIBI to detect metastases with negative I^{131} and the evaluation of the working process of ^{99m}Tc -MIBI in individuals with differentiated thyroid carcinoma, and a meta-analysis was made of the applicability of ^{99m}Tc -MIBI in relation to conventional exams, thyroglobulin and I^{131} , in addition, the evidence was evaluated by GRADE. The treatment of the results was based on a meta-synthesis on the set of knowledge about the object of study. The inclusion criterion was 14 articles, which showed that ^{99m}Tc -MIBI is effective 96.96% in the detection of metastases with negative I^{131} , but the applicability of this radiopharmaceutical to thyroglobulin, alternative conventional examinations and I^{131} were 80.31% , 88.00% and 58.87% respectively (area of the ROC curve), evidencing that the work process of ^{99m}Tc -MIBI in the follow-up of individuals with Differentiated Thyroid Cancer leads to exposure to ionizing radiation. The reliability of the evidences evaluated by GRADE showed high heterogeneity and could show moderate risk of bias.

Keywords: Thyroid Gland, ^{99m}Tc Sestamibi Technetium, neoplasm metastasis

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Anatomia da Glândula Tireoide.....	26
Figura 2 - Composição celular tireoidiana	27
Figura 3 - Fluxograma do eixo hipotálamo-hipofisário-tireoidiana com seus respectivos produção-secreção hormonal	28
Figura 4 - Captura do I^{131} pela NIS e síntese dos hormônios tireoidianos	30
Figura 5 - Decaimento radioativo em função da atividade e tempo	39
Figura 6 - Visualização de metástase com ^{99m}Tc -MIBI versus Imagem com I^{131} negativo.....	51
Figura 7 - Estrutura molecular do ^{99m}Tc -MIBI.	53
Figura 8 - Captação do ^{99m}Tc -Mibi pelas células tumorais no Carcinoma Diferenciado da Tireoide	53
Figura 9 - Multiprofissionais no manejo de trabalho do acompanhamento dos indivíduos com CDT	76
Figura 10 - Fluxograma do processo de trabalho nos serviços de medicina nuclear em relação a aplicabilidade do ^{99m}Tc -MIBI com Indivíduos em acompanhamento do Carcinoma Diferenciado da Tireoide com captação negativa de I^{131}	77
Figura 11 - Diagrama das etapas de seleção dos estudos	100
Figura 12 - Resultados da avaliação da qualidade do estudo QUADAS-2.....	106
Figura 13 - Sensibilidade diagnóstica do ^{99m}Tc -MIBI no acompanhamento dos indivíduos com Carcinoma Diferenciado da Tireoide em relação aos exames convencionais alternativos	114
Figura 14 - Especificidade diagnóstica do ^{99m}Tc -MIBI no acompanhamento dos indivíduos com Carcinoma Diferenciado da Tireoide em relação aos exames convencionais alternativos	115
Figura 15 – Sensibilidade diagnóstica do ^{99m}Tc -MIBI baseado nas doses diagnósticas e/ou terapêuticas de I^{131} no CDT.....	118

Figura 16 - Especificidade diagnóstica do ^{99m}Tc -MIBI baseado nas doses diagnósticas e/ou terapêuticas de I^{131} no CDT	119
Figura 17 - Sensibilidade diagnóstica do ^{99m}Tc -MIBI no acompanhamento dos indivíduos com Carcinoma Diferenciado da Tireoide em relação a tireoglobulina	122
Figura 18 - Especificidade diagnóstica do ^{99m}Tc -MIBI no acompanhamento dos indivíduos com Carcinoma Diferenciado da Tireoide em relação a tireoglobulina	123

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Limite de dose	45
Quadro 2 - Critérios de inclusão dos estudos na revisão sistemática	57
Quadro 3 - Relação da busca eletrônica nos bancos de dados	71
Quadro 4 - Principais características dos estudos incluídos	73
Quadro 5 - Resumo das características descritivas dos estudos incluídos (n = 14).....	103
Quadro 6 - Prevalência da acurácia do ^{99m} Tc-MIBI em metástases com I ¹³¹ negativo	110
Quadro 7 - Aplicabilidade diagnóstica do ^{99m} Tc-MIBI em relação aos exames convencionais alternativos para avaliação de metástases	112
Quadro 9 - Aplicabilidade diagnóstica do ^{99m} Tc-MIBI em relação ao I ¹³¹	117
Quadro 9 - Aplicabilidade diagnóstica ^{99m} Tc-MIBI em relação a tireoglobulina.....	121
Quadro 10 - Avaliação Classificação dos Critérios de Avaliação, Desenvolvimento e Avaliação das Recomendações – GRADE.....	126

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Relação de homens e mulheres com Câncer Diferenciado da Tireoide por estudo.....	74
Gráfico 2 - Tipo de Carcinoma Diferenciado da Tireoide por estudo.....	75
Gráfico 3 - Curva Característica do operador-receptor (SROC) para detectar metástases com ^{99m}Tc -MIBI em indivíduos com Carcinoma diferenciado da Tireoide em relação aos exames convencionais alternativos.....	116
Gráfico 4 - SROC - Curva característica do operador-receptor para detectar metástases com ^{99m}Tc -MIBI em indivíduos com Carcinoma Diferenciado da Tireoide em relação ao I^{131}	120
Gráfico 5 -Curva estatística do operador receptor-receptor (SROC) para detectar metástases em Carcinoma Diferenciado da Tireoide com ^{99m}Tc -MIBI em relação a tireoglobulina	124

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- ABNT** - Associação Brasileira de Normas e Técnica
- ACS** - American Cancer Society (Sociedade Americana do Câncer)
- ALARA** - As Low As Reasonably Achievable (Tão baixo quanto razoavelmente possível)
- ANVISA** - Agência Nacional de Vigilância Sanitária
- ATA** - American Thyroid Association (Associação Americana de Tireoide)
- ATP** - Adenosina Trifosfato
- Anti-Tg** - Anticorpo da tireoglobulina
- Bq** - Becquerel
- CNEN** - Comissão Nacional de Energia Nuclear
- CONTER** - Conselho Nacional de Técnicos em Radiologia
- Ci** - Curie
- Cs¹³⁷** - Césio 137
- C/Kg** – Coulomb/quilograma
- CDT** - Carcinoma Diferenciado da Tireoide
- DeCS** - Descritores em Ciência da Saúde
- DNA** - Ácido desoxirribonucléico
- DD** - Dose diagnóstica
- DT** - Dose Terapêutica
- ETA** - European Thyroid Association (Associação Europeia de Tireoide)
- EPI** - Equipamento de Proteção Individual
- GRADE** - Classificação de Recomendações Avaliação, Desenvolvimento e Avaliação (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)
- Gy** - Gray
- HVL** - Half Value Layer (Camada Semi Redutora)
- IAEA** - International Atomic Energy Agency (Agência Internacional de Energia Atômica)
- ICRP** - International Commission on Radiological Protection (Comissão Internacional de Proteção Radiológica)

INCA - Instituto Nacional De Câncer José Alencar Gomes da Silva

IOE - Indivíduo Ocupacionalmente Exposto

I¹³¹ - Iodeto 131

I¹²³ – Iodeto 123

J/Kq – Joule/quilograma

KeV - Quiloeletrovolt

LET - Linear Energy Transfer (Transferência Linear de Energia)

LILACS - Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde)

MN - Medicina Nuclear

I - Index test (Teste Índice)

MesH - Medical Subject Headings (Trabalhos de assuntos médicos)

MEDLINE - Medical Literatura Analysis and Review Sistem Online (Literatura de análise médica e Sistema de revisão online).

mCi - milicurie

mSv - milisivert

⁹⁹Mo - Molibdênio

NR - Norma Regulamentadora

NN - Norma Nuclear

NCRP - National Council Radiation Protection (Conselho Nacional de Proteção Radiológica)

NIS - Symporter the sodium-iodide (transportador de sódio-iodeto).

O – Results (Desfecho)

P - Participantes

PAAF - Punção Aspirativa por Agulha fina

PCI - Pesquisa de Corpo Inteiro

PET- Positron Emission Tomography (Tomografia Computadorizada por Emissão de Pósitron).

PIROS - Participantes, Teste Índice, Padrão de referência, Resultados, Estudos

PTRs - Profissionais das Técnicas Radiológicas

Po - Polônio

Pb²¹⁰ - Chumbo

PRISMA - Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (Itens de relatórios preferenciais para análises sistemáticas e meta-análise)

PROSPERO - International Prospective Register of Systematic Reviews (Registro Internacional de Revisões Sistemáticas)

Proteína G - Proteína Guanina

QCRI - Qatar Computing Research Institute (Instituto de Pesquisa em Computação do Catar).

QUOROM - Quality of Reporting of Meta-Analyses (Qualidade de relatórios de meta-análises)

QUADAS 2 - Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies (Avaliação da Qualidade de Estudos de Precisão Diagnóstica)

R - Padrão de Referência

Ra - Rádio

RAD - Radiation Absorbed dose (Dose de radiação absorvida)

REM - Roentgen Equivalent Man (Dose Equivalente ao Homem)

RNA – Ácido Ribonucleico

RDC – Resolução da Diretoria Colegiada

RM - Ressonância Magnética

RIT – Radioiodoterapia

ROC - Receiver Operating Characteristic (Característica de Operação do Receptor)

S - Studies (Estudos)

SBMN – Sociedade Brasileira de Medicina Nuclear

SBEM – Sociedade Brasileira de endocrinologia e metabologia

SPECT – Single Photon Emission Computed Tomography (Tomografia computadorizada de emissão de único fóton)

SMN – Serviço de Medicina Nuclear

SUS – Sistema Único de Saúde

Sv – Sievert

SI – International System (Sistema Internacional)

VPI – Vestimenta de Proteção Individual

TC – Tomografia Computadorizada

TRH - Thyrotropin-releasing hormone (Hormônio liberador de tireotropina ou tireotropina)

TSH – Thyroid-stimulating hormone (Hormônio Tireoestimulante ou tireotrofina)

TSHrh – Hormônio tireoestimulante recombinante humano

T₂ – diiodotirosina

T₃ –Triiodotironina

T₄ –Tetraiodotironina ou Tiroxina

⁹⁹Tc – Tecnécio

^{99m}Tc – Tecnécio Metaestável

^{99m}TcO₄ – Pertecnetato de Sódio

^{99m}Tc-MIBI – Tecnécio^{99m} metoxi-isobutil-isonitrila ou Tatrafluoroborato de Cobre

Tg – Tireoglobulina

USG – Ultrassom

3D – tridimensional

2D – dimensional

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	19
1.1 DEFINIÇÃO DO PROBLEMA.....	23
1.2 OBJETIVO GERAL.....	24
1.3 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	24
2 BASE TEÓRICO CIENTÍFICA	25
2.1 A GLÂNDULA DE TIREOIDE	25
2.1.1 Hormônios tireoidianos	27
2.1.2 Carcinoma Diferenciado da Tireoide	32
2.2 MEDICINA NUCLEAR.....	36
2.3 PROCESSO DE TRABALHO E PROTEÇÃO RADIOLÓGICA EM MEDICINA NUCLEAR	42
2.3.1 ^{99m}Tc-MIBI no acompanhamento de pacientes com carcinoma diferenciado da tireoide no processo de trabalho em Medicina Nuclear	47
3 METODOLOGIA	54
3.1 TIPO DE ESTUDO	54
3.2 PERGUNTA DE INVESTIGAÇÃO.....	55
3.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO	56
3.4 ESTRATÉGIA DE PESQUISA	58
3.5 PROCEDIMENTO DE SELEÇÃO DOS ESTUDOS	61
3.6 PROCEDIMENTO DE AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA - RISCO DE VIÉS.....	62
3.7 PROCEDIMENTO DE EXTRAÇÃO DOS DADOS	62
3.7.1 Análise e Resultados Qualitativos	63
3.7.2 Análise e Resultados Quantitativos	64
3.7.3 Risco de Viés das Evidências	64
4 RESULTADOS	67
4.1 MANUSCRITO 1 – PROCESSO DE TRABALHO DO ^{99m} Tc- MIBI NO ACOMPANHAMENTO DO CARCINOMA DIFERENCIADO DA TIREOIDE: Estado da arte	68
4.1.1 Introdução	70

4.1.2 Materiais e Métodos	71
4.1.3 Resultados	72
4.1.4 Discussão	79
4.1.5 Conclusão	84
4.2 MANUSCRITO 2 - ACURÁCIA DIAGNÓSTICA DO ^{99m}Tc- MIBI NO CARCINOMA DIFERENCIADO DA TIREOIDE: Uma revisão sistemática e Metanálise	91
4.2.1 Introdução	93
4.2.2 Metodologia	95
4.2.3 Resultados	99
4.2.3.1 Seleção dos Estudos	99
4.2.3.2 Características dos estudos	101
4.2.3.3 Risco de Viés entre os estudos	106
4.2.3.4 Resultado individual de cada estudo	108
4.2.3.5 Síntese dos resultados	109
4.2.3.6 Risco de Viés entre os estudos	124
4.2.3.7 Análise adicional.....	125
4.2.4 Discussão	128
4.2.5 Conclusão	134
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	142
REFERÊNCIAS	144
APÊNDICES	154
ANEXOS	173

1 INTRODUÇÃO

A tireoide, é uma glândula endócrina controlada pela hipófise (sistema hipotálamo hipófise). Na região do núcleo paraventricular do hipotálamo é produzido o hormônio estimulante de tireotrofina (TRH), sendo liberado no sistema Porto-hipofisário (MOLINA, 2014). Na hipófise o TRH estimula a produção do hormônio tireoestimulante (TSH), ao ser liberado na circulação sistêmica, atinge os receptores expressos na célula tireoidiana estimulando a expressão da proteína simportador de sódio-iodeto (NIS) localizada na membrana basolateral das células foliculares, responsável por captar o iodeto, proveniente da alimentação e disponível na circulação (HALL, 2011).

A captação de iodeto da corrente sanguínea para o interior das células foliculares da tireoide é promovida pela NIS por meio de um processo biológico denominado de co-transportador (sódio/iodeto), além de colaborar para a biossíntese de dois importantes hormônios para o metabolismo na superfície externa (luminal) da tireoide, o triiodotironina (T3) e a tetraiodotironina (T4), responsáveis pelo crescimento e atividade funcional celular de todo o organismo (GUYTON, 2011).

Assim, a dosagem normal do TSH é importante para a expressão da NIS e conseqüentemente para a produção dos hormônios T3 e T4, como também, a avaliação do nível sérico de TSH em condutas clínicas para a verificação da funcionalidade da tireoide. Além disso, a palpação física da glândula tireoide, assim como os exames convencionais alternativos (ultrassom - US, cintilografia da tireoide, punção aspirativa por agulha fina - PAAF), são importantes para o diagnóstico de pacientes com carcinoma diferenciado da tireoide - CDT (ROSÁRIO *et al.*, 2013).

O CDT é um tumor maligno da tireoide de origem do tecido epitelial, representando 90% de todos os tipos de câncer da tireoide (PAN *et al.*, 2016). Desenvolve-se a partir das células foliculares da tireoide, sendo assim, esse tipo de câncer apresenta semelhança com o tecido tireoidiano normal. São classificados em carcinoma papilífero, o de maior ocorrência, responsável por 94% dos casos de CDT, tem como característica crescimento lento, desenvolve-se em um lobo da tireoide e pode irradiar para nódulos linfáticos do pescoço (OLIVEIRA; FRANÇA, SILVA, 2018). Outro tipo de CDT é o carcinoma folicular, corresponde a 10% dos casos de CDT, tendo como característica sua disseminação para outros órgãos do corpo e o último

tipo de CDT é o carcinoma das células de Hurthle ou células Oxífilicas, corresponde à 3% dos CDT, com maior quantidade de mitocôndriano citoplasma e é o mais difícil de ser tratado e diagnosticado (ACS, 2018).

O CDT é de maior prevalência no sexo feminino, o Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) estima que entre o ano de 2018 e 2019 no Brasil; haverá 1570 - 8040 casos novos de CDT para homens e mulheres respectivamente, sendo assim, o CDT está na oitava posição do câncer que acometem as mulheres no mundo (ACS, 2018; BRASIL, 2018). O aumento progressivo de incidências de CDT nas mulheres deve-se ao crescimento de diagnósticos por imagens para avaliar e diagnosticar possível patologia e disfunção da glândula tireoide, como também, mudanças de estilo de vida e fatores ambientais (PELEGRITI *et al.*, 2013; VACCARELA *et al.*, 2015).

De acordo com as diretrizes atuais da Associação Americana da tireoide (ATA) que corroboram com os consensos da Associação Europeia de Tireoide (ETA) e com a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM), a maioria dos casos com CDT são submetidos a uma tireoidectomia total (ressecção da tireoide), podendo ser com ou sem esvaziamento ganglionar. Também se utiliza o Iodeto 131 radioativo (I^{131}) para a radioiodoterapia (RIT), com o objetivo da destruição de tecidos remanescentes e rastreamento cintilográfico, chamado de pesquisa de corpo inteiro (PCI) para rastrear e erradicar focos tumorais micro ou macroscopicamente para verificação de metástase, realizado nos serviços de medicina nuclear (SMN). Estes procedimentos são adotados por motivos que variam desde doença residual operatória, metástases a distância, linfonodos cervicais e mediastinais (HAUGEN *et al.*, 2016).

A medicina nuclear (MN) é uma das especialidades médicas que utiliza em seus procedimentos à radiação ionizante, utiliza fontes radioativas não seladas, para fins terapêuticos e diagnósticos. Os radiofármacos, preparado no laboratório de manipulação de radiofármacos nos SMN são marcados com radionuclídeo fabricado em reatores nucleares, essa substância radioativa é marcada com o fármaco, composto por moléculas orgânicas ou inorgânicas conforme a especificidade e órgão que se deseja estudar (HIRONAKA *et al.*, 2012).

O radiofármaco pode ser detectado externamente por equipamentos chamados Gama Câmara. Este possibilita a visualização da biodistribuição dos

radiofármacos após administração (oral, intravenosa, inalatória) por meio das imagens e captação cintilográficas dos órgãos de interesse provenientes dos fótons gama advindas dos pacientes (HE *et al.*, 2016).

A biodistribuição do material radioativo depende de suas características físico-químicas para estudar a função fisiológica de determinado órgão por meio da emissão de energia, sob forma de radiação (HIRONAKA *et al.*,2012). O principal radionuclídeo utilizado para o tratamento do CDT e avaliação residual nos tecidos adjacentes e distantes (metástase) é o I^{131} (HAUGEN *et al.*,2016).

O I^{131} foi o primeiro a ser utilizado para diagnósticos e tratamentos da tireoide por Hertz e Roberts em 1942, por ser de fácil disponibilidade e baixo custo, como também, por ter as mesmas propriedades físico-químico do iodeto não radioativo, comportando-se da mesma forma: absorvido e organificado (união do lodo com o aminoácido tirosina para formar os hormônios T3 e T4) pela glândula tireoide, conseguindo-se assim, detectar metástases a distância e em seguida tratar, com a RIT. No Brasil, começou-se a usar o I^{131} em 1949 no setor de radioterapia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de São Paulo, devido ao primeiro laboratório de isótopos desta instituição (OKUNO; YOSHIMURA, 2010).

Mas, a aplicação do I^{131} , apresenta algumas desvantagens quando o CDT está avançado. As células cancerígenas possuem o NIS quase ou totalmente destruído, o que perde a efetividade da função NIS, não conseguem captar o I^{131} da circulação sanguínea para o interior das células. Além de suas características físicas também serem inferior no ponto de vista de proteção radiológica, tais como: meia vida longa (8,06 dias); emissão de radiação gama de alta energia (364KeV), formando imagens de baixa resolução (pouca nitidez); emissão de radiação beta, o que leva a maior exposição à radiação no paciente e nos profissionais das técnicas radiológicas. Além disso, o pico da captação da absorção na tireoide ocorre após 24 horas a administração oral, ou seja, a PCI só pode ocorrer após esse período (ALI *et al.*, 2014).

Todavia, novas pesquisas na área da medicina nuclear tem sido feito para melhorar o tratamento e prevenção de tumores captantes em pacientes com CDT (ACS, 2018). A inclusão do Tecnécio ^{99m}Tc -metoxi-isobutil-isonitrila ou tatrafluoroborato de Cobre (^{99m}Tc -MIBI) como radiofármaco para marcador tumoral é um exemplo desse avanço na MN, bem como, na proteção radiológica do paciente e dos profissionais (WARD, 2008). Segundo Machado *et al.*, (2004, p.204) ^{99m}Tc -MIBI se

acumula no interior de mitocôndrias e citoplasmas celulares. A carga catiônica e a capacidade lipofílica do ^{99m}Tc -MIBI, o potencial negativo da membrana plasmática e mitocondrial das células tumorais, a quantidade de mitocôndrias nestas células, a perfusão sanguínea aumentada e a permeabilidade capilar são consideradas por desempenhar papel importante no mecanismo de captação tumoral de ^{99m}Tc -MIBI.

O ^{99m}Tc -MIBI não sofre organificação e esse radiofármaco consegue detectar tanto tumores menos agressivos, como mais agressivos, porém não consegue tratar, contudo auxilia na conduta clínica (SAGER *et al.*, 2013). A vantagem da utilização do ^{99m}Tc -MIBI é que sua absorção completa na tireoide ocorre entre 20 a 30 minutos após a administração intravenosa, resultando em um rastreamento cintilográfico logo após a sua aplicação, imagem com alta resolução (boa nitidez), meia vida curta 6 horas, emissão de radiação gama de baixa energia 140KeV, maior disponibilidade, conseqüentemente, menor custo. Características essas, que proporcionam ao paciente e aos profissionais de MN menor exposição à radiação ionizante (HIRONAKA *et al.*, 2012).

Além disso, não há necessidade de suspensão da medicação hormonal como necessário para a PCI com I^{131} , imprescindível para pacientes que não toleram o interrompimento e sendo que o bloqueio da reposição hormonal pode promover o crescimento tumoral (PAN *et al.*, 2016). Todavia, existe falta de evidências científicas que comprovem a acurácia do ^{99m}Tc -MIBI na detecção de metástases em indivíduos em acompanhamento de carcinoma diferenciado da tireoide. Entende-se como acurácia a precisão do ^{99m}Tc -MIBI em visualizar metástases negativas para I^{131} , além disso, acurácia para esta pesquisa envolve o quanto esse radiofármaco é aplicável no processo de trabalho em medicina nuclear, em relação ao custo, tempo de aquisição de imagem, qualidade de imagem, dose administrada, exposição à radiação ionizante aos profissionais e pacientes (CORREIA; CORREIA., 2017)

Por entender que essa temática precisa ser melhor elucidada, a seguir é apresentado o porquê do interesse pelo objeto de estudo.

A inquietação da pesquisadora iniciou a partir do momento em que evidenciou-se que nos bancos de dados Cochrane Library, PubMed/Medline, previamente pesquisado, não foi encontrado estudos de revisão sistemática sobre tal temática e por entender que não existe uma clareza nas evidências científicas da

aplicabilidade do ^{99m}Tc -MIBI no acompanhamento de indivíduos com carcinoma diferenciado da tireoide (BRASIL, 2014a).

Sendo que os métodos utilizados nesta pesquisa refletem critérios específicos de interesse na prática clínica, além de conhecimento específico para os profissionais das técnicas radiológicas, endocrinologistas, clínicos em medicina nuclear e também para os pacientes. Assim, a revisão sistemática, por ser uma forma de pesquisa que utiliza diversos estudos para investigação de uma pergunta específica, mediante a aplicação de estratégias explícitas e sistematizadas como evidência MOHER *et al.*, (2015), a seguir apresenta-se a questão norteadora do estudo.

1.1 DEFINIÇÃO DO PROBLEMA

Em SMN, assim como em outros serviços que utilizam as tecnologias radiológicas, a exposição à radiação ionizante é um assunto que sempre causa preocupação, independentemente do tipo de exposição: ocupacional, médica ou do público. Assim, a centralidade deste estudo é a exposição médica, ou seja, aquela em que o paciente se expõe para realizar seu procedimento, neste caso, o rastreamento com ^{99m}Tc -MIBI para verificação de metástase de pacientes acompanhados com CDT.

Para o SMN as vantagens que o ^{99m}Tc -MIBI apresenta é menor custo, menor tempo para realizar esse tipo de exame e melhoria na qualidade da imagem devido ao aumento da resolução, nitidez da imagem (SAGER *et al.*, 2013). Para o processo de trabalho dos profissionais das técnicas radiológicas e pacientes diminui a exposição à radiação ionizante por ter menor energia, meia vida curta, emissor somente de radiação gama e o exame poderá ser feito após 20 minutos de sua administração intravenosa.

A Portaria 453/1998 do Ministério da Saúde e da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) determina que: a exposição médica deve resultar em um benefício real para a saúde do indivíduo e/ou para sociedade, tendo em conta a totalidade dos benefícios potenciais em matéria de diagnóstico ou terapia que dela decorram, em comparação com o detrimento que possa ser causado pela radiação ionizante aos indivíduos (BRASIL, 1998).

Devido a isso, existe a preocupação nos SMN em analisar os protocolos dos exames de modo que gerencia-se a exposição à radiação ionizante. Como também, gerir os custos e o tempo de exposição com o intuito de melhorar a qualidade do diagnóstico e dos tratamentos. Diante destas questões questiona-se: Em indivíduos tireoidectomizados no acompanhamento de Carcinoma Diferenciado da Tireoide, qual a aplicabilidade diagnóstica do ^{99m}Tc -MIBI nos tumores não captantes pelo I^{131} no rastreamento de lesões metastática na cintilografia do corpo inteiro no processo de trabalho em medicina nuclear?

Para responder a estes questionamentos, traçam-se os seguintes objetivos:

1.2 OBJETIVO GERAL

Avaliar nas evidências bibliográficas a aplicabilidade diagnóstica do ^{99m}Tc -MIBI em detectar tumores que não são captantes com I^{131} no acompanhamento de indivíduos tireoidectomizados com Carcinoma Diferenciado da Tireoide.

1.3 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Identificar o processo de trabalho nos serviços de medicina nuclear com ^{99m}Tc -MIBI nos tumores não captantes com I^{131} no acompanhamento do carcinoma diferenciado da tireoide por meio da descrição metodológica dos artigos.
- b) Reunir uma análise estatística do ^{99m}Tc -MIBI em relação aos outros exames convencionais usados no seguimento do carcinoma diferenciado da tireoide como a tireoglobulina, I^{131} , ressonância, tomografia, ultrassom.

2 BASE TEÓRICO CIENTÍFICA

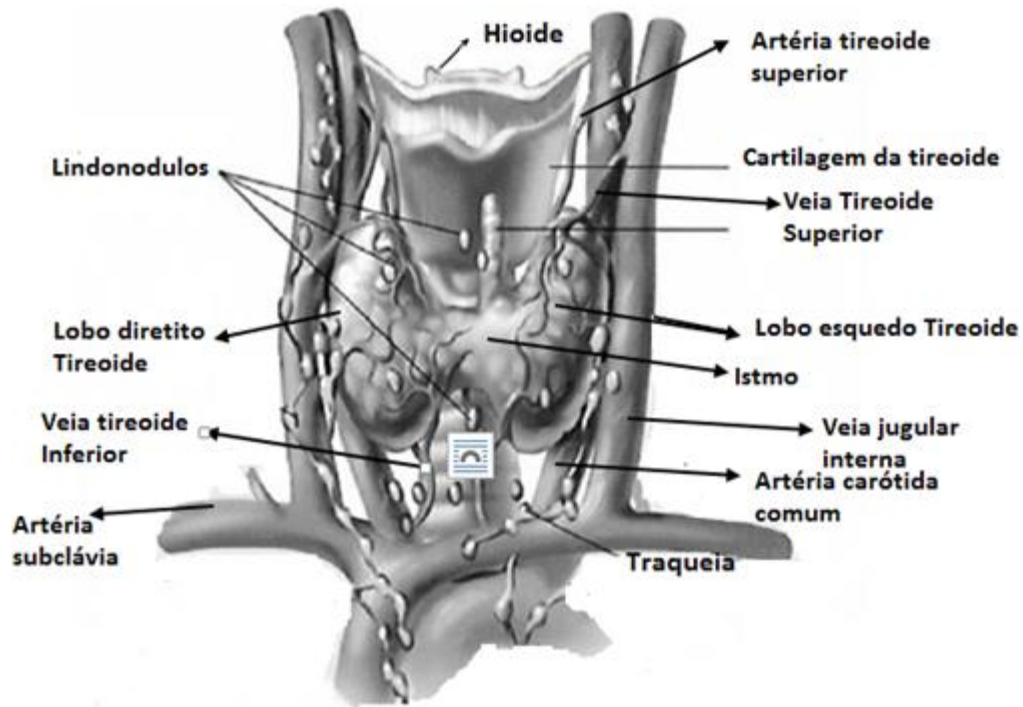
2.1 A GLÂNDULA TIREOIDE

O sistema endócrino é responsável por toda a regulação e homeostase do organismo humano, “manutenção do meio interno constante” (MOLINA, p.1, 2014). Regula as concentrações de íons de sódio, potássio e cálcio, disponibilidade de nutrientes e atividades das enzimas. Os elementos que constituem o sistema endócrino, são as glândulas endócrinas, responsáveis pela produção de secreções de produtos químicos, denominados hormônios, secretados no líquido intersticial que envolve as células secretoras e passam para a circulação sanguínea atuando em outro órgão específico, chamados de órgão alvo que contém receptores hormonais específicos para permitir uma resposta de ação biológica (TORTORA, 2012).

Uma das glândulas endócrinas, é a tireoide, palavra essa de origem grega thyreo, que significa escudo, descrita pela primeira vez com detalhes por Leonardo da Vinci em 1470, mesmo não sabendo sua função. Somente no começo do século XX começaram a desvendar a importância da glândula tireoide e verificaram a produção de hormônios (MEDEIROS, 2005).

A glândula da tireoide “é a primeira glândula endócrina a surgir no embrião humano” como uma invaginação tubular, de origem embrionária das bolsas endodérmicas da faringe, ligados a faringe por um cordão epitelial chamado ducto tireoglosso que se inicia na terceira semana intra-uterina (ROSA; ROMÃO, p. 19, 2002). Na fase adulta, o ducto tireoglosso atrofia-se e o forame cego representa o ponto de invaginação tireoidiano, encontrando-se anteriormente à traqueia, abaixo da laringe, é constituída por dois lobos ligados por um istmo, pesa entre 10 a 25g, além de ser altamente vascularizada, como mostrado na (Figura 1), possui uma rede capilar venoso na superfície glandular (superior, média e inferior) e em frente à traqueia, artérias tireoidianas superior e inferior, além de vasos linfáticos (MOURÃO JÚNIOR, 2013).

Figura 1 - Anatomia da Glândula Tireoide.



Fonte: Adaptado de AMBDUR; MAZZAFERRI (2005).

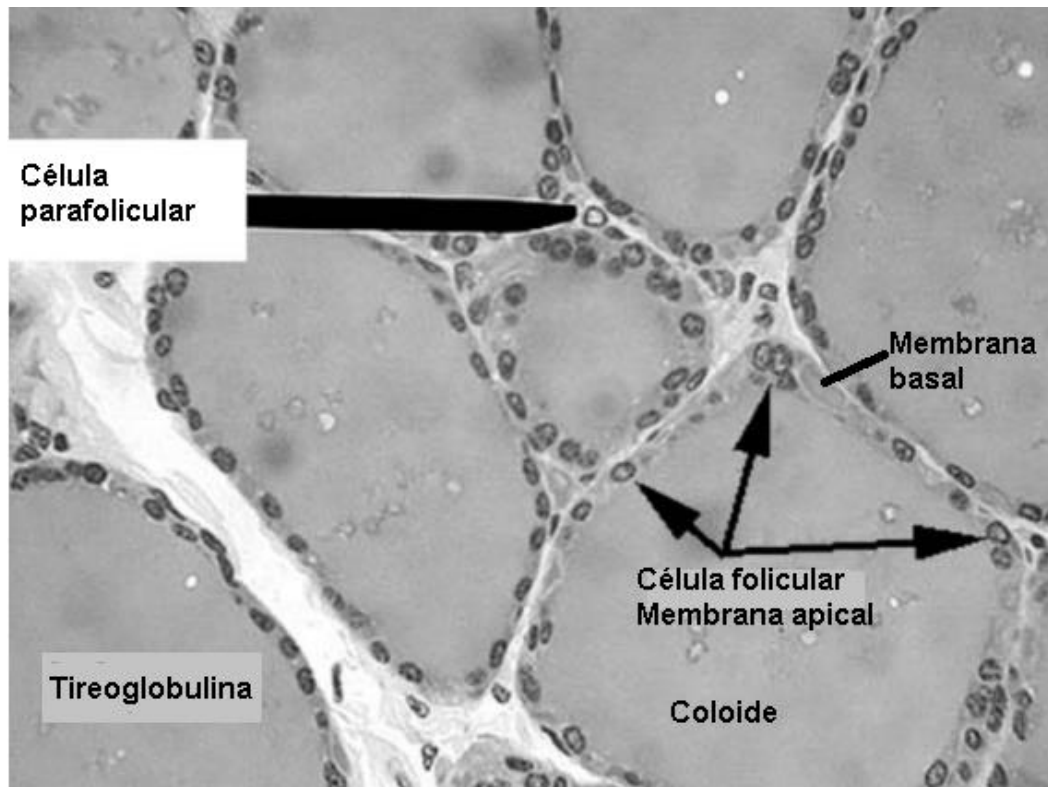
A glândula tireoide é composta pelos seguintes tipos de células (MOLINA, p. 75, 2014):

- a) células foliculares (epiteliais), envolvida na síntese dos hormônios;
- b) células endoteliais, que revestem os capilares responsáveis pelo suprimento sanguíneo dos folículos;
- c) células parafoliculares, ou C, envolvidas na síntese da calcitonina, um hormônio que atua no metabolismo do cálcio;
- d) fibroblastos, linfócitos e adipócitos.

Na (Figura 2), pode-se visualizar a composição celular tireoidiana, bem como, os folículos por células cuboides regulares, chamada de células foliculares, que circundam uma região central gelatinosa, chamada de coloide, que são consideradas a unidade funcional da tireoide. O coloide contém uma glicoproteína denominada tireoglobulina (Tg), cada uma contendo 4596 aminoácidos com 140 resíduos de tirosina acoplados em si. A Tg é sintetizada no retículo endoplasmático rugoso das células foliculares, secretada para a região do coloide pelo complexo golgiense, a Tg é fundamental e responsável pela síntese e armazenamento dos hormônios

tireoidianos e sua expressão é controlada pelo hormônio TSH (TOMIMORI *et al.*, 2014).

Figura 2 – Composição celular tireoidiana.



Fonte: AMBDUR; MAZZAFERRI (2005).

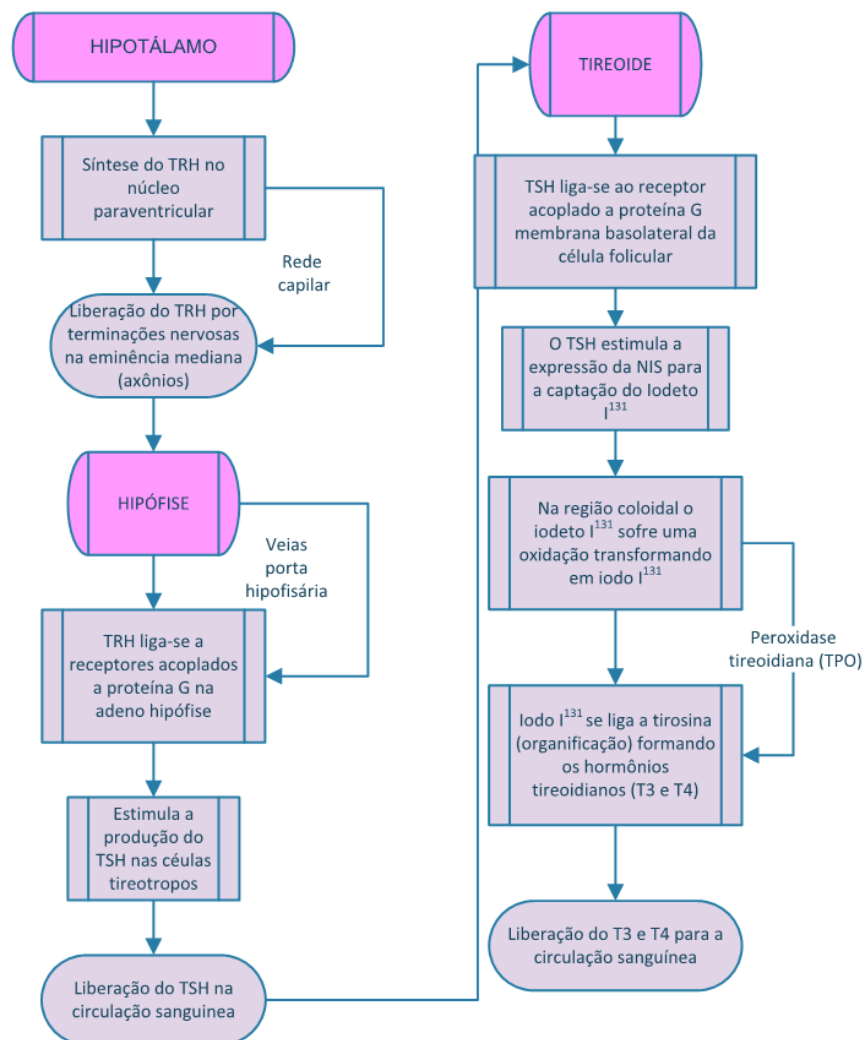
As células foliculares são polarizadas, ou seja, cada lado da célula folicular desempenha funções específicas: “a superfície apical está voltada para a luz folicular ou lúmen folicular onde o coloide é armazenado. E a superfície basolateral está voltada para o interstício, e, portanto, fica exposta a corrente sanguínea” (MOLINA, 2014, p.75). O citoplasma das células foliculares é composto por: retículo endoplasmático, complexo de Golgi, lisossomos, mitocôndrias e o conjunto das células foliculares formam o parênquima da glândula tireoidiana.

2.1.1 Hormônios tireoidianos

A síntese minuciosa dos hormônios triiodotironina T_3 e tetraiodotironina T_4 foi delineada por Rappaport e De-Groot em 1971 e Davies em 1972, e é mostrada

esquemáticamente na (Figura 3). A tireoide, é uma glândula endócrina controlada pela hipófise (sistema hipotálamo hipófise) e regulada pelo sistema nervoso (neuroendócrino). Na região do núcleo paraventricular do hipotálamo é produzido o hormônio estimulante de tireotrofina, tireotropina (TRH), por meio do neurônio paraventricular, e o mesmo libera nas veias porta hipofisária até a adeno-hipófise (MOLINA, 2014).

Figura 3 - Fluxograma do eixo hipotálamo-hipofisário-tireoidiana com seus respectivos produção-secreção hormonal.

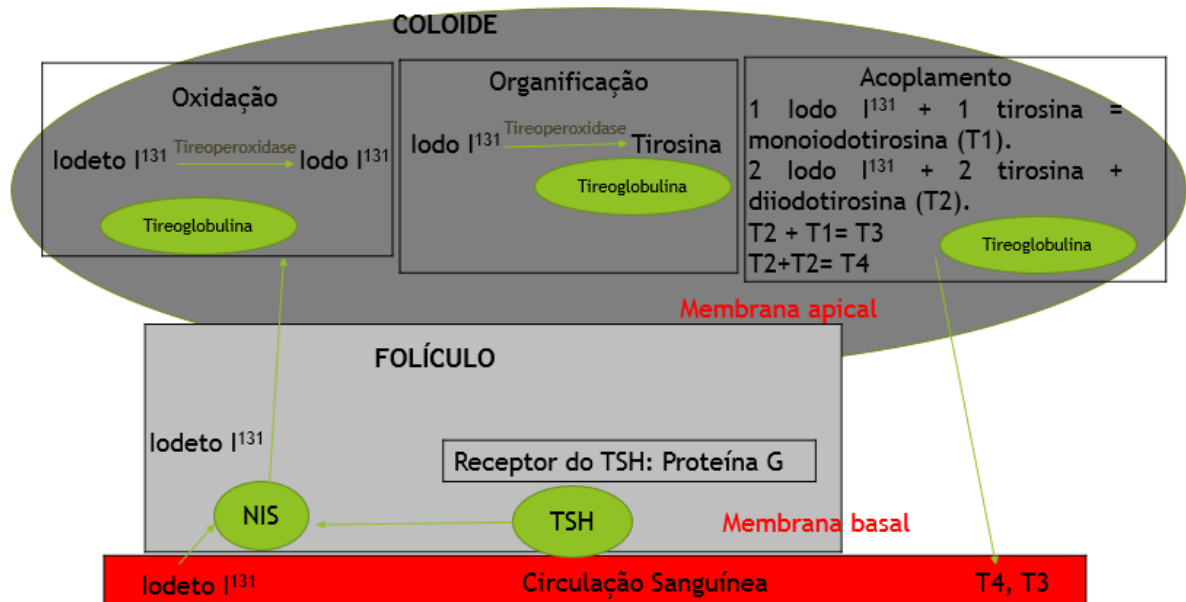


Fonte: Elaborado pela autora (2018).

Na hipófise o TRH estimula a produção do hormônio tireoestimulante ou tireotrofina, *thyroid-stimulating hormone* (TSH) na região anterior da hipófise (adeno-hipófise) nas células tireotropas. O TSH é um hormônio hidrossolúvel e glicoproteico, tem grupo de carboidratos fixados, que atua acelerando todas as etapas de síntese da T4 e T3, sequestro do iodeto, síntese e secreção dos hormônios, como também, aumenta o volume dos folículos e vascularização da glândula (TORTORA, 2012).

O TSH ao ser liberado na circulação sistêmica, atinge os receptores expressos na célula tireoidiana, esses receptores são cadeias polipeptídicas simples que estão acoplados a proteína guanina (proteína G) que ativam alvos intracelulares, estimula a expressão do canal iônico da proteína NIS localizada na membrana baso lateral das células foliculares, responsável por captar o I^{131} , proveniente da alimentação e disponível na circulação (HALL, 2011). Outros tecidos expressam o NIS como a glândula salivares, a mucosa gástrica e as glândulas mamárias, sendo assim, essas regiões, também captam e concentram I^{131} (MOLINA, 2014).

O I^{131} captado pela NIS, passa para a região do coloide onde sofre uma oxidação, pois íons de I^{131} carregado negativamente não consegue se ligar a tirosina por isso, precisa-se fazer a remoção do elétron para formar iodo 131 e ligar-se a tirosina, essa ligação chama-se organificação do iodo, esse processo pode ser visualizado na (Figura 4). Vale ressaltar, que tanto a oxidação e a organificação ocorrem sob o comando da enzima peroxidase tireoidiana ou tireoperoxidase (HALL, 2011).

Figura 4 – Captura do I^{131} pela NIS e síntese dos hormônios tireoidianos

Fonte: Elaborado pela autora (2018).

Assim, a ligação de um iodo a uma tirosina forma uma monoiodotirosina, dois iodios a uma tirosina forma uma di-iodotirosina (T_2), e o acoplamento dessas duas formações forma a triiodotirosina (T_3), e o acoplamento de duas di-iodotirosina forma o tetraiodotironina (T_4).

A regulação da síntese dos hormônios geralmente é controlada por dois processos, o primeiro é denominado sistema de retroalimentação negativa do eixo hipotálamo-hipofisário-tireoidiano, esse mecanismo regula a liberação do TSH, que depende da reserva granular de I^{131} orgânico, advindo da alimentação do ser humano, da sensibilidade da glândula ao TSH e do transporte/captação do I^{131} , assim, quando os níveis de I^{131} está alta no interior das células foliculares a sensibilidade da célula folicular ao estímulo do TSH sob a NIS diminui. Pois, o desequilíbrio do sistema retroalimentação altera o volume da glândula tireoide e a morfologia do tecido tireoidiano (MOLINA, 2014).

O segundo mecanismo que regula a síntese dos hormônios é chamado de autorregulação, que depende diretamente da quantidade de reserva de hormônio tireoidiano na tireoide, quando um hormônio está em excesso, a quantidade de

receptores nas células-alvo pode diminuir, esse efeito chama-se regulação para baixo ou retroalimentação negativa, e ao contrário ocorre quando o hormônio é insuficiente, a quantidade de receptores pode aumentar, o que chamamos regulação para cima ou retroalimentação positiva (HALL, 2011).

Porém, um outro fenômeno pode ocorrer chamado de efeito Wolff-Chaikoff “é uma diminuição aguda da tireoide na produção hormonal e liberação que ocorre quando grandes quantidades de iodo se acumulam na célula folicular” ocasionados por doses terapêuticas de I^{131} por exemplo (AMDUR; MAZZAFERRI, 2005, p.11 tradução nossa).

A liberação do T_3 e T_4 só ocorre quando a tireoglobulina é endocitada e hidrolisada, sendo reciclada. Do líquido intersticial, os hormônios difundem-se para os capilares sanguíneos por meio de uma proteína transportadora, pois fazem que esses hormônios lipossolúveis consigam se solubilizar no sangue e entrar nas células-alvos, porém, cada hormônio afeta apenas uma célula-alvo específica que fixam e reconhecem determinado hormônio. Os receptores para os hormônios tireoidianos que são lipossolúveis estão localizados no interior das células-alvos (HALL, 2011).

Ocorre liberação de 90% de T_4 e 10% de T_3 , no entanto, o hormônio ativo é o T_3 , e o pró-hormônio T_4 ao migrar pelo plasma e chegar nas células periféricas é convertido em T_3 no meio intracelular por ação de uma enzima deiodinase que retira um iodo do anel externo conforme a necessidade (MOURÃO JÚNIOR, 2013).

O T_3 atua praticamente em todas as células do corpo, sendo assim, se houver uma deficiência na produção de T_4 , todas as reações químicas celulares acontecerão de maneira mais lenta. A função do T_3 e T_4 é viabilizar a função da bomba de sódio e potássio, hidrólise do ATP, ou seja, aumentar o consumo de oxigênio e a produção de calor pelas células, o que pudesse chamar de aumento do metabolismo basal (TORTORA, 2012).

Além disso, aumenta a frequência cardíaca, facilita a ação do sistema nervoso simpático aumento o número de receptores beta-adrenérgicos, desenvolvimento do sistema nervoso na vida uterina, estimulam a síntese de proteínas ativa a transcrição do RNA (ácido ribonucleico) mensageiro e aumentam a utilização de glicose e ácidos graxos para a produção do ATP (Adenosina trifosfato)

que é uma forma de energia química, intensificam a excreção do colesterol, aceleram o crescimento do sistema esquelético (MOURÃO JÚNIOR, 2013).

2.1.2 Carcinoma Diferenciado da Tireoide

O aumento ou a diminuição da produção de hormônios tireoidianos podem produzir várias alterações no organismo, pois, a glândula da tireoide é um órgão extremamente sensível fisiologicamente falando. Ela responde a vários estímulos e está sempre se adaptando a estímulos e respostas (CORDEIRO, 2013). As modificações da morfologia que acompanham alterações fisiológicas fica evidente no avançar da idade, gestação e a quantidade de ingestão de I^{131} para a síntese dos hormônios tireoidianos.

Um aumento de uma massa no tecido tireoidiano pode representar um nódulo, que por sua vez, “são problemas clínicos comuns” (HAUGEN *et al.*, 2016, p.2 tradução nossa). No entanto, esses nódulos precisam ser avaliados para ser excluído a existência de um câncer da tireoide, em virtude disso, os diferentes carcinomas tireoidianos desempenham papel fundamental para o manejo clínico e para que o paciente tenha um diagnóstico e tratamento eficaz, como mostrado na (Figura 5).

O manejo de cada paciente que apresenta um ou mais nódulo é verificada com a história clínica (sinais e sintomas), exame físico (palpação física do nódulo) e exames de imagens e laboratoriais: ultrassom, dosagem do TSH, PAAF, cintilografia de tireoide, cirurgia, ablação com I^{131} , com o objetivo de verificar se o nódulo é hiperfuncionante (produz muito hormônio tireoidiano, “nódulo quente”) ou nódulo hipofuncionante (produz nada ou pouco hormônio tireoidiano, “nódulo frio”) (ACS, 2018).

Segundo a ATA, nódulos acima de 1cm devem ser avaliados ou nódulos menores que 1cm mas que apresentam morfologia e fisiologia suspeita (HAUGEN *et al.*, 2016). O grau de malignidade/letalidade está relacionado ao tipo de célula tireoidiana atingida, alterações no crescimento, morfologia do tumor, invasividade capsular (fina camada do tecido conjuntivo que envolve a glândula tireoide) e vascular, seguindo essas diferenças, pode-se classificar a neoplasia tireoidiana.

A dosagem do TSH sérico é a avaliação inicial dos nódulos tireoidianos conforme a ATA e SBEM (HAUGEN *et al.*, 2016; ROSÁRIO *et al.*, 2013). O USG é o exame mais acessível e mais baixo custo, permite avaliar a existência de cisto, dimensões, volume e as características do nódulo (TOMIMORI *et al.*, 2014). Já as cintilografias da tireoide são realizadas quando a dosagem do TSH está elevada para avaliar os nódulos hiperfuncionantes (geralmente benignos) e os não funcionantes, sendo em sua maioria maligno. O PAAF por sua vez é realizado em nódulos suspeitos e todos com tamanho superior a 1 cm para evidenciar benignidade e malignidade e orientar possível intervenção cirúrgica, nódulos funcionantes não devem ser biopsiados (HAUGEN *et al.*, 2016; ROSÁRIO *et al.*, 2013).

Os carcinomas da tireoide são classificados conforme sua origem embriológica: células foliculares e células parafoliculares. Os carcinomas de origem das células epiteliais foliculares são divididos em subgrupos conforme seu grau de diferenciação, sendo:

a) carcinoma diferenciado da tireoide:

- papilífero;
- folicular;
- células Hürthle ou Oxifílicas.

a) carcinoma Indiferenciado da tireoide do tecido folicular ou Anaplásicos.

b) carcinoma pouco diferenciado:

- trabecular;
- insular;
- sólido.

Os carcinomas de origem das células parafoliculares são os carcinomas medulares, também chamados de carcinoma indiferenciados.

Os carcinomas papilares e foliculares são os principais tipos de carcinoma diferenciado da tireoide (CDT), são denominados diferenciados uma vez que possuem semelhança em sua estrutura e em sua função com o tecido tireoidiano normal e compreende a maioria do câncer de tireoide (PAN *et al.*, 2016).

O que distingue o carcinoma papilar e folicular são suas características arquitetônicas e citológica. O carcinoma papilar é o mais comum, com melhor

prognóstico, e o que mais acomete a população na faixa etária de 20 a 40 anos. Caracteriza-se por apresentar uma cápsula mal formada, possuindo áreas sólidas ou cística. Porém, a principal característica distintiva é o citológico, ou seja, aspecto do seu núcleo, claro e vazio. O carcinoma papilífero apresenta vários subtipos, sendo alguns mais comuns o folicular; células altas; células colunares; esclerosante difuso; células claras; células oxifílicas; encapsulado (TOMIMORI *et al.* 2014).

Os carcinomas foliculares acometem pessoas entre 40 a 60 anos, diferente dos papilares não possuem características nucleares, no entanto, evidencia-se a formação de folículos tireoidianos. Caracterizam-se por invadir todo o caminho por meio da cápsula ao redor do tumor ou o tumor pode invadir um vaso sanguíneo localizado na cápsula do tumor ou imediatamente fora da cápsula do tumor, dando origem a metástases em ossos e pulmões, sendo que esses tumores apresentam pouco coloide (ACS, 2018).

As Células de Hürthle são células epiteliais foliculares que são grandes, devido ao acúmulo de mitocôndrias e rico em retículo endoplasmático rugoso no citoplasma. O diagnóstico por biópsia é difícil, pois o tumor pode não ser encapsulado, podendo ser benigno e maligno. Este tumor apresenta como característica para diagnóstico ampla disseminação hematogênica (disseminação pelos vasos sanguíneos). Leva a metástases sistema nervoso central, osso pulmonares e pleurais com frequência, comprometimento de linfonodos regionais (FISCHER *et al.*, 2008).

O carcinoma indiferenciado ou anaplásico da tireoide é um tumor que surge da célula epitelial folicular, mas mostra apenas uma evidência mínima ou nula de diferenciação, e apresentam alto grau de agressividade. O carcinoma medular geralmente apresenta como nódulo único, duro e acinzentado, pode infiltrar o parênquima, nas estruturas cervicais como traqueia, esôfago, podendo ocorrer morte precoce por metástases e recidivas locais surge em pessoas de fase mais avançada da vida (BRASIL, 2014a).

O I^{131} por emitir radiação Beta, “que atinge até 10mm ao seu redor”, é indispensável para destruição do tecido residual e/ou células neoplásicas em seguida da tireoidectomia total. Após a ingestão da dose de ablação, realiza-se uma PCI para a verificação de possíveis lesões metastática persistente, geralmente após 5 a 7 sete dias após a ingestão do I^{131} (CORDEIRO, MARTINI, 2013, p.213).

Para o monitoramento a longo prazo de indivíduos CDT tireoidectomizados e com ablação ou tireoidectomizados sem ablação é realizado imagens de USG e medição por imunoenaios por meio da concentração da tireoglobulina sérica que é um marcador da tireoide altamente sensível e específico após a cirurgia para o diagnóstico da presença de metástase recorrente, visto que essa glicoproteína é somente produzida pelas células foliculares normais da tireoide ou neoplásicas da CDT (PAN *et al.*, 2016).

Sendo assim, pacientes tireoidectomizados os níveis de Tg devem ser indetectáveis, pois sua detecção pode indicar metástase. Geralmente a dosagem é avaliada de 3 a 6 meses após a cirurgia, visto que, a verificação da Tg logo em seguida da cirurgia pode ainda estar elevados, sendo o valor de sensibilidade funcional da Tg 1ng/mL, >2ng/ml indica restos tireoidianos ou possível metástase, a investigação é obrigatória, sendo que após a estabilização dos valores de Tg qualquer aumento pode ser sinal de metástase (HAUGEN *et al.*, 2016).

O valor da Tg pode ser considerado mais fidedigno quando estimula-se o tecido tumoral a produzir maiores quantidades de Tg, isso pode ser obtido, quando aumenta-se a secreção do TSH (acima de 30mU/L) por meio da suspensão da levotiroxina durante quatro a cinco semanas ou pela utilização do TSH recombinante humano, Tyrogen (TSHrh). Após a suspensão, os pacientes com tecido tumoral existente geralmente possuem valores de Tg aumentadas. Porém, a retirada do hormônio sintético levotiroxina (T4), provoca um hipotireoidismo, o que pode ocasionar desconforto, debilidade e diminuição metabólica (TOMIMORI *et al.*, 2014).

A presença e aumento de anticorpos antitireoideos, sendo o mais importante o anticorpo tireoglobulina (Anti-Tg) pode indicar metástases e pode mascarar o valor real da dosagem da Tg. O Anti-Tg engloba a Tg, ocasionando a dosagem de Tg indetectável, o que pode dar um resultado falso negativo, por isso, é necessário avaliar a dosagem do Anti-Tg para melhor precisão do diagnóstico e da conduta clínica (PAZ-FILHO; GRAFF; WARD, 2013)

Segundo Tomimori *et al.*, (2014) alguns fatores podem influenciar o prognóstico e a recorrência do CDT como: idade, sexo, tamanho tumor, estágio da doença, invasão local, variante histológica, ablação com RIT e ressecção completa do tumor, sendo assim, é necessária uma avaliação contínua de recidiva.

2.2 MEDICINA NUCLEAR

A humanidade sempre teve em busca de explicações de como surgiu o mundo, da onde o ser humano veio e do que a matéria é constituída. Para Demócrito (460-375 a.C), o mundo material era formado por minúsculas partículas indivisíveis que denominou de átomos (em grego indivisível) (OKUNO; YOSHIMURA, 2010).

A descrição grega dessas estruturas indivisíveis era fundamentada em quatro compostos: terra, água, fogo e ar. Com a aceitação da teoria de Aristóteles: a matéria possui uma estrutura perfeitamente contínua, sem um limite, portanto, tudo poderia ser criado e recriado com as essências desses elementos: calor, frio, seco e úmido, sendo que alquimistas medievais tentaram transformar chumbo em ouro, iniciando a mudança da teoria atômica (BUSHONG, 2010).

Essa teoria atômica foi questionada por Dalton (1766-1844) com a necessidade de invocar a hipótese da estrutura corpuscular da matéria, quando as leis químicas das proporções constantes de Prost (1754-1826) e das proporções múltiplas por Dalton (1803) mostraram que substâncias elementares (átomos) podem ser classificadas conforme a quantidade de números inteiros, designada de massa atômica. Observou ainda, que um elemento, composto por átomos idênticos reagem igualmente e podiam se ligar com átomos de outros elementos diferentes, formando as moléculas (TAUHATA *et al.*, 2014)

No entanto, “por meio de esforços de muitos cientistas, aos poucos tornou-se claro que havia uma natureza elétrica na estrutura de um átomo” (BUSHONG, 2010, p. 40). Carga elétrica segundo o conceito dos gregos “é a eletrização de corpos por atrito entre duas substâncias diferentes” (SOARES; LOPES, 2006, p.10). Devido a isso Thomson em 1904 por meio de experimentos com cargas elétricas em tubos de raios catódicos, denominado por ele de elétron, investigava as suas propriedades físicas, concluindo “que os elétrons que eram responsáveis pela descarga no tubo deveriam ser parte constituinte do átomo” (HIRONAKA *et al.*, 2012, p.12).

Como sabia-se já na época, o átomo é neutro, assim, foi considerado que a quantidade de elétrons é igual à do próton e com carga oposta, ou seja, os elétrons era a parte eletricamente negativa constituinte dos átomos (XAVIER *et al.*, 2014). Para complementar as descobertas, Rutheford (1911) introduziu o modelo nuclear,

descreveu o átomo com um centro (núcleo) positivo contendo os prótons e nêutrons (carga nula, descoberto por James Chadwick em 1932) e rodeado por órbitas, eletrosfera, com os elétrons (OKUNO; YOSHIMURA,2010).

A descoberta dos raios x por Roentgen em 1895, quando em seus experimentos com descargas elétricas, raios catódicos, com excesso de energia, atingiam os tubos de vidro com vácuo (tubo de Crookes), materiais metálicos de alto número atômico, originaram emissões luminosas, denominados por ele, raios x, abriu caminho para os anos seguintes para a descoberta da radioatividade (BUSHONG, 2010).

O físico francês Henri Becquerel em 1896 por meio de pesquisas com elementos fluorescentes buscava verificar nos elementos emissão de raios x. Por meio dos sais de urânio anunciou que esse elemento emitia radiação ionizante espontaneamente, tendo características semelhantes como as dos raios x: atravessavam materiais opacos e apareciam nos filmes fotográficos (NEUBAUER, 2013). Tempos depois, Pierre e Marie Curie, descobriram mais dois elementos radioativos Polônio (Po) e o Rádio (Ra), Marie por observar certa agitação e vida própria do rádio, definiu essa atividade como *radioactivity*, radioatividade (OKUNO; YOSHIMURA, 2010).

Entende-se por radioatividade uma forma de liberação ou transferência de energia que ocorrem no núcleo dos átomos, existência excessiva de energia, mais do que podem suportar, ao liberar essa energia, promovem o fenômeno radiação ionizante, que nada mais é a formação de um par iônico, diz então, que esse átomo está ionizado (PAES, 2017).

As únicas formas de radiação capazes de promover a ionização são: raios x, raios gama e radiações corpusculares, que são partículas com alta energia cinética, alfa e beta, partículas estas descobertas por Rutheford em 1898 em seus experimentos com elementos radioativos (TAUHATA *et al.*, 2014).

As partículas alfas são constituídas de dois prótons e dois nêutrons, por terem a mesma constituição do núcleo de hélio, são também assim chamadas. Muitas delas são emitidas de elementos pesados naturais como urânio e rádio ou de elementos artificiais como transurânicos, o elemento radioativo resultante é diferente e torna-se mais leve (PAES, 2017). Possuem pouco poder de penetração devido a

grande massa, atingindo apenas a superfície da pele, podendo ser blindada por uma folha de papel. Porém, possuem grande poder de ionização, ou seja, grande poder de deposição de energia, por isso é perigoso quando emitida no interior do corpo (BUSHONG, 2010).

As partículas betas ou beta menos têm propriedades idêntica aos elétrons atômicos, um elétron criado no núcleo do átomo é emitido com alta energia (velocidade) por elementos radioativos que possuem núcleos leves ou de massa intermediária (poucos prótons e excesso de nêutrons), transformando um nêutron em um próton, assim, transforma-se em outro elemento radioativo. Essa partícula é mais penetrante, porém, também é fácil blindá-lo com materiais de madeira ou alumínio. Tem menor poder de ionização, porém seu alcance é maior que a partícula alfa (TAUHATA *et al.*, 2014).

Paul Villard, descobriu em 1900 o terceiro tipo de radiação, a radiação gama, que é um tipo de radiação eletromagnética, como os raios x, porém a diferença essencial entre as duas radiações eletromagnéticas é sua origem. Enquanto os raios gama provém do núcleo do átomo, os raios x são emitidos quando os elétrons atômicos sofrem mudança de orbital (OKUNO, 2018).

A radiação gama é uma onda constituída de campos elétricos e magnéticos, não tem massa e nem carga, constituída de feixes de alta energia que se propagam no vácuo igual à velocidade da luz. Essa radiação é de grande penetração, todavia, baixo poder de ionização, sendo uma tentativa de trazer o núcleo para um estado de menor energia após uma emissão da partícula alfa e/ou beta sem perder massa nuclear (próton e nêutron), sendo assim, não há transformação em outro elemento radioativo, mas sim, origina um outro radioisótopo (elementos radioativos com mesmo número de prótons e quantidade de nêutrons diferente, originando núcleos com massas diferentes) do mesmo elemento (TAUHATA *et al.*, 2014).

Esse fenômeno de emissão de partículas alfa e beta ou radiação gama, ocorre em átomos com núcleos instáveis, ou seja, a quantidade de nêutrons está em excesso, esse processo de emissão de partículas e energia para buscar a estabilidade, chama-se desintegração radioativa ou decaimento radioativo (decréscimo na energia); os átomos que estão envolvidos nesse processo que sofrem decaimento são chamados de radionuclídeos (XAVIER *et al.*, 2014).

Cada átomo instável tem sua probabilidade de decair, ou seja, para uma dada fração de átomos instáveis decairá a metade num certo tempo, denominado meia-vida. Observa-se experimentalmente que quanto maior for a atividade, maior será o número de átomos que decairá num dado intervalo de tempo para qualquer amostra radioativa, como pode ser observado ilustrativamente na (Figura 5), isso significa, que por mais que o tempo passe e o radionuclídeo decaia, a atividade da amostra nunca chegará a zero (TAUHATA *et al.*, 2014).

Figura 5 – Decaimento radioativo em função da atividade e tempo.



Fonte: Adaptado TAUHATA *et al.* (2014, p.17).

A atividade é utilizada para medir o processo de decaimento, ou seja, conta-se o número de fótons que o núcleo está emitindo por unidade de tempo. A unidade utilizada para quantificar a fonte é o Becquerel (Bq) pelo Sistema Internacional (SI) e a unidade especial (usual) Curie (Ci), sendo 1 Ci= 37 bilhões de Bq (XAVIER *et al.*, 2014)

Essa sequência de eventos possibilitou anos mais tarde, em 1913, o princípio do traçador, pelo químico húngaro George de Hevesy. Essa proposta, foi em

relação a experiência com nitrato de chumbo marcado com o elemento radioativo ^{210}Pb , a qual, mostrou a absorção e seu movimento em plantas, o que possibilitou o fundamento biológico para a especialidade de MN (ROBILOTTAA, 2006).

Esse traçador foi utilizado clinicamente em 1927 por Herrmann L. Blumgart e Soma Yens, ao injetarem radônio em um braço mediram o intervalo de tempo que esse radioisótopo chegava no outro braço, por meio de um detector de uma câmara de Wilson (PRADO *et al.* 2015).

A utilização desses marcadores foi aplicada nos estudos da fisiologia dos órgãos, introduzidos em 1938 por Hertz, Roberts e Evans, com iodo radioativo para avaliar a fisiologia da tireoide, como também, para uso terapêutico, como o tratamento de leucemia com fósforo radioativo em 1939, por Scott, JH Lawrence e Tuttle (SILVEIRA; GUILAM; OLIVEIRA, 2013).

Em 1934 a filha de Pierre e Marie Curie conseguiu transformar elementos comuns que não eram radioativos em elementos radioativos. A descoberta foi possível devido à característica de os átomos estarem em um estado excitado anormal (OKUNO; YOSHIMURA, 2010).

Iniciou-se assim, a caminhada para a utilização de radionuclídeos em diagnóstico médico, com a produção de radionuclídeos artificiais por meio da invenção de um ciclotron por Ernest O. Lawrence e M. Stanley Livingstone, por meio de bombardeamento de núcleos-alvo por partículas positivas aceleradas. Porém a disponibilidade da quantidade dessa produção ainda era insuficiente para o uso médico, a qual só acelerou na Segunda Guerra Mundial, com a construção dos primeiros reatores nucleares, Oak Ridge (Estados Unidos) em 1946, e o de Harwell (Reino Unido), em 1947 (TAUHATA *et al.*, 2014).

No entanto, somente com a introdução do radionuclídeo Tecnécio $^{99\text{m}}$, desenvolvido em 1937 por Segre e Pierre, e comercializado no ano de 1961 por Paul Harper as novas tecnologias propiciaram o desenvolvimento de novos métodos e exames de MN (NEUBAEUER, 2013).

A MN, segundo a Sociedade Brasileira de Medicina Nuclear, é uma especialidade médica de métodos seguros, indolores, não invasivo e de baixo custo para fornecer informações que outros exames diagnósticos não conseguiriam através de fontes abertas de radionuclídeos (NOVALES *et al.*, 2014). Esta área da

imagenologia apresenta expressão no diagnóstico e terapêuticas de diversas doenças cardiológica, neurológica e oncológicas (NEUBAUER, 2013). É uma especialidade que se renova a cada ano, por estar ligada diretamente ao desenvolvimento tecnológico, possibilitando visualizações e informações cada vez mais eficientes e rápidas (MELO *et al.*, 2017).

Até 2008, o único órgão que legislava diretamente os serviços de medicina nuclear era a Comissão Nacional de Energia Atômica (CNEN), sendo que uma das normas dessa comissão é NN-6.02 que fornece informações sobre o licenciamento de Instalações Radiativas, construção, operação, movimentação de fontes de radiação (BRASIL, 2017). Além disso, a CNEN, na norma NN 3.05, exige um responsável técnico (médico nuclear), e um responsável pela proteção radiológica (profissional de nível superior com registro de supervisor pela CNEN), requisitos essenciais para o funcionamento do SMN (BRASIL, 2013a).

Atualmente, os SMN também são fiscalizados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), em relação à Resolução da diretoria do colegiado - RDC nº 38, de 4 de junho de 2008, que dispõe sobre a instalação e funcionamento de Serviços de Medicina Nuclear “in vivo” (BRASIL, 2008).

A organização do SMN é eficiente quando possui uma visão ampliada de todos os setores envolvidos, sejam administrativos sejam operacionais (MELO *et al.*, 2017). Além de manter mecanismos de controle da prática, estabelece a RDC nº 38 no item 5.1 (2008, p. 6):

O serviço de medicina nuclear deve possuir protocolos clínicos e normas e rotinas técnicas de procedimento que orientem a realização dos procedimentos clínicos. Os protocolos e as normas e rotinas técnicas de procedimentos devem estar disponíveis, datados, e assinados pelo Responsável Técnico. Os protocolos e as normas e rotinas técnicas devem ser revisadas anualmente e sempre que necessário.

Para o desenvolvimento destes protocolos, os SMN baseiam-se em guidelines ou diretrizes, formulado por diversos órgãos: sociedades de medicina nuclear, Agência Internacional de Energia Atômica Nuclear (IAEA), Associações de Tireoide com o objetivo de definir um tratamento e diagnóstico de curso repetível e reprodutível, proporcionando um padrão na realização de exames em MN. Para Verbene (2015, p.8), os guidelines são “diretrizes projetadas para ajudar médicos e outros profissionais de saúde a realizar, interpretar e relatar exames de imagem de

tomografia de radionuclídeos”.

2.3 PROCESSO DE TRABALHO E PROTEÇÃO RADIOLÓGICA EM MEDICINA NUCLEAR

As modificações e interações que atuam no profissional e no meio de trabalho, ocorrem conforme o re(conhecimento) dos elementos que fazem parte do processo de trabalho, que são: objeto de trabalho (paciente, ou a matéria que se aplica o trabalho), os instrumentos de trabalho (o saber, os meios de trabalho), e o trabalho (o fazer, atividade adequada a um fim) (PIRES, 2008).

Conforme Laurell e Noriega (1989), a análise desse processo de trabalho deve compreender, além das suas características físicas (espaço, equipamentos, ambiente), também o porquê e como acontece, abrangendo o objeto de trabalho e seus instrumentos, incluindo a competência e a realização técnica. Pois a realização de exames e procedimentos no SMN apoia-se em pessoas que a executam e detêm o conhecimento.

Dadas as limitações das condições de trabalho e o compartilhamento de soluções que surgem no desenvolver das atividades, o processo de trabalho fica prejudicado, visto que, os protocolos são reelaborados, sendo que, a saúde do trabalhador e paciente pode vir ter malefícios (SHIMIZU, CARVALHO JUNIOR, 2012).

O efeito da radiação ionizante no organismo humano resulta da ionização depositando energia de radiação nos tecidos, podendo produzir uma mudança molecular, ruptura de ligações químicas da molécula, podendo deixar de funcionar ou funcionar inapropriadamente (OKUNO, 2018).

Ressalta-se que alguns tecidos são mais sensíveis que outros, como explica a lei de Tribondeau e Bergoni: a radiosensibilidade celular é diretamente proporcional a sua capacidade de reprodução e inversamente proporcional a sua capacidade de especialização. Isso resulta em efeitos mais variados, como deletérios, benignos ou indetectáveis (TAUHATA *et al.*, 2014).

Para verificar a intensidade dos raios x, era comum nos anos de 1895 e 1896 expor trabalhadores à radiação emitida e medir o tempo até que a pele

apresentasse alguma irritação (XAVIER; YOSHIMURA, 2010). Alguns médicos sem controlar nenhum risco após utilizar a radiação ionizante continuamente, perceberam uma queda de cabelo acentuada e queimaduras na pele (OKUNO, 2018).

Perceberam ainda, que “a dimensão do dano biológico está relacionada com a densidade de ionização por unidade de volume que produzem as diferentes classes de radiação no tecido”, o que chamamos de transferência linear de energia (LET), sendo assim, “são conceituados LET elevado, equivalente a toxicidade elevada” (CARBONELL, 2011, p.1, tradução nossa). Portanto, acumulou-se um grande número de informações sobre os efeitos maléficos da radiação ionizante e conseqüentemente sobre a necessidade de regulamentar a exposição de indivíduos a essa radiação. (NEDOCHETKO, 2013).

A exposição é uma grandeza que permite a avaliação da radiação emitida por uma fonte que acumula ou ioniza uma massa, matéria. A unidade de exposição no SI é o Coulomb por quilograma (C/Kg), sendo a unidade especial o Roentgen (XAVIER et al, 2014).

A resposta humana à radiação pode ser dividida em efeitos imediatos da radiação, causados por doses altas de radiação, chamados de reações teciduais ou determinísticos. A gravidade aumenta com o aumento da dose de radiação, quando o limiar da dose é excedido, como: as síndromes agudas da radiação hematopoiético (dano severo a medula óssea), gastrointestinal (náusea, vômito, diarreia), sistema nervoso central, dano no local de tecido como pele (queimadura), gônadas e extremidades, dano citogenético, catarata (OKUNO, 2018).

Os efeitos tardios da radiação, conhecido como estocásticos, são causados por doses baixas por um longo período de exposição, como as que recebem os profissionais das técnicas radiológicas estão associados às mutações genéticas dos ácidos desoxirribonucléicos (DNA), sendo eles: efeitos na pele (carcinoma, descamação, eritema), leucemia, outras doenças malignas (câncer), diminuição do tempo de vida, dano genético, esterilidade, efeito hereditário (mal-formação física ou mental) (TAUHATA *et al.*, 2014, XAVIER *et al.*, 2014, BUSHONG, 2010).

O impacto inicial da necessidade de alargar conceitos e quantidade sobre formas e atitudes de proteger os indivíduos da radiação ionizante foi sentido por órgãos e sociedade internacionais e nacionais. Em 1928, foi realizado o segundo

Congresso de Radiologia, realizado pela Sociedade Internacional de Radiologia, sendo o primeiro encontro que foi introduzido orientações sobre proteção radiológica como as blindagens de chumbo nos ambientes de trabalho e procedimentos em relação às condições de trabalho (PARANÁ, 2013).

Nesse congresso, foi também criada a *International Commission on Radiation Protection* (ICRP), com objetivo de elaborar normas de proteção radiológica e estabelecer limites de exposição à radiação ionizante para IOE e público em geral. Cada país tem um órgão que faz adequações e atualizações dessas normas internacionais, no Brasil o órgão regulamentador é a CNEN (BRASIL, 2018).

A ICRP em 1953 estabeleceu duas grandezas dosimétricas, dose absorvida e dose equivalente. A dose absorvida relaciona a energia absorvida nos tecidos e órgãos e a massa de volume de material atingido, que se aplica a qualquer tipo de radiação e qualquer meio material, sendo a unidade SI Joule por quilograma (J/Kg), denominada gray (Gy) ou unidade especial rad (*radiation absorbed dose*), onde $1 \text{ rad} = 10^{-2} \text{ J.Kg}^{-1}$ (TAUHATA *et al.*, 2014)

Dose equivalente é a medida do efeito biológico no ser humano, ou seja, quantifica a possibilidade de efeitos estocásticos em cada órgão, diferente da dose efetiva que mede a probabilidade de dano biológico em todos os órgãos, sendo a unidade SI Sievert (Sv) e a unidade especial rem (*Roentgen Equivalent Man*), onde $1 \text{ Sv} = 100 \text{ rem}$, equivalente para dose equivalente e efetiva. Assim, é a dose efetiva que deve ser utilizada para estimar os malefícios a saúde que são cumulativas ao longo da vida, associado à taxa de dose que os profissionais das técnicas radiológicas recebem ao longo do dia ou de um ano (BUSHONG, 2010).

Sabendo-se que a radiação ionizante se acumula no corpo, em 1977 a ICRP nº 26 propõe um sistema de blindagem de dose e introduz os três princípios de proteção radiológica: justificativa, otimização e limitação trabalhando em conjunto com a IAEA que sintetiza por meio de cartilhas e guias prático as normas estabelecidas pela ICRP (ICRP, 1991; OKUNO, 2013).

Já a *National Council on Radiation Protection* - NCRP, criada em 1929, é uma sociedade sem fins lucrativos, composta por universidades públicas e privadas, centros e laboratórios médicos, estabeleceu em 1964 no congresso Internacional de Radiologia aspectos técnicos e científicos de proteção radiológicas.

Em 2005 o Ministério do trabalho e Emprego criou a norma regulamentadora NR 32 destinado a serviços de Medicina Nuclear e Radioterapia, que fala no seu item 32.4 sobre a radiação ionizante. Sendo assim, estabelece diretrizes básicas para a implementação de proteção e segurança à saúde do trabalhador. Além disso, em seu item 32.4.2, afirma a obrigatoriedade de nas instituições com exposição à radiação ionizante, possuir um Plano de Proteção Radiológica aprovado pela CNEN, como também, de estar disponível para os profissionais (BRASIL, 2005; HUHN *et al.*, 2016).

Devido a isso, o princípio ALARA – *As Low As Reasonable Achievable*, que traduzido significa: Tão Baixo Quanto Possivelmente Exequível, precisam ser de conhecimento dos profissionais das técnicas radiológicas (CARBONELL, 2011). Esse princípio se baseia em três itens importantes:

- a) justificativa: qualquer exposição à radiação deve ser justificada de modo que o benefício supere qualquer malefício à saúde;
- b) otimização: a proteção radiológica deve ser otimizada de forma que o número de pessoas expostas e a probabilidade de exposições que resultem em doses, mantenham-se tão baixos quanto possa ser razoavelmente exequível, considerando os fatores econômicos e sociais;
- c) limitação de dose: as doses devem obedecer aos limites estabelecidos em recomendações nacionais da CNEN, que restringe a exposição normal dos indivíduos de tal modo que nem a dose efetiva nem a dose equivalente nos órgãos e tecidos de interesse excedam-se conforme os limites estabelecidos no (Quadro 1).

Quadro 1 – Limite de dose.

Público Alvo	Anual	Mensal	Semanal	Diário	Hora
Indivíduo ocupacionalmente exposto	20 mSv*	1,6 mSv	0,4mSv	0,08mSv	0,01 mSv
Indivíduo do público	1,0mSv*	80 µSv	20µSv	4,0 µSv	0,5µSv

Legenda: *Média ponderada em cinco anos consecutivos desde que não exceda 50mSv em qualquer ano.

Fonte: CNEN (2014c).

Para o aparecimento de lesões hematopoiética da síndrome aguda de radiação a dose equivalente “está entre 800 a 1000 milisievert (mSv) para exposição

do corpo inteiro” para a verificação da compatibilidade das doses “o exame de hemograma com contagem de plaquetas é obrigatório na admissão do profissional e semestralmente, conforme preconizado pela NR 7” (BRASIL, 2013b; HUHN *et al.*, 2016, p.30).

Instrumentos destinados a medir a exposição da radiação operam no modo de integração, para verificar se está dentro dos limites estabelecidos para evitar quaisquer efeitos biológicos. Esses instrumentos acumulam o sinal e respondem com a dose total (mSv), é o que chamamos de dosimetria, que é a determinação da dose equivalente dos profissionais e os dispositivos de medida das radiações ionizantes são chamados de dosímetros (CARBONELL, 2011).

Os dosímetros medem indiretamente a dose absorvida pelos IOE, são substituídos mensalmente e fornecem a informação da dose acumulativa da radiação. Após esse período são encaminhados para o serviço contratado para determinar a dose mensal recebida pelos profissionais (OKUNO, FLOR, GELBCKE, 2015).

Além desses itens, outros fatores são indispensáveis para minimizar a exposição à radiação ionizante, como os trinômios da proteção radiológica:

- a) tempo: a dose recebida pelo corpo é diretamente proporcional ao tempo que alguém se expõe a uma fonte. Portanto, deve-se permanecer o mínimo de tempo perto de uma fonte radiativo, como modo de prevenção de acúmulo desnecessário de dose, assim, se o tempo de exposição for reduzido à metade, a dose equivalente também reduzirá à metade (HIRONAKA *et al.*, 2012);
- b) distância: a taxa de exposição reduz com o quadrado da distância, exponencialmente, ou seja, quando a distância de um indivíduo dobra, a dose é reduzida a um quarto do seu valor inicial (BUSHONG, 2010);
- c) blindagem: a radiação pode ser atenuada ou até mesmo bloqueada com materiais com alto número atômico, como chumbo, concreto, barita, dependendo da energia de radiação, pois quanto maior a energia do elemento radioativo maior será a espessura do material necessário, ou seja, esta atenuação é proporcional a densidade e espessura da blindagem utilizada.

A determinação do material e da espessura para reduzir a taxa de exposição à metade do valor inicial, chama-se camada semi redutora HVL (*Half Value Layer*) e depende do tipo de radiação (raios gama, raios x, partícula alfa ou beta),

intensidade da radiação (atividade do material radioativo) e do valor de dose aceitável após a atenuação pela blindagem (TAUHATA *et al.*, 2014) O uso de EPIs (equipamento de proteção radiológica), protetores de seringa e VPI (vestimenta de proteção individual) avental plumbífero, óculos, protetor de tireoide são exemplos de acessórios utilizados para esta finalidade e normatizado pela NR-6, que descreve as obrigações do empregados e empregadores quanto ao uso de EPIs para Indivíduos ocupacionalmente exposto (BRASIL, 2006; OKUNO, FLÔR, GELBCKE, 2015).

A organização de uma instituição nuclear deve aplicar as noções de proteção e segurança radiológica que estão baseadas nas normas internacionais e nacionais que satisfaçam requisitos da estrutura do processo de trabalho no SMN, sendo expostas na rotina as dificuldades de organização e das atividades multiprofissionais. Esses requisitos estão relacionados principalmente com exigências próprias de proteção radiológica do serviço (HUHN *et al.*, 2016).

1 2.3.1 ^{99m}Tc-MIBI no acompanhamento de pacientes com carcinoma diferenciado da tireoide no processo de trabalho em Medicina Nuclear

A modernidade (alimentação, hábitos, diagnóstico médico por imagem) juntamente com fatores genéticos aumenta a probabilidade de desenvolver algum tipo de câncer (NOVALES *et al.*, 2014). Assim, busca-se na MN, com a utilização dos radiofármacos específicos, a visualização, descrição bioquímicas e fisiológicas do tumor.

No processo de trabalho no SMN, na NN 3.05 da CNEN estabelece requisitos para garantir a qualidade e segurança no laboratório de manipulação de radiofármacos (sala quente), área essa, designada para a manipulação dos radionuclídeos e radiofármacos (BRASIL, 2017). O termo radionuclídeo refere-se apenas ao átomo radioativo, quando há uma junção do radionuclídeo com um fármaco, que são moléculas químicas e com propriedade de localização do órgão desejado, passa-se a se chamar de radiofármacos (PRADO *et al.*, 2015). Segundo a ANVISA na RDC 38 no item 3.31 “os radiofármacos são medicamento com finalidade

diagnóstica ou terapêutica que, quando prontas para uso, contêm um ou mais radionuclídeos” (BRASIL, 2008)

As características físico-químicas determinam a farmacocinética do fármaco, ou seja, determinam o órgão que se pretende estudar, a metabolização e eliminação, uma vez que, esses fármacos não possuem efeito farmacológico, e sim, um efeito traçador, ou seja, que mostrará a função fisiológica em questão, acumula-se no órgão a ser estudado e emite energia, sob forma de radiação.

Quando administrada a um ser vivo, uma molécula biológica que incorpore um radionuclídeo desempenha as mesmas funções que as moléculas genuínas e, simultaneamente, emite radiação passível de ser detectada, ou seja, fornece informação (ALMEIDA, 2009, p.21)

A ANVISA, na RDC nº 38 no item 6.7, indica que o preparo dos radiofármacos é de responsabilidade de profissionais com formação superior na área da saúde, pois é necessário que esse profissional tenha conhecimento em física das radiações, proteção radiológica, biologia das radiações, química radiofarmacêutica e uso clínico de radiofármacos (BRASIL, 2008; SILVEIRA, GUILAM, OLIVEIRA, 2013).

Os radionuclídeos para finalidade diagnóstica, com objetivo de investigar as anomalias funcionais nas regiões metabolizadas pelo radiofármaco, devem emitir uma energia entre 30 a 300Kev. Abaixo de 30Kev, os raios gama são absorvidos pelos tecidos e não detectados pela gama câmara; acima de 300KeV, a colimação se torna menos efetiva e raios gama são detectados em incidência inadequada, resultando em degradação da imagem (resolução da imagem). Outra faixa de energia utilizada para diagnóstico é a emissão de fótons de 511KeV, como o Gálio68, Iodeto 124, Flúor 18, porém podem diminuir a resolução (qualidade) da imagem (HIRONAKA *et al.*, 2012).

As imagens são adquiridas após a administração intravenosa, oral ou inalatória, dos radiofármacos ou radionuclídeos e são procedimentos não invasivos e indolores. Após a aplicação, acumulam-se no órgão de interesse e emitirão a radiação para a detecção nas Gama Câmara. Esse equipamento é constituído por um detector de radiação gama, um sistema digital de processamento dos sinais e de um computador. Esses detectores têm a propriedade única de emitirem cintilações de luz depois de absorverem a radiação gama.

Os detectores são compostos por Iodeto de Sódio ativados com Tálcio, a formação da imagem é realizada pela interação do fóton de radiação (gama), após deixar o corpo do paciente, com o elétron da camada de valência dos átomos que compõem os cristais, através de ionização. Esse estado de alta energia retorna para o estado fundamental cedendo energia, como fótons de luz. Os fótons de luz produzidos são convertidos para um pulso elétrico pelas fotomultiplicadoras. Os pulsos então são amplificados e selecionados por um analisador de altura de pulso e registrado como contagem (HIRONAKA *et al.*, 2012, p.33).

Para a aquisição das imagens planares (imagens tridimensionais - 3D em um plano dimensional - 2D), às Gama Câmara podem realizar um giro de 360°, coletando imagens de vários ângulos (construção de imagens 3D ou imagens tomográficas), pela emissão de apenas um fóton, chamadas de SPECT (*Single Photon Emission Computerized Tomography*). Já a aquisição das imagens de dois fótons (resultado da aniquilação do pósitron com o elétron) é realizada no PET (*positron emission tomography*) (HIRONAKA *et al.*, 2012). Terminadas as aquisições, as imagens são processadas por meio de operações matemáticas e computacionais para melhor diagnóstico.

Um dos primeiros radionuclídeo utilizado para diagnóstico em 1934 é o I^{131} devido a sua maior disponibilidade, baixo custo, facilmente administrável por via oral comporta-se de forma semelhante ao iodeto não radioativo, é absorvido pela NIS das células tumorais, possibilitando sua visualização pela emissão da radiação gama captado pela gama câmara. Esse radionuclídeo é incolor e volátil o que dificulta o controle da proteção radiológica para os profissionais, pois pode ser produzido na forma líquida, em solução de iodeto de sódio, ou na forma sólida, encapsulada, ambos administráveis por via oral (CORDEIRO; MARTINI, 2013).

Porém, algumas desvantagens nas suas características físicas são: meia vida longa (8,06 dias), emissão de radiação gama de alta energia (364KeV), formando imagens de baixa resolução (degrada a imagem) devido a penetração do fóton pelos septos do colimador e baixa sensibilidade dos cristais de iodeto de sódio das gamas câmara, emissão de radiação beta, o que promove maior radiação no paciente e nos profissionais das técnicas radiológicas e o pico da captação da absorção na tireoide ocorre após 24 horas a administração oral (SILVEIRA, GUILAM, OLIVEIRA, 2013).

A sua aplicação para tratamento só aconteceu a partir de 1941 no tratamento de hipertireoidismo, “a radioiodoterapia, por exemplo, está entre as

principais aplicações terapêuticas da radiação ionizante, promovendo a destruição de células cancerígenas por meio de fontes radioativas”. Como as radiações alfa e beta tem poder de alta ionização, “a célula absorve o radionuclídeo que as emite, seu DNA nuclear é ionizado, ocasionando modificações na estrutura molecular”, o que leva a morte celular, impossibilitando que as células cancerígenas se reproduzam e disseminem pelo corpo (SANTOS, BOLOGNESI, 2014, p. 153).

Algumas características são necessárias para que o radionuclídeo seja utilizado de modo terapêutico. Precisam emitir radiação corpuscular (radiação beta) e ser captado somente pelas células-alvo, visto que, o objetivo é depositar elevadas doses na célula tumoral para sua efetiva destruição e evitar alta dosimetria nos órgãos adjacentes. Já os fótons gama, por ter baixo LET comparado às radiações corpusculares apresentam baixo poder terapêutico e alto poder de penetração alcançando tecidos vizinhos. Todavia, a radiação gama é essencial para a formação das imagens cintilográficas permitindo uma avaliação da resposta ao tratamento, como também, um acompanhamento de possíveis metástases (NOVALLES, 2014).

Esse acompanhamento baseia-se na utilização de radiofármacos e/ou radionuclídeos de modo a “identificar as alterações na concentração dos mesmos em tecidos biológicos, especificamente em tecidos tumorais, onde há várias alterações bioquímicas, tais como, elevadas taxas de glicólise aeróbia e anaeróbia quando comparadas com as encontradas em tecidos normais” visto que as células tumorais “possuem fisiologia e taxa metabólica alterada, consumindo mais energia” (PRADO *et al.*, 2015 p.6).

Um dos motivos possível para detecção de metástase em pacientes em acompanhamento de CDT com I^{131} é que as células neoplásicas conservam parcialmente características do tecido tireoidiano normal, do qual são originárias, sendo possível que elas façam a captação do I^{131} por meio da NIS (PAN *et al.*, 2016). O I^{131} possui as mesmas características bioquímicas do iodeto não-radioativo consumido diariamente, sendo assim, a tireoide não consegue distinguir a forma radioativa do iodeto, a qual, será captado e sintetizado da mesma forma por esse órgão (MORAES, 2007).

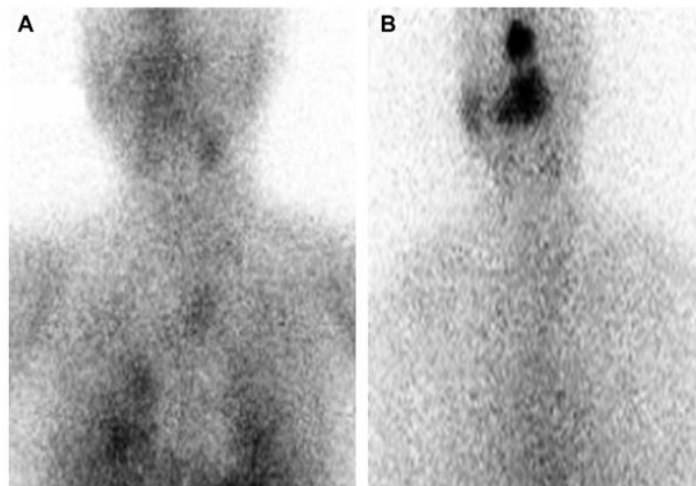
No entanto, existem nódulos incapazes de absorver o I^{131} por motivos que se baseiam pela danificação da NIS (relacionado a uma mutação adquirida no seu

gene), baixa dosagem de TSH fazendo que inibe a expressão da NIS, pacientes submetidos a vários ciclos de tratamento com radioiodo (contaminação com iodeto), tumores menos diferenciados, tumores muito pequenos (HSU *et al.*, 2009).

Sendo assim, novos olhares e tomadas de decisão foram analisadas em relação a sensibilidade (teste ser positivo dada a presença da doença) e especificidade (teste ser negativo dado a ausência da doença) de outros radionuclídeos para a pesquisa de metástases dos órgãos do corpo humano por meio das técnicas e conhecimento da medicina nuclear (ALI *et al.*, 2014).

Como o fármaco MIBI ou Sestamibi marcado com Tecnécio originando o radiofármaco sestamibi- ^{99m}Tc , ou ^{99m}Tc -MIBI (2-metoxiisobutil isonitrila- ^{99m}Tc) desenvolvido em 1982 demonstrou ser útil na detecção de metástase não captantes com I^{131} como visto na (Figura 6), paciente com carcinoma papilar da tireoide com metástase cervical e em ambos pulmões, figura (A) mostra a captação das lesões pelo ^{99m}Tc -MIBI e figura (B) sem captação pelo I^{131} nessas áreas (PAN *et al.*, 2016).

Figura 6 - Visualização de metástase com ^{99m}Tc -MIBI versus Imagem com I^{131} negativo.



Fonte: PAN *et al.* (2016).

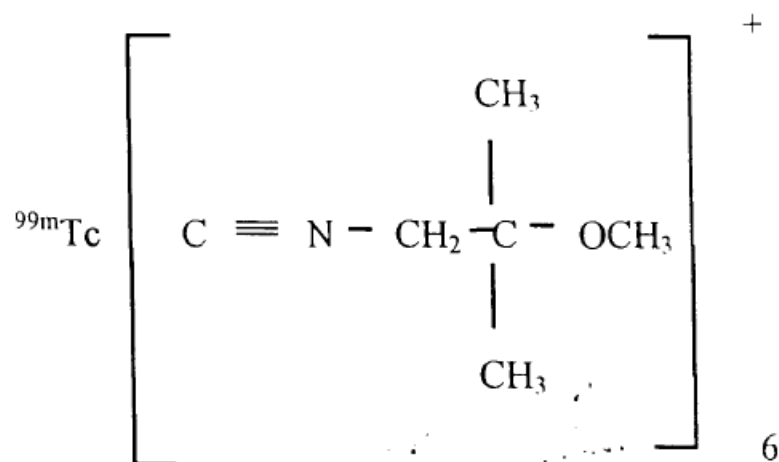
O tecnécio, foi descoberto em 1937 por Segre e Pierre por meio de amostras de molibdênio irradiadas no ciclotron. Conhece-se 21 radioisótopos do tecnécio, sendo o mais utilizado ^{99m}Tc , na forma de pertecnetato de sódio ($^{99m}\text{TcO}_4$). O ^{99m}Tc , é obtido por meio de um gerador $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$, desenvolvido por Walter Tucker

e Margaret Greene em 1958 e comercializado em 1961 com incentivo de Paul Harper (HIRONAKA *et al.*, 2012).

Esse gerador baseia-se no princípio de decaimento de um radionuclídeo pai, molibdênio-99 (^{99}Mo), que possui meia vida-longa, de 65,94 horas, emitindo radiação beta, transformando-se em 87% em um radionuclídeo filho, tecnécio-99m metaestável ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) e o restante em tecnécio-99 (^{99}Tc). O $^{99\text{m}}\text{Tc}$ possui meia vida curta, de 6,01 horas, decai emitindo radiação gama com energia de 140 kV, e o ^{99}Tc decai por emissão beta, tendo como característica o rápido decaimento em forma não radiativa (HIRONAKA *et al.*, 2012). O Técnico-99m tornou-se o radionuclídeo mais empregado devido a vários fatores: fácil disponibilidade, radiação gama, dosimetria favorável, ausência de emissão de radiação de partículas (radiação alfa ou beta) e meia-vida curta.

O $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI é um cátion monovalente lipofílica (afinidade por lipídios confere à facilidade em atravessar barreiras biológicas, entrada na célula - substâncias lipossolúveis), a captação do $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI por células tumorais foi verificado em metástase pulmonar de carcinoma de tireoide quando estavam realizando cintilografia do miocárdio, visto que esse radiofármaco é muito utilizado nestes tipos de exames cardíacos (MACHADO *et al.*, 2004). A estrutura molecular catiônica do MIBI quando se liga ao $^{99\text{m}}\text{Tc}$ para formar o $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI é mostrado na (Figura 7).

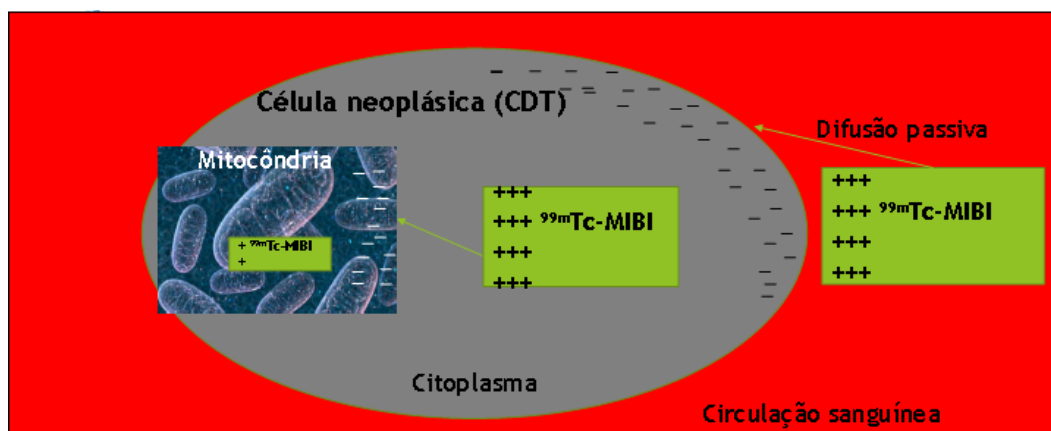
Figura 7 - Estrutura molecular do $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI.



Fonte: FAINTUCH (1997).

O ^{99m}Tc -MIBI é administrado via intravenosa, o mecanismo de captação do ^{99m}Tc -MIBI é mostrado na (Figura 8), a captação do ^{99m}Tc -MIBI pelas células tumorais, envolve difusão passiva, devido sua carga catiônica é atraído por essas células que tem forte potencial negativo na membrana plasmática e na matriz interna mitocondrial promovendo a concentração desse radiofármaco no citoplasma devido sua capacidade lipofílica.

Figura 8 – Captação do ^{99m}Tc -MIBI pelas células tumorais no Carcinoma Diferenciado da Tireoide



Fonte: Elaborado pela autora (2018).

As alterações metabólicas podem teoricamente resultar em redução ou aumento da captação de ^{99m}Tc -MIBI independentemente do fluxo sanguíneo, sendo que as células neoplásicas possuem um metabolismo acelerado aumentando a captação de ^{99m}Tc -MIBI (PAN *et al.*, 2016). Porém, outros fatores que contribuem para a captação tumoral de ^{99m}Tc -MIBI é a perfusão sanguínea aumentada, quantidade de mitocôndrias e permeabilidade celular (MACHADO *et al.*, 2004).

3 METODOLOGIA

3.1 TIPO DE ESTUDO

Este estudo se delineou como uma pesquisa de revisão sistemática da literatura, pois visa responder uma pergunta de investigação específica, à medida que utilizará métodos sistemáticos e explícitos para identificar, selecionar, avaliar, analisar criticamente estudos sobre a acurácia diagnóstica relacionado com o tema (HIGGINS; GREEN, 2011).

Segundo Guanilo, Takahashi, Bertolozzi (2011) anteriormente a proposta de melhorar a acurácia embasava-se em estudos primários. Na atualidade, o copioso número de produções científicas sobre uma mesma temática requer a realização de uma revisão sistemática, no intuito de captar, reconhecer e sintetizar as evidências científicas para fundamentar as propostas de práticas qualificadas em saúde e implementar a prática baseadas em evidências.

A revisão sistemática, é, portanto, caracterizada por uma metodologia rigorosa e reprodutível, com objetivos claramente definidos, onde aplicam-se critérios de qualidade, validade e elegibilidade dos estudos incluídos, assim como, sua aplicabilidade no contexto da prática, para minimizar os vieses e outorgar a qualidade da metodologia (HIGGINS; GREEN, 2011).

Segundo Moher et al., (2015), o valor de uma revisão sistemática depende do que foi feito, do que foi encontrado e da transparência do relato do processo da revisão. Sendo assim, para essa pesquisa seguiu o protocolo PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*).

PRISMA surgiu de uma revisão e atualização do QUOROM (*Quality Of Reporting Of Meta-Analyses*) e a principal razão da mudança de nome foi devido à necessidade de se diferenciar revisão sistemática de metanálise. O PRISMA é composto de um checklist de 27 itens (ANEXO A). O autor Liberati *et al.*, (2009) afirma, que o relatório PRISMA tem como finalidade assegurar uma transparência e uma completa análise da revisão sistemática.

Essa pesquisa caracteriza-se ainda, por ser uma pesquisa exploratória, por estabelecer técnicas, métodos e critérios para a elaboração do estudo pretendido, que orienta a formulação dos resultados (MINAYO, GUALHANO, 2018). Além disso,

elucida os achados e explica os fenômenos que não eram aceitos apesar de evidentes (GONÇALVEZ, 2014).

Esse estudo, também é considerado retrospectivo e qualitativo pois utilizou-se das produções científicas já publicadas e realizadas no mundo real para o pesquisador interpretar os fatos e analisá-los, o que possibilitou a compreensão do envolvimento em relação às práticas executadas pelos profissionais, bem como as condições de vida e trabalho (MINAYO; GUALHANO, 2018).

A fim de analisar a complexidade da realidade, como também evidenciar a acurácia do ^{99m}Tc -MIBI no acompanhamento do carcinoma diferenciado de tireoide, buscou-se a interpretação e percepção quantitativo, por meio de uma metanálise. Uma vez que, a metanálise é um estudo que ajuda a interpretar resultados conflitantes, explicar porque resultados variam, identifica diferenças reais entre o teste índice e padrão de referência, podendo gerar estimativas mais precisas para determinar o valor da acurácia diagnóstica na prática clínica (HIGGINS; GREEN, 2011). Conforme a explicação de Brasil (2014b, p. 46):

Quando um novo teste ou alternativa ao teste que já é utilizado na prática clínica é desenvolvido, seu desempenho deve ser testado perante o melhor teste que se tem na atualidade para diagnosticar a patologia de interesse. Esse “melhor teste disponível” é chamado de padrão de referência e é assumido como quem define a verdadeira presença ou ausência da doença. Portanto, os resultados do teste a ser testado (o teste índice) serão comparados aos resultados obtidos pelo teste padrão de referência, com o objetivo de identificar se este teste índice tem desempenho aceitável em relação ao padrão de referência para ser utilizado na prática clínica.

Sendo assim, é uma pesquisa aplicada, seus resultados têm aplicações práticas e interdisciplinar, todavia, une duas áreas do conhecimento, a Radiologia em Medicina Nuclear e a Endocrinologia (MARCONI; LAKATOS, 2012).

3.2 PERGUNTA DE INVESTIGAÇÃO

Para responder à pergunta de investigação, necessita-se traçar cuidadosamente um plano que descreva os métodos e passos para conseguir tal finalidade, sendo considerada a primeira parte da pesquisa (HIGGINS; GREEN, 2011).

A pergunta de investigação é essencial para a estrutura e condicionamento do trajeto da revisão, porém, necessita-se ser bem elaborada, compreensiva e específica para delimitar quais serão as estratégias adotadas para identificar os estudos que serão incluídos, bem como, os dados extraídos de cada estudo (BAPTISTA; CAMPOS, 2016).

Para descrever todos os componentes relacionados com o problema identificado e estruturar adequadamente a pergunta de pesquisa esta deve conter três ou quatro elementos, pelo que será utilizado o método PIROS por se tratar de uma pesquisa de acurácia diagnóstica: Participantes [P], Teste Índice (Index teste) [I], Padrão de Referência (*Reference standard*) [R], Desfecho (*Results*) [O], Estudos (*Studies*) [S] (BETTANY-SALTIKOV, 2012).

Para a execução dessa fase desmembrou-se a pergunta de pesquisa para identificar os termos principais equivalentes e os pontos principais que precisa encontrar nas citações segundo os componentes dos elementos PIROS para responder o seguinte questionamento: Em indivíduos tireoidectomizados no acompanhamento de Carcinoma Diferenciado da Tireoide, qual a acurácia do ^{99m}Tc -MIBI nos tumores não captantes pelo I^{131} no rastreamento de lesões metastática na cintilografia do corpo inteiro?

Assim, a população refere-se aos pacientes tireoidectomizados no acompanhamento do carcinoma diferenciado de tireoide. Teste Índice é o problema em questão, acurácia do ^{99m}Tc -MIBI, padrão de referência refere-se aos indivíduos que apresentam cintilografia de corpo inteiro com I^{131} negativo, ou seja, segundo o padrão de referência, não foi evidenciado metástase. O desfecho é o resultado da aplicabilidade do teste índice (^{99m}Tc -MIBI) em relação ao padrão de referência I^{131} negativo considerando os achados de lesões metastáticas no rastreamento da cintilografia do corpo inteiro. Já a maneira como o estudo ou pesquisa são redigidos é chamada de *Study design* (desenho do estudo), como por exemplo, estudos randomizados, não randomizados.

3.3 CRITÉRIO DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Para a elaboração dos estudos incluídos e excluídos na revisão, também foi utilizado a estratégia PIROS, conforme apresentado no (Quadro 2).

Quadro 2 - Critérios de inclusão dos estudos na revisão sistemática.

Critérios de Seleção	Critério de Inclusão
Participantes	1) Indivíduos com idade maior que 5 anos.
	2) Indivíduos com algum tipo de carcinoma diferenciado de tireoide: papilífero e/ou, folicular e/ou células de Hurthle.
	3) Indivíduos tireoidectomizados total ou parcial.
	Obs: O número da amostra adotado para a seleção dos artigos foi considerado acima de dez pacientes tireoidectomizados com CDT para não ser um relato de caso.
Teste índice (Index test)	Estudos que abordaram a acurácia do ^{99m}Tc -MIBI nos exames cintilográficos na detecção de metástases dos pacientes tireoidectomizados no acompanhamento CDT.
Padrão de Referência (Reference standard)	Pacientes que apresentaram rastreamento do corpo inteiro com I^{131} após dose terapêutica ou diagnóstica I^{131} negativo.
Desfecho (Outcome)	Acurácia diagnóstica ^{99m}Tc -MIBI em visualizações de lesões metastáticas na cintilografia do corpo inteiro com pacientes que apresentaram I^{131} negativo.
Data de publicação	Todo estudo publicado até maio de 2018.
Língua	Estudos publicados em inglês, português e espanhol.
Tipo de estudo	Estudos primários, ensaios clínicos controlados (randomizados ou não), estudos prospectivos de coorte, todos com acesso integral.

Fonte: Elaborado pela autora (2018).

Foram considerados critérios de exclusão os estudos do tipo:

- a) comentários, cartas, relatos de casos e resumos de conferências;
- b) estudos in vitro;
- c) estudos pré-clínicos;
- d) dados não conclusivos;
- e) contato com o autor para fins de elegibilidade falhou;
- f) estudos que incluíram sujeitos menores de 5 anos;
- g) indivíduos sem tireoidectomia;
- h) número da amostra menor que dez pacientes tireoidectomizados com carcinoma diferenciado de tireoide;
- i) estudos utilizando ferramenta de diagnóstico diferente da cintilografia de corpo inteiro;
- j) estudos que não demonstraram a detecção de metástases regionais ou a distância;
- k) estudos avaliando a eficácia de outros radionuclídeos no acompanhamento de carcinoma diferenciado de tireoide na detecção de lesões metastática;

- l) estudos avaliando a eficácia do ^{99m}Tc -MIBI no manejo de outras doenças/carcinomas que não sejam carcinoma diferenciado de tireoide;
- m) estudos que relataram sobre uso do ^{99m}Tc -MIBI para caracterizar pacientes com carcinoma diferenciado de tireoide, porém não houve discriminação do I^{131} negativo no rastreamento do corpo inteiro;
- n) estudos que não relataram dados que poderiam ser usados para construir ou calcular verdade-positiva, falso-negativo, falso-positivo;
- o) artigo completo não disponível.

Assim, foi realizada um protocolo da revisão sistemática (Apêndice A) que foi registrado no PROSPERO (Registro Internacional de Revisões Sistemáticas) sob número CRD42018106408, para que demais pesquisadores tomem conhecimento do tema pesquisado e que possa evitar trabalhos similares posteriores. Visto que, ao anteceder essa pesquisa, foi realizada uma busca no mesmo para evidenciar a existência de algum estudo semelhante a este

3.4 ESTRATÉGIA DE PESQUISA

A procura das evidências se deu inicialmente com a definição dos descritores MeSH (*Medical Subject Headings*), DeCS (Descritores em Ciência da Saúde) e das palavras-chave ou *Keywords* (Apêndice B). Os descritores são termos indexados nas bases de dados, sendo a utilização adequada desses termos essencial para selecionar os artigos relevantes, bem como, consistiu na identificação dos termos que foram incluídos em cada uma das partes constituintes da estratégia PIROS, (BRASIL, 2014b).

Os termos de busca indexados denominados MeSH é utilizado pela base de dados PubMed para agrupar sinônimos ou termos associados. Semelhante ao MeSH, o DeCS procurados na língua portuguesa, corresponde à busca na base de dados LILACs (Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde). As palavras-chave ou *Keywords*, são palavras que compõem a pergunta, a partir delas pode originar sinônimos ou termos semelhantes, utilizados em busca na internet para auxiliar na especificação de uma busca e trazer resultados relevantes. Utilizou-se as palavras-chave nas diferentes grafias do inglês e a mesma no plural, pois da

combinação de termos indexados resultou em uma pesquisa sensível e específica (BETTANY-SALTIKOV, 2012; BAPTISTA; CAMPOS, 2016).

Neste sentido, a identificação das bases de dados relevantes consultadas mediante a temática em estudo com os termos indexados foram:

- a) PubMed / *Medline*: compreende mais de 27 milhões de citações para literatura biomédica de MEDLINE (*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*), revistas de ciências da vida e livros on-line, consideradas uma das mais importantes e de maior acervo na área de Ciências da Saúde;
- b) Scopus: é uma base de dados que engloba uma grande diversidade de áreas: ciências, medicina, tecnologia, ciências sociais e ciências humanas;
- c) LILACS: abrange índice da literatura científica e técnica da América Latina e Caribe, Scopus (base internacional relacionada à literatura de ciências da vida, ciências da saúde e ciências sociais);
- d) *Web of Science ou Web of Knowledge*: é uma base Norte Americana, multidisciplinar, recupera referências bibliográficas e citações de trabalhos publicados em mais de 10.000 periódicos de alto impacto nas ciências, ciências sociais e artes e humanidades);
- e) *Cochrane Library*: uma coleção de evidências independentes de alta qualidade, contém, dados de um total de seis bibliotecas para informar a tomada de decisões de saúde, podem ser encontrados, em sua maioria, estudos do tipo experimental.

Além disso, foi realizada pesquisas de literatura cinza, que consiste em publicações não-convencionais (dissertações, teses, documentos pré-impresos ou preliminares, documentos técnicos, relatórios, estatísticos, memorandos, atas de conferências, entre outros), a qual, não são indexadas em bases principais (BELTTANY-SALTIKOV, 2012). As bases de literatura cinzenta utilizada foram:

- a) Google Scholar: Uma base de livre acesso e abrange diferentes literaturas e diversas áreas: reportagens, teses, citações, artigos, entre outros. Um fator importante nessa base foi a utilização de poucos termos para realizar a busca para torná-la mais efetiva;
- b) *OpenGrey*: São trabalhos de teses e dissertações da região europeia;

c) *ProQuest*: Base cinzenta que se encontram teses e dissertações nas áreas da ciência.

Além disso, também foi realizada uma busca manual das referências dos estudos incluídos. Uma busca manual, envolve a localização de um artigo nas referências de um estudo que já foi lido e analisá-lo se entra na pesquisa em questão.

O próximo processo envolveu a conexão dos termos de pesquisa por meio de operadores booleanos. Os operadores booleanos provêm da álgebra Booleana e servem para combinar termos em qualquer base de dados, com o objetivo de limitar e ampliar o resultado da pesquisa (BRASIL, 2014b).

Para essa pesquisa utilizou-se:

- a) OR (semelhança): Procura um termo OU outro. Utilizados entre termos sinônimos ou aproximados.
- b) AND (adição): Procura um termo associado a outro.
- c) "" (delimitação): Procura exatamente como os termos foram digitados, utilizados para mais duas palavras.
- d) * (truncamento): procura as variações de determinada palavra.

A procura de estudos nos bancos de dados é a fase chave do processo de condução para a validade de uma revisão sistemática, o rigor, a sensibilidade e a precisão na pesquisa irá identificar estudos relevantes e conseqüentemente a qualidade dos resultados obtidos (BETTANY-SALTIKOV, 2012; HIGGINS; GREEN, 2011).

Assim, com os termos DECs e MeSH segundo o método PIROS e com as bases de dados selecionados para a realização da busca eletrônica conforme (Apêndice B) a pesquisa foi realizada no dia 19 de junho de 2018, sendo registrado um total de 829 artigos nos bancos de dados e literatura cinzenta.

Todos os artigos identificados em cada uma das bases de dados foram exportados para o computador e depois importados para o programa *EndNote X7*, sob a versão *EndNote Desktop* que é um gerenciador que permite baixar as referências bibliográficas de diferentes bancos de dados, organizá-las em pastas e subpastas (BRASIL, 2014b). Em seguida, iniciou a remoção dos artigos duplicados pelo próprio

programa de modo automático e em segundo momento de modo manual, conferindo se não havia nenhuma referência que não foi identificada como duplicada, visto que, as referências que não estão escritas exatamente iguais não são identificadas como duplicadas pelo programa, após a remoção dos duplicados, obteve-se 496 artigos. O registro dos resultados obtidos na busca eletrônica foi minuciosamente detalhado para que, caso fosse necessário, pudesse ser auditado, verificado e replicado, tornando a pesquisa mais válida (BETTANY-SALTIKOV, 2012). Assim, toda gestão documental dos artigos selecionados foi elaborada nesse programa.

3.5 PROCEDIMENTO DE SELEÇÃO DOS ESTUDOS

A etapa de procedimento de seleção dos estudos tem como objetivo diminuir os vieses e erros humanos, assegurando a veracidade, validade dos resultados. Utilizou-se o aplicativo gratuito na internet denominado RAYYAN QCRI (*Qatar Computing Research Institute*) que tem como finalidade ajudar autores de revisão sistemática a selecionar os artigos incluídos e excluídos concomitantemente com demais revisores da pesquisa

O rastreio foi realizado independentemente por dois revisores calibrados (E.V. e N.P) em todas as fases. Na primeira fase os 496 artigos foram lidos os títulos/resumos para inclusão e exclusão dos estudos. Para a leitura integral, foram selecionados 25 artigos, a qual, 14 artigos foram incluídos para esta pesquisa e realizado a classificação do tipo de estudo. Já os artigos excluídos foi realizado o registro do respectivo motivo (Apêndice C). Qualquer desacordo em ambas as fases foi resolvido por discussão até um acordo mútuo entre os dois revisores alcançado. Outros pesquisadores (J.A.C.M e R.P.R) estiveram envolvidos quando uma decisão final foi necessária.

Para verificar o nível de concordância entre os dois revisores, foi realizado o *Kappa Score*. Entende-se por *Kappa Score*, o quanto os dois revisores estão calibrados, ou seja, o quanto os dois revisores estão tendo o mesmo nível de homogeneidade e similaridade de busca e seleção dos artigos pesquisados em relação a definição da busca eletrônica segundo o método PIROS (BRASIL, 2014b).

3.6 PROCEDIMENTO DE AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLOGIA – RISCO DE VIÉS

Essa etapa permite avaliar a validade interna e externa dos estudos, a adequação da metodologia e a proximidade dos resultados com a realidade. Ou seja, a qualidade metodológica demonstra se as relações das informações disponibilizadas no artigo foram bem descritas (HIGGINS; GREEN, 2011). As diferenças na qualidade metodológica interferem nas diferenças e interpretações dos resultados, consequentemente a sua importância para a prática clínica (BETTANY-SALTIKOV, 2012)

O processo de avaliação da qualidade metodológica é avaliado pelo risco de viés, relação de confiança nas informações disponibilizadas no artigo que permitem utilizar suas informações (alto risco, baixo risco, incerto). Nesse estudo, foi utilizado a lista de verificação crítica da revisão Avaliação da Qualidade dos Estudos da Acurácia Diagnóstica (QUADAS-2) que consta no (ANEXO B). O QUADAS é recomendado para estudos de revisões sistemáticas de precisão diagnóstica pela Agência de Pesquisa e Qualidade em Assistência à Saúde, *Cochrane Collaboration* e pelo Instituto Nacional de Saúde e Excelência Clínica do Reino Unido (WHITING *et al.*, 2011)

Esta ferramenta compreende 4 domínios: seleção de pacientes, teste de índice, padrão de referência e fluxo e tempo. Cada domínio é avaliado em termos de risco de viés e os três primeiros domínios também são avaliados em termos de preocupações quanto à aplicabilidade das evidências (WHITING *et al.*, 2011).

Dois revisores estiveram envolvidos nessa etapa (E.V) e (N.P), analisaram cada item com “sim” indicando um baixo risco de viés e “não” ou “impreciso” um alto risco de viés. Os desacordos foram resolvidos por um terceiro revisor (J.A.C).

3.7 PROCEDIMENTO DE EXTRAÇÃO DOS DADOS

Segundo Guanilo, Takahashi, Bertolozzi (2011), combina-se as evidências científicas para reduzir o intervalo de confiança, diminuir a probabilidade de que o resultado se deva ao acaso, estimar com mais precisão o resultado final, ajustar a magnitude do seu valor e aumentar a força da evidência científica.

Nessa modalidade, a síntese das evidências relevantes é minuciosa, e a integração dos resultados de estimativas relativas à variável de interesse consistirá em uma avaliação qualitativa e quantitativa, o que originará a resposta da pergunta de investigação (BAPTISTA, CAMPOS, 2016).

3.7.1 Análise dos dados qualitativos

Utilizou-se a metassíntese sobre o conjunto de opiniões e conhecimento sobre o objeto de estudo, para descobrir e interpretar os diferentes sentidos das evidências. A metassíntese é o descobrimento dos vários sentidos do núcleo, por meio da integração interpretativa dos resultados qualitativos, o que permite discernir o significado da frequência e/ou presença de similaridade sobre o objeto de estudo (LOPES; FRACOLI, 2008).

A trajetória da análise consistiu primeiramente na avaliação de todo material coletado minuciosamente, seguido da exploração e uma síntese qualitativa desse material por meio de um texto que inter-relacionasse a problemática do tema, com os objetivos e resultados esperados (MINAYO, GOMES; 2010). Assim, os dados foram codificados em categorias construídas a partir do conteúdo.

Na presente pesquisa os 14 artigos incluídos entraram para essa avaliação, codificou-se a análise dos dados coletados da seguinte forma:

a) Pré-análise: O corpo da pesquisa arranhou-se por temática, separando o conteúdo bibliográfico conforme o método PIROs. Separando as temáticas da seguinte forma:

Participantes: indivíduos tireoidectomizados em acompanhamento de CDT, abrangendo a patologia (quem são) e o método de prevenção e tratamento (o que fazem) e as relações interpessoais, qual tipo de CDT, sexo e idade dos pacientes.

Teste Índice/Padrão de Referência: Processo de trabalho do serviço de medicina nuclear em relação a acurácia do ^{99m}Tc -MIBI nos indivíduos tireoidectomizados em acompanhamento de CDT, relacionando o objeto de trabalho (matéria que se aplica o trabalho, o paciente, suspensão de medicação hormonal, metástases), instrumentos de trabalho (meios de trabalho: o conhecimento, o radionuclídeo ^{99m}Tc -MIBI, dose administrada) e o trabalho (atividades desempenhadas:

rastreamento de metástases por meio de imagens cintilográficas, tempo, custo, qualidade da imagem, proteção radiológica).

Resultados: Acurácia do ^{99m}Tc -MIBI em detectar metástases.

Estudos: ano e local de publicação, tipo de estudo.

b) Exploração do material: A codificação dos dados deu-se com a definição das categorias anteriores, por meio de assuntos similares e mais relevantes

c) Tratamento dos resultados: Os dados coletados foram organizados conforme a separação das temáticas da seguinte forma: característica dos indivíduos em acompanhamento com CDT; processo de trabalho em Medicina Nuclear no diagnóstico de pacientes em acompanhamento de carcinoma diferenciado de tireoide, evidenciando como é a prática clínica dos serviços de medicina nuclear, suas semelhanças e diferenças e como norteiam a proteção radiológica nessas práxis, e a acurácia diagnóstica do ^{99m}Tc -MIBI em detectar metástases não funcionantes, como também, sua acurácia em relação aos exames convencionais alternativos, medições séricas de tireoglobulina e dose diagnóstica e/ou terapêutica de I^{131} .

Os dados coletados por sua vez, foram cotejados com os referenciais teóricos sobre o tema para dar embasamento às interpretações extraídas, dando sentido e profundidade às inferências. Os resultados são discutidos no manuscrito 1.

3.7.2 Análise dos dados quantitativos

A acurácia de um teste diagnóstico, é avaliada pela medida da habilidade de um teste (teste índice) em detectar a presença de uma doença em relação a um outro teste (padrão de referência) que já é utilizado na prática, com o objetivo de identificar se este teste índice, ^{99m}Tc -MIBI, tem desempenho aceitável na detecção de metástase em pacientes em acompanhamento de CDT (BRASIL, 2014b).

Com objetivo de estabelecer uma média da acurácia diagnóstica da concordância do teste índice e do padrão de referência combinou-se os resultados homogêneos de 12 estudos independentes por meio da metanálise promovido pelo *software Meta Disc* versão 1.4 que ajuda a sintetizar as características dos estudos, elabora tabelas e gráficos de comparação e dados dos estudos. (ZAMORA *et al.*, 2006).

O desempenho do ^{99m}Tc -MIBI foi verificado por meio da sensibilidade (probabilidade condicional do teste ser positivo dada a presença da doença), especificidade (probabilidade condicional do teste ser negativo dada a ausência da doença) e o valor da verossimilhança LR+ ou LR-, que define o desempenho do teste índice para a confirmação ou afastamento da suspeita da doença (BRASIL, 2014b).

As análises dos dados obtidos por meio estatístico foram analisadas conforme a acurácia do ^{99m}Tc -MIBI em detectar metástase em pacientes acompanhados com CDT de forma crítica e reflexiva. Sendo discutido os principais achados (a força da evidência científica principal) e sua relevância para a prática clínica e implicações para pesquisas futuras.

A síntese dos resultados da análise quantitativa é discutida no manuscrito II.

3.7.3 Risco de Viés das Evidências

A qualidade geral da evidência foi avaliada usando a Classificação Avaliação, Desenvolvimento e Avaliação de Recomendações Critérios (GRADE), que serve para avaliar o quanto podemos confiar no resultado observado, ou seja, a confiabilidade dos estudos incluídos na pesquisa (GUYATT *et al.*, 2011)

O GRADE oferece um sistema para classificar a qualidade das evidências, a qual utilizou-se para este trabalho (SCHUNEMANN *et al.*, 2016):

- a) Inconsistência: Demonstra a heterogeneidade dos resultados e conflitos de estudos similares;
- b) Evidência indireta: Avalia se o efeito observado representa de fato a população alvo ou foi proposto uma extrapolação dos resultados para uma comparação que não foi avaliada;
- c) Imprecisão: Relaciona-se ao intervalo de confiança dos estudos e o quão preciso foram os resultados;
- d) Risco de viés da publicação: O quão confiável são os resultados para serem reproduzidos e utilizados.

No sistema GRADE, a qualidade da evidência para cada resultado é classificada como ALTA, MODERADA, BAIXA ou MUITO BAIXA. Uma classificação ALTA significa que, tendo avaliado todos os problemas potenciais com a qualidade da evidência, pode-se estar confiante na aplicabilidade do teste índice e seu efeito (MANHEIMER, 2012).

Esse sistema “fornece a médicos e pacientes como um guia para usar essas recomendações em prática clínica”, como também, no suporte da formulação de “políticas de saúde” (GUYATT *et al.*, 2011, p. 384 traduções nossa).

Todas as decisões para fazer o *downgrade* envolvem julgamentos subjetivos, de modo que uma visão consensual da qualidade da evidência para cada resultado é de suma importância, por isso a necessidade de ser feito por dois revisores (E.V) e (N.P) (SCHUNEMANN *et al.*, 2016).

4 RESULTADOS

Os resultados são apresentados na forma de dois artigos. O primeiro intitula-se O processo de trabalho do ^{99m}Tc -MIBI no acompanhamento do carcinoma diferenciado da tireoide: estado da arte, que teve como objetivo identificar o processo de trabalho do ^{99m}Tc -MIBI em tumores não captantes com I^{131} no acompanhamento do carcinoma diferenciado da tireoide por meio das descrições metodológicas dos artigos. O segundo intitula-se, Acurácia diagnóstica do ^{99m}Tc - MIBI no carcinoma diferenciado da tireoide: Uma revisão sistemática e Metanálise; e teve como objetivo avaliar por meio da revisão sistemática as evidências sobre a acurácia diagnóstica do ^{99m}Tc -MIBI em detectar tumores que não são captantes com o I^{131} no acompanhamento de indivíduos tireoidectomizados com Carcinoma Diferenciado da Tireoide.

4.1 MANUSCRITO 1 - O PROCESSO DE TRABALHO DO ^{99m}Tc-MIBI NO ACOMPANHAMENTO DO CARCINOMA DIFERENCIADO DA TIREOIDE: Estado da Arte

Resumo

O processo de trabalho dos indivíduos com carcinoma diferenciado da tireoide deve ser minucioso e preciso, pois, esse câncer da tireoide, desenvolve-se por meio das células foliculares da tireoide, sendo bem parecidas morfológicamente com o tecido tireoidiano. O presente estudo teve como objetivo identificar o processo de trabalho do ^{99m}Tc-MIBI em tumores não captantes com I¹³¹ no acompanhamento do carcinoma diferenciado da tireoide por meio das descrições metodológicas dos artigos. Utilizou-se uma metassíntese como critério de revisão da literatura, assim, empregou-se o rastreamento nos seguintes bancos de dados e endereços eletrônicos: Ciências da Saúde da América Latina e do Caribe (LILACS), PubMed, SCOPUS, Web of Science e Cochrane Library, sendo incluídos no total 14 artigos que atenderam aos critérios de inclusão. O tratamento dos resultados baseou-se em uma metassíntese sobre o conjunto de conhecimento sobre o objeto de estudo, para descobrir e interpretar os diferentes sentidos das evidências. Verificou-se que o processo de trabalho do acompanhamento dos indivíduos com Carcinoma Diferenciado da Tireoide é complexo, visto que essa revisão identificou que esta patologia acomete mais as mulheres 3,24 vezes mais do que os homens e a prevalência desse carcinoma é 3,40 vezes maior no tipo papilífero, o seguimento desses pacientes envolve uma equipe multidisciplinar, além do processo de trabalho na identificação de metástases norteia a exposição à radiação ionizante. Conclui-se que o manejo dos indivíduos em acompanhamento de carcinoma diferenciado da tireoide precisa seguir as diretrizes internacionais, para que se priorize a integridade da saúde dos pacientes e da equipe multidisciplinar atuante nesse cenário, e recomenda-se a inclusão nas diretrizes do ^{99m}Tc- MIBI no manejo dos indivíduos com carcinoma diferenciado da tireoide por mostrar ser útil na identificação de metástases negativas com I¹³¹.

Palavra-chave: Glândula tireoide, tecnécio Tc99m Sestamibi, neoplasma metástases, processo de trabalho

Abstract

The work process of individuals with differentiated thyroid carcinoma must be meticulous and precise, since this thyroid cancer develops through the follicular thyroid cells, being morphologically similar to thyroid tissue. The present study aimed to identify the work process of ^{99m}Tc-MIBI in non-capturing tumors with I¹³¹ in the monitoring of differentiated thyroid carcinoma through the methodological descriptions of the articles. A meta-synthesis was used as a criterion for reviewing the literature. Thus, the following databases and electronic addresses were used: Health Sciences of Latin America and the Caribbean (LILACS), PubMed, SCOPUS, Web of Science and Cochrane Library, and a total of 14 articles were included that met the inclusion criteria. The treatment of

the results was based on a meta-synthesis on the set of knowledge about the object of study, to discover and interpret the different senses of the evidence. It has been found that the work process of the follow-up of individuals with differentiated thyroid carcinoma is complex, since this review identified that this pathology affects women more 3.24 times more than men and the prevalence of this carcinoma is 3.40 times greater in the papillary type, the follow-up of these patients involves a multidisciplinary team, besides the work process in the identification of metastasis, the exposure to ionizing radiation. It is concluded that the management of individuals in follow-up of differentiated thyroid carcinoma must follow the international guidelines, so that the health of the patients and the multidisciplinary team acting in this scenario are prioritized, and it is recommended to include in the ^{99m}Tc - MIBI in the management of individuals with differentiated thyroid carcinoma since it is useful in the identification of negative metastases with I^{131} .

Key words: Thyroid gland, technetium Tc99m Sestamibi, neoplasm metastases, work process

4.1.1 Introdução

Entre os cânceres endócrinos, o câncer de tireoide é um tumor maligno mais comum, ao qual, o carcinoma diferenciado da tireoide (CDT) que é um subtipo dessa patologia, representa 90% dos cânceres tireoidiano (HAUGEN *et al.*, 2016).

O desejo e a busca pela cura, prevenção e tratamento leva a medicina a utilização da radiação ionizante. Um transportador de energia que interage com a matéria e o meio, a qual permite visualizar tecidos e órgãos, assim, esse agente invisível aos olhos humanos, permite a descrição bioquímica e fisiológica do tumor (OKUNO, 2013).

Para que se chegue nessa finalidade, precisa-se compreender o processo de trabalho, que são sistemas operacionais com métodos, sequências, diretrizes que se interligam para criar o resultado final, o trabalho. E isso é possível com a interação dos elementos do processo de trabalho; objeto de trabalho (paciente, matéria que se aplica o trabalho), instrumentos de trabalho (o saber, diretrizes, radiofármaco), o trabalho (o fazer, atividade adequada ao um fim, aquisição de imagem).

O serviço de medicina nuclear no seu processo de trabalho utiliza à radiação ionizante, como instrumento de trabalho, para fins diagnósticos e terapêuticos por meio de fontes radioativas não seladas denominados radiofármacos, sendo o I^{131} o mais utilizado para a pesquisa de corpo inteiro para avaliação de metástases em acompanhamento do CDT. No entanto, o composto radioativo cátion lipofílico ^{99m}Tc -MIBI, muito utilizado para exames cardiológicos pode ser captado pelas mitocôndrias por meio de absorção passiva, e fluxo sanguíneo aumentado localizando tumores e sendo muito útil em metástases não captantes pelo I^{131} (PAN *et al.*, 2016).

Esse cenário, deve-se ao personagem mais importante do trabalho em si, o homem, que transforma seus meios de trabalho e também é transformado. O manejo dos pacientes no acompanhamento de CDT, é uma forma do ser humano manifestar suas habilidades de acordo com suas necessidades, competências e conhecimento (MELO *et al.*, 2017).

Entretanto, é importante analisar a lógica que rege a intensificação do seguimento do CDT, levando em consideração as características dessa patologia, dados epidemiológicos e as formas de relações dos profissionais multicliplar e organização de trabalho (MATOS; PIRES; SOUSA, 2010).

O presente estudo teve como objetivo identificar o processo de trabalho do ^{99m}Tc -MIBI em tumores não captantes com I^{131} no acompanhamento do carcinoma diferenciado da tireoide por meio das descrições metodológicas dos artigos.

4.1.2 Materiais e métodos

Utilizou-se a metassíntese sobre o conjunto de opiniões e conhecimento dos diferentes estudos, para descobrir e interpretar as evidências. A metodologia utilizada na metassíntese visa organizar e detalhar um assunto específico com vários olhares e opiniões diversificados de diferentes autores, porém, com um objetivo similar, integrar as informações de estudos diferentes, porém, de uma mesma temática, em virtude de interpretar os resultados, conceitos e conhecer/avaliar como foi realizado a produção das pesquisas anteriores (LOPES; FRACOLI, 2008).

Assim, essa modalidade metodológica oferece uma nova interpretação sobre os resultados obtidos dos estudos primários, ao qual, os artigos tornam-se uma amostra única e uma nova compreensão e interpretação é encontrado, gerando uma produção de novos conhecimentos primários (MICCAS; BATISTA, 2014)

Inicialmente empregou-se uma pesquisa nos seguintes bancos de dados e endereços eletrônicos: Ciências da Saúde da América Latina e do Caribe (LILACS), PubMed, SCOPUS, *Web of Science e Cochrane Library*, com descritores casados: *thyroid neoplasms AND Technetium Tc 99m Sestamibi*; *thyroid neoplasm AND Technetium Tc 99m Sestamibi AND neoplasm metastasis*, o resultado da pesquisa preliminar é evidenciado na (Quadro 3). O estudo primário dos periódicos consultados se dirigiu aos resumos dos artigos cujo o título relacionava-se com a temática desse trabalho.

Quadro 3 - Relação da busca eletrônica nos bancos de dados.

Descritores	Base de dados				
	Lilacs	Pubmed	Scopus	Web of Science	Cochrane Library
thyroid neoplasms AND Technetium Tc 99m Sestamibi	8	241	398	138	6
thyroid neoplasm AND Technetium Tc 99m Sestamibi AND neoplasm metastasis					
Total de artigos	791				

Fonte: Elaborado pela autora (2018).

Para a seleção dos artigos a serem estudados e discutidos foram seguidas obedecidas as etapas descritas abaixo:

Definição dos critérios de inclusão: artigos em português e/ou inglês com o trabalho completo disponível, artigos publicados até maio de 2018, estudos que tratassem da aplicabilidade diagnóstica do ^{99m}Tc -MIBI em captar metástases não visualizados com I^{131} ; destaque aos artigos que mostrasse dados no manejo dos indivíduos com carcinoma diferenciado da tireoide: prevalência de idade, sexo, tipo de CDT.

Já os critérios de exclusão foram: pesquisas laboratoriais, revisões, relatos de casos, séries de casos, resumos de conferências, protocolos, opiniões, cartas, cartazes; estudos avaliando a aplicabilidade de outros radionuclídeos no acompanhamento de CDT na detecção de metástase que não relacionava o ^{99m}Tc -MIBI; estudos que utilizaram ferramenta de diagnóstico diferente da cintilografia; indivíduos sem tireoidectomia ou não claro; estudos que não houve discriminação do padrão de referência I^{131} negativo.

Todas as pesquisas de bancos de dados eletrônicos foram realizadas 19/06/2018.

Para a coleta e análise dos dados relacionou-se as informações extraídas dos artigos: tipo de estudo, local de publicação, número de participantes, metodologia e os objetivos dos artigos.

Dos 791 artigos retidos nos bancos de dados, apenas 25 tiveram aderência ao tema, no entanto, a amostra final do estudo foi composta por 14 artigos que atenderam aos critérios de seleção.

4.1.3 Resultados

No presente estudo optou-se por selecionar estudos de ensaio clínico randomizados para relatar os dados do seguimento do CDT em relação a manipulação do ^{99m}Tc - MIBI em tumores negativos com I^{131} para identificar o processo de trabalho nos SMN. Essa tomada de decisão, deve-se ao fato desses tipos de estudos analisarem a aplicabilidade de determinados tratamentos em uma população escolhidos de forma aleatória e suas variáveis serem controladas, buscando assim,

obter evidências para o cuidado à saúde. Sendo assim, 42,8% dos artigos incluídos foram retrospectivos e 57,14% prospectivos. O (Quadro 4), demonstra as principais características de cada estudo.

Quadro 4 - Principais características dos estudos incluídos

Estudo	Local de Publicação	Desenho do estudo	Tipo de estudo	Total de indivíduos	Idade	Objetivo
YEN et al., 1994	China	Retrospectivo	Randomizado	37	41 a 77	Avaliar a presença de metástase em pacientes com carcinoma de células Hurthle utilizando ^{99m}Tc -MIBI
GRUNWALD et al., 1997	Alemanha	Retrospectivo	Randomizado	54	não específica	Avaliar o significado clínico CDT das imagens com ^{131}I , ^{99m}Tc -MIBI e PET.
MIYAMOTO et al., 1997	Japão	Retrospectivo	Randomizado	27	34 a 82	Avaliar o ^{99m}Tc -MIBI em comparação com Tálzio e ^{131}I para detectar metástase em CDT.
ALAM et al., 1998	Japão	Retrospectivo	Randomizado	68	24 a 82	Avaliar o papel clínico do ^{99m}Tc -MIBI para detectar metástases.
SEABOLD et al., 1999	EUA	Retrospectivo	Randomizado	63	18 a 84	Comparar o ^{99m}Tc -MIBI e Talio em pacientes com CDT que tiveram exames de ^{131}I negativo.
ALMEIDA et al., 2000	Brasil	Prospectivo	Randomizado	99	12 a 44	Avaliar o potencial da PCI com ^{99m}Tc -MIBI para pacientes com CDT.
RUBELLO et al., 2000	Itália	Prospectivo	Randomizado	219	23 a 83	Investigar o papel do ^{99m}Tc -MIBI com USG em pacientes com CDT e Tg aumentada e ^{131}I negativo.
CHUNG HUEI HSU et al., 2003	China	Prospectivo	Randomizado	20	22 a 71	Avaliar a eficácia do ^{99m}Tc -MIBI na detecção de metástase em pacientes com ^{131}I negativo e Tg aumentada.
MACHADO et al., 2004	Brasil	Prospectivo	Randomizado	89	13 a 83	Determinar o papel do ^{99m}Tc -MIBI em relação a Tg e rastreamento com ^{131}I .
KUÇUK et al., 2006	Peru	Prospectivo	Randomizado	109	28 a 71	Avaliar a sensibilidade do ^{99m}Tc -MIBI e sua correlação com altos níveis de anticorpo de Tg.
SH et al., 2006	Irã	Prospectivo	Randomizado	40	23 a 63	Comparar as imagens de ^{131}I e níveis de Tg com o ^{99m}Tc -MIBI.
RONGA et al.,	Italia	Prospectivo	Randomizado	84	22 a 76	Avaliar a sensibilidade do ^{99m}Tc -MIBI em níveis

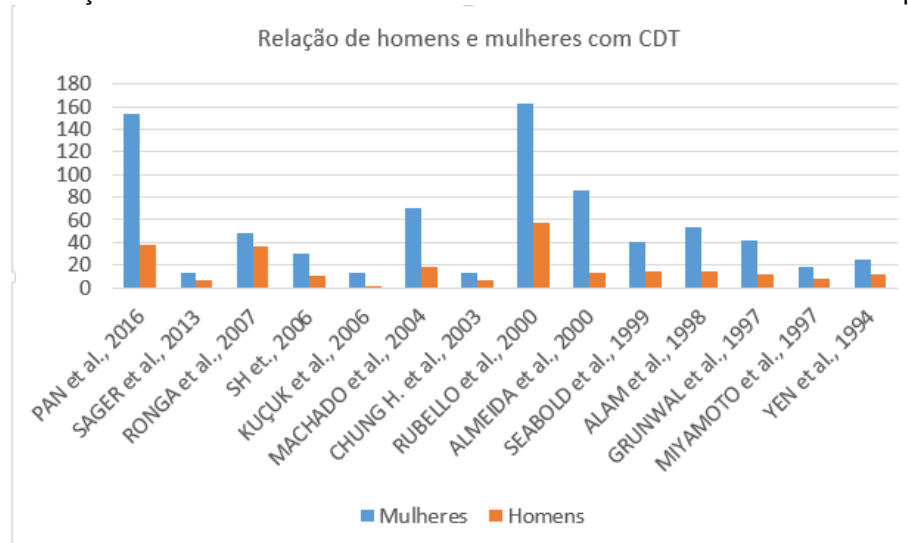
2007						elevados de Tg e I ¹³¹ negativo em comparação com outras modalidades de imagens.
SAGER et al., 2013	Peru	Retrospectivo	Randomizado	20	13 a 78	Avaliar ^{99m} Tc-HYNIC-TOC e ^{99m} Tc-HYNIC-TATE em pacientes CDT, Tg alta e I ¹³¹ negativo comparado ao ^{99m} Tc-MIBI e PET
PAN et al., 2016	China	Prospectivo	Randomizado	192	7 a 78	Investigar o uso do ^{99m} Tc-MIBI para o CDT após a primeira administração de uma dose alta de I ¹³¹

Fonte: Elaborado pela autora (2018).

Em relação às variáveis analisadas nos estudos emergiram temáticas relacionadas sobre a incidência homem e mulher acometidos com CDT, a prevalência do tipo de CDT, média da idade acometida com CDT, manejo do ^{99m}Tc-MIBI no SMN no acompanhamento dos indivíduos com CDT, presença de uma equipe multidisciplinar inserida no manejo no acompanhamento de indivíduos com CDT e malefícios a saúde em relação à radiação ionizante.

Em relação a incidência entre homens e mulheres com CDT nos estudos avaliados, foram de 166 (23,58%) e 538 (76,42%) respectivamente, como pode ser visualizado no (Gráfico 1).

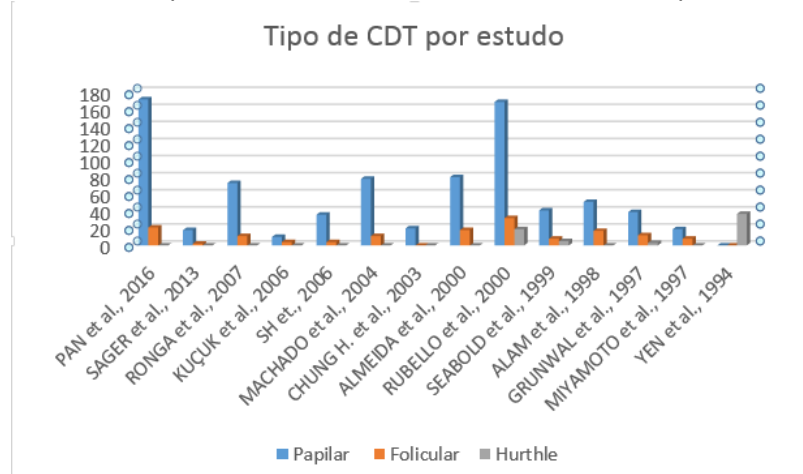
Gráfico 1 - Relação de homens e mulheres com Carcinoma Diferenciado da Tireoide por estudo.



Fonte: Elaborado pela autora (2018).

Já a incidência em relação ao tipo de câncer diferenciado da tireoide papilífero, folicular e células Hurthle são respectivamente: 804 casos (79,13%), 148 casos (14,47%) e 64 casos (6,30%), mostrado no (Gráfico 2).

Gráfico 2 - Tipo de Carcinoma Diferenciado da Tireoide por estudo.

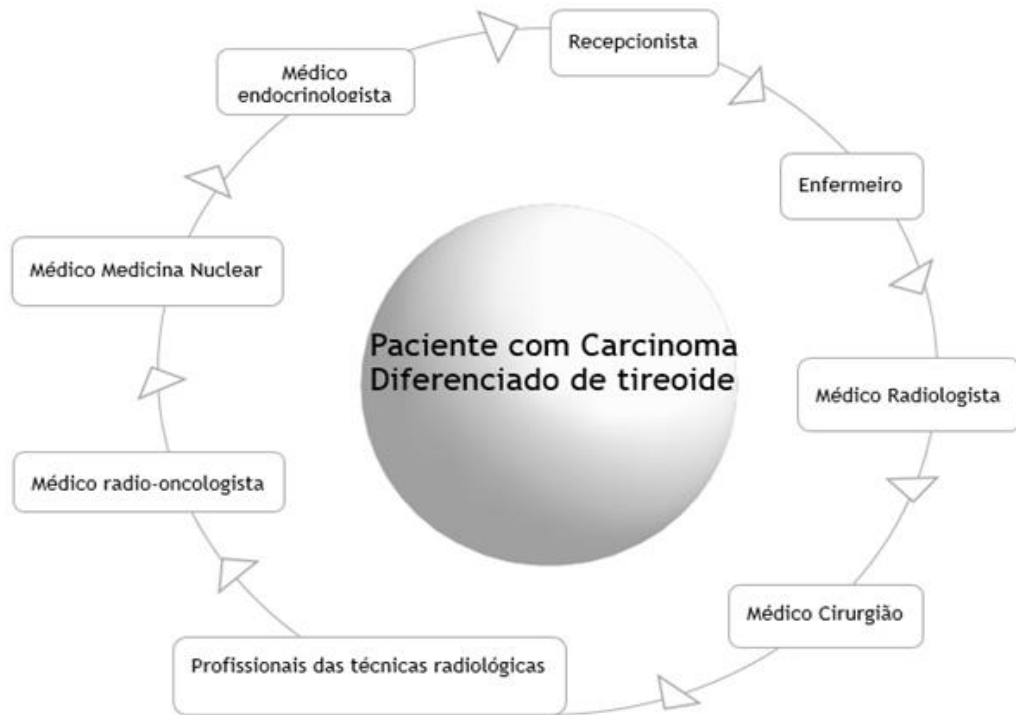


Fonte: Elaborado pela autora (2018).

Na metodologia descrita pelos artigos conforme o processo de trabalho dos indivíduos no acompanhamento de indivíduos com CDT identificou-se subjetivamente os diferentes profissionais que envolvem os cuidados prestados ao paciente visualizada na (Figura 9). Além de uma equipe médica especializada em diferentes saberes, essencial para a conduta clínica, a equipe de enfermagem e profissionais das técnicas radiológicas se fazem presente em todo processo do cuidado ao indivíduo com CDT, desde ao diagnóstico, tratamento e acompanhamento a longo prazo.

A atuação dos profissionais de enfermagem abrange vários âmbitos: cuidado humanizado e confiança, não somente ao cuidado da doença em si, mas ao medo, angústia, dúvida dos pacientes (SOUZA *et al.*, 2016). Já os profissionais das técnicas radiológicas seu trabalho envolve preparação do radiofármaco, aquisição e processamento de imagens, posicionamento do paciente, controle de qualidade dos radiofármacos e equipamentos, como também, assistência e conforto aos pacientes (MELO *et al.*, 2017).

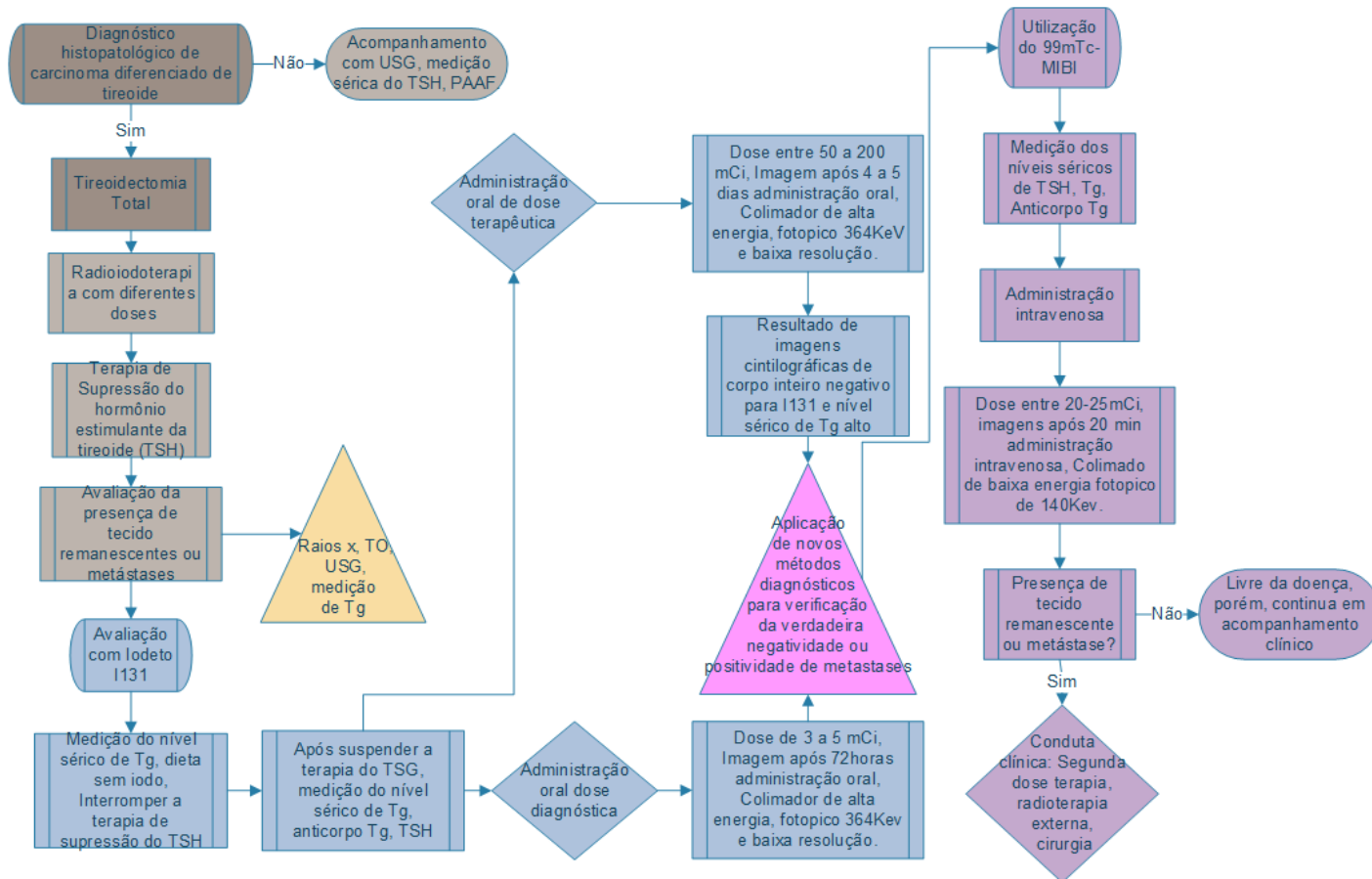
Figura 9 - Multiprofissionais no manejo do acompanhamento dos indivíduos com CDT.



Fonte: Elaborado pela autora (2018).

Os nódulos tireoidianos são geralmente comuns na população e normalmente benigno, no entanto, é necessário a investigação da malignidade desses achados anatômicos para um possível surgimento de carcinoma da tireoide, sendo um deles o carcinoma diferenciado da tireoide (CDT). A descrição metodológica de cada estudo permitiu uma análise subjetiva do processo de trabalho ^{99m}Tc -MIBI nos indivíduos no acompanhamento de CDT com captação negativa de I^{131} , desde o diagnóstico de CDT, tratamento e acompanhamento de possíveis metástases nos serviços de medicina nuclear. Em relação a esta evidência foi elaborado um fluxograma (Figura 10).

Figura 10: Fluxograma do processo de trabalho nos serviços de medicina nuclear em relação a aplicabilidade do $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ em Indivíduos em acompanhamento de Carcinoma Diferenciado de Tireoide com captação negativa de I^{131} .



Fonte: Elaborado pela autora (2018).

LEGENDA:



4.1.4 Discussão

O acometimento desses achados anatômicos (nódulos) são afetados por vários fatores como idade, sexo, raça, histórico familiar, deficiência de iodo na alimentação (ROSÁRIO *et al.*, 2013).

Em relação à idade dos indivíduos com CDT incluídos pelos estudos a média foi de 21,5 +- 69,8 anos, o que corrobora com a revisão Oliveira; França; Silva (2018) que a incidência de casos de CDT ocorre entre os 25 a 65 anos de idade.

Os estudos incluídos revelam uma frequência de casos com CDT de 3,24 vezes maior nas mulheres do que nos homens. Conforme dados da Sociedade Americana do Câncer (ACS) nos Estados Unidos cerca de 40.900 mulheres e 13.090 homens novos casos de CDT em 2018 (ACS, 2018). No Brasil, de acordo com os dados do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) estima-se que entre o ano de 2018 e 2019 no Brasil; haverá 1570 - 8040 casos novos de CDT para homens e mulheres respectivamente, sendo assim, o CDT está na oitava posição do câncer que acometem as mulheres no mundo (ACS, 2018; BRASIL, 2018).

Existe divergência em relação ao fator determinante desse aumento progressivo de incidências de CDT, alguns autores afirmam que esse fato se deve ao crescimento de diagnósticos por imagens para avaliar e diagnosticar possível patologia e disfunção da glândula tireoide, enquanto outros autores, apontam mudanças de estilo de vida e fatores ambientais como sendo expressivos para justificar essa tendência (PELEGRITI *et al.*, 2013; VACCARELA *et al.*, 2015).

Sabe-se que o CDT classificado nos subtipos: carcinoma papilífero, folicular e células Hurthle, é o carcinoma da tireoide com maior ocorrência, responsáveis por 94% dos casos (OLIVEIRA; FRANÇA, SILVA, 2018). Em relação a prevalência do tipo de CDT, o carcinoma papilífero apresentou maior número de casos, sendo 3,80 vezes maior sua ocorrência do que o folicular e células Hurthle, isso se deve, por ser o tipo de CDT mais comum, todavia com melhor prognóstico (GIARDI; BARRA; ZETTLER, 2013). Em contrapartida, dos 1016 casos com CDT, apenas 64 indivíduos foram diagnosticados com células Hurthle, pois é um carcinoma pouco comum, e considerado uma variante do carcinoma folicular, porém, apresenta

mais agressividade: maior probabilidade de metástases linfonodais e a distância (FISCHER *et al.*, 2008).

O processo de trabalho dos indivíduos em acompanhamento com CDT nos SMN pode ser visualizado na (Figura 10), percebe-se na ilustração que os indivíduos com nódulos avaliados com malignidade são submetidos a tireoidectomia total ou parcial (lobectomia). A recomendação da ATA e da SBEM para o tratamento de pacientes com CDT, admite lobectomia para pacientes com nódulos malignos maiores que 1 cm e menores que 4 cm, sem extensão extra-tireoidiana e sem metástases linfonodais, considerados pacientes de muito baixo risco. E tireoidectomia total para nódulos maiores que 1cm ou considerados com médio/alto risco (HAUGEN *et al.*, 2016).

Após a cirurgia pode ser necessário tratamento concomitante, como: radioiodoterapia (RIT) - ablação do tecido remanescente e da doença residual, terapia de supressão do hormônio tireoestimulante (TSH), que consiste em repor a levotiroxina ou L-tiroxina, que é um hormônio sintético de T₄ com uma dose superior à normal com intuito de suprimir o TSH (PAN *et al.*, 2016). Porém, a ablação com I¹³¹ pós-operatório, conforme a recomendação 51A da ATA é apenas recomendada em casos de pacientes com tumor persistente, metástase, ou alto/médio risco de recorrência (AMORIM *et al.* 2016; HAUGEN *et al.*, 2016).

Em uma comparação entre as duas diretrizes Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) e Associação Americana da Tireoide (ATA) sobre as doses terapêuticas “a SBEM é mais específica e recomenda 30 mCi para pacientes de baixo risco; a ATA é mais flexível e sugere que 30 a 100 mCi podem ser administrados” e recomendam ainda “antes da radioablação, dieta pobre em iodo” (PAZ-FILHO; GRAF; WARD, 2013, p.238).

No estudo de revisão sistemática de Song *et al.*, (2015) às atividades de alta dose tiveram uma taxa de ablação bem-sucedida de 11% mais alta do que as atividades baixas, ou seja, a dose alta pode ser melhor para conseguir ablação de tecidos remanescentes da tireoide. Outro estudo, Fallahi *et al* (2012), além de mostrar que doses mais altas de I¹³¹ é mais eficaz para ablação de tecidos remanescentes de tireoide, relatou que os pacientes submetidos a dose baixa, precisaram de uma

segunda dose de tratamento mais frequente, isso implica não somente no custo social e econômico, como também, na exposição à radiação.

Outra recomendação para a avaliação a longo prazo desses indivíduos com CDT, quando $Tg > 2$ ng/ml (em uso de levotiroxina) e ultrassom normal, SBEM recomenda exame de imagem com tomografia computadorizada de tórax e mediastino ou FDG-PET/CT, já a ATA sugere pesquisa de corpo inteiro (PCI) diagnóstica com I^{131} (HAUGEN *et al.*, 2016, ROSÁRIO *et al.*, 2013).

A tomografia permite identificar o comprometimento de estruturas locorregionais e pequenas metástases pulmonares. Já o PET/CT permite a visualização de imagens metabólicas e anatômicas em relação a localização exata do tumor, porém, o PET/CT somente visualiza metástases já bastante agressivas, o que gera uma lacuna na captação de lesões metastática menos agressiva (TOMIMORI *et al.*, 2014). No entanto, os estudos incluídos utilizaram outras modalidades diagnósticas convencionais que vai além da recomendação das diretrizes, como ressonância magnética, raios X de tórax, cintilografia com Gálio para a avaliação de metástases (Figura 10).

No entanto, os diagnósticos alternativos precisam levar em consideração que 75% da população brasileira faz uso do Sistema Único de Saúde (SUS), sendo, que esses pacientes têm difícil acesso aos métodos de diagnóstico e tratamento: por morarem longe de centros urbanos que forneçam exames com tecnologia mais avançada, por não ter condições de pagar exames particulares, demorando assim, para o diagnóstico de possíveis metástases (AMORIM *et al.*, 2016). Portanto, essa questão deve ser levada em conta também na conduta clínica, tanto a utilização de métodos eficaz no acompanhamento de CDT, como a disponibilidade de acesso para estas pessoas.

O manejo com o I^{131} nos indivíduos em acompanhamento do CDT mostrou que existem nódulos incapazes de absorver o I^{131} por motivos que se baseiam pela danificação da NIS (relacionado a uma mutação adquirida no seu gene), baixa dosagem de TSH fazendo que inibe a expressão do simportador de sódio-potássio (NIS), pacientes submetidos a vários ciclos de tratamento com radioiodo (contaminação com iodeto), tumores menos diferenciados, tumores muito pequenos optando-se por diagnósticos complementares para a avaliação de presença de

metástases (MACHADO *et al.*, 2004; HSU *et al.*, 2009, Sager *et al.*, 2013, PAN *et al.*, 2016).

Em virtude disso, o radiofármaco ^{99m}Tc -MIBI com baixo custo, maior disponibilidade nos SMN é uma alternativa para a avaliação de metástases negativo com I^{131} . Visto que esse radiofármaco é absorvido pelas células pela diferença potencial na membrana, por ser um cátion lipofílico se acumula nas mitocôndrias devido a corrente respiratório e conseqüentemente ao fluxo sanguíneo, não dependendo assim do NIS para detectar metástases, além dos estudos incluídos verificarem sua aplicabilidade em tumores negativos para I^{131} (TREGLIA *et al.*, 2013)

Com base na complexidade desse processo de trabalho no SMN dos pacientes em acompanhamento de carcinoma diferenciado de tireoide, o trabalho nessa práxis pode ser comparado a uma “arte”, pois os profissionais expõe seus esforços, atitudes, saberes na melhor conduta clínica de cada paciente, o que define o ser humano, o personagem principal nesse cenário, ao mesmo tempo que ele transforma, ele é transformado pelo meio (THOFEHRN *et al.*, 2011; MELO *et al.*, 2017).

Observou-se que os seres humanos, profissionais da saúde, manifestam suas habilidades, seus conhecimentos, competências em relação a melhor conduta clínica para o diagnóstico/avaliação da presença de metástases em pacientes em acompanhamento de CDT. E a integração entre os membros que formam a equipe multidisciplinar no processo de trabalho no acompanhamento de indivíduos em acompanhamento de CDT (Figura 9) é essencial para o compartilhamento de conhecimento para um bom prognóstico e funcionamento dessa práxis. (MAGDALENA *et al.*, 2017).

Por isso, faz-se necessário o conhecimento do ambiente de trabalho, das diretrizes internacionais e um constante aperfeiçoamento dos protocolos clínicos, que visam técnicas seguras e possibilitam minimizar prejuízos a saúde do profissional e pacientes (SILVEIRA; GUILAM; OLIVEIRA, 2013).

Nota-se no fluxograma (Figura 10), que o manejo com I^{131} remete uma exposição à radiação ionizante maior. Esse radionuclídeo, emite duas radiações gama e beta, expressa uma energia alta de 364Kev, a aquisição de imagens diagnóstica ocorre geralmente em protocolo de dois dias, 48hrs e 72 hrs após administração oral

do I^{131} , e seu tempo de meia vida é de 8,06hrs, o que fica evidente que a dosimetria é elevada tanto para os profissionais do SMN como para os indivíduos com CDT (OLIVEIRA; FRANÇA; SILVA, 2018).

Devido a isso, o processo de trabalho dos profissionais no SMN com I^{131} requer habilidade e atenção redobrada dos profissionais devido ao maior risco de exposição à radiação ionizante e contaminação, pois o I^{131} é incolor e volátil o que dificulta o controle da proteção radiológica (OLIVEIRA; ASSIS; DANTAS, 2015).

Entretanto, a absorção do ^{99m}Tc -MIBI é em torno de 20 a 30 minutos após a administração intravenosa, resultando em um rastreamento cintilográfico logo após a sua aplicação, meia vida curta 6 horas, emissão de radiação gama de baixa energia 140KeV e conseqüentemente proporciona menor exposição à radiação ionizante (ROSÁRIO *et al.*, 2013). Além do mais, os estudos mostram a aplicabilidade do ^{99m}Tc -MIBI em detectar metástases não captantes pelo I^{131} com melhor qualidade de imagem.

O efeito da radiação ionizante no organismo humano resulta da ionização depositando energia de radiação nos tecidos, podendo produzir uma mudança molecular, ruptura de ligações químicas da molécula, podendo deixar de funcionar ou funcionar inapropriadamente (SEPÚLVEDA *et al.*, 2014).

Ressalta-se que alguns tecidos são mais sensíveis que outros, como explica a lei de Tribondeau e Bergoni, a radiosensibilidade celular é diretamente proporcional a sua capacidade de reprodução e inversamente proporcional a sua capacidade de especialização. Isso resulta em efeitos mais variados, como deletérios, benignos ou indetectáveis. Sendo assim, a manifestação dos malefícios à saúde por exposição às radiações não é transparente, pois dependem da taxa de dose, tipo de radiação, tempo de exposição, tipo de célula e/ou tecido atingido, variações biológicas, modificações químicas (OKUNO *et al.*, 2013). Visto que, qualquer tipo de radiação ionizante, por menor que seja pode desencadear danos.

Nesse sentido, destaca-se que o conhecimento sobre as diretrizes internacional sobre o manejo dos indivíduos em acompanhamento com CDT é fundamental para o melhor prognóstico e conduta clínica, uma vez que constitui um importante papel de melhorar o desempenho dos protocolos nessa práxi.

4.1.5 Conclusão

Essa pesquisa mostrou que o maior número de casos de CDT encontra-se na população feminina sendo 3,24 maior do que dos homens, a prevalência de acometimento de CDT é em média 21,5+-69,8, e a incidência do tipo papilífero 3,80 vezes maior do que os CDT folicular e Hurthle.

Demonstrando assim, a complexidade do processo de trabalho no acompanhamento dos indivíduos com CDT visto que essa temática norteia a exposição à radiação ionizante e o melhor diagnóstico para verificação da presença de metástases. Portanto, esses itens precisam caminhar interligados para priorizar a integridade da saúde dos indivíduos com CDT e profissionais da saúde.

Sendo, a área da radiologia essencial para o diagnóstico no acompanhamento dos indivíduos com CDT, dessa maneira, essa especialidade peculiar abrange conhecimentos e saberes diversificados, como também, uma equipe multidisciplinar, todavia, é necessário atualização e integração dos conhecimentos dos diferentes profissionais envolvidos nesse seguimento. Uma das formas de trabalhar homogeneamente é conhecer e seguir as diretrizes com base em pesquisas e evidências, como as diretrizes da ATA.

No entanto, percebe-se, que as diretrizes estão em constante atualização, justamente porque novas pesquisas e descobertas tendem a melhorar o acompanhamento do CDT, ou seja, o ser humano transforma o meio em sua volta a todo momento.

Dessa forma, uma mudança no processo de trabalho do acompanhamento de indivíduos com CDT seria a complementação nas diretrizes em relação a avaliação diagnóstica com ^{99m}Tc -MIBI quando a pesquisa de corpo inteiro com I^{131} for negativa, visto que os estudos incluídos demonstraram a aplicabilidade desse radiofármaco em detectar metástases nesses casos, como também, menor exposição à radiação ionizante, e melhor qualidade de imagem.

REFERÊNCIAS

ALAM, M. S., et al. Diagnostic value os technetium-99m methoxyisobutyl isonitrile (99mTc-MIBI) scintigrafy in detecting thyroid cancer metastases: a critical evaluation. **Rev. Thyroid**, v. 8, p. 1091-1100, 1998.

ALMEIDA, F. et al. Whole-Body Tc-99m Sestamibi Scintigraphy in the Follow-up of Differentiated Thyroid Carcinoma. **Rev. Clinical Nuclear Medicine**, v. 25, n. 6, p. 443-446, 2000.

ACS. American Cancer Society. **Cancer Facts & Figures 2018**. Atlanta, Ga: American Cancer Society; 2018.

AMORIM, B. J. et al. **Posicionamento da SBMN em relação às atuais diretrizes da Associação Americana de Tireóide para Manejo de Pacientes Adultos com Nódulos Tireoidianos e Câncer Diferenciado da Tireoide (ATA 2015)**. Sociedade Brasileira de Medicina nuclear, 2016. Disponível em: http://sbmn.org.br/wp-content/uploads/2016/10/Posicionamento-da-SBMN-sobre-a-ATA_2016.pdf. Acesso em 07 de outubro de 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. **Estimativas de câncer para o biênio 2018-2019**. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/wcm/dncc/2017/index.a>. Acesso em 07 outubro 2018.

GIARARDI, F. M.; BARRA, M. B.; ZETTLER, C. M. Variants of papillary thyroid carcinoma: association with histopathological prognostic factors. **Rev. Bras. J. Othorinolaryngol**, v. 79, n. 6, p. 738-744, 2013.

GRÜNWARD, F. et al. 99mTc-Sestamibi Scintigraphy in Differentiated Thyroid Cancer. **Rev. Nucl. Med**, v. 7, n. 3, 1997.

FALLAHI, B. et al. Low versus high radioiodine dose in postoperative ablation of residual thyroid tissue in patients with differentiated thyroid carcinoma: a large randomized clinical trial. **Rev. Nucl Med Commun**, v. 33, n.3, p. 275-282, 2012.

FISCHER, C. A. et al. Fatores preditores de malignidade em neoplasias de células de hurthle predictor factors of malignancy in hürthle cell neoplasms. **Rev. Col. Bras. Cir.**, v. 35, n. 4, p. 17–20, 2008.

HAUGEN, B. R. et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid and Differentiated Thyroid Cancer. **Rev. Thyroid**, v. 26, n.1, 2016.

HUHN, A. et al. Proteção Radiológica: da legislação à prática de um serviço. **Rev. Enfermagem em Foco**, v. 7, n. 2, p. 27-31, 2016.

HSU, C. H. et al. Tc - 99m MIBI SPECT in Detecting Metastatic Papillary Thyroid Carcinoma in Patients with Elevated Human Serum Thyroglobulin Levels but Negative I - 131 Whole Body Scan. **Rev. Endocrine Research** v. 5800, n. February 2016, 2009.

KUCUK, O. N.; ARAS, G.; KULAK, H. A.; IBIS, E. Clinical importance of anti-thyroglobulin auto-antibodies in patients with differentiated thyroid carcinoma : Comparison with 99m Tc-MIBI scans. **Rev. Nuclear Medicine**, v. 27, p. 873-876, 2006.

LOPES, A. L. M., FRACOLLI, L. A. Revisão sistemática de literatura e metassíntese qualitativa: considerações sobre sua aplicação na pesquisa em enfermagem. **Rev. Texto contexto de enferm**, v. 17, n. 4, p. 771-778, 2008.

MAGDALENA, R. et al. Evidence-based recommendations to facilitate professional collaboration between allopathic and traditional health practitioners. **Health SA Gesondheid**, v. 22, n. 0, p. 291–299, 2017.

MACHADO, L. S. et al. Tecnécio-99M-MIBI no acompanhamento de carcinoma diferenciado de tireoide. **Rev. Bras. de Cardiologia de Cancerologia**, v. 50, n. 3, p. 203-210, 2004.

MATOS, P.; PIRES, D.; SOUSA, G. Relações de trabalho em equipes interdisciplinares: contribuições para novas formas de organização do trabalho em saúde. **Rev Bras Enferm**, v. 63, n. 5, p.775-781, 2010.

MELO, J. A. C. et al. Cargas de trabalho da enfermagem em medicina nuclear. **Rev. De Enfermagem UFPE**. Recife, v. 11, n.3, p. 1279-88, 2017.

MICCAS, F. L.; BATISTA, S. H. S. S. Educação permanente em saúde: Metassíntese. **Rev. Saúde Pública**, v. 48, n. 1, p. 170-185, 2014.

MYJAMOTO, S. et al. Evaluation of Technetium-99m-MIBI Scintigraphy in Metastatic Differentiated Thyroid Carcinoma. **Journal of Nucl. Med.**, v. 38, n. 3, 1997.

OKUNO, E.; FLOR, R. C.; GELBCKE, F. L. **A exposição às cargas físicas: o caso das radiações ionizantes**. In: FELI, Vanda Elisa Andres; BAPTISTA, Patricia Campos Pavan. Saúde do trabalhador de enfermagem. Barueri, SP: Manole, 2015.

OKUNO, E. Efeitos biológicos das radiações ionizantes. Acidente radiológico de Goiânia, **Rev. Estudos Avançados**, v. 27, n. 77, p. 185-200, 2013.

OLIVEIRA, S. M. et al. Avaliação da sensibilidade de monitores de contaminação para aplicação em monitoração da exposição interna de trabalhadores em medicina nuclear. **Rev. Brazilian Journal of Radiation Sciences**, v. 3, n. 1A, p. 01-12, 2015.

OLIVEIRA, M. M.; FRANÇA, R. A. P.; SILVA, E. R. Contribuições para a assistência ao paciente com câncer de tireoide à radioiodoterapia. **Rev. Recien**, v. 23, n. 8, p. 68-81, 2018.

PAN, X. et al. Values of ^{99m}Tc-methoxyisobutylisonitrile imaging after first-time large-dose ¹³¹I therapy in treating differentiated thyroid cancer. **Rev: OncoTarges e Therapy**, v. 9, p. 723-730, 2016.

PAZ-FILHO, G.; GRAF, H.; WARD, L. S. Análise comparativa das novas diretrizes e consensos para o manejo do hipotireoidismo, nódulos tireoidianos e câncer diferenciado de tireoide. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 47, n. 4, p. 233-234, 2013.

PELEGRI, G. et al. Worldwide increasing incidence of thyroid cancer: update on epidemiology and risk factors. **Journal of Cancer Epidemiology**, Cairo, 2013.

RONGA, G. et al. Sensitivity of (^{99m}Tc)methoxyisobutylisonitrile scan in patients with metastatic differentiated thyroid cancer. **J. Nucl. Med Mol. Imaging**, v. 51, p. 364–371, 2007.

ROSÁRIO, P. W. et al. Nódulo tireoidiano e Câncer diferenciado de tireoide: atualização do consenso brasileiro. **Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.**, v. 54, n. 4, p. 240-262, 2013.

RUBELLO, D.; MAZZAROTTO, R.; CASARA, D. Original article The role of technetium-99m methoxyisobutylisonitrile scintigraphy in the planning of therapy and follow-up of patients with differentiated thyroid carcinoma after surgery. **European Journal of Nuclear Medicine**, v. 27, n. 4, p. 431–440, 2000.

SAGER, S. et al. Comparison of ^{99m}Tc-HYNIC-TOC and HYNIC-TATE Octreotide Scintigraphy With FDG PET and ^{99m}Tc-MIBI in Local Recurrent or Distant Metastatic Thyroid Cancers. **Rev. Clinical Nuclear Medicine**, v. 38, n. 5, p. 321–325, 2013.

SEABOLD, J. E. et al. Comparison of ^{99m}Tc -Methoxyisobutyl Isonitrile and ^{201}Tl Scintigraphy for Detection of Residual Thyroid Cancer After ^{131}I Ablative Therapy. **J. Nucl. Med.**, v. 40, n. 9, 1999.

SEPÚLVEDA, L. L. L. et al. Situações dos serviços de radiologia e a saúde 104 ocupacional de seus trabalhadores. **Rev. Interd.** v. 7, n. 2, p. 134-143, 2014.

SILVEIRA, L. C.; GUILAM, M. C. R.; OLIVEIRA, S. R. Psicodinâmica do trabalho na Medicina Nuclear com o Iodo-131. **Rev. Ciência e Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 18, n. 11, p. 3169-3174, 2013.

DABIRI, S. H. ^{99m}Tc -MIBI Scintigraphy Versus ^{131}I Whole Body Scan in the follow-up of patients with differentiated Thyroid Carcinoma. **J. Med. Sci.**, v.6, n.5, p. 806-811, 2006.

SONG, X. et al. Different Radioiodine Dose for Remnant Thyroid Ablation in Patients With Differentiated Thyroid Cancer: A Meta-analysis. **Rev. Clinical Nucl. Med**, v. 40, n. 10, p. 774-779, 2015.

SOUZA, N. R. et al. Enfermeiro e importância da qualificação profissional nos serviços de radioterapia. **Rev Enferm UFPI**, v. 5, n. 3, p. 18-23, 2016.

THOFEHRN, M. B. et al. A dimensão da subjetividade no processo de trabalho da enfermagem. **J Nurs Health**, v. 1, n. 1, p. 190-198, 2011.

TREGLIA, G. et al. Diagnostic performance of ^{99m}Tc -MIBI scan in predicting the malignancy of thyroid nodules: a meta-analysis. **Endocrine**, v. 44, p. 70-78, 2013.

VACARRELA, S. et al. The impact of diagnostic changes on the rise in thyroid cancer incidence: a population based study in selected high-resource country. **Thyroid, New York**, v. 25, n. 10, p. 1127-1136, 2015.

YEN, T. C. et al. Nuclear Medicine The role of technetium-99m sestamibi whole-body scans of the thyroid gland after total thyroidectomy : a comparison with iodine-131 and thallium-201 whole-body scans. **European Journal Nucl. Medicine**, v. 21, n. 9, 1994.

4.2 MANUSCRITO 2 - ACURÁCIA DIAGNÓSTICA DO ^{99m}Tc - MIBI NO CARCINOMA DIFERENCIADO DA TIREOIDE: Uma revisão sistemática e Metanálise

Resumo

O carcinoma diferenciado da tireoide é um tumor maligno da tireoide de origem do tecido epitelial, desenvolve-se a partir das células foliculares da tireoide, sendo assim, esse tipo de câncer apresenta semelhança com o tecido tireoidiano normal. Todavia, novas pesquisas na área da medicina nuclear tem sido feito para melhorar o tratamento, prevenção e detecção de metástases. O ^{99m}Tc -MIBI, captado pelas células neoplásicas é um radiofármaco utilizado para tal finalidade, sendo assim, esse trabalho visou levantar por meio da revisão sistemática as evidências sobre a acurácia diagnóstica do ^{99m}Tc -MIBI em detectar tumores que não são captantes com o I^{131} no acompanhamento de pacientes tireoidectomizados com Carcinoma Diferenciado da Tireoide. Essa pesquisa se delineou como uma revisão sistemática e metanálise. Dois revisores estiveram envolvidos, a pesquisa foi realizada em cinco banco de dados em relação a estudos de teste de acurácia diagnóstica do ^{99m}Tc -MIBI em tumores negativos para I^{131} . Dos 496 artigos 14 atenderam critérios de inclusão. A metodologia dos artigos selecionados foi avaliada utilizando o QUADAS. Os estudos foram analisados em uma metassíntese sobre a acurácia do ^{99m}Tc -MIBI em detectar metástases não funcionantes, e uma metanálise na acurácia do ^{99m}Tc -MIBI em relação aos exames convencionais alternativos, tireoglobulina e I^{131} , além disso, as evidências foram avaliadas pelo GRADE. Os achados dessa pesquisa mostrou que o ^{99m}Tc -MIBI é eficaz 96,96% na detecção de metástases não funcionantes, porém, a acurácia desse radiofármaco para tireoglobulina, exames convencionais alternativos e I^{131} foram de 80,31%, 88,00% e 58,87% (área da curva ROC) respectivamente, esse resultado deve-se ao elevado número de falsos positivos encontrados pelo ^{99m}Tc -MIBI provocando baixa sensibilidade 69,8%, 73,70% e 61,70% respectivamente, entretanto, a avaliação da evidência apresentou alta heterogeneidade, podendo demonstrar moderado risco de viés.

Palavras-Chaves: Glândula Tireoide, Tecnécio Tc99m Sestamibi, neoplasma metástases

Abstract

Differentiated thyroid carcinoma is a malignant thyroid tumor of the origin of the epithelial tissue, developed from the follicular cells of the thyroid, so that this type of cancer is similar to normal thyroid tissue. However, new research in the field of nuclear medicine has been done to improve the treatment, prevention and detection of metastases. The ^{99m}Tc -MIBI, captured by the neoplastic cells is a radiopharmaceutical used for this purpose, and this work aimed to raise through the systematic review the evidence on the diagnostic accuracy of ^{99m}Tc -MIBI in detecting tumors that are not capturing with I^{131} in the follow-up of thyroidectomized patients with differentiated thyroid carcinoma. This research was outlined as a systematic review and meta-

analysis. Two reviewers were involved, the survey was conducted in five databases in relation to studies of diagnostic accuracy of ^{99m}Tc -MIBI in I^{131} -negative tumors. Of the 496 articles 14 met inclusion criteria. The methodology of the selected articles was evaluated using QUADAS. The studies were analyzed in a meta-synthesis on the accuracy of ^{99m}Tc -MIBI in detecting non-functioning metastases, and a meta-analysis on the accuracy of ^{99m}Tc -MIBI in relation to the conventional conventional tests, thyroglobulin and I^{131} , and the evidence was evaluated by GRADE. The findings of this study showed that ^{99m}Tc -MIBI is effective 96.96% in detecting non-functioning metastases, but the accuracy of this radiopharmaceutical for thyroglobulin, conventional and alternative examinations were 80.31%, 88.00%, and 58% , 87% (area of the ROC curve), this result is due to the high number of false positives found by the ^{99m}Tc -MIBI causing low sensitivity 69.8%, 73.70% and 61.70% respectively, however, the evaluation of the evidence presented high heterogeneity, being able to demonstrate moderate risk of bias.

Keywords: Thyroid gland, Tc99m Sestamibi technetium, neoplasm metastases

4.2.1 Introdução

O aumento ou a diminuição da produção de hormônios tireoidianos podem produzir várias alterações no organismo, além de modificar a morfologia da glândula tireoidiana, como um aumento de uma massa no tecido glandular, que pode representar um nódulo, característica anatômico comum, que abrange 4% da população mundial, porém, esse achado pode significar um câncer da tireoide (OLIVEIRA; FRANÇA; SILVA, 2018). O câncer da tireoide por sua vez, é o tumor maligno mais comum do sistema endócrino, responde por 3% de todas as neoplasias malignas. Sendo que o câncer diferenciado da tireoide (CDT) - papilar, folicular e célula hurthle representam 90% de todos os tipos de câncer de tireoide (PAN *et al.*, 2016).

O sistema endócrino é responsável pelo equilíbrio interno do metabolismo humano, sendo a glândula tireoide um componente importante e indispensável desse sistema para a produção dos hormônios tireoidianos (T_3 e T_4) para que se produza a homeostase metabólica, visto que, é comprometido por captar o I^{131} não radioativo e radioativo por meio da expressão da proteína simportador de sódio-iodeto - NIS (CORDEIRO; MARTINI, 2013).

Esse simportador biológico, NIS, localizado na membrana das células foliculares da tireoide, expressasse-se sob a estimulação do hormônio estimulante de tireoestimulante (TSH) produzido na hipófise. O TSH, também é responsável pela expressão da glicoproteína tireoglobulina (Tg), localizada no coloide e produzida pelo retículo endoplasmático rugoso das células foliculares tireoidianas, sendo responsável pela síntese e armazenamento dos hormônios tireoidiano (MOLINA, 2014).

O tratamento recomendado para a maioria dos casos de CDT com tumor maior de 1cm ou considerados de médio/alto risco é a tireoidectomia total, radioiodoterapia (RIT) com I^{131} para a ablação do tecido tireoidiano remanescente e metástases locais e/ou a distância, e terapia de supressão do hormônio estimulante da tireoide (TSH) - levotiroxina para repor (suplementar) o hormônio tireoidiano, evitando assim, que o TSH manifeste sua ação química/fisiológica sobre as células foliculares tireoidianas e conseqüentemente diminua o risco de recorrência de metástases (HAUGEN *et al.*, 2016).

Após a cirurgia da tireoidectomia e ao longo dos respectivos anos, o indivíduo com CDT precisa fazer um acompanhamento da presença de metástases, sendo a medição do nível sérico de Tg, um dos exames utilizados para essa finalidade, pois com a retirada da glândula tireoide essa glicoproteína não é mais produzida, a qual, sua presença, pode indicar a presença de células CDT espalhadas no corpo do indivíduo, esse exame não localiza, e não mostra a morfologia e característica das metástases, mas indivíduos em acompanhamento de CDT com medições séricas acima de 2ng/ml são indicados para realizar avaliações com cintilografia de corpo inteiro com I^{131} ou ^{99m}Tc -MIBI por ser mais sensível e específico para mostrar recorrência de metástases (PAZ-FILHO; GRAF; WARD, 2013).

Isso se torna mais preocupante, quando os níveis de Tg estão altos e exames de dose diagnóstico com I^{131} aparentam negatividade nas imagens cintilográficas de corpo inteiro: células tumorais perderam a função de expressar o NIS (mudança no seu gene por exemplo), nódulos pequenos, aplicação de baixa dose, sendo necessários exames complementares (SAGER *et al.*, 2013).

Nesse contexto, uma das escolhas é o uso do radiofármaco ^{99m}Tc -MIBI que se acumula no interior de mitocôndrias e citoplasmas celulares devido à diferença de potencial entre sua estrutura química (cátion lipofílico) e o potencial da membrana das mitocôndrias das células CDT. Esse procedimento se mostra eficiente pois quanto maior o fluxo sanguíneo existente nesses tumores, maior será a quantidade de mitocôndria, visto que, são organelas que estão ligada a atividade da respiração celular e produção de energia, adenosina trifosfato - ATP (PAN *et al.*, 2016).

Todavia, existe falta de evidências científicas que comprovem a acurácia do ^{99m}Tc -MIBI na detecção de metástases em indivíduos em acompanhamento de carcinoma diferenciado da tireoide. Entende-se como acurácia, neste estudo, a precisão do ^{99m}Tc -MIBI em visualizar metástases negativas para I^{131} , além disso, acurácia para esta pesquisa envolve o quanto esse radiofármaco é aplicável no processo de trabalho em medicina nuclear, em relação ao custo, tempo de aquisição de imagem, qualidade de imagem, dose administrada, exposição à radiação ionizante aos profissionais e pacientes (CORREIA; CORREIA., 2017)

Dessa forma, o presente estudo teve como objetivo analisar as evidências bibliográficas sobre a acurácia diagnóstica do ^{99m}Tc -MIBI em detectar tumores que

não são captantes com o I^{131} no acompanhamento de indivíduos tireoidectomizados com carcinoma diferenciado da tireoide

4.2.2 Metodologia

Foi aplicado uma revisão sistemática, uma modalidade metodológica que utiliza diversos estudos para uma investigação de uma pergunta específica mediante a aplicação de estratégias explícitas e sistematizadas para responder o seguinte questionamento: Em indivíduos tireoidectomizados no acompanhamento do carcinoma diferenciado da tireoide, qual a acurácia diagnóstica do ^{99m}Tc -MIBI nos tumores não captante pelo I^{131} no rastreamento de lesões metastática na cintilografia de corpo inteiro?

Esta revisão sistemática obedeceu ao Relatório Preferencial de Itens para Revisões Sistemáticas e Protocolos de Metanálises (PRISMA-P) (SHANSEER *et al.*, 2015). O protocolo foi registrado no Registro Prospectivo Internacional de Revisões Sistemática (PROSPERO) sob o número número CRD42018106408 (BOOTH *et al.*, 2011). Além disso, o relato deste estudo foi baseado na lista de verificação, protocolo PRISMA (MOHER *et al.*, 2015)

Foram incluídos nessa pesquisa estudos de diagnósticos avaliando a acurácia do ^{99m}Tc -MIBI em metástases negativas com I^{131} .

A sigla PIROS (População, Teste Índice, Padrão de Referência, Resultados, Estudos) foi usado para formular a questão focalizada neste estudo, dos quais: “P” refere-se aos pacientes tireoidectomizados em acompanhamento do carcinoma diferenciado de tireoide; “I” refere-se a aplicação do ^{99m}Tc -MIBI; “R” relaciona-se a tumores negativos para I^{131} após a radioterapia para ablação do tecido tireoidiano e metástases ou dose diagnóstica; “O” quanto a presença de captação de metástases; e “S” reporta-se aos estudos de diagnóstico.

Foi aplicado restrição de idade, tempo de publicação e língua: indivíduos acima de 5 anos, artigos publicados até maio de 2018 e artigos na língua inglesa, português e espanhol respectivamente.

Os critérios de exclusão foram baseados 1. Pesquisas laboratoriais, revisões, relatos de casos, séries de casos, resumos de conferências, protocolos,

opiniões, cartas, cartazes; 2. Estudos avaliando a acurácia de outros radionuclídeos no acompanhamento de CDT na detecção de metástase que não relacionava o ^{99m}Tc -MIBI; 3. Estudos que não apresentaram diagnóstico medições de validade (sensibilidade e especificidade), ou não apresentou dados suficientes para calculá-los; 4. Estudos que utilizaram ferramenta de diagnóstico diferente da cintilografia; 5. Indivíduos sem tireoidectomia ou não claro; 6. Estudos que não houve discriminação do padrão de referência, I^{131} negativo.

Foi realizado combinações apropriadas de palavras e elaborado truncagem entre elas para cada uma das seguintes bases de dados eletrônicos: Ciências da Saúde da América Latina e do Caribe (LILACS), PubMed, SCOPUS, *Web of Science* e *Cochrane Library*. Além disso, uma pesquisa cinzenta foi realizada: no *Google Scholar*, *OpenGrey* e *ProQuest* conforme consta no (Apêndice B). Seguindo a recomendação da Greenhalgh e Peacock, a lista de referência de todos os artigos incluídos foram ainda verificadas manualmente (GREENHALGH; PEACOCK, 2005).

Todas as pesquisas de bancos de dados eletrônicos foram realizadas em 19 de junho de 2018. A gestão das referências e remoção dos duplicados foram realizados no software EndNote X7.

A seleção dos estudos aconteceu em duas etapas distintas respeitando um processo bifásico de seleção para inclusão dos estudos, para isso, utilizou-se software on-line (Rayyan, Instituto de Pesquisa em Computação do Qatar). Na fase um dois revisores (E.V. e N.P) selecionaram títulos e resumos de forma independente para identificar estudos elegíveis. Enquanto na fase dois, os mesmos revisores, aplicaram os critérios de elegibilidade para artigos com textos completos. Quaisquer discrepâncias foram resolvidas por uma discussão e consenso, e um terceiro revisor foi envolvido (J.A.C.M) para a final decisão.

O processo de coleta de dados foi realizado por dois revisores (E.V e N.P) de forma independente, a informação foi então cruzada para garantir a integridade do conteúdo. Os dados cotejados englobam as seguintes características: autores, ano de publicação, país, desenho do estudo, tamanho da amostra, média de idade, critérios diagnósticos do ^{99m}Tc -MIBI (dose, tempo de aquisição imagem, qualidade da imagem).

A metodologia dos estudos selecionados foi avaliada usando a Avaliação da Qualidade da Precisão do Diagnóstico Ferramenta de estudos (QUADAS-2) (WHITING *et al.*, 2011). Dois revisores (E.V e N.P) classificaram independentemente a qualidade de cada referência identificada como risco "alto", "baixo" ou "pouco claro" de viés. Um terceiro autor (J.A.C.M) estava envolvido para decisão em caso de incerteza. O software RevMan 5.3 (*Review Manager 5.3; The Nordic Cochrane Centre, Copenhagen, Denmark*) foi usado para gerar figuras.

A acurácia do ^{99m}Tc -MIBI em detectar metástases negativas para o ^{131}I foi o principal desfecho. A sensibilidade e especificidade do ^{99m}Tc -MIBI em detectar metástases em CDT em relação aos exames convencionais alternativos, tireoglobulina, e dose diagnóstica e/ou terapêutica foram desfechos secundários, como também, razão de verossimilhança positiva (LR +), razão de verossimilhança negativa (LR-) foram avaliados.

Agrupamento estatístico de dados usando metanálise foi realizada sempre que os estudos foram considerados combináveis e relativamente homogêneos em relação ao design de dados, resumo de medidas, características de exposição e resultados, sendo combinados conforme as diretrizes da Colaboração *Cochrane* (MAKASKILL *et al.*, 2010).

Um fixo ou aleatório modelo de efeito foi aplicado com base nos valores de heterogeneidade com a estatística I-quadrado (I²), e um valor maior que 50% foi considerado como um indicador de substancial heterogeneidade entre os estudos. A Validade das medições descritas em relação a característica operacional do o receptor (ROC), foram transformadas em gráfico com o auxílio do software Meta Disc 1.4 (ZAMORA *et al.*, 2006).

As análises dos dados obtidos por meio estatístico foram analisadas conforme a acurácia do ^{99m}Tc -MIBI em detectar metástase em pacientes acompanhados com CDT de forma crítica e reflexiva. Sendo discutido os principais achados (a força da evidência científica principal) e sua relevância para a prática clínica e implicações para pesquisas futuras.

A heterogeneidade clínica foi avaliada comparando-se a variabilidade (participantes, teste índice, padrão de referência e seus respectivos resultados. A heterogeneidade metodológica foi avaliada comparando design do estudo e risco de

viés. Heterogeneidade estatística foi determinado para comparar a variabilidade dos efeitos nos estudos.

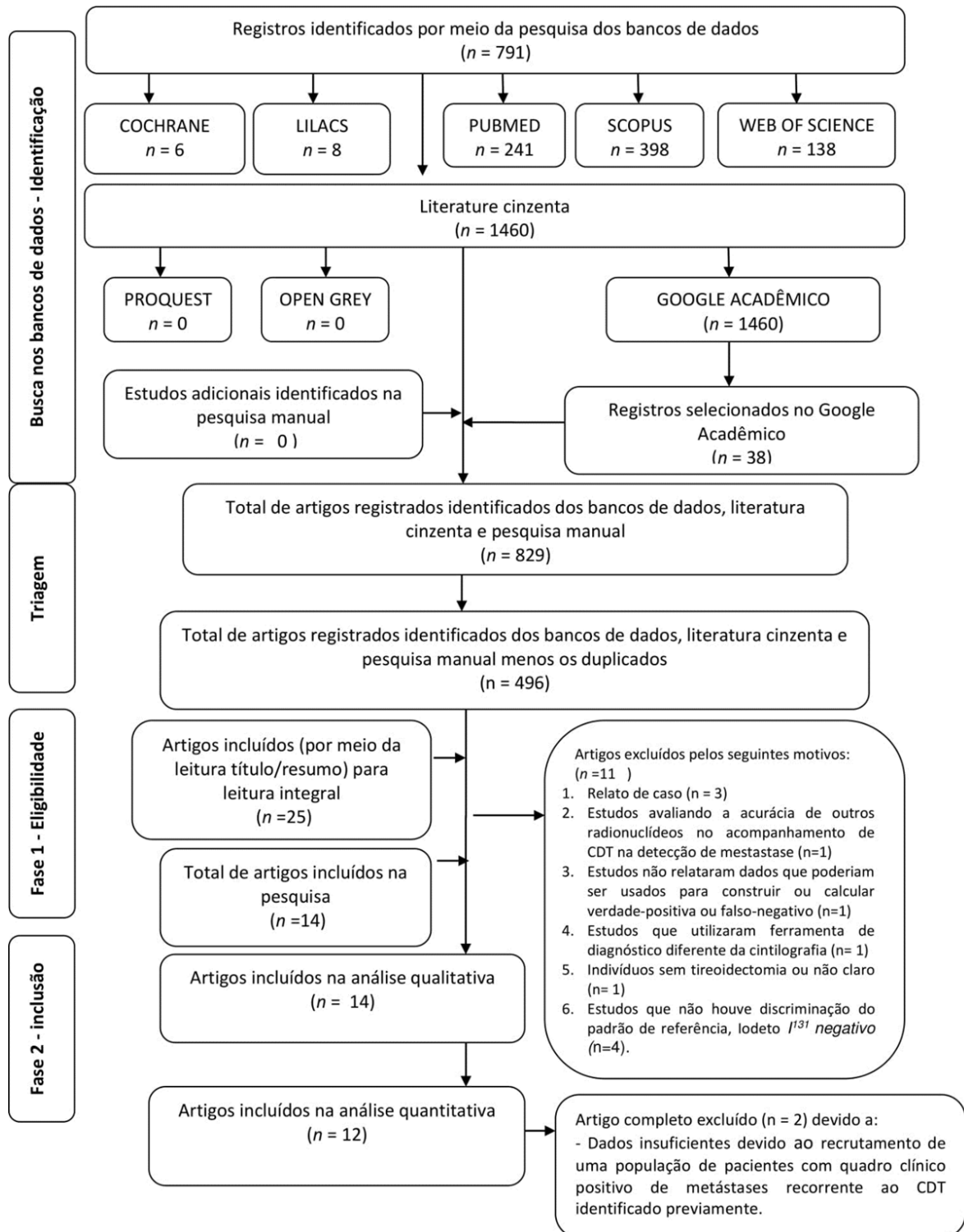
E por fim, a qualidade geral da evidência foi realizada conforme os critérios da Classificação da avaliação, desenvolvimento e avaliação de recomendações - GRADE (SCHUNEMANN et al., 2016). Um resumo da tabela de descobertas foi gerado usando software online GRADEpro GDT; o GRADE *Working Group*, (McMASTER UNIVERSITY, 2015).

4.2.3 Resultados

4.2.3.1 Seleção dos estudos

Na fase 1, 496 citações diferentes foram identificadas nas cinco bases de dados e literatura cinzenta após remoção dos duplicados. Em seguida, após uma avaliação dos títulos e resumos foram considerados potencialmente úteis 25 estudos e que foram selecionados para a etapa seguinte. Nenhum estudo adicional que possa ter sido inadvertidamente omitido pelos procedimentos de busca foi identificado após revisão adicional da lista de referência. O texto completo de 25 publicações originais de pesquisa foi avaliado, e 11 foram excluídos de acordo com os critérios de elegibilidade (Apêndice C). Portanto, 14 estudos foram retidos para a síntese qualitativa e 12 para a quantitativa destinada a responder a pergunta de pesquisa. Dois estudos Rubello *et al.*, (2000) e Ronga *et al.*, (2007), não foram incluídos para a síntese quantitativa, por não haver dados suficientes para calcular especificidade e sensibilidade, visto que houve o recrutamento de uma população de pacientes com CDT com quadro clínico positivo para metástases. Detalhes sobre o processo de identificação, inclusão e exclusão de estudos são mostrados na (Figura 11).

Figura 11 - Diagrama das etapas de seleção dos estudos.



Fonte: Adaptado (MOHER *et al.*, 2015).

4.2.3.2 Características dos estudos

Dos 14 estudos de teste diagnóstico, 3 estudos foram realizados na China [1,8,14], dois estudos no Brasil [9,6], dois no Japão [3,4], um no Irã [11], um nos Estados Unidos [5], um na Alemanha [2], dois no Peru [10, 13] e dois na Itália [7,12].

Em relação ao tipo de estudo, seis foram retrospectivos [1,2,3,4,5,13] e oito prospectivo [6,7,8,9,10,11,12,14]. Cada estudo verificou a histologia do paciente para classificar o tipo de CDT de cada indivíduo, sendo que somente dois estudos incluíram pacientes com células de Hurthle [1,2], e os demais selecionaram indivíduos CDT papilar e folicular. O tamanho da amostra para papilar e folicular variou de 804 e 148 casos respectivamente.

Quanto a distribuição de gênero 11 artigos especificaram ambos os sexos, sendo o tamanho da amostra mulher e homem 538 e 166 casos respectivamente, apenas três estudos não especificaram o gênero [6,8,12], porém, a amostra no contexto geral totalizou 1017 indivíduos com CDT. Em relação a idade dos participantes a média foi de 21,5 e 69,8 anos entre todos os estudos.

Apenas quatro estudos descreveu o tempo transcorrido entre a aplicação do teste índice e o padrão de referência [2,5,11,14].

Dos 14 artigos retidos para responder a pergunta de pesquisa sobre a acurácia do ^{99m}Tc -MIBI em detectar metástases em pacientes CDT com Iodeto I131 negativo relataram os seguintes achados: Melhor qualidade de imagem [1,3,6,8,9,11], tempo de aquisição de imagem precoce delimita melhor as lesões metastática [3,4,8,9], detecta tumor maligno ou benigno [3,7,14], ruim para metástases pequenas [3,4,5,7,8,11,12], não precisa suspender a terapia do hormônio tireoidiano [4,5,6,7,11,12,14], tireoglobulina um marcador útil para sinalizar metástases [6,7,8,9,10,11,12,14], o uso do ^{99m}Tc -MIBI promove baixa exposição à radiação [6,9,14] ^{99m}Tc -MIBI útil para o tipo de CDT célula Hurthle [1], ^{99m}Tc -MIBI pode promover falso positivo/falso negativo devido a sobreposição da absorção fisiológica [3,4,5,8] e finalmente o ^{99m}Tc -MIBI é útil para metástases negativas com Iodeto I¹³¹ [2,4,5,6,7,8,12],

Todos os estudos selecionados foram escritos em Inglês. Mais informações sobre as características do estudo estão disponíveis no (Quadro 5).

Quadro 5 - Resumo das características descritivas dos estudos incluídos (n = 14).

Nº do estudo	Autor, ano, país, desenho estudo (E)	Amostra (n), gênero (M e H), Idade (I)	Histologia (P, F e CH)	Teste Índice, dose (D), tempo imagem após administração (T)	Padrão de referência, Dose diagnóstica (DD), Dose Terapêutica (DT) em mCi, tempo imagem após administração(T).	Principais conclusões
1	YEN <i>et al.</i> , 1994, China, E= Retrospectivo	N=37 (25M e 12H), I= 41 a 77anos	37CH	^{99m} Tc-MIBI, D=25mCi, T = 60 min	I ¹³¹ , DD= 3mCi, T=72 horas.	O ^{99m} Tc-MIBI é a melhor modalidade na detecção de lesões metatástica em células de Hurthle além de proporcionar melhor qualidade.
2	GRUNWAL <i>et al.</i> , 1997, Alemanha, E = Retrospectivo	N=54 (42M e 12H), Idade não especifica	39P, 12F e 3CH	^{99m} Tc-MIBI, D=19mCi, T= não especifica OBS: Teste aplicado após seis semanas a DT	I ¹³¹ , DT=50 ou 10mCi após 4 a 6 semanas a tireoidectomia, T=3dias	No CDT o tecido tumoral negativo para I ¹³¹ pode ser detectado com técnicas inespecificas como Pet e ^{99m} Tc-MIBI
3	MIYAMOTO <i>et al.</i> , 1997, Japão, E=Retrospectivo	N= 27 (18M e 8H), I = 34 a 82 anos	19P e 8F	^{99m} Tc-MIBI, D=16mCi, T=30min e 3hora	I ¹³¹ , DT=não especifica, T=não especifica	A captação do ^{99m} Tc-MIBI foi observado na imagem precoce e desapareceu na imagem tardia, pois lesões menores tendem a ser menos clara no exame tardio e falha devido a sobreposição da radioatividade intestinal fisiológica para lesões de pelve, porém demosntrou melhor qualidade de imagem.
4	ALAM <i>et al.</i> , 1998, Japão, E=Retrospectivo	N=68 (54M e 14H), I= 24 a 82 anos	51P e 17F	^{99m} Tc, D= 16mCi, T=30min	I ¹³¹ , DT= 100 e 150mCi, T= 5 dias	A dosagem da tireoglobulina em alguns pacientes não é confiável devido a presença de anticorpos Tg, sendo o ^{99m} Tc-Mibi é útil para chegar em alguma decisão diagnóstica e detecta tumores não funcionantes (não captantes pelo I ¹³¹), o que direciona a terapia.
5	SEABOLD <i>et al.</i> , 1999, Estados Unidos,	N= 63 (não especifica)	Não especifica	^{99m} Tc-MIBI, D=20 a 25mCi, T=30min Obs:	I ¹³¹ , DD= 2a 3mCi, T=24 e 96 horas.	^{99m} Tc-MIBI é útil para pacientes de alto risco e I ¹³¹ negativo, além de não precisar interromper o uso da terapia dos hormônios tireoidianos. A falsa negatividade proporcionada pelo ^{99m} Tc-MIBI

	E=Retrospectivo	gênero), l= 18 a 84 anos		Teste aplicado após 4 dias a DD		pode ser devido a pequena dimensão do tumor.
6	ALMEIDA <i>et al.</i> , 2000, Brasil, E= Prospectivo	N= 99 (86M e 13 homens), l= 12 a 44 anos	80P e 19F	^{99m} Tc-MIBI, D= 25mCi, T= em seguida a administração	I ¹³¹ , DD= 5mic, T= 72horas	O ^{99m} Tc-MIBI é preferido para CDT após ablação, para níveis elevados de Tg e I ¹³¹ negativo, níveis indetectáveis de Tg e com presença de anticorpos Tg. Apresentou melhor qualidade de imagem.
7	RUBELLO <i>et al.</i> , 2000, Itália, E=Prospectivo	N= 219 (não especifica gênero), l= 23 a 83 anos	Não especifica	^{99m} Tc-MIBI, D= 15 a 10mCi, T= 20, 30min e 2horas	I ¹³¹ , DT= 50- 200mCi, T= 4 a 5 dias; DD= 4mCi, T= 72horas	^{99m} Tc-MIBI provou ser uma técnica sensível na visualização de metástases em funcionamento e não funcionamento, podendo ser proposto um procedimento de diagnóstico de primeira linha para detecção de metástase com níveis elevados de Tg e I ¹³¹ negativo. As imagens precoces de 20min proporcionou melhor imagem que as imagens tardias de 2hrs que não agregaram mais informações
8	CHUNG HUEI HSU <i>et al.</i> , 2003, China, E= Prospectivo	N= 20 (13M e 7H), l= 22 a 71 anos	20P	^{99m} Tc-Mibi, D=20mCi, T=10min	I ¹³¹ não especifica dados	O ^{99m} Tc-Mibi é eficaz para Tg alta e I ¹³¹ negativo. Quando o ^{99m} Tc-Mibi é negativo, os tumores tendem a ser pequenos, nessa circunstância deve ser incluído tomografia e ultrassom no protocolo de acompanhamento
9	MACHADO <i>et al.</i> , 2004, Brasil, E=Prospectivo	N=89 (71M e 18H), l=13 a 83 anos	78P e 11F	^{99m} Tc-MIBI, D= 20 a 25 mCi, T= 20 min, 6 e 24horas	I ¹³¹ mas não especifica dados	O ^{99m} Tc-MIBI apresentou melhor imagem após 20min a administração do radiofármaco, com tempo de 20min após injeção. A captação de ^{99m} Tc-MIBI falhou em metástases na cervical e pulmonar, porém detecta mais metástase linfonodais e delimita mais as lesões.
10	KUÇUK <i>et al.</i> , 2006, Peru, E= Prospectivo	N=14(14M e 1H), l= 28 a 71 anos	10P e 4F	^{99m} Tc-MIBI, D=14mCi, T= 20, 30 min e 2horas	I ¹³¹ mas especifica dados	Os níveis elevados de anticorpo Tg é um marcador útil para metástase. O ^{99m} Tc-MIBI é um efeito aditivo a PCI com o I ¹³¹ , pois apresentou uma sensibilidade no diagnóstico de metástase.
11	SH <i>et al.</i> , 2006, lã, E= Prospectivo	N=40 (não especifica gênero), l= 23 a 63 anos	36P e 4F	^{99m} Tc-MIBI, D= 15 mCi, T= não especifica Obs: Administrado após seis meses tireoidectomia total e uma	I ¹³¹ DD=3mCi, T= 48 e 72hrs	O ^{99m} Tc-MIBI pode ser utilizada como método alternativo para acompanhamento de CDT após tireoidectomia e terapia hormonal.

				semana antes da DD		
12	RONGA <i>et al.</i> , 2007, Itália, E= Prospectivo	N = 84 (48M e 36H), I= 22 a 76 anos	73P e 11F	^{99m} Tc-MIBI, D= 15 a 20 mCi, T= 20min, 1 e 2 horas	I ¹³¹ , DT= 50-200mCi, T= 4 a 5 dias; DD= 5mCi, T= não especifica	^{99m} Tc-MIBI é útil em pacientes com metástases sem captação do I ¹³¹ e no acompanhamento de pacientes CDT a longo prazo, porém não é eficaz em metástase pequenas. As imagens após 1h de injeção demonstraram ter melhor qualidade.
13	SAGER <i>et al.</i> , 2013, Peru, E=Retrospectivo	N= 20 (13M e 7H, I= 13 a 78 anos	18P e 2F	^{99m} Tc-MIBI, D= 10 a 20 mCi, T= 15min, 2 e 3Horas	I ¹³¹ , não especifica dados	Após a cirurgia de tireoidectomia os métodos convencionais: ultrassom, tomografia não são eficazes para detecção de metástases, devido as alterações pós-operatório, o ^{99m} Tc- MIBI é uma alternativa de imagem de corpo inteiro para detectar recorrência ou metástases.
14	PAN <i>et al.</i> , 2016, China, E=Prospectivo	N= 192 (154M e 38H), I= 7 a 78 anos	171P e 21F	^{99m} Tc-MIBI, D= 20-25mCi, T= 90min Obs: Administrado dois dias antes da DT	I ¹³¹ , DT= 150 a 200mCi administrado após seis meses a tireoidectomia, T= 4 dias	^{99m} Tc-MIBI útil para detectar metástases após a primeira aplicação de terapia com I ¹³¹ . Porém, a captação de tecido tireoidiano renascentes é limitada, sendo um método eficaz para ser usado juntamente com as imagens de I ¹³¹ para inspeção dos pacientes com CDT. ^{99m} Tc-MIBI apresenta boa correlação com níveis de Tg.

Legenda: Desenho do estudo (E), Amostra (n), Mulher (M), Homem (H), Idade (I), Papilífero (P), Folicular (F), Célula Hurthle (CH), Dose (D), Dose diagnóstica (DD), Dose Terapêutica (DT), Tempo para aquisição da imagem após administração (T).

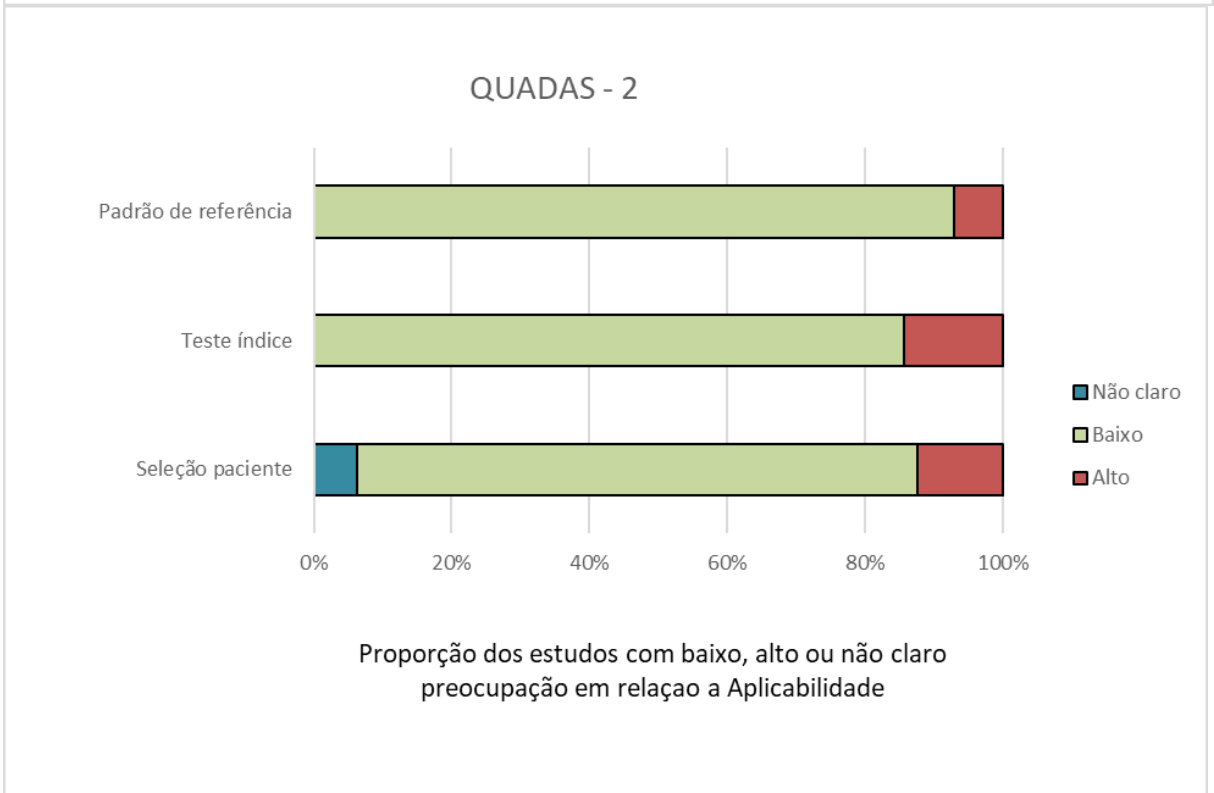
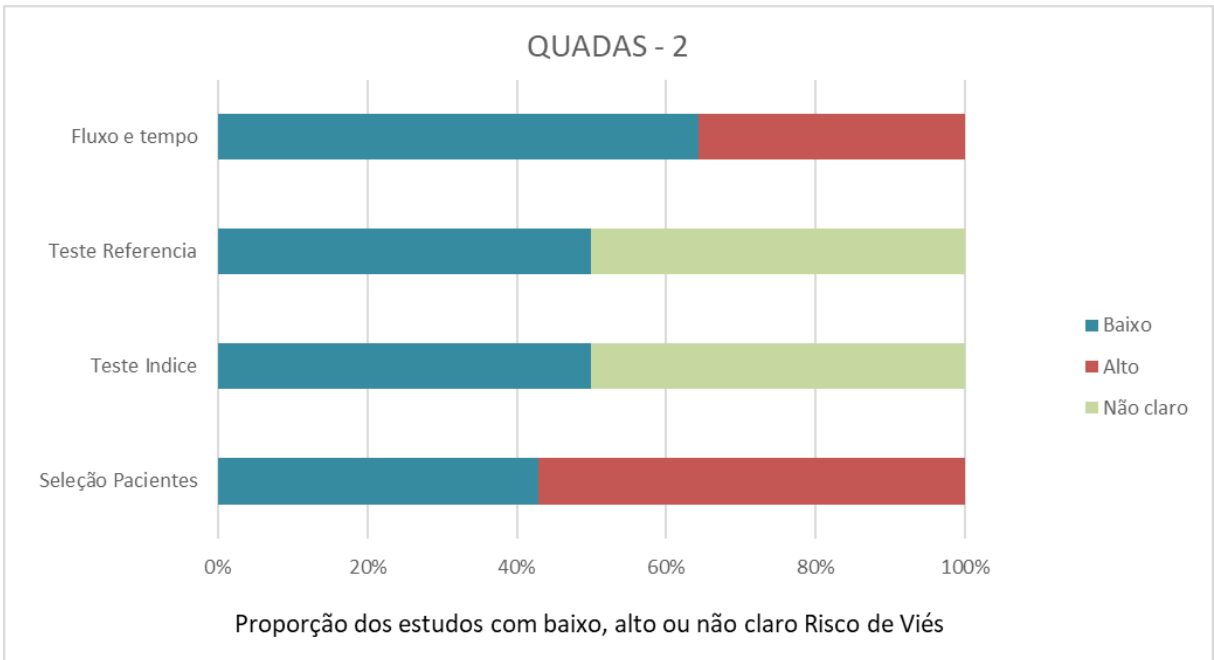
Fonte: Elaborado pela autora (2018).

4.2.3.3 Risco de viés entre os estudos

Avaliação da qualidade dos estudos incluídos para a maioria dos estudos, Domínio 1: Seleção de Pacientes (Seleção de Pacientes Introduziu Viés?) foi pontuada como alto risco de viés, porque seis dos 14 artigos incluídos não realizaram o teste índice e o padrão de referência com todos os indivíduos recrutados [1,2,5,6,7,10] e três estudos incluíram pacientes com positivo para metástases [3,12,13] identificados previamente, ou seja, não tiveram indivíduos não doentes. Além disso, o risco de viés do teste índice e padrão de referência foram classificados como “não claro”, pois sete estudos, em relação ao Domínio 2 e 3 que se refere a interpretação dos resultados do teste índice e padrão referência se foram conduzidos cegamente, não deixou evidente a conduta das análises [2,5,6,9,10,11,13]. Apenas um estudo cumpriu todos os critérios metodológicos de qualidade [14]. A lista completa dos itens é apresentada na (Figura 12) e no (Apêndice D).

Figura 12 - Resultados da avaliação da qualidade do estudo QUADAS-2.

Nº do Estudo	Estudos	RISCO DE VIES				JULGAMENTOS DE APLICABILIDADE		
		Seleção do Paciente	Teste Índice	Padrão de Referência	Fluxo e Tempo	Seleção do Paciente	Teste Índice	Padrão de Referência
1	YEN et al., 1994	☹	😊	😊	☹	?	😊	😊
2	GRUNWAL et al., 1997	☹	?	?	☹	😊	☹	😊
3	MIYAMOTO et al., 1997	☹	😊	😊	😊	😊	😊	😊
4	ALAM et al., 1998	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
5	SEABOLD et al., 1999	☹	?	?	☹	😊	☹	😊
6	ALMEIDA et al., 2000	☹	?	?	☹	😊	😊	☹
7	RUBELLO et al., 2000	☹	😊	😊	😊	😊	😊	😊
8	CHUNG HUEI HSU et al., 2003	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
9	MACHADO et al., 2004	😊	?	?	😊	😊	😊	😊
10	KUÇUK et al., 2006	☹	?	?	☹	😊	😊	😊
11	SH et., 2006	😊	?	?	😊	😊	😊	😊
12	RONGA et al., 2007	☹	😊	😊	😊	😊	😊	😊
13	SAGER et al., 2013	☹	?	?	😊	😊	😊	😊
14	PAN et al., 2016	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊



Fonte: Elaborado pela autora (2018).

4.2 3.4 Resultado individual de cada estudo

Os principais resultados dos artigos incluídos estão resumidos no (Quadro 5), porém informações adicionais são sintetizadas abaixo e agrupados por diferentes temáticas abordados pelos estudos.

Acurácia do ^{99m}Tc -MIBI em metástases com I^{131} negativo e sensibilidade: apesar de a baixa sensibilidade demonstrada por não evidenciar metástases de pequeno tamanho, ^{99m}Tc -MIBI relatada pelos autores, os 14 estudos confirmam a utilidade do ^{99m}Tc -MIBI para acompanhamento de CDT em metástases com I^{131} negativo pois observaram vários casos de verdadeiro positivo ao interceptar esse radiofármaco em tumores não funcionantes, porém, indicam essa modalidade como método complementar no diagnóstico.

Acurácia do ^{99m}Tc -MIBI na qualidade de imagem, custo, tempo e proteção radiológica: Hsu *et al.*, (2003), argumenta que existem muitos problemas econômicos e práticos associado a utilização da imagem, sendo o ^{99m}Tc -MIBI mais disponível e barato, corroborando com Machado *et al.*, (2004). Ainda, os estudos no geral concordam que o ^{99m}Tc -MIBI possui melhor qualidade de imagem, e, Almeida *et al.*, (2000), Machado *et al.*, (2004) e Pan *et al.*, (2016) argumentam que o ^{99m}Tc -MIBI gera menor exposição à radiação, esse último estudo, os autores afirmam ainda que o ^{99m}Tc -MIBI ocasiona menos danos aos pacientes.

Acurácia do ^{99m}Tc -MIBI tecido remanescentes: outro ponto mostrado pelos estudos, é a baixa sensibilidade em detectar tecido remanescente tireoidianos por Rubello *et al.*, 2000 (46,15%), sendo que Pan *et al.*, (2016) explica que após a cirurgia e a primeira aplicação da terapia com iodo, os tecidos tireoidianos normais são raros, o número de mitocôndrias nas células é menor e o trauma cirúrgico afeta o suprimento de sangue no local, sendo não possível utilizar o ^{99m}Tc -MIBI isoladamente para detectar tecidos tireoidianos residuais, visto que também obteve baixa sensibilidade (39,5%) para esses casos,

Acurácia do ^{99m}Tc -MIBI no tempo de aquisição de imagem: em relação ao tempo da imagem, a maioria dos estudos corroboram que as imagens precoces são suficientes para visualizar lesões, visto que, as imagens tardias perdem alguns dos achados, exceto, Ronga *et al.*, (2007) obteve mais lesões em imagens tardias de 60

minutos assim como, Pan *et al.*, (2016) em imagens de 90 minutos após administração demonstrou ser mais eficaz. Esses autores explicam isso pela proporção dos tecidos tumorais ser maior em um intervalo de tempo mais longo.

4.2.3.5 Síntese dos resultados

No primeiro momento foi realizado uma metassíntese da Acurácia diagnóstica do ^{99m}Tc -MIBI em metástases negativas para I^{131} , pois os dados coletados dos artigos não permitiram uma metanálise. Constatando a prevalência da acurácia do ^{99m}Tc -MIBI de 96,96%, como pode ser observado no (Quadro 6).

Quadro 6 - Prevalência da acurácia do ^{99m}Tc -MIBI em metástases com ^{131}I negativo.

Nº estudo	Estudo	Total de Indivíduos	Prevalência (%) de Indivíduos com ^{99m}Tc MIBI + e Iodeto ^{131}I negativo	Prevalência (%) do ^{99m}Tc MIBI VP	Prevalência (%) do ^{99m}Tc MIBI FP
1	YEN et al., 1994	37	18,18% (n=4)	100% (n=4)	
2	GRUNWAL et al., 1997	54	25,9% (n=7)	100% (n=7)	
3	MIYAMOTO et al., 1997	27	33,3% (n=10)	70% (n=7)	30%(n=3)
4	ALAM et al., 1998	68	22%(n=15)	100% (n=15)	
5	SEABOLD et al., 1999	54	35,18%(n=19)	100% (n=19)	
6	ALMEIDA et al., 2000	86	3,4% (n=3)	100% (n=3)	
7	RUBELLO et al., 2000	219	84,42% (n=103)	100% (n=103)	
8	CHUNG HUEI HSU et al., 2003	20	55% (n=11)	100%(n=11)	
9	MACHADO et al., 2004	89	12,35%(n=11)	72,7% (n=8)	27,27% (n=3)
10	KUÇUK et al., 2006	14	28,57% (n=4)	100% (n=4)	
11	SH et., 2006	40	10%(n=4)	75% (n=3)	25% (n=1)
12	RONGA et al., 2007	34	82,35%(n=28)	100% (n=28)	
13	SAGER et al., 2013	20	55%(n=11)	100% (n=11)	
14	PAN et al., 2016	191	2,61%(n=5)	100% (n=5)	
Total de Prevalência		953	24,23% (n=231)	96,96% (n=224)	3,03% (n=7)

Legenda: Verdadeiro Positivo (VP), Verdadeiro Negativo (VN), Amostra (n)

Fonte: Elaborado pela autora (2018).

No segundo momento uma metanálise da aplicabilidade do ^{99m}Tc -MIBI foi realizada em relação aos exames complementares disponíveis para verificação da real existência de metástases, em relação a doses diagnósticas e/ou terapêuticas do I^{131} e medição sérica da tireoglobulina.

Valores de corte não validados foram selecionados para sensibilidade e especificidade, sem consenso relatados na literatura. Para sensibilidade >80%: alto; 70-80%: médio; 60-69%: baixo e <60%: muito baixo. Para especificidade >90%: alto, 80-90%: médio; 70-79% baixo; <70%: muito baixo. E para verossimilhança $\text{LR}^+ > 3$ e um $\text{LR}^- < 0,3$: aceitável teste de acurácia diagnóstica; e $\text{LR} > 10$ e $\text{LR}^- < 0,1$: excelente teste acurácia diagnóstica.

A aplicabilidade do ^{99m}Tc -MIBI em relação aos vários padrões de referências utilizados pelos estudos para averiguar a fidedignidade da real presença de metástases, entraram para essa síntese 10 estudos com uma amostra de 614 indivíduos com CDT, descritos no quadro de diagnóstico (Quadro 7) com os dados coletado de cada estudo.

Quadro 7 - Aplicabilidade diagnóstica do ^{99m}Tc-MIBI em relação aos exames convencionais alternativas para avaliação de metástases

Nº estudo	Estudo	Total de Indivíduos	VP	FN	FP	VN	Sensibilidade	Especificidade	LR+ (95% CI)	LR- (95% CI)	Padrão de referência
							(95%CI)	(95% CI)			
1	Yen <i>et al.</i> , 1994	22	18	1	0	3	0,947 (0,740 - 0,999)	1,000 (0,292 - 1,000)	7,400 (0,552 - 99,214)	0,086 (0,018 - 0,417)	PCI com Tálcio
3	Grunwal <i>et al.</i> , 1997	30	12	14	4	0	0,462 (0,266 - 0,666)	0,000 (0,000 - 0,602)	0,514 (0,312 - 0,848)	5,370 (0,378 - 76,225)	Pet/Ct, USG, TC, RM, Raios x
4	Alam <i>et al.</i> , 1998	68	60	3	0	5	0,952 (0,867 - 0,990)	1,000 (0,478 - 1,000)	11,344 (0,798 - 161,28)	0,060 (0,021 - 0,170)	Raios x, TC, RM, USG, histopatologia, ^{99m} Tc-HMDP
5	Seabold <i>et al.</i> , 1999	54	19	17	0	18	0,528 (0,355 - 0,696)	1,000 (0,815 - 1,000)	20,027 (1,278 - 313,93)	0,486 (0,343 - 0,688)	Histopatologia, PCI Tálcio
6	Almeida <i>et al.</i> , 2000	86	21	3	0	62	0,875 (0,676 - 0,973)	1,000 (0,942 - 1,000)	108,36 (6,822 - 1721,2)	0,141 (0,053 - 0,373)	Tireoglobulina, I ¹³¹
8	Chung Huei Hsu <i>et al.</i> , 2003	20	11	8	0	1	0,579 (0,335 - 0,797)	1,000 (0,025 - 1,000)	2,300 (0,203 - 26,122)	0,567 (0,219 - 1,463)	USG, TC, Cintilografia óssea, histopatologia
9	Machado <i>et al.</i> , 2004	89	30	22	3	34	0,577 (0,432 - 0,713)	0,919 (0,781 - 0,983)	7,115 (2,346 - 21,578)	0,460 (0,330 - 0,641)	Raios X, TC, RM, cintilografia óssea
10	Kuçuk <i>et al.</i> , 2006	14	8	4	0	2	0,667 (0,349 - 0,901)	1,000 (0,158 - 1,000)	3,923 (0,303 - 50,801)	0,415 (0,168 - 1,024)	Raios x, TC, USG. histopatologia
11	Sh <i>et al.</i> , 2006	40	15	0	3	22	1,000 (0,782 - 1,000)	0,880 (0,688 - 0,975)	7,196 (2,705 - 19,147)	0,036 (0,002 - 0,555)	PCI com I ¹³¹ e tireoglobulina

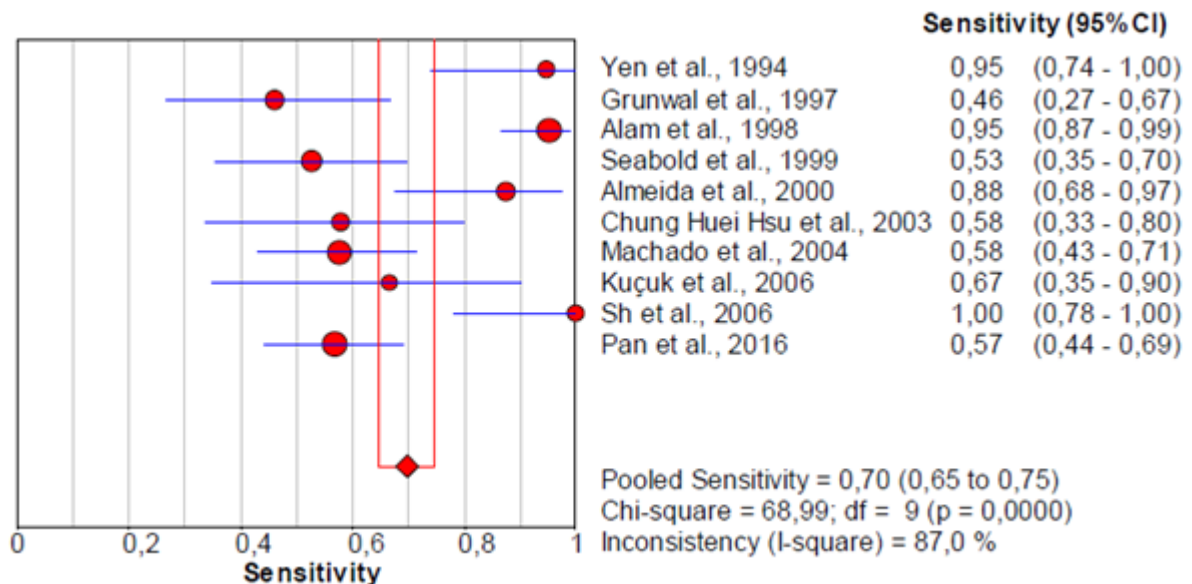
14	Pan <i>et al.</i> , 2016	191	37	28	0	12 6	0,569 (0,440 - 0,692)	1,000 (0,971 - 1,000)	144,32 (9,004 - 2313,1)	0,434 (0,329 - 0,572)	PCI com I ¹³¹ e tireoglobulina
Pooled (Agrupado)	Todos os artigos	614	231	100	10	27 3	0,698 (0,645 - 0,747)	0,965 (0,936 - 0,983)	8,728 (1,377 - 55,312)	0,319 (0,210 - 0,484)	

Legenda: VP-Verdadeiro Positivo, FP-Falso Positivo, FN - Falso Negativo, VN-Verdadeiro Negativo, TC- Tomografia, Usg - Ultrassom, PCI - Pesquisa de Corpo Inteiro, CI- Intervalo de confiança, RM - Ressonância Magnética, LR- - Verossimilhança negativa, LR+ - Verossimilhança positiva.

Fonte: Elaborado pela autora (2018).

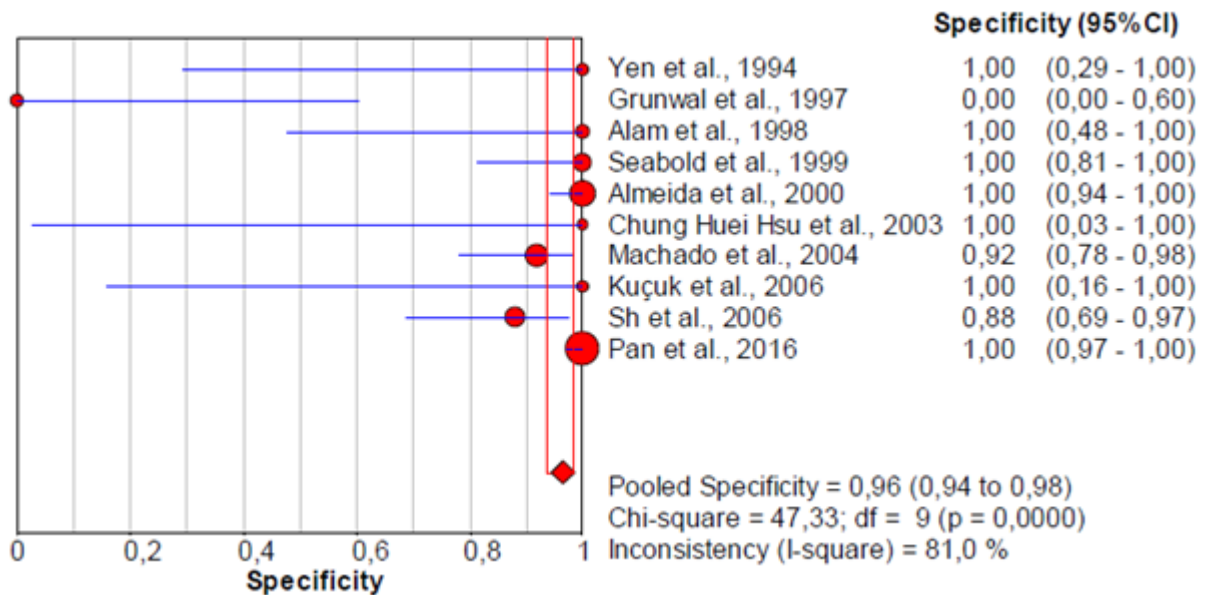
Um modelo de efeito aleatório foi usado para calcular o pool (agrupamento) de pacientes sensibilidade (Figura 13) e especificidade (Figura 14), que foram de 0,70 (IC 95%: 0,65-0,75) e 0,96 (IC 95%: 0,94–0,98). Nota-se uma especificidade do ^{99m}Tc -MIBI muito alta de todos os estudos incluídos nessa análise, porém o intervalo de confiança deles também é grande devido a amostra dos artigos serem pequenas, exceto de três estudos [5,6,14]. Além disso, a verossimilhança LR+ foi de 8,72 e LR- de 0,319, definindo o ^{99m}Tc -MIBI como um teste diagnóstico eficaz no afastamento ou confirmação de metástases.

Figura 13 - Sensibilidade diagnóstica do ^{99m}Tc -MIBI no acompanhamento dos indivíduos com carcinoma diferenciado da tireoide em relação aos exames convencionais alternativos.



Fonte: Elaborado pela autora (2018).

Figura 14 - Especificidade diagnóstica do ^{99m}Tc -MIBI no acompanhamento dos indivíduos com carcinoma diferenciado da tireoide em relação aos exames convencionais alternativos.



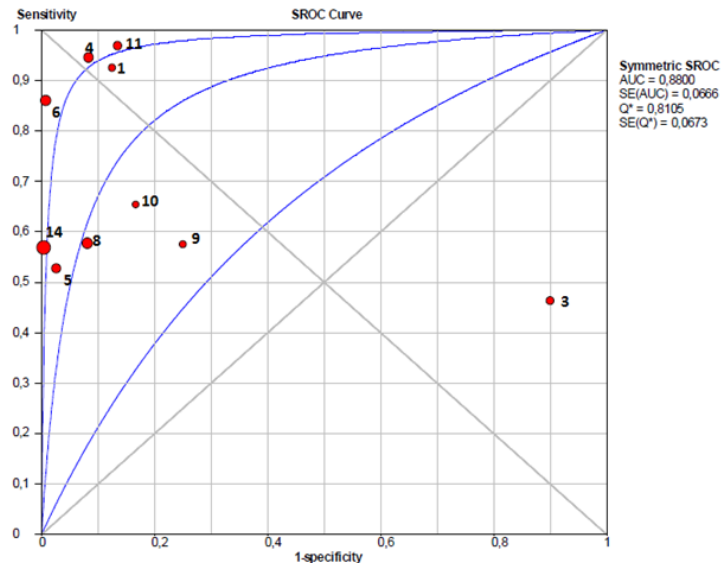
Fonte: Elaborado pela autora (2018).

O símbolo de diamante preenchido representa o IC 95% da estimativa combinada; o círculo preenchido representa a estimativa combinada de cada estudo.

O operador-receptor da curva característica (SROC) foi usada para plotar os estudos. A área (\pm SE) sob a curva SROC simétrica foi 0,88 (\pm 0,0666) (Gráfico 3). Observa-se nessa curva que apenas três estudos [1,11,4] obtiveram uma sensibilidade e especificidade próxima, fator determinante para demonstrar a acurácia do ^{99m}Tc -MIBI. O estudo [3] demonstrou ter alta especificidade e baixa sensibilidade, e os demais obtiveram uma aplicabilidade mediana do ^{99m}Tc -MIBI.

Salienta-se ainda, que a baixa sensibilidade observada nos estudos, deve-se ao fato do ^{99m}Tc -MIBI apresentar uma amostra relativamente grande de falsos negativos, de uma população de 614 indivíduos com CDT, foram 100 (16%) que esse agente não verificou nenhuma metástase, como demonstrado no (Quadro 6).

Gráfico 3 - Curva Característica do operador-receptor (SROC) para detectar metástases com ^{99m}Tc -MIBI em indivíduos com Carcinoma diferenciado da tireoide em relação aos exames convencionais alternativos



Fonte: Elaborado pela autora (2018).

O círculo preenchido representa a estimativa agrupada de cada estudo (olhar Quadro 6 para identificar o número do estudo), AUC, área sob a curva; Q*, sensibilidade e especificidade máximas da articulação, calculadas como uma medida global da precisão do diagnóstico (o ponto no meio da Curva característica de operação do receptor resume indica sensibilidade e a especificidade são iguais).

A metanálise da aplicabilidade diagnóstica ^{99m}Tc -MIBI da acurácia do ^{99m}Tc -MIBI em relação à pesquisa de corpo inteiro com o ^{131}I cotejada, entraram 8 estudos com uma amostra de 481 indivíduos com CDT, descritos no quadro de diagnóstico (Quadro 8) com os dados coletados de cada estudo.

Quadro 8 - Aplicabilidade diagnóstica do ^{99m}Tc-MIBI em relação ao I¹³¹

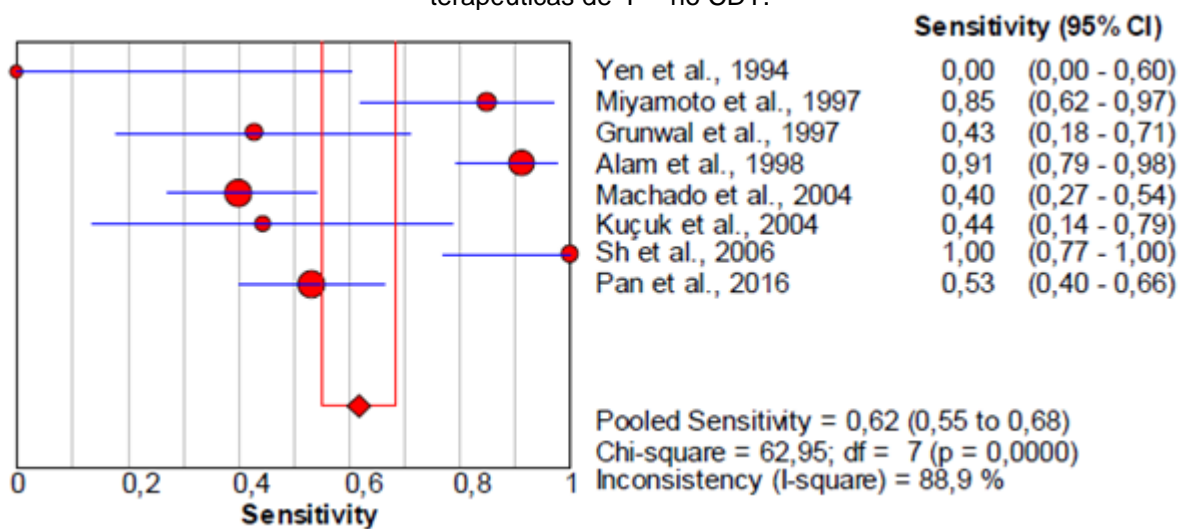
Nº estudo	Estudo	Total de Indivíduos	VP	FN	FP	VN	Sensibilidade (95%CI)	Especificidade (95% CI)	LR+ (95% CI)	LR- (95% CI)	Padrão de referência
1	Yen et al., 1994	22	0	4	18	0	0,000 (0,000 - 0,602)	0,000 (0,000 - 0,185)	0,103 (0,007 - 1,426)	34,200 (2,185 - 535,333)	DD de I ¹³¹
2	Miyamoto et al., 199	27	17	3	7	0	0,850 (0,621 - 0,968)	0,000 (0,000 - 0,410)	0,889 (0,684 - 1,155)	2,667 (0,154 - 46,060)	DT de I ¹³¹
3	Grunwal et al., 1997	30	6	8	10	6	0,429 (0,177 - 0,711)	0,375 (0,152 - 0,646)	0,686 (0,336 - 1,400)	1,524 (0,700 - 3,319)	DT de I ¹³¹
4	Alam et al., 1998	68	42	4	18	4	0,913 (0,792 - 0,976)	0,182 (0,052 - 0,403)	1,116 (0,899 - 1,385)	0,478 (0,132 - 1,736)	DT e DD de I ¹³¹
9	Machado et al., 2004	89	22	33	11	23	0,400 (0,270 - 0,541)	0,676 (0,495 - 0,826)	1,236 (0,690 - 2,217)	0,887 (0,646 - 1,218)	DT ou DD de I ¹³¹
10	Kuçuk et al., 2004	14	4	5	4	1	0,444 (0,137 - 0,788)	0,200 (0,005 - 0,716)	0,556 (0,237 - 1,302)	2,778 (0,438 - 17,629)	DT e DD de I ¹³¹
11	Sh et al., 2006	40	14	0	4	22	1,000 (0,768 - 1,000)	0,846 (0,651 - 0,956)	5,800 (2,482 - 13,552)	0,040 (0,003 - 0,614)	DD de I ¹³¹
14	Pan et al., 2016	191	32	28	5	126	0,533 (0,400 - 0,663)	0,962 (0,913 - 0,987)	13,973 (5,729 - 34,082)	0,485 (0,369 - 0,637)	DT de I ¹³¹
Pooled (Agrupado)	-	481	137	85	77	182	0,617 (0,550 - 0,681)	0,703 (0,643 - 0,758)	1,417 (0,755 - 2,658)	0,908 (0,497 - 1,660)	

Legenda: VP-Verdadeiro Positivo, FP-Falso Positivo, FN - Falso Negativo, VN-Verdadeiro Negativo CI- Intervalo de confiança, LR- Verossimilhança negativa, LR+ - Verossimilhança positiva, DT - Dose terapêutica, DD- Dose diagnóstica.

Fonte: Elaborado pela autora (2018).

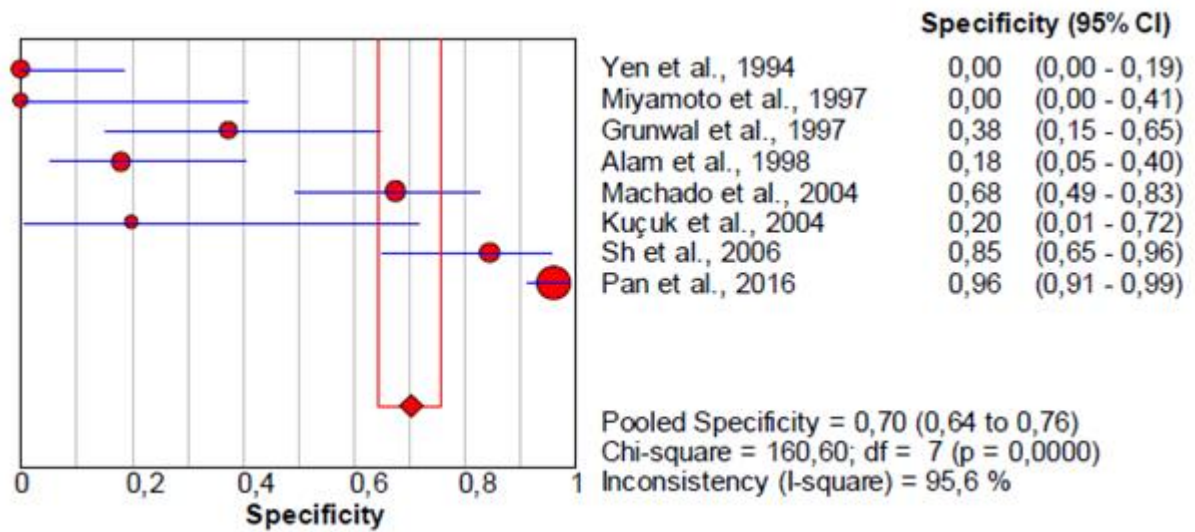
Um modelo de efeito aleatório foi usado para calcular o pool (agrupamento) de pacientes sensibilidade (Figura 15) e especificidade (Figura 16), que foram de 0,62 (IC 95%: 0,55-0,68) e 0,70 (IC 95%: 0,64–0,76). Os respectivos dados mostram que a sensibilidade e especificidade para esses estudos foram baixa, demonstrando uma aplicabilidade delimitada do ^{99m}Tc -MIBI nesses estudos, confirmado pelos valores de verossimilhança LR+ 1,417 e LR- 0,908.

Figura 15 - Sensibilidade diagnóstica do ^{99m}Tc -MIBI baseado nas doses diagnósticas e/ou terapêuticas de ^{131}I no CDT.



Fonte: Elaborado pela autora (2018).

Figura 16 - Especificidade diagnóstica do ^{99m}Tc -MIBI baseado nas doses diagnósticas e/ou terapêuticas de ^{131}I no CDT.



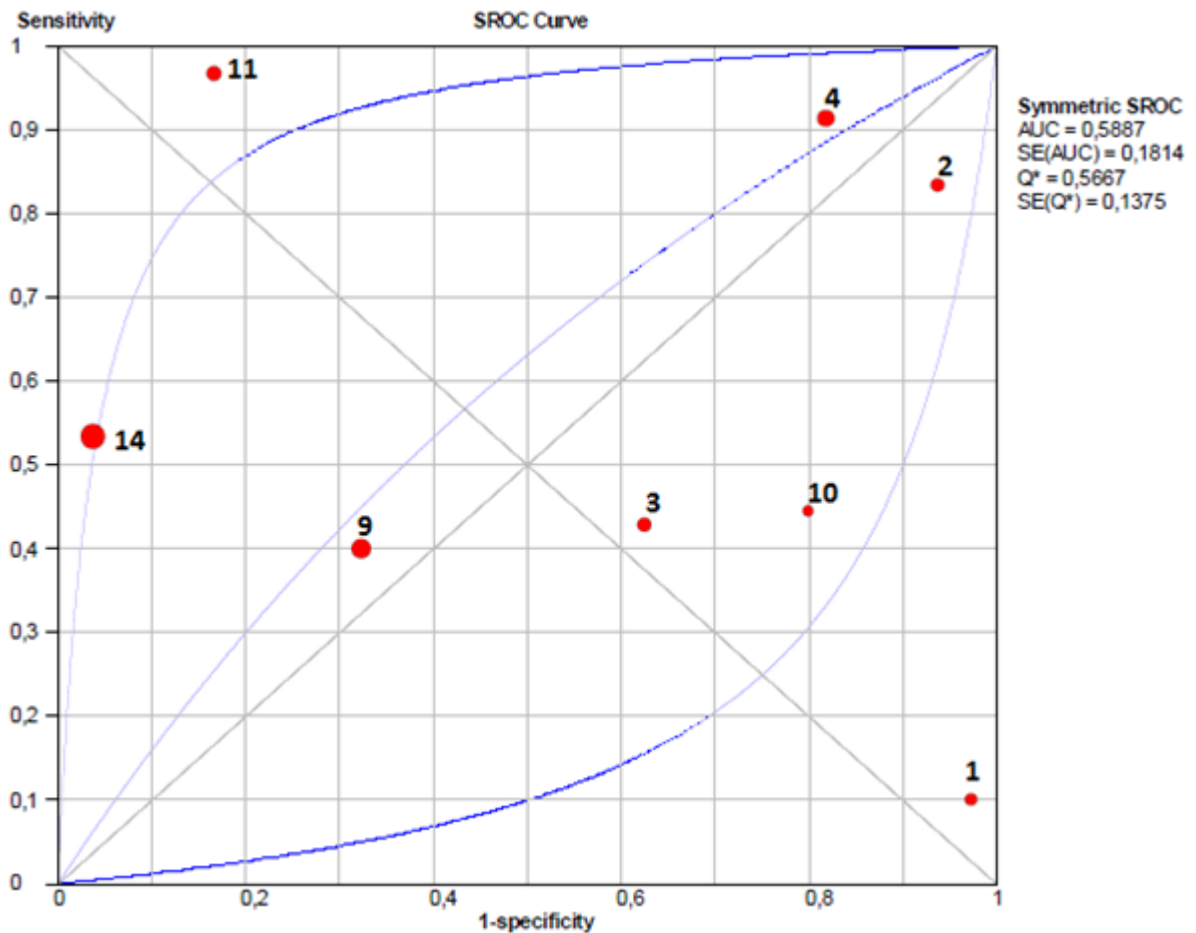
Fonte: Elaborado pela autora (2018).

Ao observar a sensibilidade e especificidade dos estudos individualmente, observa-se um panorama diferente da outra metanálise acima, cinco estudos [2,3,4,10,11] tiveram a sensibilidade maior que especificidade, o que demonstra que somente para esses cinco estudos o ^{99m}Tc -MIBI detecta mais pacientes doentes (com metástases) do que não doentes (sem metástases).

O símbolo de diamante preenchido representa o IC 95% da estimativa combinada; o círculo preenchido representa a estimativa combinada de cada estudo.

O operador-receptor curva característica (SROC) foi usada para plotar os estudos. A área (\pm SE) sob a curva SROC simétrica foi 0,5887 (\pm 0,1814), como consta no (Gráfico 4). Em uma análise generalizada para esse conjunto de amostra, é visualizado uma aplicabilidade baixa do ^{99m}Tc -MIBI, ou seja, ao mesmo tempo que não detecta muito os pacientes com lesões tumorais, também não detecta uma grande maioria de pacientes sem metástases, deve-se isso, ao grande número de pacientes falso positivo e falso negativo mostrado no (Quadro 8).

Gráfico 4 - SROC - Curva característica do operador-receptor para detectar metástases com ^{99m}Tc -MIBI em indivíduos com Carcinoma Diferenciado da Tireoide em relação ao I^{131}



Fonte: Elaborado pela autora (2018).

O círculo preenchido representa a estimativa agrupada de cada estudo (olhar Quadro 6 para identificar o número do estudo), AUC, área sob a curva; Q^* , sensibilidade e especificidade máximas da articulação, calculadas como uma medida global da precisão do diagnóstico (o ponto no meio da Curva característica de operação do receptor resume indica sensibilidade e a especificidade são iguais).

A metanálise da aplicabilidade diagnóstico do ^{99m}Tc -MIBI em relação à concordância dos níveis séricos de tireoglobulina, também foram analisados 8 estudos com uma amostra de 414 indivíduos com CDT, descritos no quadro de diagnóstico (Quadro 9) com os dados coletados de cada estudo.

Quadro 9 – Aplicabilidade diagnóstica do ^{99m}Tc-MIBI em relação a tireoglobulina

Nº estudo	Estudo	Total de Indivíduos	VP	FN	FP	VN	Sensibilidade (95%CI)	Especificidade (95% CI)	LR+ (95% CI)	LR- (95% CI)	Padrão de referência
2	Miyamoto et al., 1999	27	23	2	2	0	0,920 (0,740 - 0,990)	0,000 (0,000 - 0,842)	1,085 (0,644 - 1,827)	0,577 (0,035 - 9,405)	Tg
3	Grunwal et al., 1997	30	7	7	9	7	0,500 (0,230 - 0,770)	0,438 (0,198 - 0,701)	0,889 (0,451 - 1,753)	1,143 (0,533 - 2,453)	Tg
4	Alam et al., 1998	68	46	3	14	5	0,939 (0,831 - 0,987)	0,263 (0,091 - 0,512)	1,274 (0,965 - 1,682)	0,233 (0,062 - 0,879)	Tg
5	Seabold et al., 1999	54	14	10	5	25	0,583 (0,366 - 0,779)	0,833 (0,653 - 0,944)	3,500 (1,468 - 8,343)	0,500 (0,303 - 0,824)	Tg
6	Almeida et al., 2000	86	22	3	2	59	0,880 (0,688 - 0,975)	0,976 (0,918 - 0,997)	37,400 (9,436 - 148,24)	0,123 (0,042 - 0,355)	Tg
9	Machado et al., 2004	89	20	22	13	34	0,476 (0,320 - 0,636)	0,723 (0,574 - 0,844)	1,722 (0,983 - 3,016)	0,724 (0,516 - 1,016)	Tg
11	Sh et al., 2006	40	15	1	3	21	0,938 (0,698 - 0,998)	0,875 (0,676 - 0,973)	7,500 (2,583 - 21,779)	0,071 (0,011 - 0,479)	Tg
13	Sager et al. 2016	20	10	8	1	1	0,556 (0,308 - 0,785)	0,500 (0,013 - 0,987)	1,111 (0,262 - 4,719)	0,889 (0,203 - 3,901)	Tg
Spoiled Agrupado		414	157	56	49	152	0,737 (0,673 - 0,795)	0,782 (0,723 - 0,834)	2,340 (1,186 - 4,618)	0,434 (0,229 - 0,820)	Tg

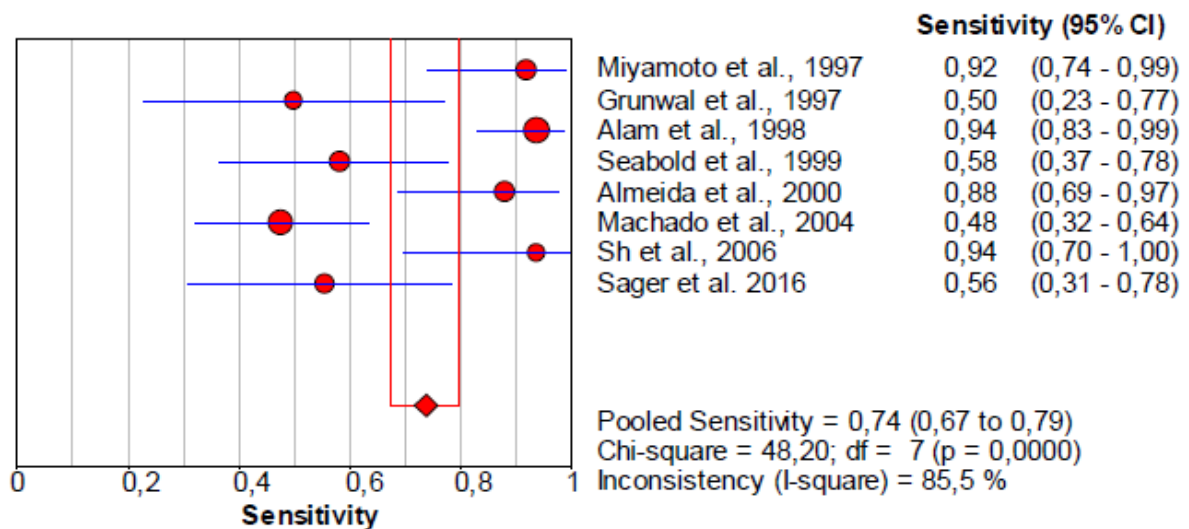
Legenda: VP-Verdadeiro Positivo, FP-Falso Positivo, FN - Falso Negativo, VN-Verdadeiro Negativo, CI- Intervalo de confiança,, LR- - Verossimilhança negativa, LR+ - Verossilhança positiva, Tg-Tireoglobulina.

Fonte: Elaborado pela autora (2018).

Um modelo de efeito aleatório foi usado para calcular o pool (agrupamento) de pacientes sensibilidade (Figura 17) e especificidade (Figura 18), que foram de 0,72 (IC 95%: 0,67-0,79) e 0,78 (IC 95%: 0,72-0,83). Nessa amostragem, encontra-se uma sensibilidade mediana e uma especificidade baixa, visto que, os falsos negativos e falsos positivos também conjuntura uma população relevante, como também, o LR+ 2,34 e LR- 0,434, demonstrando um resultado abaixo do valor aceitável de desempenho de um teste de diagnóstico.

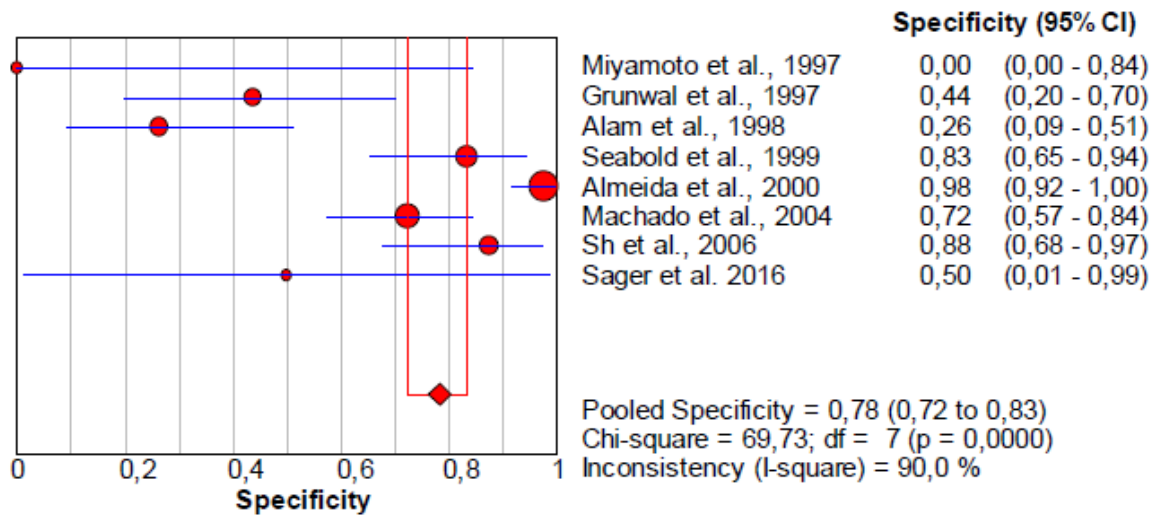
O símbolo de diamante preenchido representa o IC 95% da estimativa combinada; o círculo preenchido representa a estimativa combinada de cada estudo.

Figura 17 - Sensibilidade diagnóstica do ^{99m}Tc -MIBI no acompanhamento dos indivíduos com Carcinoma Diferenciado da Tireoide em relação a Tireoglobulina.



Fonte: Elaborado pela autora (2018).

Figura 18: Especificidade diagnóstica do ^{99m}Tc -MIBI no acompanhamento dos indivíduos com Carcinoma Diferenciado da Tireoide em relação a tireoglobulina.



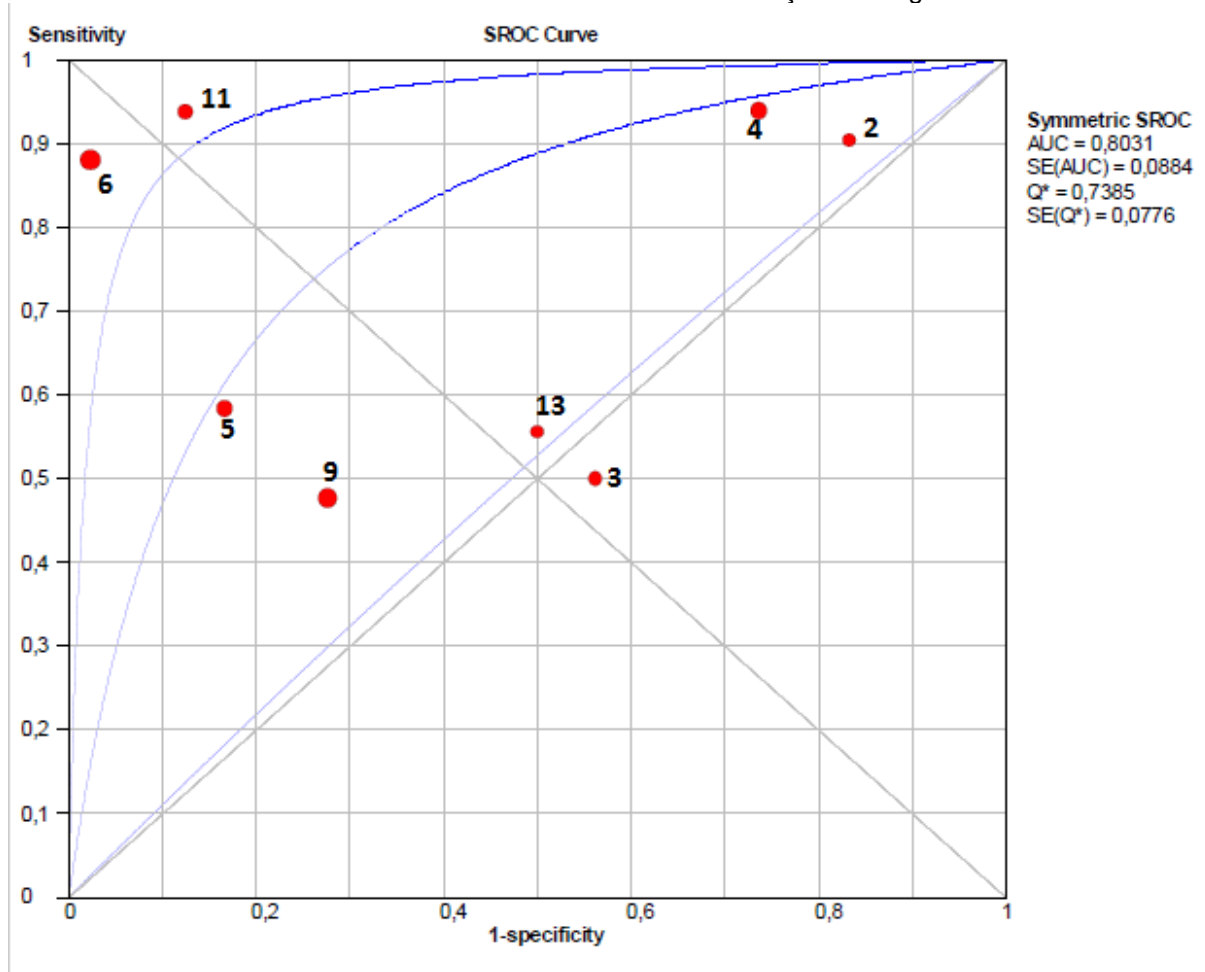
Fonte: Elaborado pela autora (2018).

O operador-receptor curva característica (SROC) foi usada para plotar os estudos. A área (\pm SE) sob a curva SROC simétrica foi 0,8031 (\pm 0,0884), como consta no (Gráfico 5). Essa curva demonstra o quão heterogêneo são os resultados da acurácia do ^{99m}Tc -MIBI pelo espalhamento dos círculos preenchidos (estudos) na área sob a curva, sendo apenas dois estudos [6,11] obtiveram valores de sensibilidade e especificidade próxima.

O círculo preenchido representa a estimativa agrupada de cada estudo (verificar Quadro 7 para identificar o número do estudo), AUC, área sob a curva; Q*, sensibilidade e especificidade máximas da articulação, calculadas como uma medida global da precisão do diagnóstico (o ponto no meio da Curva característica de operação do receptor resumo indica sensibilidade e a especificidade são iguais).

Em uma análise agrupada das três metanálise realizada um dos estudos que teve dados para ser incluído nos três subconjuntos, [11] foi o que teve alta sensibilidade e especificidade, o estudo [14] que foi retido em duas metanálise, obteve em ambas sensibilidade e especificidade mediana.

Gráfico 5 – Curva estatística do operador-receptor (SROC) para detectar metástases em Carcinoma Diferenciado da Tireoide com ^{99m}Tc -MIBI em relação a tireoglobulina.



Fonte: Elaborado pela autora (2018).

4.2 3.6 Risco de viés entre os estudos

No geral, a maioria dos estudos incluídos foi classificada como médio [1,11,5,8,9, 10,11,13], alto risco [6,3, 14,12], e dois baixo risco de viés [14, 4].

As principais limitações metodológicas dos estudos foram relacionadas a seleção da amostra serem pequenas, que foi considerada como alto risco de viés, verificado esse fato pelo (QUADAS-2). Alguns estudos não evitaram exclusões inapropriadas, visto que, houve inclusão de indivíduos com reconhecida doença metastática, e além disso, dividiram sua amostra conduzindo de modo diversificado a conduta da aplicação do teste índice e padrão referência.

Adicional a isso, o delineamento metodológico além de ser heterogêneo, foi considerado como “não claro” (QUADAS-2) devido aos autores não delinear o seu estudo com detalhes, faltando informações para compreender o delineamento do processo da pesquisa para chegar no resultado final, como também, se preciso for, reproduzir a metodologia aplicada, conforme (Apêndice D).

4.2.3.7 Análise adicional

A confiança na evidência cumulativa avaliada usando critérios GRADE foi classificada como muito baixo para quatro desfechos e moderado para um desfecho. A alta imprecisão entre os artigos incluídos e a inconsistência nos artigos contribuiu para esses resultados. Outras explicações com relação à avaliação de evidências estão disponíveis no (Quadro 10).

Quadro 10 - Avaliação Classificação dos critérios de avaliação, desenvolvimento e avaliação das recomendações – GRADE.

Avaliação GRADE								
Resultados	Avaliação da certeza							Qualidade Grade
	Estudos (n)	Nº de participantes	Risco de Viés	Inconsistência	Evidência Indireta	Imprecisão	Outras considerações	
Aplicabilidade do ^{99m} Tc-MIBI em relação exames alternativos (RM, TC, Usg, Raios X)	10 prospectivos ou retrospectivos	614	Muito sério ^a	Muito sério ^b	Não séria ^c	Sério ^d	Nenhuma	⊕○○○ Muito baixa
Aplicabilidade do ^{99m} Tc-MIBI em relação a DD e DT do Iodeto I ¹³¹	8 prospectivos ou retrospectivos	481	Muito sério ^a	Muito sério ^b	Não séria ^c	Sério ^d	Nenhuma	⊕○○○ Muito baixa
Aplicabilidade do ^{99m} Tc-MIBI em relação a tireoglobulina	8 prospectivos ou retrospectivos	414	Muito sério ^a	Muito sério ^b	Não séria ^c	Sério ^d	Nenhuma	⊕○○○ Muito baixa
Aplicabilidade do ^{99m} Tc-MIBI em relação ao Iodeto I ¹³¹	14 prospectivos ou retrospectivos	953	Muito sério ^a	Não sério ^e	Não séria ^c	Não sério ^f	Nenhuma	⊕⊕○○ Moderado

Fonte: Elaborado pela autora (2018).

Alta qualidade: Estamos muito confiantes de que o verdadeiro efeito está próximo da estimativa do efeito.

Qualidade moderada: Estamos moderadamente confiantes na estimativa do efeito: o efeito verdadeiro provavelmente está próximo da estimativa do efeito, mas existe a possibilidade de que é substancialmente diferente.

Baixa qualidade: A confiança na estimativa do efeito é limitada: O verdadeiro efeito pode ser substancialmente diferente da estimativa do efeito.

Qualidade muito baixa: temos muito pouca confiança na estimativa do efeito: o efeito verdadeiro provavelmente será substancialmente diferente da estimativa do efeito

d) a maioria dos estudos incluídos apresentou alto risco de viés em relação aos fatores de seleção dos indivíduos;

e) os estudos incluídos foram consideravelmente heterogêneos considerando métodos, uma vez que diferentes grupos não foi descrito a conduta clínica para a aplicação do teste Índice e padrão de referência, assim como, clareza na interpretação dos dados obtidos;

f) o efeito observado avaliou a população-alvo;

- g) a precisão entre os estudos foi considerada grave devido aos resultados conflitantes observados. O ^{99m}Tc -MIBI teve sensibilidade baixa e especificidade alta/médio na maioria dos desfechos analisados, no entanto, confiança nos intervalos foram consideravelmente amplos. Além disso, alguns estudos não apresentaram dados separados para cada resultado;
- h) não houve conflito, como também, não foi observado heterogeneidade nos resultados para esse desfecho;
- i) os artigos similares para a avaliação desse resultado, relatavam com precisão os verdadeiros positivos e verdadeiros negativos para essa análise.

4.2.4 Discussão

Esta revisão sistemática investigou as evidências disponíveis sobre a acurácia do ^{99m}Tc -MIBI no seguimento de indivíduos com carcinoma diferenciado da tireoide com metástases negativas para I^{131} . Este, é o primeiro estudo que sistematicamente revisou essa abordagem diagnóstica completamente, resumindo dados hierárquicos quanto a acurácia do ^{99m}Tc -MIBI que poderia fornecer dados para complementar as diretrizes do manejo clínico de indivíduos com CDT (AMORIM *et al.*, 2016). Portanto, os resultados desta revisão podem ajudar clínicos e pesquisadores a reavaliar tais métodos no CDT, refletir sobre mudanças no diagnóstico e tratamento da doença (LA VECCHIA *et al.*, 2014).

A Medicina Nuclear, além de fornecer informações anatômicas, determina as funções fisiológicas, configurando uma especialidade ideal para detecção de tumores, pois essas lesões tumorais podem ser descritas conforme suas características bio/fisiológica (SANTOS; BOLOGNESI, 2014). Observa-se, que as mudanças na conduta clínica desde o diagnóstico ao acompanhamento de indivíduos com CDT é constante e considerável, pois a detecção da recorrência e/ou metástases é necessário na fase inicial para o tratamento de indivíduos com CDT (BOURNAUD; RAVEROT, 2015).

O I^{131} acompanhado da medição sérica de tireoglobulina é sugerido pela ATA, como um dos protocolos no seguimento para CDT após a cirurgia de tireoidectomia e seguida de terapia com I^{131} para ablação de tecidos tireoidianos (HAUGEN *et al.*, 2016). Todavia, a ablação com radioiodo para CDT é somente realizada após avaliação do risco do indivíduo, que dependem de indicadores iniciais de prognóstico obtido no momento da cirurgia e nos resultados das medições de Tg sérica e USG cervical obtida após a tireoidectomia, classificado pela ATA em três subgrupos, categoria de alto risco, categoria de risco intermediário e categoria de baixo risco (PACINI *et al.*, 2016).

No entanto, existe uma lacuna no manejo desses indivíduos com CDT dificultando a gestão clínica, metástases não funcionantes para I^{131} , nível sérico de Tg alta (acima de 2ng/ml) ou medição de anticorpo Tg alto com níveis indetectáveis de Tg, a qual, a não visualização desses tumores, pode piorar o prognóstico (DONG *et*

al., 2009). Oliveira, França e Silva (2018), afirmam que Tg elevado e PCI com I¹³¹ negativa não é incomum, representando 12% dos pacientes em acompanhamento com CDT, ou seja, obtiveram um resultado falso negativo.

A falha na detecção de metástases pelo I¹³¹ deve-se segundo Pan *et al.*, (2016) pelo fato da desdiferenciação das células cancerígenas perdendo a capacidade de captar o I¹³¹, baixa dosagem do TSH, visto que o TSH estimula a expressão do simportador do sódio-iodeto (NIS), mutação do gene NIS.

No presente estudo, 14 estudos avaliaram a acurácia diagnóstica do ^{99m}Tc-MIBI para metástases negativas com I¹³¹, com uma representação de 953 indivíduos, desse total, 231 pacientes apresentaram resultados divergentes, ^{99m}Tc-MIBI foi positivo e I¹³¹ negativo, ao qual, dessa amostragem o ^{99m}Tc-MIBI somente falhou em sete pacientes, demonstrando uma precisão de 96,96%, além de não precisar suspender a terapia de supressão da levotiroxina, pois a captação do ^{99m}Tc-MIBI é independente a estimulação do TSH, contudo, não existe estudo que avalie que doses baixas de TSH também pode influenciar na captação do ^{99m}Tc-MIBI Seabold *et al.*, (1999) ressalta que precisa de dados sobre a sensibilidade do ^{99m}Tc-MIBI para um estado suprimido versus não suprimido do TSH.

Porém, no manejo com o ^{99m}Tc-MIBI a estimulação do TSH pode ser feita com o uso do Tyrogen, TSH recombinante humano – TSHrh, evitando assim, sinais e sintomas intensos no organismo do paciente causado pelo hipotireoidismo ao suspender o uso da levotiroxina (HSU *et al.*, 2003). Além do valor da Tg ser considerado mais fidedigno quando se estimula o tecido tumoral a produzir maiores quantidades de Tg, isso pode ser obtido, quando se aumenta a secreção do TSH (acima de 30mU/L) (ROSÁRIO *et al.*, 2012). Salienta-se, que a medição sérica da Tg não demonstra a localização das metástases, porém, gerencia a indicação de cintilografias de corpo inteiro com ^{99m}Tc-Mibi ou I¹³¹.

Devido a essa alta detecção de metástases não funcionantes por este radiofármaco, três estudos Machado *et al.*, (2004), Alam *et al.*, (1998) e Pan *et al.*, (2016) afirmam que o ^{99m}Tc-MIBI pode direcionar para tratamentos adicionais como a radioterapia externa ou excisão cirúrgica. Esse terceiro autor, salienta ainda que pacientes com metástases negativas para I¹³¹, a terapia com o I¹³¹ não é recomendada, indo de acordo com Rubello *et al.*, (2000), o I¹³¹ nesses casos não pode

ser usado para fins diagnósticos e terapêuticos. Esses argumentos, corroboram com o consenso da ATA em que radioterapia externa estaria indicada nos pacientes com idade superior a 45 anos, que apresentem extensão extratireoidiana volumosa à cirurgia, pacientes com tumor residual e pouca resposta ao I^{131} radioativo (HAUGEN *et al.*, 2016)

Em contrapartida, na metanálise realizada sobre aplicabilidade do ^{99m}Tc -MIBI em relação aos exames complementares e alternativos para verificação de metástases a sensibilidade do ^{99m}Tc -MIBI foi baixa e a especificidade moderada. Assim, a aplicabilidade do ^{99m}Tc -MIBI em relação aos exames complementares foi de 88% (área da curva ROC), considerado muito bom e aceitável pelo valor de verossimilhança, porém, ambos apresentam um intervalo de confiança bastante significativos, o que pode levar seus resultados serem inconsistentes. Isso se deve, a um número grande de falsos positivos e falsos negativos respectivamente,

No entanto, os exames complementares também falham, o PET/CT não visualiza metástases pouco agressivas, além de ser um exame com pouco acesso à maioria da população, por ser uma modalidade de diagnóstico caro, concentrada nos centros urbanos e não são todos os SMN que possuem um aparelho PET/CT, o USG cervical somente visualiza lesões tumorais na região do pescoço, a tomografia computadorizada de tórax ou abdômen pode não visualizar metástases pequenas, explicado por Sager *et al.*, (2013) e Pan *et al.*, (2016) que alterações pós-operatória pode interferir na sensibilidade de métodos convencionais de imagem (PACINI *et al.*, 2016, TOMIMORI *et al.*, 2014).

Quando se trata de um diagnóstico de uma temática tão complexa e séria para saúde da população, é preferível que a ferramenta diagnóstica utilizada visualiza mais casos falsos positivos, para que a investigação clínica não cesse e aumente a chance de sobrevivência do paciente (BRASIL, 2014b).

As falhas do ^{99m}Tc -MIBI são justificadas pelos autores, devido ao pequeno tamanho das metástases, (<0,2cm) no estudo de Miyamoto *et al.*, (1997), no estudo de Alan *et al.*, (1998) metástases de (<0,1cm) em oito pacientes (falso negativo), sugerindo ser um dos motivos da baixa sensibilidade do ^{99m}Tc -MIBI, indo ao encontro com os mesmos resultados de Rubello *et al.*, (2000) e Seabold *et al.*, (1999), HSU *et al.*, (2003) que encontraram baixa sensibilidade do ^{99m}Tc -MIBI por também observar

falhas na detecção micrometástases pulmonares. O único estudo que teve uma sensibilidade maior que a especificidade 93,75% e 87,5% foi respectivamente Sh *et al.*, (2006), os autores justificam isso, por 3 casos falsos positivos com captação linfonodos axilares, no entanto, a acurácia diagnóstica para ser considerado boa, não basta ter sensibilidade ou especificidade alta, é necessário ter a sensibilidade e especificidade alta (BRASIL, 2014b).

Outro fato observado pelos estudos é em relação a absorção fisiológica do ^{99m}Tc -MIBI que também pode gerar falso positivo/falso negativo devido a sobreposição intestinal, uma lesão na pelve e região sacral em imagem tardia no estudo de Miyamoto *et al.*, (1997) e Kuçuk *et al.*, (2006) não foi visualizada respectivamente. Pan *et al.*, (2016), revela que o ^{99m}Tc -MIBI possui limitações em detectar metástases na coluna, gastrointestinal e outros órgãos, ao afirmar que o ^{99m}Tc -MIBI é excretado por meio do sistema hepatobiliar.

Em vista disso, o ^{99m}Tc -MIBI pode ser aplicado de modo mais individualizado, ou seja, para as regiões que existem sobreposição da absorção fisiológica, o ^{99m}Tc -MIBI talvez não seja um método excelente, porém, como 90% das metástases são em linfonodos é indicado o uso do ^{99m}Tc -MIBI para a verificação da malignidade, ao fazer um USG e visualiza-se um nódulo, para verificar se esse achado anatômico é um queloide, ganglioma ou maligno aplica-se o ^{99m}Tc -MIBI (ACS, 2018).

Como também, ao observar que o ^{99m}Tc -MIBI verifica mais a especificidade (verdadeiros negativos -não doentes) do que a sensibilidade (verdadeiros positivos -doentes), pode-se sugerir a aplicabilidade desse radiofármaco como “testes em séries”, ou seja, aplicar uma combinação de testes, um teste que verifica mais a sensibilidade, para o rastreamento de metástases, como I^{131} , e outro que verifica mais a especificidade, como o ^{99m}Tc -MIBI, para a confirmação dos não doentes. Assim, o ^{99m}Tc -MIBI vem para agregar mais informações, caso ele não mostre positividade pode partir para outros exames complementares (PAN *et al.*, 2016).

Pois, ao correlacionar-se a prevalência significativa de falsos positivos e falsos negativos em relação a metanálise da aplicabilidade do ^{99m}Tc -MIBI com o I^{131} e a metassíntese com I^{131} negativo, conclui-se que tanto o ^{99m}Tc -MIBI como o I^{131} falham na detecção de metástases. O estudo de Sager *et al.*, (2013), explica que as falhas do I^{131} em detectar metástases são devidas à baixa dose de I^{131} administrado,

visto que alguns estudos [1,5,6,11,12] utilizaram doses diagnósticas (3 a 5mCi), outros estudos doses terapêuticas [2,3,4,7,12,14] de 50-100mCi, já demais artigos não especificaram a dose [8,9,10,13].

Os autores Oliveira, França e Silva (2018) afirmam que essas metástases podem ser reveladas por doses de I^{131} de 100mCi, porém, a ATA sugere doses mais baixas que 100 mCi (HAUGEN *et al.*, 2016). Existindo assim, uma outra lacuna desse processo de trabalho, a proteção radiológica dos profissionais de saúde atuantes nesse acompanhamento de CDT e os próprios indivíduos

Assim, a aplicabilidade do ^{99m}Tc -MIBI foi relativamente ruim na confirmação ou afastamento de metástases, visto que os valores obtidos na verossimilhança foram LR+ 1,417 e LR- 0,908, e uma acurácia de 58,87% (área da curva ROC).

Já aplicabilidade do ^{99m}Tc -MIBI com a tireoglobulina foi de 80,31% respectivamente. Em relação a esses achados, foi observado que a tireoglobulina é um dos marcadores tumorais sensíveis no acompanhamento do carcinoma de tireoide, com níveis altos, pois tumores negativos para o I^{131} não perdem a capacidade de secretar tireoglobulina ou indetectáveis (ROSÁRIO *et al.*, 2013). Visto que, no estudo de Kuçuk *et al.*, 2006 os 14 indivíduos incluídos estavam com Tg indetectável e anticorpo Tg alto, sendo verificado 8 pacientes verdadeiro positivo com ^{99m}Tc -MIBI, evidenciando assim, que a medição dos Anticorpo Tg também pode ser um marcador importante para essa finalidade (HAUGEN *et al.*, 2016).

Uma outra evidência observada nesses estudos, é a não especificidade do ^{99m}Tc -MIBI, ou seja, não consegue distinguir tumores maligno e benignos. Isso é explicado porque a captação de ^{99m}Tc -MIBI dentro das lesões tumorais reflete sua abundância em funcionamento ativo da mitocôndria, no entanto, na metanálise de Treglia *et al.*, (2013) observou que tumores positivos para ^{99m}Tc -MIBI são mais provavelmente malignos que benignos devido à sensibilidade e especificidade encontrada 85,1% e 45,7% respectivamente, confirmado realmente a malignidade pelos exames histopatológicos. Porém, esses mesmos autores afirmam que a captação de ^{99m}Tc -MIBI não parece correlacionar-se com subtipo histológico de neoplasia maligna (papilar, folicular, medular).

Em virtude dessas evidências, esta pesquisa reconhece a potencialidade do ^{99m}Tc -MIBI em detectar metástases, sendo um radiofármaco importante na conduta

do seguimento de indivíduos com CDT nas metástases negativas com I^{131} , como também, na sua aplicabilidade individualizada ou testes em séries para o direcionamento de outros exames convencionais, tratamento e confirmação de lesões metastática.

Como também reconhece suas limitações, incluindo viés de seleção do paciente com amostras pequenas, viés metodológico, devido a não padronização e descrição dos valores do TSH, níveis de Tg, anti Tg, aplicação de diferentes doses de I^{131} , embora critérios de inclusão muito rigorosos tenham sido adotados nesta metanálise, existindo assim, uma preocupação sobre a precisão do diagnóstico desses métodos.

Assim, para elucidar mais essa temática sugere-se estudos com ^{99m}Tc -MIBI em metástases não captantes pelo I^{131} estimulados com Tyrogen, com o objetivo de verificar se elevados níveis de TSH a sensibilidade de captação do ^{99m}Tc -MIBI é influenciada, como também, avaliar a aplicabilidade do ^{99m}Tc -MIBI nas metástases dos diferentes tipos histológico de CDT, visto que, o tipo célula hurthle possui maior quantidade de mitocôndria do que o tipo papilífero e folicular, conseqüentemente, capta mais facilmente o ^{99m}Tc -MIBI. E por fim, uma pesquisa em uma grande população de pacientes com metástases negativos para I^{131} é necessário para que se investigue a acurácia do ^{99m}Tc -MIBI em cada órgão, em virtude, desse radiofármaco provocar falso negativo/falso positivo em diferentes regiões promovido pela absorção fisiológica, alterando os valores de sensibilidade e especificidade. Assim, estudos prospectivos de coorte com longo prazo de acompanhamento dos indivíduos com CDT é necessário para a clareza dessa temática.

4.2.5 Conclusão

Conclui-se que o ^{99m}Tc -MIBI pode ser recomendado em caso de lesões indetectáveis por I^{131} , podendo ser incluído como um método complementar nessa conduta clínica, como também, na sua aplicabilidade individualizada ou testes em séries para o direcionamento de outros exames convencionais, tratamento e confirmação de lesões metastática.

Por fim, esta pesquisa identificou uma alta heterogeneidade entre os estudos, o que pode representar uma potencial fonte de viés, pois os artigos incluídos foram estatisticamente heterogêneos em seus valores de sensibilidade e especificidade. Todavia, a heterogeneidade é esperada visto que, diferentes estudos, utilizam diferentes tamanho da amostra e diferem na metodologia.

REFERÊNCIAS

ACS, American Cancer Society. **Cancer Facts & Figures 2018**. Atlanta, Ga: American Cancer Society; 2018.

ALAM, M. S. et al. Diagnostic value os technetium-99m methoxyisobutyl isonitrile (99mTc-MIBI) scintigrafy in detecting thyroid cancer metastases: a critical evalution. **Rev. Thyroid**, v. 8, p.1091-1100, 1998.

AL SALEH, K. et al. Comparison of whole body scintigraphy with Tc-99m-methoxyisobutylisonitrile and iodine-131 NA in patients with differentiated thyroid cancer. **The Gulf Journal of Oncology**, v. 1, n. 1, p. 29–33, 2007.

ALMEIDA, R. J. **Estudo dos efeitos biológicos da radiação, com ênfase nos raios-X**. Goiânia, 2009.

AMORIM, B. J. et al. **Posicionamento da SBMN em relação às atuais diretrizes da Associação Americana de Tireóide para Manejo de Pacientes Adultos com Nódulos Tireoidianos e Câncer Diferenciado da Tireoide (ATA 2015)**. Sociedade Brasileira de Medicina nuclear, 2016. Disponível em: http://sbmn.org.br/wp-content/uploads/2016/10/Posicionamento-da-SBMN-sobre-a-ATA_2016.pdf. Acesso em 07 de outubro de 2018.

BOURNAUD C.; RAVEROT, V. Follow-up of differentiated thyroid carcinoma. **Anais de endocrinologia**. v. 76, 1S27-1S33, 2015.

BOOTH, A. et al. An international registry of systematic-review protocols. **Lancet**, v. 3777, p. 108-109, 2011.

BRASILa. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Portaria nº 7 de 3 de janeiro de 2014:** Aprova o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas do carcinoma diferenciado da tireoide. Brasília: Anvisa, 2014.

BRASILb. Ministério da Saúde. **Diretrizes metodológicas:** Elaboração de revisão sistemática e metanálise de estudos de acurácia diagnóstica. Brasília, 2014.

CANPENNI, A. et al. Clinical usefulness of ^{99m}Tc -MIBI scintigraphy in the postsurgical evaluation of patients with differentiated thyroid cancer. **Rev. Nuclear Medicine**, v. 31, p. 274-279, 2010.

CORDEIRO, E. A. K.; MARTINI, J. G. Perfil dos pacientes com câncer de tireoide submetidos à radioterapia. **Rev. Texto Contexto Enferm**, v. 22, n. 4, p. 1007-1014, 2013.

CORREIA, L. C. L.; CORREIA, V. C. A. A Incerteza da Medicina da Precisão. **Rev. Educação em Saúde**, v. 5, n. 1, p. 1-5, 2017.

DIETLEIN, M. et al. Follow-up of differentiated thyroid cancer : comparison of multiple diagnostic tests. **Rev. Nuclear Medicine**, v. 21, p. 991-1000, 2000.

DONG, M. J. et al. Value of ^{18}F -FDG-PET/PET-CT in differentiated thyroid carcinoma with radioiodine-negative whole-body scan: a meta-analysis. **Rev. Nuclear Medicine communications**, v. 30, p. 639-650, 2009.

GREENHALGH, T.; PEACOCK, R. Effectiveness and efficiency of search methods in systematic reviews of complex evidence: audit of primary sources. **BMJ F.W.Oral**, v. 331, n. 7524, p.1064-1065, 2005.

FRIDRICH, L. et al. Whole-body scintigraphy with ^{99m}Tc -MIBI, ^{18}F -FDG and ^{131}I in patients with metastatic thyroid carcinoma. **Rev. Nuclear Medicine**, v. 18, p. 3-9, 1997.

FUJIE, S. et al. Diagnostic capabilities of I-131 , TI-201 , and differentiated thyroid carcinoma after total thyroidectomy. **Rev. Acta. Med. Okayama**, v. 59, n. 3, p. 99-100, 2005.

HAUGEN, B. R. et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid and Differentiated Thyroid Cancer. **Rev. Thyroid**, v. 26, n. 1, 2016.

HSU, C. H. et al. Tc - 99m MIBI SPECT in Detecting Metastatic Papillary Thyroid Carcinoma in Patients with Elevated Human Serum Thyroglobulin Levels but Negative I - 131 Whole Body Scan. **Rev. Endocrine Research** v. 5800, n. February 2016, 2009.

IWATA, M. et al. Comparison of whole-body 18F-FDG PET, 99mTc-MIBI SPET, and post-therapeutic 131I-Na scintigraphy in the detection of metastatic thyroid cancer. **Rev. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging**, v. 31, n. 4, p. 491-498, 2004.

KAYA, M.; CERMIK, T. F. Tc-99m MIBI Scintigraphy in Tall Cell Variant of Papillary Thyroid Carcinoma With Negative Radioiodine Scan. **Rev. Nuclear Medicine**, v. 33, n. 9, p. 615–618, 2008.

KUCUK, O. N. et al. Clinical importance of anti-thyroglobulin auto-antibodies in patients with differentiated thyroid carcinoma : Comparison with 99m Tc-MIBI scans. **Rev. Nuclear Medicine**, v. 27, p. 873-876, 2006.

LA VECCHIA, C. et al. Thyroid cancer mortality and incidence: a global overview. **International Journal of Cancer**, v. 136, n. 9, p. 2187-2195, 2015.

LEE, J.; CUTRONE, J. A.; MARCUS, C. S. Tc-99m Sestamibi an In-111Pentretotide Uptake in Metastatic Papillary Thyroid Carcinoma. **Rev. Clinical Nuclear Medicine**, v. 20, n.10, p. 867-868, 1995.

MACASKILL, P. et al. Chapter 10: analysing and presenting results. In: Deeks JJ, Bossuyt PM, Gatsonis C, eds. Cochrane handbook for systematic reviews of diagnostic test accuracy version 1.0. **The Cochrane Collaboration**, p. 1-61, 2010.

MACHADO, L. S. et al. Tecnécio-99M-MIBI no acompanhamento de carcinoma diferenciado de tireoide. **Rev. Bras. de Cardiologia de Cancerologia**, v. 50, n. 3, p. 203-210, 2004

McMASTER UNIVERSITY. **GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool** [Software]. 2015.

MELO, J. A. C. et al. Cargas de trabalho da enfermagem em medicina nuclear. **Rev. De Enfermagem UFPE**. Recife, v. 11, n. 3, p. 1279-88, 2017

MIYAMOTO, S. et al. Evaluation of Technetium-99m-MIBI scintigraphy in metastatic differentiated thyroid carcinoma. **Journal Nucl. Med**, v. 3, n. 8, p. 352-356, 1997.

MOHER, D. et al. Principais itens para relatar revisões sistemáticas e metanálises: A recomendação PRISMA. **Rev. Epidemiol. Serv. Saúde**. Brasília, v. 24, n. 2, p. 335-42, 2015.

MOLINA, P. E. **Fisiologia Endócrina**. 4^a. ed. Porto Alegre: AMGH, 2014.

NAKAHARA, H. et al. Technetium-99m-Sestamibi Scintigraphy Compared with Thallium-201 in Evaluation of Thyroid Tumors. **J. Nucl. Med.**, v. 37, p. 321–324, 1995.

NG ENG, C. D. et al. Sestamibi and Whole-Body Scintigraphy and Initial Serum Thyroglobulin in the Management of Differentiated Thyroid Carcinoma. **J. Nucl. Med.**, v. 41, p. 631–636, 1999.

OLIVEIRA, M. M.; FRANÇA, R. A. P.; SILVA, E. R. Contribuições para a assistência ao paciente com câncer de tireoide à radioiodoterapia. **Rev. Recien**, v. 23, n. 8, p. 68-81, 2018.

PACINI, F. Prospective Study Confirms that Radioiodine Remnant Ablation Is Not Necessary in Low-Risk Differentiated Thyroid Cancer. **Rev. European Thyroid Journal**, v. 5, p. 7-8, 2016.

PAN, X. et al. Values of ^{99m}Tc-methoxyisobutylisonitrile imaging after first-time large-dose ¹³¹I therapy in treating differentiated thyroid cancer. **Rev OncoTargets e Therapy**, v. 9, p. 723-730, 2016.

PAZ-FILHO, G.; GRAF, H.; WARD, L. S. Análise comparativa das novas diretrizes e consensos para o manejo do hipotireoidismo, nódulos tireoidianos e câncer diferenciado de tireoide. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 47, n. 4, p. 233-234, 2013.

ROSÁRIO, P. W. et al. Nódulo tireoidiano e Câncer diferenciado de tireoide: atualização do consenso brasileiro. **Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.** v. 54, n. 4, p. 240-262, 2013.

SAGER, S. et al. Comparison of ^{99m}Tc-HYNIC-TOC and HYNIC-TATE Octreotide Scintigraphy With FDG PET and ^{99m}Tc-MIBI in Local Recurrent or Distant Metastatic Thyroid Cancers. **Rev. Clinical Nuclear Medicine**, v. 38, n. 5, p. 321–325, 2013.

SANTOS, C. A. C.; BOLOGNESI, L. Aplicações terapêuticas em Medicina Nuclear. **Rev. TekhneeLogos**, v. 5, n. 2, p. 153-163, 2014.

SHAMSEER, L. et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. **BMJ**, v.350, g7647, 2015.

SHUNEMANN, H. J. et al. GRADE Guidelines: 16. GRADE evidence to decision frameworks for tests in clinical practice and public health. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 76, p. 89-98, 2016.

DABIRI, S. H. 99mTc-MIBI Scintigraphy Versus I131 Whole Body Scan in the follow-up of patients with differentiated Thyroid Carcinoma. **J. Med. Sci.**, v. 6, n. 5, p. 806-811, 2006.

RONGA, G. et al. Sensitivity of (^{99m}Tc)methoxyisobutylisonitrile scan in patients with metastatic differentiated thyroid cancer. **J. Nucl. Med Mol. Imaging**, v. 51, p. 364–371, 2007.

RUBELLO, D.; MAZZAROTTO, R.; CASARA, D. Original article The role of technetium-99m methoxyisobutylisonitrile scintigraphy in the planning of therapy and follow-up of patients with differentiated thyroid carcinoma after surgery. **European Journal of Nuclear Medicine**, v. 27, n. 4, p. 431–440, 2000.

TREGLIA, G. et al. Diagnostic performance of 99mTc-MIBI scan in predicting the malignancy of thyroid nodules: a meta-analysis. **Endocrine**, v. 44, p. 70-78, 2013.

TOMIMORI, E. et al. **Seguimento do Paciente com Carcinoma Diferenciado da Tireoide**. São Paulo: A.C.Farmacêutica, 2014.

WARTOFSKY, L. et al. The Use of Radioactive Iodine in Patients with Papillary and Follicular Thyroid Cancer. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 38, n. 12, 1998.

WHITING, P. F. et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. **Ann Intern Med**, v. 155, p. 529-536, 2011.

YEN, T. C. et al. Nuclear Medicine The role of technetium-99m sestamibi whole-body scans of the thyroid gland after total thyroidectomy : a comparison with iodine-131 and thallium-201 whole-body scans. **European Journal Nucl. Medicine**, v. 21, n. 9, 1994.

ZAMORA, J. et al. Meta-DiSc : a software for meta-analysis of test accuracy data. **Rev. Bio Med Central**, v. 12, p. 1–12, 2006.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A propositiva inicial desta investigação era levantar por meio da revisão sistemática as evidências sobre a acurácia diagnóstica do ^{99m}Tc -MIBI em detectar tumores que não são captantes com o I^{131} no acompanhamento de pacientes adultos tireoidectomizados com Carcinoma Diferenciado da Tireoide. Devido a autora vivenciar em sua família patologias tireoidianas, por já ter trabalho com indivíduos com CDT em um SMN e pelo fato de não ser encontrado nenhuma revisão sistemática sobre esta temática, despertou-se para analisar melhores condutas clínicas e compreender o significado da exposição à radiação ionizante, buscando-se ferramentas diagnósticas que norteie além da acurácia do ^{99m}Tc -MIBI, mas também a proteção radiológica.

Assim, os métodos utilizados nesta pesquisa refletem critérios específicos de interesse da prática clínica, além de conhecimento específico para os profissionais das técnicas radiológicas, endocrinologistas, clínicos em medicina nuclear, como também, aos pacientes.

Neste ínterim, emergiram, também, importantes aspectos, como a análise do processo de trabalho nos serviços de medicina nuclear na acurácia do ^{99m}Tc -MIBI nos tumores não captantes pelo I^{131} em indivíduos em acompanhamento de carcinoma diferenciado de tireoide e avaliar a acurácia do ^{99m}Tc -MIBI em relação exposição à radiação ionizante, tireoglobulina, qualidade e tempo de imagem, bem como, em relação aos diversos exames convencionais (ressonância, ultrassom, tomografia computadorizada, raios x, histopatológica, entre outros) dose diagnóstica e/ou terapêutico de I^{131} e a medição de níveis séricos de tireoglobulina utilizados para detecção de metástases.

Identificou-se que ^{99m}Tc -MIBI permite visualizar os tumores não funcionantes, atingindo uma acurácia de 96,96%, permitindo com isso, que os pacientes sejam indicados para tratamentos complementares, como cirurgia e radioterapia externa, além do mais, pode ser considerado como uma modalidade diagnóstica de primeira linha para essas situações clínicas.

Inferiu-se também que a acurácia desse radiofármaco para tireoglobulina, exames convencionais alternativos e dose diagnóstica e/ou terapêutica de I^{131} foram

de 80,31%, 88,00% e 58,87% (área da curva ROC). Em relação a sensibilidade e especificidade foram consideradas baixa e baixa/mediana respectivamente, devido ao grande número de falsos negativos e falsos positivos, não conseguindo identificar corretamente os verdadeiros positivos e verdadeiros negativos, demonstrando-se uma fragilidade na avaliação do teste diagnóstico.

Os autores relatam que não precisa suspender a terapia do hormônio tireoidiano (levotiroxina) para a aplicação do exame com ^{99m}Tc -MIBI, justificando que as células tumorais independem da estimulação do TSH para serem captadas por esse radiofármaco. Referem ainda, que as metástases foram identificadas em imagens em torno de vinte minutos após a injeção do agente radioativo (tempo precoce), devido que as imagens tardias não agregaram maiores informações, inclusive com melhor delineamento das lesões tumorais, demonstrando boa qualidade de imagem.

Sendo assim, identificou-se que o processo de trabalho no acompanhamento dos indivíduos com Carcinoma Diferenciado de Tireoide é complexo, visto que esse trabalho norteia a exposição à radiação ionizante, a qual, proteção radiológica dos profissionais de saúde e dos indivíduos com CDT necessita fazer parte dos instrumentos de trabalho, visto que, o próprio objeto de trabalho (paciente) é uma fonte emissora de radiação.

Essa pesquisa evidenciou algumas limitações como a elevada heterogeneidade entre os estudos, podendo demonstrar moderado risco de viés. Ampliar o número de estudos em uma grande população de pacientes com metástases negativas para I^{131} é necessário para que se investigue a acurácia do ^{99m}Tc -MIBI em cada órgão, em virtude, desse radiofármaco provocar falso negativo/falso positivo em diferentes regiões promovido pela absorção fisiológica, alterando os valores de sensibilidade e especificidade. Assim, estudos prospectivos de coorte com longo prazo de acompanhamento dos indivíduos com CDT é necessário para elucidação dessa temática.

REFERÊNCIAS

- ALI, W. M. et al. Correlation of Thyroid Hormone Levels with Radioactive ^{99m}Tc Thyroid Uptakes. **Journal de Pharmacy and Biological Sciences**, v. 9, n. 2, p. 165-9, 2014.
- ALMEIDA, F. et al. Whole-Body Tc-99m Sestamibi Scintigraphy in the Follow-up of Differentiated Thyroid Carcinoma. **Rev. Clinical Nuclear Medicine**, v. 25, n. 6, p. 443-446, 2000
- ACS, American Cancer Society. **Cancer Facts & Figures 2018**. Atlanta, Ga: American Cancer Society; 2018.
- AMBDUR, R. J.; MAZZAFERI, E. L. **Essentials of Thyroid Cancer Management**. USA: Springer, 2005.
- BAPTISTA, M. N.; CAMPOS, D. C. **Metodologias de pesquisa em ciências: análises quantitativa e qualitativa**. Rio de Janeiro: LTC, 2016.
- BETTANY-SALTIKOV, J. **How to do a Systematic Literature Review in Nursing. A step-by-step guide**. England: Mc Graw Hill, 2012.
- BRASIL. Ministério da Saúde (BR), Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Portaria n. 453, de 1 de junho de 1998**: diretrizes básicas de proteção radiológica em radiodiagnóstico médico e odontológico. Brasília (DF): MS; 1998.
- BRASIL. Ministério do trabalho e Emprego. **Norma Regulamentadora NR 6**. Equipamento de proteção individual – EPI. Diário Oficial da União da República Federativa do Brasil, Brasília, 2006.

BRASIL. Ministério do trabalho e Emprego. **Norma Regulamentadora NR 32. Segurança e Saúde no Trabalho em estabelecimento de saúde**. Diário oficial da União da República Federativa do Brasil, Brasília, 2005.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **RDC nº 38 de 4 de junho de 2008**: dispõe sobre a instalação e o funcionamento de serviços de medicina nuclear “in vivo”. Brasília: Anvisa, 2008

BRASILa. Comissão Nacional de Energia Nuclear. **NN 3.05 de abril de 2013**: requisitos de radioproteção e segurança para serviços de medicina nuclear. Rio de Janeiro: CNEN, 2013

BRASILb. Ministério do trabalho e Emprego. **Norma Regulamentadora NR 7 Programa de Controle Médico de Saúde Ocupacional**. Diário oficial da União da República Federativa do Brasil, Brasília, 2013.

BRASILa. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Portaria nº 7 de 3 de janeiro de 2014**: Aprova o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas do carcinoma diferenciado da tireoide. Brasília: Anvisa, 2014.

BRASILb. Ministério da Saúde. **Diretrizes metodológicos**: Elaboração de revisão sistemática e metanálise de estudos de acurácia diagnóstica. Brasília, 2014.

BRASILc. Comissão Nacional de Energia Nuclear. **NN 3.01 de setembro de 2014**: diretrizes básicas de proteção radiológica. Rio de Janeiro: CNEN, 2014.

BRASIL. Comissão Nacional de Energia Nuclear. **NN 6.02 de abril de 2014**: Licenciamento de Instalações Radioativas. Rio de Janeiro: CNEN, 2017.

BRASIL. Comissão Nacional de Energia Nuclear. **NN 3.02 de setembro de 2018**: Serviços de Radioproteção. Rio de Janeiro: CNEN, 2018.

BUSHONG, S. C. **Ciência Radiológica para Tecnólogos: Física, Biologia e Proteção**. 9 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010.

CARBONELL, P. Radiología y radiactividad, dos manifestaciones diferentes aunque equivalentes del riesgo radiológico. **Imagen Diagnostica**, v. 2, n. 1, p. 1–3, 2011.

CORDEIRO, E. A. K.; MARTINI, J. G. Perfil dos pacientes com câncer de tireoide submetidos à radioterapia. **Rev. Texto Contexto Enferm**, v. 22, n. 4, p. 1007-1014, 2013.

CORREIA, L. C. L.; CORREIA, V. C. A. A Incerteza da Medicina da Precisão. **Rev. Educação em Saúde**, v. 5, n. 1, p. 1-5, 2017.

DONG, M. J. et al., Value of 18F-FDG-PET/PET-CT in differentiated thyroid carcinoma with radioiodine-negative whole-body scan: a meta-analysis. **Rev. Nuclear Medicine communications**, v. 30, p. 639-650, 2009.

GUANILO, M. C. T. U.; TAKAHASHI, R. F.; BERTOLOZZI, M. R. Revisões sistemáticas: Nocões gerais. **Rev. Esc. Enferm USP**, São Paulo, v. 45, n. 5, p. 1260-6, 2011.

GUYTON, A. C. **Fisiologia Humana**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011.

GUYATT, G. et al. GRADE guidelines : 1 . Introduction - GRADE evidence profiles and summary of findings tables. **Journal Of Clinical Epidemiological**, v. 64, p. 383-394, 2011.

GRÜNWARD, F. et al. 99mTc-Sestamibi Scintigraphy in Differentiated Thyroid Cancer. **Thyroid**, v. 7, n. 3, 1997.

GONÇALVES, H. A. **Manual de metodologia da pesquisa científica**. São Paulo: Avercamp, 2014.

FAINTUCH, B. L. **Estudo de marcação, biodistribuição e análise compartimental da n-acetil cisteína marcada com tc-99m. investigação comparativa com mibi-9 9 mtc em modelo tumoral *in vivo***. São Paulo, 1997. Tese (Doutorado), Tecnologia Nuclear, Instituto de pesquisa energéticas e nucleares, IPEN.

FISCHER, C. A. et al. Fatores preditores de malignidade em neoplasias de células de hurthle predictor factors of malignancy in hürthle cell neoplasms. **Rev. Col. Bras. Cir.**, v. 35, n. 4, p. 17–20, 2008.

HALL, J. E. **Tratado de Fisiologia Médica**. 12 ed. - Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.

HAUGEN, B. R. et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid and Differentiated Thyroid Cancer. **Rev. Thyroid**, v. 26, n. 1, 2016.

HE, X. et al. Answers to if the lead aprons are really helpful in nuclear medicine from the perspective of spectroscopy. **Rev. Oxford University Press**, p.1-7, 2016.

HIRONAKA, F. H. et al. **Medicina nuclear: princípios e aplicações**. São Paulo: Atheneu, 2012.

HIGGINS, J. P. T.; GREEN, S. (editors). (2011). **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions**. Disponível em: www.cochrane-handbook.org. Acesso em: 11 de set. 2017.

HUHN, A. et al. Proteção Radiológica: da legislação à prática de um serviço. **Rev. Enfermagem em Foco**, v. 7, n. 2, p. 27-31, 2016.

HSU, C. H. et al. Tc - 99m MIBI SPECT in Detecting Metastatic Papillary Thyroid Carcinoma in Patients with Elevated Human Serum Thyroglobulin Levels but Negative I - 131 Whole Body Scan. **Rev. Endocrine Research** v. 5800, n. February 2016, 2009

ICRP. INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIOLOGICAL PROTECTION. **Recommendations of the International Commission on Radiological Protection.** Annals of the ICRP, 1991.

IAEA. INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY. **Risk management of knowledge loss in nuclear industry organizations.** Vienna, 2006.

KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; ASTER J. C. **Robbins Pathologic bases of disease.** 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005.

LAURELL, A. C.; NORIEGA, M. **Processo de produção e saúde: trabalho e desgaste operário.** São Paulo: Hucitec, 1989.

LIBERATI, A. et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. **Rev. BMJ journal**, London, 2009.

LOPES, A. L. M.; FRACOLLI, L. A. Revisão sistemática de literatura e metassíntese qualitativa: considerações sobre sua aplicação na pesquisa em enfermagem. **Rev. Texto contexto de enferm**, v. 17, n. 4, p. 771-778, 2008.

NABAUER, S.G. Medicina Nuclear e Imágenes Moleculares. **Rev. Med. Clin. Condes**, v. 24, n. 2, p. 324-336, 2013.

NEDOCHETKO, J. **Estudo comparativo das normas relativas ao uso da radiação ionizante vigentes em território brasileiro e português.** Florianópolis, 2013.

NOVALES, P. S. et al. Medicina Nuclear y Radiofarmacos Nuclear Medicine and Radiopharmaceuticals. **Rev. Radiologia**, v. 56, n. 1, p. 29-37, 2014.

MACHADO, L. S. et al. Tecnécio-99M-MIBI no acompanhamento de carcinoma diferenciado de tireoide. **Rev. Bras. de Cardiologia de Cancerologia**, v. 50, n. 3, p. 203-210, 2004.

MANHEIMER, E. Summary of findings tables: presenting the main findings of cochrane complementary and alternative medicine-related reviews in a transparent and simple tabular format. **Global Advances in Health and Medicine**, v. 1, p. 90-91, 2012.

MARCONI, M. A; LAKATOS, E. V. **Técnicas de Pesquisa**. 7. ed. São Paulo: Atlas, 2012.

MELO, J. A. C. et al. Cargas de trabalho da enfermagem em medicina nuclear. **Rev. De Enfermagem UFPE**. Recife, v. 11, n. 3, p. 1279-88, 2017.

MEDEIROS, G. **Tudo o que você gostaria de saber sobre Câncer de Tireóide**. São Paulo: Sambureau & Publicidade, 2005.

MINAYO, M. C. S.; GOMES, S. F. D. R. **Pesquisa social: teoria, método e criatividade**. Rio de Janeiro: Petrópolis, 2010.

MINAYO, M. C. S.; GUALHANO, L. A pesquisa qualitativa dialoga com a política e a prática e subsidia mudança em saúde [online]. **Scielo em Perspectiva/ Press Releases**, 2018. Disponível em: <https://pressreleases.scielo.org/blog/2018/02/06/a-pesquisa-qualitativa-dialoga-com-a-politica-e-a-pratica-e-subsidia-mudancas-em-saude>. Acesso em: 01.oct.2018.

MIYAMOTO, S. et al. Evaluation of Technetium-99m-MIBI scintigraphy in metastatic differentiated thyroid carcinoma. **Journal Nucl. Med**, v. 3, n. 8, p. 352-356, 1997.

MOLINA, P. E. **Fisiologia Endócrina**. 4^a. ed. Porto Alegre: AMGH, 2014.

MORAES, A. F. **Manual de Medicina Nuclear**. São Paulo: Atheneu, 2007.

MOHER, D. et al. Principais itens para relatar revisões sistemáticas e metanálises: A recomendação PRISMA. **Rev. Epidemiol. Serv. Saúde**. Brasília, v. 24, n. 2, p. 335-42, 2015.

MOURÃO JÚNIOR, C. A. **Fisiologia Essencial**. Rio de Janeiro: 2013.

OKUNO, E.; YOSHIMURA, E. **Física das Radiação**. São Paulo: Oficina de texto, 2010.

OKUNO, E.; FLOR, R. C.; GELBCKE, F. L. **A exposição às cargas físicas: o caso das radiações ionizantes**. In: FELI, Vanda Elisa Andres; BAPTISTA, Patricia Campos Pavan. Saúde do trabalhador de enfermagem. Barueri, SP: Manole, 2015.

OKUNO, E. **Radiação: efeitos, riscos e benefícios**. São Paulo: Oficina de texto, 2018.

OLIVEIRA, M. M.; FRANÇA, R. A. P.; SILVA, E. R. Contribuições para a assistência ao paciente com câncer de tireoide à radioiodoterapia. **Rev. Recien**, v. 23, n. 8, p. 68-81, 2018.

PAZ-FILHO, G.; GRAF, H.; WARD, L. S. Análise comparativa das novas diretrizes e consensos para o manejo do hipotireoidismo, nódulos tireoidianos e câncer diferenciado de tireoide. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 47, n. 4, p. 233-234, 2013.

PARANÁ, Secretaria de Saúde. **Breve histórico da proteção radiológica**. 2013.

Disponível em:

<http://www.saude.pr.gov.br/modules/conteudo/conteudo.php?conteudo=820> Acesso em: 25 de junho de 2018.

PAN, X. et al. Values of ^{99m}Tc-methoxyisobutylisonitrile imaging after first-time large-dose ¹³¹I therapy in treating differentiated thyroid cancer. **Rev OncoTarges e Therapy**, v. 9, p. 723-730, 2016.

PELEGRITI, G. et al. Worldwide increasing incidence of thyroid cancer: update on epidemiology and risk factors. **Journal of Cancer Epidemiology**, Cairo, 2013.

PIRES, D. **Reestruturação produtiva e trabalho em saúde no Brasil**. 2^a ed. São Paulo (SP): Anna Blume; 2008.

PRADO, A. L. et al. **Radiofármacos**. Programa de Pós Graduação em Engenharia Clínica e Engenharia Biomédica do INATEL, 2015.

ROBILOTTA, C. C. A tomografia por emissão de positrons: uma nova modalidade na medicina nuclear brasileira. **Rev. Panam Salud Publica**, v. 20, p. 134-142, 2006.

ROSA, J. C.; ROMÃO, L. A. **Glândula Tireoide: Funções e Disfunções Diagnóstica e Tratamento**. São Paulo: Lemos Editorial, 2002.

ROSÁRIO, P. W. et al. Nódulo tireoidiano e Câncer diferenciado de tireoide: atualização do consenso brasileiro. **Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.**, v. 54, n. 4, p. 240-262, 2013.

SAGER, S. et al. Comparison of ^{99m}Tc-HYNIC-TOC and HYNIC-TATE Octreotide Scintigraphy With FDG PET and ^{99m}Tc-MIBI in Local Recurrent or Distant metastatic Thyroid Cancers. **Rev. Clinical Nuclear Medicine**, v. 38, n. 5, p. 321–325, 2013.

SAMPAIO, R. F.; MANCINI, M. C. Estudos de revisão sistemática: um guia para síntese criteriosa da evidência científica. **Rev. Bras. Fisioter**, São Carlos, v. 11, n. 1, p. 83-9, 2007.

SAPIENZA, M. T.; BUCHPIGUEL, C. A.; HIRONAKA, F. H. **Medicina Nuclear em Oncologia**. São Paulo: Atheneu, 2008

SCHMIZU, H. E.; JUNIOR, D. A. C. O processo de trabalho na Estratégia Saúde da Família e suas repercussões no processo saúde-doença. **Revista Ciência e Saúde Coletiva**, v. 17, n. 9, 2012.

SCHUNEMANN, H. J. et al. GRADE guideline 16. GRADE evidence to decision frameworks for tests in clinical practice and public health. **Journal of Clinical Epidemiological**, v. 76, p. 89-98, 2016.

SEABOLD, J. E. et al. Comparison of ^{99m}Tc -Methoxyi sobutyl Isonitrile and ²⁰¹Tl Scintigraphy for Detection of Residual Thyroid Cancer After ¹³¹I Ablative Therapy. **J. Nucl. Med.**, v. 40, n. 9, 1999.

SILVEIRA, L. C.; GUILAM, M. C. R.; OLIVEIRA, S. R. Psicodinâmica do trabalho na Medicina Nuclear com o Iodo-131. **Rev. Ciência e Saúde Coletiva**. Rio de Janeiro, v. 18, n. 11, p. 3169-3174, 2013.

SOARES, F. A. P.; LOPES, H. B. **Radiognóstico Fundamentos Físicos**. 2ª ed. Florianópolis: Insular, 2006.

TAUHATA, L. et al. **Radioproteção e Dosimetria: Fundamentos**. Comissão Nacional de Energia Atômica. Rio de Janeiro, 2014.

TORTORA, G. J. **Princípios de anatomia e Fisiologia**. Rio de Janeiro: Guanabara, 2012.

TOMIMORI, E. et al. **Seguimento do Paciente com Carcinoma Diferenciado da Tireoide**. São Paulo: A.C.Farmacêutica, 2014.

VACARRELA, S. et al. The impact of diagnostic changes on the rise in thyroid cancer incidence: a population based study in selected high-resource country. **Thyroid, New York**, v. 25, n. 10, p. 1127-1136, 2015.

VERBERNE, H. J. et al. EANM procedural guidelines for radionuclide myocardial perfusion imaging with SPECT and SPECT/CT: 2015 revision. **European journal of nuclear medicine and molecular imaging**, v. 42, n. 12, p. 1929-1940, 2015

XAVIER, A. M. et. al. **Princípios Básicos de Segurança e Proteção Radiológica**. 3ª. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2014.

WARD, L. Seguimento do Câncer diferenciado de Tireoide. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 52, n. 4, 2008

WHITING, P. F. et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnosticaccuracy studies. **Ann. Int. Med**, v. 155, p. 529–536, 2011.

APÊNDICE A – PROTOCOLO DA REVISÃO SISTEMÁTICA

TÍTULO:

ACURÁCIA DIAGNÓSTICA DO ^{99m}Tc - MIBI NO CARCINOMA DIFERENCIADO DE TIREOIDE: Uma revisão sistemática

Palavra chave:

Thyroid Gland, cancer diferenciado da tireoide, Technetium Tc 99m Sestamibi, Metástase a distância

Métodos

Questão:

Em adultos tireoidectomizados no acompanhamento de Carcinoma Diferenciado da Tireoide, qual a acurácia do ^{99m}Tc -MIBI nos tumores não captantes pelo iodeto I^{131} na verificação de metástase em exames de cintilografia de corpo inteiro?

Critério de inclusão:

PIROS		Estratégia da pesquisa
Participantes (P)	1)Indivíduos maior que 5 anos. 2)Indivíduos tireoidectomizados 3) Indivíduos com algum tipo de carcinoma diferenciado de tireoide: papilífero e/ou, folicular e/ou células de Hurthle. Obs: O número da amostra adotado para a seleção dos artigos será considerado acima de cinco pacientes tireoidectomizados com CDT.	Thyroidectomy, differentiated thyroid carcinoma, Thyroid Gland.

Teste Índice (I)	Estudos que abordem a acurácia do ^{99m}Tc -MIBI nos exames cintilográficos na detecção de metástases dos pacientes tireoidectomizados no acompanhamento CDT.	Technetium Tc 99m Sestamibi, ^{99m}Tc -Hexamibi, ^{99m}Tc -Sestamibi, Tc-99m-Methoxy-2-isobutylisonitrile, Technetium-99m-Hexamibi, Tc MIBI, Technetium Tc 99m 2-Methoxy-2-methylpropylisonitrile
Padrão Referência(R)	Pacientes que apresentarem no rastreamento do corpo inteiro com iodeto ^{131}I após dose terapêutica ou diagnóstica iodeto ^{131}I negativo	
Outcome (O)	Acurácia diagnóstica ^{99m}Tc -MIBI em visualizações de lesões metastáticas na cintilografia do corpo inteiro com pacientes que apresentaram iodeto ^{131}I negativo.	Metástase Neoplásica, Radiation Exposure, Radiometry, Dosimetry, Radiation Protection, Radionuclide Imaging, Metástase a distância, neoplasm metastasis, time, custo, Radioisotope Scan, whole body scan, sensitivity, specificity
Tipos de estudos (S)	Todo estudo publicado até maio de 2018. Estudos publicados, inglês, português e espanhol. Estudos primários, ensaios clínicos controlados (randomizados ou não), estudos prospectivos de coorte, todos com acesso integral.	Randomized controlled clinical trials, controlled clinical trials, prospective clinical studies, retrospective clinical studies

Critério de exclusão

Serão considerados critérios de exclusão os estudos do tipo:

- j) Comentários, cartas, relatos de casos e resumos de conferências;
- k) estudos in vitro
- l) estudos pré-clínicos;
- m) dados não conclusivos;

- n) contato com o autor para fins de elegibilidade falhou;
- o) estudos que incluíram sujeitos menores de 5 anos;
- p) indivíduos sem tireoidectomia;
- q) Número da amostra menor que dez pacientes tireoidectomizados com carcinoma diferenciado de tireoide
- r) estudos utilizando ferramenta de diagnóstico diferente da cintilografia de corpo inteiro;
- s) estudos que não demonstrem a detecção de metástases regionais ou a distância;
- t) Não randomizado controlado por placebo;
- u) Estudos avaliando a eficácia de outros radionuclídeos no acompanhamento de carcinoma diferenciado de tireoide na detecção de lesões metastática
- v) Estudos avaliando a eficácia do Sestamibi no manejo de outras doenças/carcinomas que não sejam carcinoma diferenciado de tireoide;
- w) Estudos relatam sobre uso do Sestamibi para caracterizar pacientes com carcinoma diferenciado de tireoide, porém não houve discriminação do iodeto 131 negativo no rastreamento do corpo inteiro;
- x) Estudos não relataram dados que poderiam ser usados para construir ou calcular verdade-positiva, falso-negativo, falso-positivo.
- y) Artigo completo não disponível.

Tipo de revisão

()Epidemiológica

Prevenção

Intervenção

Diagnóstica

Revisões sistemáticas anteriores sobre o mesmo assunto: sim não

Porque essa revisão sistemática é necessária? (breve justificativa em até 5 linhas)

No instante que a radiação ionizante faz parte do seu dia a dia e o contato direto com pessoas com CDT submetidas ao tratamento de CDT nos SMN, busca-se compreender o significado da exposição à radiação ionizante, como também, tenta-se desvendar e aplicar outros radionuclídeos com menor dose e com vantagens superiores ao iodeto I^{131} eficazes na práxis do rastreamento de metástases no acompanhamento de pacientes com CDT. Visto que, existem lesões que não são detectadas ao iodo radioativo, sendo que o ^{99m}Tc -MIBI “demonstrou ser sensível na detecção de metástase de CDT.

**APÊNDICE B - BUSCA ELETRÔNICA SEGUNDO O MÉTODO PIROS NAS BASES DE DADOS E
DESCRITORES SELECIONADOS**

BASES DE DADOS	DESCRITORES	Combinação PIROS
----------------	-------------	------------------

PUBMED	MeSH e palavras chaves	<p>((("differentiated"[All Fields] AND ("thyroid neoplasms"[MeSH Terms] OR "thyroid neoplasms"[All Fields] OR "thyroid neoplasm"[All Fields] OR "thyroid carcinoma"[All Fields] OR "thyroid carcinomas"[All Fields] OR "thyroid cancer"[All Fields] OR "thyroid cancers"[All Fields])) OR "Carcinoma, Papillary"[Mesh] OR "Papillary Carcinoma"[All Fields] OR "Papillary Carcinomas"[All Fields] OR "Carcinoma, Papillary, Follicular"[Mesh] OR "Follicular Carcinoma"[All Fields] OR "Papillary thyroid Carcinoma"[All Fields] OR "Papillary thyroid Carcinomas"[All Fields] OR "Papillary Carcinoma Thyroid"[All Fields] OR "thyroid papillary carcinoma"[All Fields] OR "thyroid papillary carcinomas"[All Fields] OR "Papillary thyroid Cancer"[All Fields] OR "thyroid Papillary Cancer"[All Fields] OR "Papillary thyroid neoplasm"[All Fields] OR "Papillary thyroid neoplasms"[All Fields] OR "Papillary thyroid microcarcinomas"[All Fields] OR "Papillary thyroid microcarcinoma"[All Fields] OR "follicular thyroid carcinoma"[All Fields] OR "follicular thyroid carcinomas"[All Fields] OR "follicular thyroid cancer"[All Fields] OR "follicular thyroid neoplasm"[All Fields] OR "follicular thyroid neoplasms"[All Fields] OR "Thyroid follicular carcinoma"[All Fields] OR "Thyroid follicular carcinomas"[All Fields] OR "Thyroid follicular cancer"[All Fields] OR "Thyroid follicular neoplasm"[All Fields] OR "Thyroid follicular neoplasms"[All Fields] OR "hurthle cell carcinoma"[All Fields] OR "hurthle cell carcinomas"[All Fields] OR "hurthle cell cancer"[All Fields] OR "hurthle cell neoplasm"[All Fields] OR "hurthle cell neoplasms"[All Fields] OR "thyroidectomy"[MeSH Terms] OR "thyroidectomy"[All Fields] OR "thyroidectomies"[All Fields] OR "thyroidectomized"[All Fields] OR "removed thyroid"[All Fields]</p>
--------	------------------------	---

		<p>OR "removed thyroids"[All Fields]) AND ("Technetium Tc 99m Sestamibi"[Mesh] OR "technetium"[All Fields] OR "Tc MIBI"[All Fields] OR (("Tc 99m"[All Fields] OR "99m Tc"[All Fields]) AND ("sestamibi"[All Fields] OR "MIBI"[All Fields] OR "Hexamibi"[All Fields] OR "Methoxy isobutyl Isonitrile"[All Fields] OR "Methoxy isobutylisonitrile"[All Fields] OR "Methoxy 2 isobutyl Isonitrile"[All Fields] OR "Methoxy 2 isobutylisonitrile"[All Fields]))) AND ("neoplasm metastasis"[MeSH Terms] OR "metastasis"[All Fields] OR "metastases"[All Fields] OR "metastase"[All Fields] OR "metastatic"[All Fields] OR "metastatics"[All Fields])</p>
--	--	--

SCOPUS	Palavras-chaves	<p>(TITLE-ABS-KEY(("differentiated") AND ("thyroid neoplasms" OR "thyroid neoplasm" OR "thyroid carcinoma" OR "thyroid carcinomas" OR "thyroid cancer" OR "thyroid cancers")) OR "Papillary Carcinoma" OR "Papillary Carcinomas" OR "Follicular Carcinoma" OR "Papillary thyroid Carcinoma" OR "Papillary thyroid Carcinomas" OR "Papillary Carcinoma Thyroid" OR "thyroid papillary carcinoma" OR "thyroid papillary carcinomas" OR "Papillary thyroid Cancer" OR "thyroid Papillary Cancer" OR "Papillary thyroid neoplasm" OR "Papillary thyroid neoplasms" OR "Papillary thyroid microcarcinomas" OR "Papillary thyroid microcarcinoma" OR "follicular thyroid carcinoma" OR "follicular thyroid carcinomas" OR "follicular thyroid cancer" OR "follicular thyroid neoplasm" OR "follicular thyroid neoplasms" OR "Thyroid follicular carcinoma" OR "Thyroid follicular carcinomas" OR "Thyroid follicular cancer" OR "Thyroid follicular neoplasm" OR "Thyroid follicular neoplasms" OR "hurthle cell carcinoma" OR "hurthle cell carcinomas" OR "hurthle cell cancer" OR "hurthle cell neoplasm" OR "hurthle cell neoplasms" OR "thyroidectomy" OR "thyroidectomies" OR "thyroidectomized" OR "removed thyroid" OR "removed thyroids")) AND (TITLE-ABS-KEY("technetium" OR "Tc MIBI" OR (("Tc 99m" OR "99m Tc") AND ("sestamibi" OR "MIBI" OR "Hexamibi" OR "Methoxy isobutyl Isonitrile" OR "Methoxy isobutylisonitrile" OR "Methoxy 2 isobutyl Isonitrile" OR "Methoxy 2 isobutylisonitrile")))) AND (TITLE-ABS-KEY("metastasis" OR "metastases" OR "metastase" OR "metastatic" OR "metastatics")) AND (LIMIT-TO (DOCTYPE,"ar"))</p>
--------	-----------------	--

Web of Science	Palavras-chave	<p>((("differentiated") AND ("thyroid neoplasms" OR "thyroid neoplasm" OR "thyroid carcinoma" OR "thyroid carcinomas" OR "thyroid cancer" OR "thyroid cancers")) OR "Papillary Carcinoma" OR "Papillary Carcinomas" OR "Follicular Carcinoma" OR "Papillary thyroid Carcinoma" OR "Papillary thyroid Carcinomas" OR "Papillary Carcinoma Thyroid" OR "thyroid papillary carcinoma" OR "thyroid papillary carcinomas" OR "Papillary thyroid Cancer" OR "thyroid Papillary Cancer" OR "Papillary thyroid neoplasm" OR "Papillary thyroid neoplasms" OR "Papillary thyroid microcarcinomas" OR "Papillary thyroid microcarcinoma" OR "follicular thyroid carcinoma" OR "follicular thyroid carcinomas" OR "follicular thyroid cancer" OR "follicular thyroid neoplasm" OR "follicular thyroid neoplasms" OR "Thyroid follicular carcinoma" OR "Thyroid follicular carcinomas" OR "Thyroid follicular cancer" OR "Thyroid follicular neoplasm" OR "Thyroid follicular neoplasms" OR "hurthle cell carcinoma" OR "hurthle cell carcinomas" OR "hurthle cell cancer" OR "hurthle cell neoplasm" OR "hurthle cell neoplasms" OR "thyroidectomy" OR "thyroidectomies" OR "thyroidectomized" OR "removed thyroid" OR "removed thyroids") AND ("technetium" OR "Tc MIBI" OR ("Tc 99m" OR "99m Tc") AND ("sestamibi" OR "MIBI" OR "Hexamibi" OR "Methoxy isobutyl Isonitrile" OR "Methoxy isobutylisonitrile" OR "Methoxy 2 isobutyl Isonitrile" OR "Methoxy 2 isobutylisonitrile")))) AND ("metastasis" OR "metastases" OR "metastase" OR "metastatic" OR "metastatics")</p>
----------------	----------------	--

Cochrane Library	Palavras-chave	<p>((("differentiated") AND ("thyroid neoplasms" OR "thyroid neoplasm" OR "thyroid carcinoma" OR "thyroid carcinomas" OR "thyroid cancer" OR "thyroid cancers")) OR "Papillary Carcinoma" OR "Papillary Carcinomas" OR "Follicular Carcinoma" OR "Papillary thyroid Carcinoma" OR "Papillary thyroid Carcinomas" OR "Papillary Carcinoma Thyroid" OR "thyroid papillary carcinoma" OR "thyroid papillary carcinomas" OR "Papillary thyroid Cancer" OR "thyroid Papillary Cancer" OR "Papillary thyroid neoplasm" OR "Papillary thyroid neoplasms" OR "Papillary thyroid microcarcinomas" OR "Papillary thyroid microcarcinoma" OR "follicular thyroid carcinoma" OR "follicular thyroid carcinomas" OR "follicular thyroid cancer" OR "follicular thyroid neoplasm" OR "follicular thyroid neoplasms" OR "Thyroid follicular carcinoma" OR "Thyroid follicular carcinomas" OR "Thyroid follicular cancer" OR "Thyroid follicular neoplasm" OR "Thyroid follicular neoplasms" OR "hurthle cell carcinoma" OR "hurthle cell carcinomas" OR "hurthle cell cancer" OR "hurthle cell neoplasm" OR "hurthle cell neoplasms" OR "thyroidectomy" OR "thyroidectomies" OR "thyroidectomized" OR "removed thyroid" OR "removed thyroids") AND ("technetium" OR "Tc MIBI" OR (("Tc 99m" OR "99m Tc") AND ("sestamibi" OR "MIBI" OR "Hexamibi" OR "Methoxy isobutyl Isonitrile" OR "Methoxy isobutylisonitrile" OR "Methoxy 2 isobutyl Isonitrile" OR "Methoxy 2 isobutylisonitrile")))) AND ("metastasis" OR "metastases" OR "metastase" OR "metastatic" OR "metastatics")</p>
---------------------	----------------	---

LILACS	DeCS e Palavra-chave	<p>(tw:("Carcinoma diferenciado de tireoide" OR "carcinomas diferenciados de tireoide" OR "Carcinoma diferenciado da tireoide" OR "carcinomas diferenciados da tireoide" OR "microcarcinoma diferenciado de tireoide" OR "microcarcinomas diferenciados de tireoide" OR "microcarcinoma diferenciado da tireoide" OR "microcarcinomas diferenciados da tireoide" OR "Carcinoma diferenciado de tiroides" OR "Carcinomas diferenciados de tiroides" OR "microcarcinoma diferenciado de tiroides" OR "microcarcinomas diferenciados de tiroides" OR ("differentiated" OR diferencia*) AND ("thyroid neoplasms" OR "thyroid neoplasm" OR "thyroid carcinoma" OR "thyroid carcinomas" OR "thyroid cancer" OR "thyroid cancers" OR "thyroid microcarcinoma" OR "thyroid microcarcinomas" OR "Neoplasias da Glândula Tireoide" OR "neoplasma da tireoide" OR "neoplasmas da tireoide" OR "tireoide neoplasma" OR "tireoide neoplasmas" OR "neoplasias da tireoide" OR "neoplasia da tireoide" OR "neoplasias de tireoide" OR "neoplasia de tireoide" OR "carcinoma da tireoide" OR "carcinomas da tireoide" OR "carcinoma de tireoide" OR "carcinomas de tireoide" OR "microcarcinoma da tireoide" OR "microcarcinomas da tireoide" OR "microcarcinoma de tireoide" OR "microcarcinomas de tireoide" OR "tireoide carcinoma" OR "tireoide carcinomas" OR "cancer de tireoide" OR "cancer da tireoide" OR "Neoplasias de la Tiroides" OR "Neoplasia de la Tiroides" OR "neoplasma de la tiroidea" OR "neoplasmas de la tiroides" OR "tiroides neoplasma" OR "tiroides neoplasmas" OR "carcinoma tiroideo" OR "carcinomas tiroides" OR "microcarcinoma tiroideo" OR "microcarcinomas tiroides" OR "tiroides carcinoma" OR "tiroides carcinomas" OR "cáncer de</p>
--------	----------------------	---

		<p> tíroides" OR "Cáncer Tiroideo")) OR "Papillary Carcinoma" OR "Papillary Carcinomas" OR "Follicular Carcinoma" OR "Papillary thyroid Carcinoma" OR "Papillary thyroid Carcinomas" OR "Papillary Carcinoma Thyroid" OR "thyroid papillary carcinoma" OR "thyroid papillary carcinomas" OR "Papillary thyroid Cancer" OR "thyroid Papillary Cancer" OR "Papillary thyroid neoplasm" OR "Papillary thyroid neoplasms" OR "carcinoma papilar" OR "carcinomas papilares" OR "cancer papilar" OR "neoplasma papilar" OR "neoplasmas papilares" OR "neoplasia papilar" OR "neoplasias papilares" OR "follicular thyroid carcinoma" OR "follicular thyroid carcinomas" OR "follicular thyroid cancer" OR "follicular thyroid neoplasm" OR "follicular thyroid neoplasms" OR "Thyroid follicular carcinoma" OR "Thyroid follicular carcinomas" OR "Thyroid follicular cancer" OR "Thyroid follicular neoplasm" OR "Thyroid follicular neoplasms" OR "carcinoma folicular" OR "carcinomas foliculares" OR "cancer folicular" OR "neoplasma folicular" OR "neoplasmas foliculares" OR "neoplasia folicular" OR "neoplasias foliculares" OR "carcinomas folicular" OR "hurthle cell carcinoma" OR "hurthle cell carcinomas" OR "hurthle cell cancer" OR "hurthle cell neoplasm" OR "hurthle cell neoplasms" OR "célula hurthle" OR "células hurthle" OR "células de hurthle" OR "thyroidectomy" OR "thyroidectomies" OR "thyroidectomized" OR "removed thyroid" OR "removed thyroids" OR tireoidectomi* OR "remoção da tireoide" OR tiroiectomi* OR "remoción tiroidea")) AND (tw:(("technetium" OR "tecnécio" OR "Tc MIBI" OR ("Tc 99m" OR "99m Tc" OR "99mTc") AND ("sestamibi" OR "MIBI" OR "Hexamibi" OR "Methoxy isobutyl Isonitrile" OR "Methoxy isobutylisonitrile" OR "Methoxy 2 isobutyl Isonitrile" or "Methoxy </p>
--	--	---

		<p>2 isobutylisonitrile" OR "metoxi isobutilisonitrila" OR "metoxi isobutil isonitrila" OR "isobutilisonitrila metoxi" OR "isonitrilo isobutilo metoxi")))) AND (instance:"regional") AND (db:"LILACS"))</p>
--	--	--

ProQuest	Palavras-chave	<p>noft((((("differentiated") AND ("thyroid neoplasms" OR "thyroid neoplasm" OR "thyroid carcinoma" OR "thyroid carcinomas" OR "thyroid cancer" OR "thyroid cancers"))) OR "Papillary Carcinoma" OR "Papillary Carcinomas" OR "Follicular Carcinoma" OR "Papillary thyroid Carcinoma" OR "Papillary thyroid Carcinomas" OR "Papillary Carcinoma Thyroid" OR "thyroid papillary carcinoma" OR "thyroid papillary carcinomas" OR "Papillary thyroid Cancer" OR "thyroid Papillary Cancer" OR "Papillary thyroid neoplasm" OR "Papillary thyroid neoplasms" OR "Papillary thyroid microcarcinomas" OR "Papillary thyroid microcarcinoma" OR "follicular thyroid carcinoma" OR "follicular thyroid carcinomas" OR "follicular thyroid cancer" OR "follicular thyroid neoplasm" OR "follicular thyroid neoplasms" OR "Thyroid follicular carcinoma" OR "Thyroid follicular carcinomas" OR "Thyroid follicular cancer" OR "Thyroid follicular neoplasm" OR "Thyroid follicular neoplasms" OR "hurthle cell carcinoma" OR "hurthle cell carcinomas" OR "hurthle cell cancer" OR "hurthle cell neoplasm" OR "hurthle cell neoplasms" OR "thyroidectomy" OR "thyroidectomies" OR "thyroidectomized" OR "removed thyroid" OR "removed thyroids")) AND noft(("technetium" OR "Tc MIBI" OR (("Tc 99m" OR "99m Tc") AND ("sestamibi" OR "MIBI" OR "Hexamibi" OR "Methoxy isobutyl Isonitrile" OR "Methoxy isobutylisonitrile" OR "Methoxy 2 isobutyl Isonitrile" OR "Methoxy 2 isobutylisonitrile")))) AND noft("metastasis" OR "metastases" OR "metastase" OR "metastatic" OR "metastatics"))</p>
----------	----------------	---

Open Grey	Palavras-chave	<p>((("differentiated") AND ("thyroid neoplasms" OR "thyroid neoplasm" OR "thyroid carcinoma" OR "thyroid carcinomas" OR "thyroid cancer" OR "thyroid cancers")) OR "Papillary Carcinoma" OR "Papillary Carcinomas" OR "Follicular Carcinoma" OR "Papillary thyroid Carcinoma" OR "Papillary thyroid Carcinomas" OR "Papillary Carcinoma Thyroid" OR "thyroid papillary carcinoma" OR "thyroid papillary carcinomas" OR "Papillary thyroid Cancer" OR "thyroid Papillary Cancer" OR "Papillary thyroid neoplasm" OR "Papillary thyroid neoplasms" OR "Papillary thyroid microcarcinomas" OR "Papillary thyroid microcarcinoma" OR "follicular thyroid carcinoma" OR "follicular thyroid carcinomas" OR "follicular thyroid cancer" OR "follicular thyroid neoplasm" OR "follicular thyroid neoplasms" OR "Thyroid follicular carcinoma" OR "Thyroid follicular carcinomas" OR "Thyroid follicular cancer" OR "Thyroid follicular neoplasm" OR "Thyroid follicular neoplasms" OR "hurthle cell carcinoma" OR "hurthle cell carcinomas" OR "hurthle cell cancer" OR "hurthle cell neoplasm" OR "hurthle cell neoplasms" OR "thyroidectomy" OR "thyroidectomies" OR "thyroidectomized" OR "removed thyroid" OR "removed thyroids") AND ("technetium" OR "Tc MIBI" OR (("Tc 99m" OR "99m Tc") AND ("sestamibi" OR "MIBI" OR "Hexamibi" OR "Methoxy isobutyl Isonitrile" OR "Methoxy isobutylisonitrile" OR "Methoxy 2 isobutyl Isonitrile" OR "Methoxy 2 isobutylisonitrile")))) AND ("metastasis" OR "metastases" OR "metastase" OR "metastatic" OR "metastatics")</p>
-----------	----------------	---

Google Acadêmico	Palavras-chave	("differentiated thyroid neoplasms" OR "differentiated thyroid neoplasm" OR "differentiated thyroid carcinoma" OR "differentiated thyroid carcinomas" OR "differentiated thyroid cancer" OR "thyroid cancers") AND ("technetium" OR "Tc MIBI") AND ("sestamibi") AND ("metastasis" OR "metastases")
---------------------	----------------	---

APÊNDICE C: Artigos excluídos e razão da exclusão (n=11)

Autor, ano	Motivos de exclusão*
1. Iwata et al., 2003	2
2. Ng Eng., 2000	3
3. Dietlein et al., 1999	4
4. Fridrich et al., 1997	5
5. Lee et al., 1995	1
6. Kaya; Cerinick, 2008	1
7. Funjie et al., 2005	6
8. Nakarra et al., 1996	6
9. Campemi et al., 2010	6
10. Wastosfky et al., 1998	1
11. Al Salch et al., 2007	6

*Legenda: 1. Relato de caso; 2. Estudos avaliando a acurácia de outros radionuclídeos no acompanhamento de CDT na detecção de metastase; 3. Estudos não relataram dados que poderiam ser usados para construir ou calcular verdade-positiva ou falso-negativo; 4. Estudos que utilizaram ferramenta de diagnóstico diferente da cintilografia; 5. Indivíduos sem tireoidectomia ou não claro; 6. Estudos que não houve discriminação do padrão de referência, iodeto I^{131} negativo .

Padrão de Referência	Os resultados do padrão de referência foram interpretados sem o conhecimento dos resultados do teste índice?	S	S	NC	S	NC	NC	S	S	NC	NC	NC	S	NC	S
	Poderia o padrão de referência, sua conduta ou sua aplicação ter introduzido um viés?	B	B	NC	B	NC	NC	B	B	NC	B	B	B	B	B
	Preocupa-se que a condição alvo, conforme definida pelo padrão de referência, não corresponda à pergunta de revisão?	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B
Domínio 4: Fluxo e tempo	Houve um intervalo apropriado entre os testes índice e o padrão de referência?	NC	NC	S	NC	S	NC	S	NC	NC	NC	S	N C	S	S
	Todos os pacientes receberam um padrão de referência?	N	S	NC	S	S	N	S	S	S	S	S	S	S	S
	Os pacientes receberam o mesmo padrão de referência?	S	S	S	S	N	S	S	S	S	S	S	N	S	S
	Todos os pacientes foram incluídos na análise?	N	S	N	S	N	N	S	S	S	N	S	S	S	S
	Caso o fluxo do paciente tenha introduzido viés?	A	B	A	B	A	A	B	B	B	A	B	A	B	B

Sim (S), não (N), Não claro(NC). Risco: Alto (A) /Baixo (B) /Não claro (NC)

ANEXO A: PROTOCOLO – PRISMA

Seção/	#	Descrição do item
TÍTULO		
Titulo	1	Identificar o relato como RS, metanálise ou ambos.
RESUMO		
Resumo estruturado	2	Elaborar resumo estruturado, incluindo: background, objetivos, fonte de dados, critérios de elegibilidade, participantes, intervenção, síntese dos métodos, resultados, limitações, conclusões, implicações dos resultados e número de registro da RS.
INTRODUÇÃO		
Fundamentação	3	Descrever o racional da revisão no contexto atual das evidências
Objetivos	4	Questão estruturada no formato PICO
MÉTODOS		
Protocolo e registro	5	Indicar se existe um protocolo da revisão, se pode ser acessado via Web, e se disponível, informações sobre o registro de número do protocolo.
Critérios de Elegibilidade	6	Especificar as características dos estudos, (ex.: PICO, tempo de seguimento), características dos estudos (ex.: período considerado, língua, status da publicação) utilizados para definir os critérios, fornecendo o racional.
Fonte de Informação	7	Descrever todas as fontes de informações pesquisadas, com período da busca, contato com autores
Busca	8	Apresentar pelo menos uma estratégia de busca na íntegra e garantir sua reprodutibilidade
Seleção dos estudos	9	Processo da seleção dos estudos: triagem, elegibilidade, estudos incluídos, excluídos...
Processo de coleta de dados	10	Método de extração (dois revisores, independentes, ficha clínica, resolução de divergências...)
Dados coletados	11	Lista e define todas as variáveis para cada dado pesquisado (ex.: PICO, fonte de recursos...) e qualquer pressuposições e simplificações feitas.
Risco de viés nos estudos individuais	12	Descrever os métodos usados para avaliar o risco de viés dos estudos individuais, insere o conceito de “viés em nível de desfecho” e define como esta informação será usada nas análises
Medidas de efeito	13	Definição das medidas utilizadas (ex.: risco relativo, razão de chance, diferenças em médias...)

Síntese dos resultados	14	Descrever métodos de manipulação dos dados e combinação dos resultados dos estudos, se realizado, incluindo medidas de consistência para cada metanálise (ex.: I2)
Risco de viés entre os estudos	15	Especificar qualquer acesso ao risco de vieses que possa afetar a revisão (ex.: viés de publicação, de relato de desfecho...)
Análises adicionais	16	Descrever análises de sensibilidade, de subgrupos, meta-regressão, indicando quais foram pré-especificadas em protocolo.
RESULTADOS		
Seleção dos estudos	17	No de estudos triados, no de submetidos à avaliação da elegibilidade, no de incluídos na revisão, razões das exclusões, em cada estágio, idealmente com o diagrama de fluxo.
Características dos estudos	18	Para cada estudo apresentar tamanho de amostra, PICO, período de seguimento, sempre com citações
Risco de viés entre os estudos	19	Apresentar dados sobre o risco de viés de cada estudo e se disponível, qualquer acesso em nível de desfecho (ver item 12).
Resultados dos estudos individuais	20	Para todos os desfechos considerados (benefícios e danos), apresentar as estimativas de efeito, intervalo de confiança, idealmente com gráfico de floresta (Forest plot).
Síntese dos resultados	21	Apresentar resultados para cada metanálise feita, incluindo intervalos de confiança e medidas de consistência.
Risco de viés nos estudos	22	Apresentar resultados de qualquer risco de viés (ver item 15)
Análises adicionais	23	Fornecer resultados de análises adicionais, se feitas. Ex.: sensibilidade, subgrupos, meta-regressão.(ver item 16).
DISCUSSÃO		
Sumário da evidência	24	Sumarizar os principais achados, incluindo a força da evidência para cada desfecho principal; considerar sua relevância para grupos-chaves (ex.: profissionais de saúde, usuários, gestores...)
Limitações	25	Discutir as limitações nos estudos, em nível de desfechos (risco de viés) e em nível de revisão (viés de seleção, publicação...)
Conclusões	26	Fornecer uma interpretação geral dos resultados no contexto das demais evidências e implicações para pesquisas futuras.
FONTES FINANCIADORAS		
	27	Descrever as fontes financiadoras para a revisão e outros suportes, função dos financiadores da revisão

Fonte: Moher *et al.* (2015)

ANEXO B – QUADAS II

RISCO DE VIÉS

Fase 1: informe a questão da revisão:

Pacientes (ajuste, uso pretendido de teste de índice, apresentação, teste prévio):

Teste (s) de índice:

Padrão de referência e condição alvo:

Fase 2: Desenhe um fluxograma para o estudo primário

Fase 3: Risco de viés e julgamentos de aplicabilidade.

O QUADAS-2 é estruturado de modo que cada um dos quatro domínios-chave seja avaliado em termos do risco de viés e da preocupação com a aplicabilidade à questão de pesquisa (conforme definido acima). Cada domínio-chave tem um conjunto de perguntas de sinalização para ajudar a alcançar os julgamentos sobre preconceito e aplicabilidade.

DOMÍNIO 1: SELEÇÃO DO PACIENTE

A. Risco de viés

Descrição dos métodos de seleção de pacientes: ☐

- Foi utilizada uma amostra aleatória ou consecutiva de pacientes inscritos? Sim / Não / Não claro ☐
- Foi evitado um design de caso-controle? Sim / Não / Pouco claro ☐
- O estudo evitou Exclusões inapropriadas? Sim / Não / Não claro

Caso a seleção de pacientes tenha introduzido viés?

RISCO: BAIXO / ALTO / NÃO CLARO

B. Preocupações quanto à aplicabilidade

Descrever os pacientes incluídos (teste prévio, apresentação, uso pretendido do teste e ajuste do índice):

Existe preocupação de que os pacientes incluídos não correspondam à pergunta de revisão? PREOCUPAÇÃO: BAIXA / ALTA / NÃO CLARA

DOMÍNIO 2: TESTE ÍNDICE

Se mais de um teste de índice foi usado, por favor preencha para cada teste.

A. Risco de viés

Viés Descrever o teste de índice e como foi conduzido e interpretado:

- Os resultados do teste de índice foram interpretados sem o conhecimento dos resultados do padrão de referência? Sim / Não / Pouco claro?
- Se um limite foi usado, ele foi pré-especificado? Sim / não / pouco claro

Poderia a interpretação do condutor do teste de índice ter introduzido um viés?

RISCO: BAIXO / ALTO / NÃO CLARO

B. Preocupações em relação à aplicabilidade

Existe preocupação de que o teste do índice, sua conduta ou interpretação difiram da questão de revisão? PREOCUPAÇÃO: BAIXA / ALTA / NÃO CLARA

DOMÍNIO 3: PADRÃO DE REFERÊNCIA

A. Risco de viés

Descreva o padrão de referência e como foi conduzido e interpretado:

O padrão de referência é capaz de classificar corretamente a condição-alvo? Sim / Não / Não claro

- Os resultados do padrão de referência foram interpretados sem o conhecimento dos resultados do teste do índice? Sim / Não / Não claro

Poderia o padrão de referência, sua conduta ou sua interpretação ter introduzido um viés?

RISCO: BAIXO / ALTO / DESCONHECIDO

B. Preocupações com a aplicabilidade

Preocupa-se que a condição alvo, conforme definida pelo padrão de referência, não corresponde à pergunta de revisão?

PREOCUPAÇÃO: BAIXO/ ALTO/ DESCONHECIDO

DOMÍNIO 4: FLUXO E TEMPO

A. Risco de viés

Descreva todos os pacientes que não receberam o (s) teste (s) de índice e / ou o padrão de referência ou que foram excluídos da tabela 2x2 (consulte o fluxograma):

Descreva o intervalo de tempo e quaisquer intervenções entre o (s) teste (s) de índice e o padrão de referência:

- Houve um intervalo apropriado entre o (s) teste (s) de índice e o padrão de referência?

Sim / Não / Não claro

Todos os pacientes receberam um padrão de referência? Sim / Não / Não claro

- Os pacientes receberam o mesmo padrão de referência? Sim / Não / Pouco claro
- Todos os pacientes foram incluídos na análise? Sim / Não / Não claro

Caso o fluxo do paciente tenha introduzido viés?

RISCO: BAIXO / ALTO / INCOMPLETO