

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia

Dissertação de Mestrado

**Alterações da Tireóide em Pacientes Submetidos à Radioterapia
para o Tratamento de Câncer na Infância**

**Dissertação apresentada ao Programa de
Pós-Graduação em Ciências Médicas:
Endocrinologia – UFRGS, como requisito
parcial para obtenção do Título de Mestre
em Ciências Médicas: Endocrinologia**

Mestranda: Cassiane Cardoso Bonato

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Regina Helena Elnecave

Porto Alegre, 2006

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia
Dissertação de Mestrado

**Alterações da Tireóide em Pacientes Submetidos à Radioterapia
para o Tratamento de Câncer na Infância**

Mestranda: Cassiane Cardoso Bonato
Orientadora: Prof^a. Dr^a. Regina Helena Elnecave
Porto Alegre, 2006

B699a Bonato, Cassiane Cardoso

Alterações da tireóide em pacientes submetidos à radioterapia para o tratamento de câncer na infância. / Cassiane Cardoso Bonato ; orient. Regina Helena Elnecave. – 2006.
57 f. : il.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia. Porto Alegre, BR-RS, 2006.

1. **Glândula Tireóide** 2. Radioterapia 3. Neoplasias 4. Criança
I. Elnecave, Regina Helena II. Título.

NLM: WS 330

Catálogo Biblioteca FAMED/HCPA



**Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia
Mestrado e Doutorado**

Áreas de Concentração:
Endocrinologia Clínica
Metabolismo e Nutrição

Esta Dissertação de Mestrado segue o formato proposto pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia da UFRGS, sendo apresentada na forma de 2 manuscritos sobre o tema da Dissertação:

- Artigo de revisão geral do tema, que deverá ser submetido para publicação em periódico científico nacional;
- Artigo original referente ao trabalho de pesquisa propriamente dito, que deverá ser submetido para publicação em periódico científico de circulação internacional.

Agradecimentos

Agradeço a todos aqueles que de alguma forma colaboraram com este trabalho, especialmente à minha orientadora, Regina Helena Elnecave, pela paciência e dedicação.

“- Entre los pecados mayores que los hombres cometen, aunque algunos dicen que es la soberbia, yo digo que es el desagradecimiento, ateniéndome a lo que suele decirse: que de los desagradecidos está lleno el infierno. Este pecado, en cuanto me ha sido posible, he procurado yo huir desde el instante que tuve uso de razón; y si no puedo pagar las buenas obras que me hacen, con otras obras, pango en su lugar los deseos de hacerlas, y cuanto éstos no bastan, las publico; porque quien dice y publica las buenas obras que recibe, también las recompensara con otras si pudiera; porque la mayor parte, los que reciben son inferiores a los que dan...”

CERVANTES SAAVEDRA, Miguel de – El ingenioso hidalgo Don Quixote de la Mancha. Barcelona: Ramon Sopena; 1969. cap. 57, p.685.

Sumário

1. Artigo de Revisão.....	08
1.2 Resumo.....	09
1.3 Abstract.....	10
1.4 Introdução.....	11
1.5 Mecanismos de lesão.....	12
1.6 Tireóide e radiação.....	14
1.7 Hipotireoidismo.....	15
1.8 Hipertireoidismo.....	18
1.9 Nódulos benignos e malignos.....	19
1.10 Conclusão.....	23
1.11 Referências bibliográficas.....	24
2. Artigo Original.....	32
2.1 Resumo.....	33
2.2 Abstract.....	34
2.3 Introdução.....	35
2.4 Pacientes e métodos.....	36
2.5 Análise estatística.....	38
2.6 Resultados.....	39
2.7 Discussão.....	47
2.8 Conclusão.....	54
2.9 Referências bibliográficas.....	55

3. Lista de tabelas e figuras do artigo original

3.1 Tabela 1.: Frequência de neoplasias tratadas por irradiação e hipotireoidismo primário.....	40
3.2 Figura 1.: Correlação entre TSH-US (Log) e tempo pós-radioterapia	42
3.3 Tabela 2.: Análise de regressão logística dos fatores com possível associação no aparecimento de hipotireoidismo pós-irradiação.....	43
3.4 Figura 2.: Volume da tireóide por idade.....	44
3.5 Figura 3.: Índices de volume da tireóide/superfície corporal por idade.....	45
3.6 Figura 4.: Correlação do TSH-US log com volume da tireóide.....	46
3.7 Tabela 3.: Características e dados da radioterapia dos pacientes que apresentaram nódulos.....	47

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia
Dissertação de Mestrado

1. Artigo de Revisão

Alterações Tireoideanas Associadas à Radiação

Mestranda: Cassiane Cardoso Bonato

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Regina Helena Elnecave

Porto Alegre, 2006

Resumo

O efeito da radiação ionizante sobre a tireóide vem sendo estudado há várias décadas. Os acidentes nucleares têm sido a maior fonte de estudos nessa área. A associação de hipotireoidismo, hipertireoidismo, nódulos e câncer de tireóide com a radiação é freqüentemente relatada, mas os limiares de dose de radiação para lesões, os mecanismos de lesão e alguns fatores de risco ainda não estão bem estabelecidos. As crianças apresentam maior risco para essas alterações de tireóide secundárias à radiação e necessitam de seguimento médico por longo período após a exposição. Este tema adquire maior relevância atualmente, uma vez que um grande número de pessoas tratadas com radioterapia para câncer na infância sobrevive e poderá apresentar seqüelas. Nesta revisão analisamos as diferentes alterações clínicas provocadas sobre a tireóide causadas por radiação interna e externa.

Descritores: hipotireoidismo; criança; neoplasia/radioterapia.

Abstract

The effects of ionizing radiation on the thyroid have been studied for some time. Nuclear accidents are the major source of studies related to this matter. The association of hypothyroidism, hyperthyroidism, thyroid nodules and cancer is frequently reported, but the radiation dose injury thresholds, the mechanism of injury and some risk factors are not fully established. Children are at greater risk for developing thyroid injury secondary to radiation and need to be followed for a long time after exposure. This issue is especially relevant nowadays as many people treated by radiation for childhood cancer survive and may have squels. In this review we analyze the different clinical changes caused by internal and external radiation on the thyroid.

Keywords: hypothyroidism; child; neoplasia/radiotherapy.

Introdução

Aproximadamente 1 em cada 350 norte americanos desenvolve câncer antes dos 20 anos de idade (1). Nas décadas de 40 e 50, poucas crianças sobreviviam a essa doença. No entanto, no início da década de 60, pesquisadores descobriram caminhos para novas terapias, usando combinações de drogas quimioterápicas e combinações de diferentes modalidades de tratamento (quimioterapia, radioterapia e cirurgia). O resultado dessa evolução foi um aumento do número de pacientes com cura e remissão prolongada. Com as terapias atuais, mais de 70% das crianças com diagnóstico de câncer sobrevivem por muitos anos, ou mesmo décadas, após o tratamento. No entanto, as conseqüências de seu tratamento mostram-se significativas, pouco reconhecidas e com riscos para sua saúde e bem estar, com as quais convivem para o resto de suas vidas.

A disfunção tireoideana é uma conseqüência relativamente freqüente da exposição da glândula tireóide à radiação ionizante. O hipotireoidismo é a manifestação mais comum de lesão causada por radiação direta da tireóide (2, 3, 4), tendo sido relatados também tireoidite auto-imune, doença de Graves, síndrome semelhante à tireoidite silenciosa, cistos, nódulos benignos (únicos ou múltiplos), e cânceres de tireóide (papilares ou foliculares) (3).

Embora se acredite que o desenvolvimento dessas patologias ocorra tardiamente em relação à data da irradiação, o momento real do início permanece desconhecido. Também não estão claros quais os limiares de dose que potencialmente causam danos à tireóide. Sabe-se que doses tão baixas quanto 0,1Gy estão associados com aumento na incidência de nodularidade e câncer de tireóide (5, 6). Crianças são mais suscetíveis a alterações tireoideanas por irradiação, especialmente aquelas com idade abaixo de 5 anos (5).

Ricardi e cols. (7) aferiram a dose de radiação absorvida pela tireóide em crianças com leucemia submetidas à irradiação craniana profilática através de dosímetros termoluminescentes (TLDs Lif100) instalados sobre a pele, em topografia tireoideana. A dose recebida pela tireóide variou de 2 a 8,3% (média 4%) da dose total para o encéfalo de 18Gy, registradas entre 0,36 a 1,49Gy. As crianças mais jovens receberam as maiores doses em razão da menor distância entre a tireóide e o local irradiado. O estudo mostrou que, mesmo com o emprego de técnicas mais dirigidas de radioterapia, há dispersão de radiação para outras regiões. As conseqüências dessa dispersão têm sido descritas em estudos epidemiológicos, os quais revelam o aparecimento de déficits hormonais e de neoplasias de tireóide, mesmo tardios à exposição. Em um estudo semelhante de Rogers e cols. (8) verificaram que a dose recebida pela tireóide foi de 2,8 a 7,5% (0,5-1,8Gy) da dose total do tratamento.

Mecanismos de lesão

A radiação ionizante pode ser um agente terapêutico ou carcinogênico – exposição a baixas doses pode aumentar o risco individual de desenvolver câncer, mas a exposição a altas doses pode diminuir ou parar o crescimento tumoral. Quando as células são expostas à radiação ionizante, o DNA danificado induz uma resposta de stress através da ativação ou repressão de proteínas alvo distintas, que funcionam primariamente para facilitar o reparo do DNA e previnem a proliferação das células danificadas. De forma semelhante, a radiação ionizante também induz programas multicelulares que orquestram a resposta ao dano tecidual (9). Esses programas são executados por sinais solúveis como as citocinas e os fatores de crescimento que funcionam no parênquima e estroma como moduladores do comportamento celular. A radiação ionizante pode provocar um fenótipo “ativado” em

algumas células que promove um rápido e persistente remodelamento estromal da matriz extracelular. Esse remodelamento ocorre através da indução de proteases e fatores de crescimento, e pela produção crônica de espécies reativas de oxigênio (EROs).

Os efeitos diretos da radiação ionizante ao microambiente tecidual são provocados pela deposição de energia nas macromoléculas, e os efeitos indiretos pela interação da energia com água que produz EROs. Com raio-x e raio- δ , 60% da lesão tecidual é causada pelos efeitos indiretos. O desbalanço entre pró-oxidantes e antioxidantes pode resultar em um estado de stress oxidativo que pode promover condições patológicas, incluindo aquelas associadas com o câncer e envelhecimento. A radiação ionizante pode ativar a TGF- β (*transforming growth factor- β* - fator β de transformação do crescimento) que é um importante mediador da resposta inflamatória e sensor extracelular do stress oxidativo. O TGF- β também tem papel na homeostase do controle do crescimento, a falência da qual poderia contribuir para o desenvolvimento de câncer (10). Camundongos *knockout* específico de receptores tipo II de TGF- β desenvolvem tumores epiteliais rapidamente (11). A produção de EROs por macrófagos e neutrófilos teciduais, induzida pela radiação ionizante, resulta em lesão nas células parenquimatosas promovendo tumorigênese (12). Estudos recentes demonstraram que a radiação ionizante induz o acúmulo de macrófagos que tem o fenótipo de fagócitos ativados, acompanhados por marginação e infiltração dos tecidos por neutrófilos (13,14). Esses são sinais clássicos de resposta inflamatória. A inflamação e o aumento na produção de EROs pode elevar a taxa de mutação de DNA, enquanto altera a secreção de citocinas dos macrófagos, comprometendo o circuito regulatório imuno-hematopoiético normal. Há evidência direta de que os sobreviventes

japoneses da bomba atômica ainda tenham níveis sub-clínicos de inflamação 50 anos após a exposição à radiação ionizante. (15,16).

Tireóide e radiação

A tireóide é um órgão bastante sensível à radiação. Os eventos patológicos que levam a anormalidades da tireóide decorrentes da exposição à radiação externa são, em grande parte, desconhecidos. Há evidências de que a radiação possa inibir ou ativar funções específicas do epitélio folicular, reduzir o número de folículos funcionantes, alterar a vascularização ou a permeabilidade vascular, ou induzir reações imunológicas que levam às várias manifestações clínicas da disfunção tireoideana. No entanto, os mecanismos precisos das diversas lesões atribuídas à radiação permanecem não esclarecidos. Os achados histológicos de tireóides irradiadas variam substancialmente, dependendo da dose de radiação e do tempo que se segue à exposição (17, 18). As alterações tireoideanas agudas relatadas a partir de 3 a 6 semanas após a exposição à acidentes nucleares, incluem diminuição do tamanho dos folículos e afinamento do epitélio cuboidal dos tecidos residuais (19). Altas doses de radiação, como a fornecida pela administração de dose terapêutica de I^{131} produzem necrose folicular, vasculite aguda e trombose, além de hemorragia seguida por infiltração linfocitária e esclerose vascular. Modificações crônicas, após doses menores de radiação, incluem hiperplasia folicular focal e irregular, hialinização e fibrose em torno do epitélio vascular, e, menos comumente, infiltração linfocitária semelhante à tireoidite de Hashimoto. Modificações crônicas detectadas em tireóides expostas a baixa dose de radiação externa durante a infância incluem hiperplasia folicular focal, tireoidite linfocítica crônica, adenomas (únicos ou múltiplos), e carcinomas de tireóide (papilares, foliculares ou mistos) (19).

Hipotireoidismo

Hipotireoidismo foi reconhecido pela primeira vez como uma complicação da irradiação externa da região cervical para tratamento de doença de Graves em 1929 e foi relatado pela primeira vez em pacientes eutireoideos antes de irradiação cervical em 1965 (20,21). Até então, a tireóide era considerada um órgão radioresistente.

O hipotireoidismo primário é a consequência clínica mais comum da exposição da tireóide à irradiação externa em região cervical (30-70Gy) (22). O hipotireoidismo subclínico, caracterizado por elevação anormal do TSH sérico e nível ainda normal de T4 sérico, consiste no achado mais comum entre populações de pacientes irradiados submetidos à triagem através de exames bioquímicos periódicos (2, 3, 23, 24, 25). A incidência de hipotireoidismo clínico e subclínico varia substancialmente (4-49%), conforme o resultado de diferentes técnicas de radiação, doses empregadas, a frequência e adequação das avaliações de seguimento. Em uma população de 1677 adultos e crianças irradiadas na região de tireóide durante o tratamento de doença de Hodgkin, o risco de desenvolvimento de hipotireoidismo clínico ou subclínico chegou a 44%, sendo detectado até 26 anos após o tratamento. Aproximadamente metade dos pacientes manifestou hipotireoidismo dentro de 5 anos após a terapia. Em alguns indivíduos, o hipotireodismo se desenvolveu somente após 20 anos da exposição à radiação (3).

Outros fatores podem contribuir para o risco aumentado de hipotireoidismo após irradiação. Hancock e cols. (3) encontraram uma incidência de 15% de hipotireoidismo em pacientes tratados antes dos 5 anos de idade (geralmente com doses mais baixas de radiação), que aumentou para 39% em indivíduos irradiados entre 15 e 20 anos de idade. A incidência declinou gradualmente com o avançar da idade. Entre os indivíduos com menos de 17 anos de idade no momento do tratamento, a dose de radiação foi o fator mais

importante para o risco de desenvolvimento de hipotireoidismo subsequente (o risco relativo -RR- aumentou em 1.06 por Gray, $P < 0,000001$). Idade e sexo não foram fatores significativos para o desenvolvimento de hipotireoidismo nas crianças. Acima dos 17 anos de idade, o sexo feminino, o uso de quimioterápicos associado à radiação e a dose utilizada foram os fatores de risco predominantes para o desenvolvimento de hipotireoidismo. Constine e cols. (26), ao estudarem crianças tratadas para doença de Hodgkin, encontraram alterações tireoideanas em 17% das crianças que receberam até 26Gy sobre a tireóide, enquanto 75% das que receberam mais de 26Gy desenvolveram níveis elevados de TSH. A medida de irradiação recebida pela tireóide foi aferida por dosímetros termoluminescentes. A dependência da idade nos efeitos da radiação não ficou clara nesse estudo. Dados do estudo de sobreviventes de câncer na infância (*Childhood Cancer Survivor Study*) (27) mostraram que a incidência de hipotireoidismo em pacientes que tiveram doença de Hodgkin foi significativamente maior nos pacientes irradiados do que no grupo controle (RR:17,1; $P < 0,0001$). A incidência cumulativa de hipotireoidismo foi de 28% nos sobreviventes de doença de Hodgkin, enquanto a prevalência de hipotireoidismo subclínico entre adultos saudáveis é de 5-6%. O hipotireoidismo se desenvolveu em média 7 anos (0-27 anos) após o diagnóstico da doença de Hodgkin. O risco de desenvolver hipofunção tireoideana dentro de 20 anos após o diagnóstico da doença foi de 30% para os pacientes que receberam dose de radiação entre 35 e 44,9Gy, e de 50% para os pacientes que receberam 45Gy ou mais. Os pacientes tratados com quimioterapia, sem radioterapia, apresentaram hipofunção tireoideana em 7,6% dos casos. Outros fatores de risco independentes foram idade no diagnóstico da doença maior que 15 anos (RR: 1,5; $P < 0,0001$) e sexo feminino (RR:1,7; $P < 0,0001$).

Hipotireoidismo também foi documentado após exposições incidentais da glândula tireóide à radiação. Crianças irradiadas para o tratamento de tumores do SNC apresentaram uma frequência de hipotireoidismo que variou de 20 a 68% (24, 25, 28). O tratamento com irradiação corporal total empregado no transplante de medula óssea está associado a incidência de 25 a 73% de hipotireoidismo clínico ou subclínico.(25, 29, 30). Nessa situação, o risco foi mais baixo após irradiação corporal total fracionada do que após dose única utilizada em regimes preparatórios (30).

Ainda, hipotireoidismo pode ser secundário à irradiação da região hipotálamo-hipofisária, após tratamento de adenomas hipofisários, tumores cerebrais, ou alguns cânceres de cabeça e pescoço (31, 32, 33, 34). Brada e cols. (32) identificaram 182 pacientes que necessitaram terapia com tiroxina, entre 252 pacientes tratados para adenomas hipofisários com 45 – 50Gy em 25 – 30 frações. A média de tempo para a instituição da reposição de tiroxina nessa população foi de 19 anos. O longo intervalo registrado até o aparecimento da disfunção hormonal indica que estudos realizados em curto prazo provavelmente subestimam a incidência de disfunção hormonal após a irradiação hipofisária. Em outro estudo, Littlely e cols. (34) demonstraram correlação significativa entre a dose de radiação hipofisária e o risco de desenvolvimento de deficiência de TSH.

Os efeitos tardios do tratamento do câncer na infância são descritos predominantemente em relação à radioterapia. Van Santen e cols. (35) não encontraram efeito adicional da quimioterapia sobre o aparecimento de alterações de função tireoideana e o aparecimento de nódulos em 205 pacientes submetidos à radioterapia na infância.

Hipertireoidismo

Tireoidite com hipertireoidismo, embora seja uma complicação precoce conhecida da ingestão oral de ^{131}I , raramente tem sido descrita após radioterapia externa do leito tireoideano. Diversos casos de tireoidite tireotóxica após irradiação externa foram relatados, dentro de dois meses até vários anos após o tratamento. Em 1980, Fachnie e Rao (36) descreveram um caso de tireotoxicose transitória, no qual o paciente desenvolveu tremores e taquicardia 2 meses após receber radioterapia para carcinoma de células escamosas de laringe. Foi documentado baixa captação de iodo radioativo, embora os níveis de TSH fossem normais. Em 1985, Blitzer e cols. (37) relataram um caso de tireoidite tireotóxica com captação de radioiodo suprimida 6 meses após completar irradiação de pescoço. Os níveis de TSH também se apresentavam dentro do normal no momento do diagnóstico, apesar da supressão da captação tireoideana de iodo radioativo. Em seguida, Petersen e cols. (38) descreveram 3 casos de tireoidite tireotóxica com supressão da captação de I^{131} pela tireóide após irradiação para doença de Hodgkin. O intervalo entre o término do curso de radioterapia e o diagnóstico de tireoidite variou de 9 a 13 meses. Em uma grande revisão de anormalidades tireoideanas relacionadas ao tratamento da doença de Hodgkin com radioterapia, Hancock e cols. (3) observaram 6 casos de tireoidite tireotóxica silenciosa. A média de tempo para o diagnóstico foi de 3,7 anos com o limite mais baixo de 10 meses.

Em 2001, Bryer-Ash e cols. (39) descreveram o caso de um paciente que, 2 semanas após completar um curso de radioterapia de cabeça e pescoço, apresentou um quadro clínico sugestivo de hipertireoidismo. Esse é o caso de tireoidite tireotóxica pós-irradiação externa mais precoce documentado na literatura.

O risco de Doença de Graves é 7 a 20 vezes maior em pacientes irradiados (3). O desenvolvimento de auto-anticorpos tireoideanos, típicos sob essas circunstâncias, pode

resultar da secreção de antígenos tireoideanos secundária à lesão da tireóide induzida pela radiação. Hancock e cols. (3) encontraram 30 casos de doença de Graves, 3 semanas a 18 meses após o tratamento radioterápico de doença de Hodgkin (média 5,3 anos), sendo que 17 apresentaram oftalmopatia infiltrativa. A idade média no momento do diagnóstico de hipertireoidismo foi de 25 anos (9 – 45 anos), 18 pacientes eram do sexo masculino. O risco real de doença de Graves foi de 3% em pacientes recebendo mais de 30Gy, 1% nos que receberam 7,5 a 30Gy e 2 % entre 110 pacientes que não foram submetidos à radioterapia.

No estudo de sobreviventes de câncer na infância, CCSS, (*Childhood Cancer Survivor Study*) (27), a incidência de hipertireoidismo foi maior do que nos controles (RR: 8, $p < 0,0001$). O tempo médio entre o tratamento da doença de Hodgkin e o hipertireoidismo foi 8 anos (8 – 22 anos). A dose de irradiação cervical e o tempo desde o diagnóstico da doença de Hodgkin foram preditores independentes de hipertireoidismo. O risco absoluto de desenvolver hipertireoidismo (150-160 casos/100.000) é quase idêntico ao relatado no estudo de Hancock e cols. (3) (170-188/1000.000). Também não encontraram diferença em relação a sexo.

Nódulos benignos e malignos

A ocorrência de nódulos na tireóide é comum em pacientes expostos à radiação ionizante terapêutica ou acidental. Entre os sobreviventes da bomba atômica no Japão, a prevalência de bócio uninodular não tóxico foi significativamente maior no grupo exposto, quando comparados ao grupo não exposto (40). Em outro estudo dessa população, dados de necropsia demonstraram uma correlação direta entre incidência de adenoma tireoideano e dose de radiação (41). Em várias séries de pacientes com história de irradiação terapêutica de cabeça e pescoço foram observados nódulos adenomatosos em 30-90% dos casos, bócio

nodular em 33-77% e cistos colóides em 6-11% dos casos. (28,42,43). Nas séries pós-Chernobyl, bócios multinodulares foram as lesões nodulares benignas mais comuns (43%) (44,45).

A associação entre radiação e carcinoma de tireóide foi inicialmente descrita por Duffy and Fitzgerald em 1950 (46). Foi observado que grande parte das crianças com carcinoma de tireóide tinham história de radioterapia. Vários estudos confirmaram essa associação, como o de Ron e cols. (5), em 1995, combinaram as observações de sete estudos, demonstrando pela primeira vez, que o risco de câncer de tireóide associado com a exposição externa à radiação δ ou raios-X aumentou linearmente com o aumento da dose para a tireóide com doses de irradiação baixas a moderadas. Também, demonstraram que a relação dose-resposta apresentava um platô com doses maiores que 10Gy para o tratamento do câncer. Sigurdson e cols. (47), em 2005, apresentaram um estudo caso-controle que demonstrou claramente um aumento linear do risco de câncer de tireóide com o aumento das doses de radiação terapêutica com baixas doses até 20Gy utilizadas no tratamento do primeiro câncer, mas demonstraram uma queda na curva dose-resposta com um declínio no risco com doses maiores que 30Gy. O risco de câncer de tireóide parece ter um pico com doses entre 20-29Gy com OR de 9,8. O risco cai para baixos níveis com doses acima de 30Gy, consistente com a hipótese de morte celular com altas doses de radiação proposta por Louis Gray em 1964 (48).

Sobreviventes das bombas atômicas no Japão e nos residentes das Ilhas Marshall expostos à radiação durante os testes com bombas de hidrogênio apresentaram maior risco de câncer de tireóide. Mais recentemente, a exposição à radiação que resultou do acidente com o reator nuclear de Chernobyl aumentou em até 62 vezes o risco de câncer de tireóide

nos indivíduos após cinco anos da exposição (49), mostrando alta incidência na infância em Belarus, Ucrânia, e, em menor extensão, na Federação Russa.

Na infância, a tireóide parece particularmente vulnerável aos efeitos oncogênicos da radiação e foi relatado um aumento importante, de até 30 vezes, de câncer de tireóide em meninas abaixo dos 14 anos em Belarus (50). Outros estudos observaram que crianças abaixo de 5 anos de idade no momento da exposição estavam mais propensas aos efeitos da radiação ionizante, com as meninas apresentando maior risco que os meninos (51). O câncer de tireóide também aparece frequentemente como segunda malignidade após o tratamento com sucesso de câncer na infância, particularmente após Doença de Hodgkin (52) e neuroblastoma (53). O câncer de tireóide pode se desenvolver após o tratamento de outras malignidades da infância envolvendo radiação, incluindo tumores do sistema nervoso central, leucemia linfoblástica aguda, linfoma não-Hodgkin, sarcoma de Ewing e tumor de Wilms (54,55). O câncer de tireóide também é reconhecido como o maior problema em crianças com várias doenças hematológicas malignas tratadas por irradiação corporal total, como parte do regime de condicionamento antes do transplante alogênico de medula óssea (56).

Sessenta a 70% dos casos de leucemia linfoblástica aguda em crianças são curados com as estratégias atuais de tratamento. Esses pacientes apresentam 6 a 7 vezes mais segundo cânceres relacionados à radioterapia, conforme dados epidemiológicos. A proporção cumulativa estimada de crianças nas quais um segundo câncer se desenvolve é de 2.53% após 15 anos do diagnóstico. Segundo câncer de tireóide após irradiação craniana profilática para leucemia linfoblástica aguda ocorreu em 3 entre 9.720 pacientes após um *follow up* médio de 4,7 anos no estudo de Neglia e cols. (57). A baixa incidência foi devida, provavelmente, ao curto intervalo de tempo de acompanhamento.

Carcinoma de tireóide após leucemia linfoblástica aguda ocorre especialmente em crianças que foram irradiadas com idades menores de 5 anos (58). Há claramente uma relação linear inversa entre a idade do paciente no momento da irradiação e o risco de segundo carcinoma de tireóide (5,59,60). O risco de desenvolver câncer de tireóide é maior nas crianças irradiadas antes dos 5 anos de idade, e não é mais significativo após os 40 anos, ou mesmo após os 15 anos (5). O risco maior envolvendo crianças mais jovens que são submetidas à radiação craniana é atribuído à curta distância crânio-facial e à rápida proliferação das células da tireóide nessa idade (61).

O intervalo médio de tempo entre a irradiação cervical e o diagnóstico de câncer de tireóide foi de 15,9 anos (47), e de 13 anos em outro estudo (62). Carcinoma papilar foi a variante histológica mais comum após exposição à radiação interna ou externa da tireóide. Esse tipo histológico representa 78% dos casos de segundo câncer de tireóide após irradiação terapêutica para outro câncer (47) e 93,8% dos casos de câncer de tireóide pós-Chernobyl (63).

As mutações encontradas nos nódulos benignos e malignos de tireóide, após radiação externa ou exposição a radioiodo, não diferiram em tipo ou frequência (64).

Conclusão

As seqüelas do tratamento do câncer com radioterapia em vários órgãos podem se manifestar tardiamente. Os sintomas de disfunção tireoideana podem ser confundidos ou interpretados de forma errônea, ao serem atribuídos à doença de base do paciente, ou às medicações usadas para o tratamento da neoplasia, resultando em diagnóstico tardio da lesão glandular. Considerando-se o grande avanço no tratamento do câncer da infância, e o conseqüente alto índice de cura, os pacientes portadores de neoplasia tratados com radioterapia podem ter sobrevida longa. A qualidade de vida desses pacientes depende do seguimento adequado, possibilitando diagnóstico correto e tratamento precoce das eventuais seqüelas relacionadas à radioterapia.

Referências bibliográficas

1. University of minnesota. Cancer Center. Long-term follow up study: surviving childhood cancer [home page na internet]. Minneapolis: The University; 2001 [citado em 2006 jan 3]. Disponível em: http://www.cancer.umn.edu/page/ltfu/p_csurv.html
2. Grande C. Hypothyroidism following radiotherapy for head and neck cancer: Multivariate analysis of risk factors. **Radiother oncol** **1992**;25:31-6.
3. Hancock SL, Cox RS, McDougall IR. Thyroid diseases after treatment of Hodgkin's disease. **N Eng J Med** **1991**;325:599-605.
4. Tami TA, Gomez P, Parker GS, Gupta MB, Frassica DA. Thyroid dysfunction after radiation therapy in head and neck cancer patients. **Am J Otolaryngol** **1992**;13:357-62.
5. Ron E, Lubin JH, Shore RE, Mabuchi K, Modan B, Pottern LM, et al. Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies. **Radiat Res** **1995**;141:259-77.
6. Shore RE. Issues and epidemiological evidence regarding radiation-induced thyroid cancer. **Radiat Res** **1992**;131:98-111.
7. Ricardi U, Rossi G, Tessa M, Barisone E, Besenzon L, Corrias A, et al. Dosimétrie in vivo pour l'évaluation de la dose reçue par la thyroïde lors de l'irradiation cérébrale prophylactique délivrée dans le cadre du traitement des leucémies de l'enfant. **Cancer radiother** **1997**;1:85-7.
8. Rogers PCJ, Fryer CJH, Hussein S. Radiation dose to the thyroid in the treatment of acute lymphoblastic leukemia (ALL). **Med Ped Oncol** **1982**;10:385-8.
9. Barcellos-Hoff MH, Brooks AL. Extracellular signaling via the microenvironment: a hypothesis relating carcinogenesis, bystander effects and genomic instability. **Radiat Res** **2001**;156:618-27.

10. Barcellos-Hoff MH, Park C, Wright EG. Radiation and the microenvironment – tumorigenesis and therapy. **Nature Rev** 2005;5:867-75.
11. Bhowmick NA, Chytil A, Plieth D, Gorska AE, Dumont N, Shappell SS, et al. TGF- β signaling in fibroblasts modulates the oncogenic potential of adjacent epithelia. **Science** 2004;303:848-51.
12. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. **Nature** 2002;420:860-7.
13. Uchimura E, Watanabe N, Niwa O, Muto M, Kobayashi Y. Transient infiltration of neutrophils into the thymus in association with apoptosis induced by whole-body X-irradiation. **J Leuk Biol** 2000;67:780-4.
14. Lorimore SA, Coates PJ, Scobie GE, Milne G, Wright EG. Inflammatory-type responses after exposure to ionizing radiation *in vivo*: a mechanism for radiation-induced bystander effects? **Oncogene** 2001;20:7085-95.
15. Neriishi K, Nakashima E, DeLongchamp RR. Persistent Subclinical inflammation among A-bomb survivors. **Intl J Radiat Biol** 2001;77:475-82.
16. Hayashi T, Kusunoki Y, Hakoda M, Morishita Y, Kubo Y, Maki M, et al. Radiation dose-dependent increases inflammatory response markers in A-bomb survivors. **Intl J Radiat Biol** 2003;79:129-36.
17. Carr RF, Livolsi VA. Morphologic changes in the thyroid after irradiation for Hodgkin's lymphoma. **Cancer** 1989;64:825-9.
18. Pelizzo MR, Piotto A, Rubello D, Casara D, Fassina A, Busnardo B. High prevalence of occult papillary thyroid carcinoma in a surgical series for benign thyroid disease. **Tumori** 1990;76:255-7.
19. Fajardo LF. **Pathology of radiation injury**. NY: Masson Pub. USA, inc.;1982:205-12.

20. Groover TA, Christie AC, Merritt EA, Coe FO, McPeak EM. Roentgen irradiation in the treatment of hyperthyroidism: a statistical evaluation based on three hundred and five cases. **JAMA** 1929;92:1730-4.
21. Markson JL, Flatman GE. Myxoedema after deep x-ray therapy to the neck. **Br Med J** 1965;1:1228-30.
22. Hancock SL, McDougall IR, Constine LS. Thyroid abnormalities after therapeutic external radiation. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 1995;31:1165-70.
23. Devney RB, Sklar CA, Nesbit ME, Kim TH, Williamson JF, Robinson LL, et al. Serial thyroid function measurements in children with Hodgkin's disease. **J Pediatr** 1984;105:223-9.
24. Oberfield SE, Allen J, Pollack J, New MF, Levine LS. Long-term endocrine sequelae after treatment of medulloblastoma: prospective study of growth and thyroid function. **J Pediatr** 1986;108:219-23.
25. Ogilvy-Stuart AL, Shalet SM, Gattamamni HR. Thyroid function after treatment of brain tumors in children. **J Pediatr** 1991;119:733-7.
26. Constine LS, Donaldson SS, McDougall IR. Thyroid dysfunction after radiotherapy in children with Hodgkin's disease. **Cancer** 1984;53:878-83.
27. Sklar C, Whitton J, Mertens A, Stovall M, Green D, Marina N, et al. Abnormalities of the thyroid in survivors of Hodgkin's disease: data from the Childhood Cancer Survivor Study. **J Clin Endocrinol Metab** 2000;85:3227-32.
28. Kaplan MM, Garnick MB, Gelber R, Li FP, Csady JR, Sallan SE, et al. Risk factors for thyroid abnormalities after neck irradiation for childhood cancer. **Am J Med** 1983;74:272-80.

29. Sklar CA, Kim TH, Ramsay NK. Thyroid dysfunction among long-term survivors of bone marrow transplantation. **Am J Med** 1982;73:688-94.
30. Tamura K, Shimaoka K, Friedman M. Thyroid abnormalities associated with treatment of malignant lymphoma. **Cancer** 1981;47:2704-11.
31. Ogilvy-Stuart AL, Clark DJ, Wallace WH, Gibson BE, Stevens RF, Shalet SM, et al. Endocrine deficits after fractionated total body irradiation. **Arch Dis Child** 1992;67:1107-10.
32. Brada M, Rajan B, Traish D, Ashley S, Holmes-Sellors PJ, Uttley D. The long-term efficacy of conservative surgery and radiotherapy in the control of pituitary adenomas. **Clin Endocrinol** 1993;38:571-8.
33. Constone LS, Woolf PD, Cann D, Mick G, McCormick K, Raubertas RF, et al. Hypothalamic-pituitary dysfunction after radiation for brain tumors. **N Engl J Med** 1993;328:87-94.
34. Littley MD, Shalet SM, Beardwell GG, Robinson EL, Sutton MD. Radiation-induced hypopituitarism is dose-dependent. **Clin Endocrinol** 1989;31:363-73.
35. van Santen HM, Vulsma T, Dijkgraaf MG, Blumer RME, Heinen R, Jaspers MWM, et al. No damaging effect of chemotherapy in addition to radiotherapy on the thyroid axis in young adult survivors of childhood cancer. **J Clin Endocrinol Metab** 2003;88:3657-63.
36. Fachnie JD, Rao SD. Painless thyroiditis with hyperthyroidism following external irradiation to the neck. **Henry Ford Hosp Med J** 1980;28:149-51.
37. Blitzer JB, Paolozzi FP, Gottlieb AJ, Zamkoff KW, Chung CT. Thyrotoxic thyroiditis after radiotherapy for Hodgkin's disease. **Arch Intern Med** 1985;145:1734-5.

38. Petersen M, Keeling CA, McDougal IR. Hyperthyroidism with low radioiodine uptake after head and neck irradiation for Hodgkin's disease. **J Nucl Med** 1989;30:255-7.
39. Bryer-Ash M, Lodhi W, Robbins T, Morrison R. Early Thyrotoxic Thyroiditis after radiotherapy for tonsillar carcinoma. **Arch Otolaryngol Head Neck Surg** 2001;127:209-11.
40. Morimoto I, Yoshimoto Y, Sato K, Hamilton HB, Kawamoto S, Izumi M, et al. Serum TSH, thyroglobulin, and thyroidal disorders in atomic bomb survivors exposed in youth: 30-year follow-up study. **J Nucl Med** 1987;28:1115-22.
41. Ezaki H, Takeichi N, Yoshimoto Y. Thyroid cancer: epidemiological study of thyroid cancer in A-bomb survivors from extended life span study cohort in Hiroshima. **J Radiat Res** 1991;32:S193-S200.
42. Valdiserri RO, Borochoviz D. Histologic changes in previously irradiated thyroid glands. **Arch Pathol Lab Med** 1980;104:150-2.
43. Fjalling M, Tisell L-E, Carlsson S, Hansson G, Lindberg L-M, Oden A. Benign and malignant nodules after neck irradiation. **Cancer** 1986;58:1219-24.
44. Nikiforov Y, Gnepp DR. Pediatric thyroid cancer after the Chernobyl disaster: pathomorphologic study of 84 cases (1991-1992) from the Republic of Belarus. **Cancer** 1994;74:748-66.
45. Nikiforov Y, Heffess C, Korzenko A, Fagin JA, Gnepp DR. Follicular tumors and benign nonneoplastic thyroid lesions in Bela-Russian children and adolescents exposed to radiation after the Chernobyl disaster. **Cancer** 1995;76:900-9.
46. Duffy BJ, Fitzgerald PJ. Cancer of the thyroid in children: a report of 28 cases. **J Clin Endocrinol Metab** 1950;10:1296-1308.

47. Sigurdson AJ, Ronckers CM, Mertens AC, Stovall M, Smith SA, Liv Y, et al. Primary thyroid cancer after a first tumour in childhood (the Childhood Cancer Survivor Study): a nested case-control study. **Lancet** 2005;365:2014-23.
48. Gray LH. **Radiation biology and cancer**. In: Cellular Radiation Biology, Proc Ann Symp Fundamental Cancer Research. Baltimore: Williams & Wilkins, 1964.p.7-25.
49. Zimmerman D. Thyroid neoplasia in children. **Curr Opin Pediatr** 1997;9:413-8.
50. Mahoney MC, Lawvere S, Falkner KL, Averkin YI, Ostapenko VA, Michalek AM, et al. Thyroid cancer incidence trends in Belarus: examining the impact of Chernobyl. **Int J Epidemiol** 2004;33:1025-33.
51. Inskip PD. Thyroid cancer after radiotherapy for childhood cancer. **Med Ped Oncol** 2001;36:568-73.
52. Bhatia S, Yasui Y, Robison LL. High risk of subsequent neoplasms continues with extended follow-up of childhood Hodgkin's disease: report from the Late Effects Study Group. **J Clin Oncol** 2003;21:4386-94.
53. Rubino C, Adjadj E, Guerin S, Guibout C, Shamsaldin A, Dondon MG, et al. Long-term risk of second malignant neoplasms after neuroblastoma in childhood: role of treatment. **Int J Cancer** 2003;107:791-6.
54. Black P, Straaten A, Gutjahr P. Secondary thyroid carcinoma after treatment for childhood cancer. **Med Pediatr Oncol** 1998;31:91-5.
55. Gow KW, Lensing S, Hill DA, Krasin MJ, McCarville MB, Rai SN, et al. Thyroid carcinoma presenting in childhood or after treatment of childhood malignancies: as institutional experience and review of the literature. **J Pediatr Surg** 2003;38:1574-80.

56. Cohen A, Rovelli A, van Lint MT, Merlo F, Gaiero A, Mulas R, et al. Secondary thyroid carcinoma after allogenic bone marrow transplantation during childhood. **Bone Marrow Transplant** 2001;28:1125-8.
57. Neglia JP, Meadows AT, Robison LL, Kim TH, Newton WA, Ruymann FB, et al. Second neoplasms after acute lymphoblastic leukemia in childhood. **N Engl J Med** 1991;325:1330-6.
58. Perel Y, Leverger G, Carrere A, Caudry M, Garabedian EN, Ansoborlo S, et al. Second thyroid neoplasms after prophylactic cranial irradiation for acute lymphoblastic leukemia. **Am J Hematol** 1998;59:91-4.
59. Tucker MA, Morris Jones PH, Boice JD Jr, Robison LL, Stone BJ, Stovall M, et al. Therapeutic radiation at a young age is linked to secondary thyroid cancer. **Cancer Res** 1991;51:2885-8.
60. Meadows AT, Gallagher JÁ, Bunin GR. Late effects of early childhood cancer therapy. **Br J Cancer** 1992;18:S92-S95.
61. Bessho F, Oohta K, Akanuma A, Sakata KJ. Dosimetry of radiation scattered to thyroid gland from prophylactic cranial radiation for childhood leukemia. **Pediatr Hematol Oncol** 1994;11:47-53.
62. Archarya S, Sarafoglou K, LaQuaglia M, Lindsley S, Gerald W, Wollner N, et al. Thyroid neoplasms after therapeutic radiation malignancies during childhood or adolescence. **Cancer** 2003;97:2397-403.
63. Pacini F, Vorontsova T, Demidchik EP, Molinaro E, Agatel RC, Shavrova E, et al. Post-Chernobyl thyroid carcinoma Belarus children and adolescents: Comparison with naturally occurring thyroid carcinoma in Italy and France. **J Clin Endocrinol Metabol** 1997;82:3563-9.

64. Elisei R, Romei C, Vorontsova T, Cosci B, Veremeychick V, Kuchinskaya E, Basolo F, et al. RET/PTC rearrangements in thyroid nodules: studies in irradiated and not irradiated, malignant and benign thyroid lesions in children and adults. **J Clin Endocrinol Metabol** 2001;86:3211-6.

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia
Dissertação de Mestrado

2. Artigo Original

Alterações da Tireóide em Pacientes Submetidos à Radioterapia
Para o Tratamento de Câncer na Infância

Mestranda: Cassiane Cardoso Bonato
Orientadora: Prof^a. Dr^a. Regina Helena Elnecave

Porto Alegre, 2006

Resumo

Os pacientes tratados para o câncer na infância estão sobrevivendo mais devido à eficácia dos tratamentos disponíveis. As técnicas de radioterapia evoluíram muito nas últimas décadas, mas suas seqüelas e risco de um segundo câncer ainda são motivo de preocupação. O objetivo desse estudo foi avaliar a frequência de algumas alterações tireoideanas em pacientes tratados com radioterapia para câncer em diferentes locais na infância. Esse estudo é transversal e foi preparado a partir da revisão dos prontuários de 59 pacientes que foram encaminhados pelo Serviço de Oncologia Pediátrica para o de Endocrinologia do HCPA para a identificação e tratamento de possíveis seqüelas causadas por radioterapia para diversos tipos de malignidades. A idade, sexo, altura/peso, tempo desde a radioterapia, história familiar de doença tireoideana, quimioterapia recebida, laudos de radioterapia, provas de função tireoideana (TSH-US, T4l e T4t), anticorpos antitireoperoxidase e ecografias de tireóide (volume e nódulos) de cada pacientes foram analisados. Dos 59 pacientes, 23 (39%) foram diagnosticados como tendo hipotireoidismo 3,5 ± 1,9 anos após o tratamento. A média de idade no momento da radioterapia foi de 7,6 ± 3,4 anos. O fator que apresentou maior associação com o achado de hipotireoidismo primário foi o local irradiado. Não foi encontrado nenhum caso de hipertireoidismo. Os anticorpos antitireoperoxidase foram negativos em todos os pacientes. O volume de tireóide e o índice eco/sup foram significativamente menores nos pacientes com hipotireoidismo ($p < 0,000$). Nódulos de tireóide foram encontrados em 8,4% dos pacientes. As alterações tireoideanas são muito prevalentes em pacientes sobreviventes do câncer na infância. Faz-se necessário o acompanhamento e diagnóstico precoce dessas patologias, visto que muitas vezes passam despercebidas pelo clínico e têm elevada morbidade.

Abstract

Patients treated for childhood cancer are living longer due to the efficacy of treatments available. Radiation therapy techniques have greatly improved in the past decades, but the sequels from it and the risk of a second malignancy are still of concern. The aim of this study was to assess the frequency of some thyroid changes in patients treated with radiation therapy for cancer in different places during childhood. It is a cross-sectional study done from reviewing the charts of 59 patients referred from the division of Pediatric Oncology to that of Endocrinology of HCPA for the identification and treatment of possible sequels due to radiation therapy for several types of malignancy. The age, gender, height/weight, time since radiation therapy, family history of thyroidal illnesses, chemotherapy received, radiation therapy reports, thyroid function tests (TSH-US, T4I and fT4), anti-TPO antibodies and thyroid ultrasound (thyroid volume and nodules) of each patient were analyzed. Of the 59 patients, 23 (39%) were diagnosed as having hypothyroidism 3.5 ± 1.9 years after the treatment. Mean age at the time of radiation therapy was 7.6 ± 3.4 years. The factor with greatest association with the finding of hypothyroidism was the site irradiated. No cases of hyperthyroidism were found. Anti-TPO antibodies were negative in all patients. The thyroid volume and the eco/sup ratio were significantly smaller in hypothyroid patients ($p < 0.000$). Thyroid nodules were found in 8.4% of the patients. Thyroid changes are quite frequent in patients surviving childhood cancer. Close follow-up and early diagnosis of such disorders are important as they are often unnoticed and are associated with great morbidity.

Introdução

O tratamento do câncer na infância com cirurgia, quimioterapia e radioterapia aumentou a sobrevivência desses pacientes (1). Com isso, o risco de aparecimento de patologias secundárias ao tratamento da neoplasia também aumentou (2). Apesar dos aparatos de proteção usados em radioterapia, frequentemente ocorre dispersão da dose para outros tecidos, proporcional à distância destes em relação ao foco de irradiação.

A tireóide é um órgão altamente radiosensível e frequentemente está próxima ou dentro dos campos de radioterapia. As disfunções da tireóide são conseqüências relativamente freqüentes da exposição da glândula à radiação ionizante. A alteração mais comum da tireóide associada à radioterapia é o hipotireoidismo (3, 4, 5); são relatados também tireoidite auto-imune, doença de Graves, síndrome semelhante à tireoidite silenciosa, cistos, nódulos benignos (únicos ou múltiplos) e cânceres de tireóide (papilares ou foliculares) (3).

Embora se acredite que o desenvolvimento dessas patologias ocorra tardiamente em relação à data da irradiação, o momento real do início permanece desconhecido. Também não estão claros quais os limiares de dose que potencialmente causam danos à tireóide. Sabe-se que doses tão baixas quanto 0,1Gy estão associadas com aumento na incidência de nodularidade e câncer de tireóide (6, 7). Crianças são mais suscetíveis a alterações tireoideanas por irradiação, especialmente aquelas com idade abaixo de 5 anos (6).

O objetivo desse estudo foi analisar a freqüência de algumas alterações tireoideanas em pacientes tratados para câncer na infância por radioterapia em diferentes locais.

Pacientes e Métodos

O estudo é uma análise retrospectiva das alterações tireoideanas em pacientes submetidos à radiação externa para tratamento de câncer na infância. Entre março e setembro de 2005 foram revisados os prontuários de 68 pacientes que receberam tratamento radioterápico na infância ou adolescência. Esses pacientes avaliados no serviço de endocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre para a pesquisa de efeitos tardios do tratamento do câncer. Foram excluídos da amostra 6 pacientes que tinham tumores na região hipotalálamo-hipofisária e 3 que não tinham informações completas sobre a radioterapia. Também foi considerado fator de exclusão história prévia de alterações tireoideanas. No total, foram estudados 59 pacientes que realizaram tratamento radioterápico entre 1985 e 2004.

Os pacientes receberam radiação de megavoltagem com fracionamento padrão. Os locais de irradiação incluíram crânio, neuro-eixo, pescoço, tórax, abdômen, testículos e corporal total em diferentes combinações dependendo do tipo de tumor. Os tumores irradiados incluídos na amostra foram leucemia linfocítica aguda (LLA) para tratamento profilático ou terapêutico, doença de Hodgkin, meduloblastoma, glioma, astrocitoma, rabdomiosarcoma, condicionamento para transplante de medula óssea, sarcoma de Ewing e tumor de Wilms.

Foram coletadas informações sobre idade, sexo e dados antropométricos [peso (Kg), altura (cm) e superfície corporal (m^2)] do período de radioterapia, bem como dados das ecografias de tireóide. A superfície corporal foi calculada pela fórmula de Mosteller $\sqrt{\text{Peso(Kg)} \times \text{Altura(cm)}} / 3600$ (m^2) (8, 9).

Dosagens de TSH-US, T4 total (T4t), T4 livre (T4l), anticorpos-antitireoperoxidase (anti-TPO) e ecografia de tireóide fazem parte da avaliação endocrinológica de rotina desses pacientes. No período em que essas dosagens laboratoriais foram feitas, o método utilizado foi a eletroquimioluminescência (ECLIA). No grupo etário avaliado, o valor de referência dos exames laboratoriais foi: TSH-US [valor de referência (VR): 0,27 - 4,2 μ UI/ml], T4 total (VR: 5,1 - 14,1 μ g/dl), T4 livre (VR: 0,93 - 1,7ng/dl).

Por definição, a hipofunção primária da tireóide é considerada quando os valores de TSH estão acima de 4,2 UI/ml com T4t ou T4l baixos (clínico) ou normais (subclínico). Para um diagnóstico mais rigoroso, também foram feitas análises separadas com os pacientes que apresentavam TSH-US acima de 10 μ UI/ml. Hipofunção central foi diagnosticada quando os valores de TSH-US estiveram normais ou baixos, associados a valores baixos de T4l e/ou T4t. Hiperfunção tireoideana foi considerada quando o TSH-US estivesse suprimido (abaixo de 0,27 μ UI/ml) com T4l e T4t acima ou dentro (subclínico) dos valores de referência.

Os anticorpos antitireoperoxidase (anti-TPO) foram considerados positivos quando apresentaram valores acima de 35UI/ml.

Alguns pacientes tinham mais de uma ecografia realizada, sendo utilizado para avaliação do volume da glândula (cm³) e presença de nódulos o exame mais recente. Para crianças com idades entre 6 e 14 anos comparou-se os resultados dos índices volume de tireóide/superfície corporal (índice eco/sup) (ml/m²) com índices considerados normais para a idade conforme o estudo feito por Lisbôa e cols. (10). A comparação do índice eco/sup também foi feita entre os pacientes irradiados hipotireoideos e eutireoideos.

O tempo pós-radioterapia, os campos e as doses de radiação foram avaliados. Os campos de irradiação foram divididos em 3 categorias de acordo com o risco esperado de desenvolvimento de lesão na tireóide: 1- alto risco [pescoço, manto, coluna vertebral (C2-T2), tronco cerebral (póstero-anterior), anel de Waldeyer e pescoço, mediastino, região supra-clavicular, nasofaringe e irradiação corporal total (*total body irradiation-TBI*)]; 2- risco intermediário [anel de Waldeyer, cérebro a C2, tronco cerebral (lateral), e pulmões]; 3- baixo risco [crânio, orbital, lobo frontal, lobo parietal, abdominal, testicular] (11). Os pacientes foram agrupados de acordo com a área de exposição ao maior risco. Como no presente estudo não houve número suficiente de pacientes no grupo de baixo risco (4 pacientes), o que não permitiria a análise entre os 3 grupos, estes pacientes juntaram ao grupo que recebeu irradiação em área de risco intermediário. Assim, categorizam-se as áreas de risco em risco baixo e intermediário/ risco alto.

Foi identificado o intervalo de tempo entre a data da irradiação e a detecção de alterações de função ou morfologia tireoideana.

O uso de quimioterápicos foi considerado.

A história familiar de alterações tireoideanas foi revisada.

Análise estatística

A transformação logarítmica dos valores do TSH-US e da dose total de radiação recebida pelos pacientes foi feita com o intuito de normalização dos dados. A dose total, sendo uma variável assimétrica, foi descrita pela mediana e amplitude inter-quartil e comparada entre 2 grupos pelo teste de Mann-Whitney. Na análise de regressão logística, considerou-se variável dependente o hipotireoidismo e como variáveis independentes sexo,

idade, dose total de radiação e categorias de risco para lesão de tireóide após irradiação. O volume da tireóide e o índice eco/sup foram expressos como média \pm DP. O teste t de Student para amostras independentes foi utilizado para avaliar a significância da diferença entre as médias de volume e índice eco/sup e as médias consideradas normais da população geral de crianças entre 6 e 14 anos. O teste do qui-quadrado foi utilizado para a comparação de variáveis qualitativas. A correlação de Pearson foi usada para avaliar a magnitude e sentido de associação entre variáveis quantitativas. O nível de significância adotado foi 5%.

A análise foi feita utilizando-se o programa SPSS (Statistical Package for Social Science, 13.0, Chicago, IL, USA).

O estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa do Hospital de clínicas de Porto Alegre.

Resultados

A idade média dos pacientes no momento do tratamento radioterápico foi de $7,62 \pm 3,42$ anos (variando de 2,66 a 16,33 anos). Quarenta e um pacientes (69,5%) eram do sexo masculino. O tempo médio de seguimento dos pacientes foi de $7,3 \pm 3,62$ anos (variando de 0,91 a 20,58 anos). A mediana da dose total de irradiação recebida pelos pacientes foi de 42Gy (P25 = 26,8Gy e P75 = 72Gy). As doenças de base que motivaram a radioterapia foram muito variadas, conforme a tabela 1.

Hipofunção primária da tireóide (TSH-US acima de $4,2\mu\text{UI/ml}$) foi diagnosticada em 23 pacientes (39%) e hipofunção central, em 3 pacientes (5,1%). Hipotireoidismo clínico foi identificado em 4 (17,3%) dos pacientes e subclínico, em 17 (73,9%) pacientes. Dois pacientes não tinham T4t ou T4l dosados, apenas TSH-US elevados, quando iniciaram

o tratamento com levotiroxina. O hipotireoidismo foi detectado, em média, $3,57 \pm 1,91$ anos (variando de 0,91 a 7,08 anos) após a radioterapia. O sexo masculino apresentou uma frequência maior de hipotireoidismo [18/23 pacientes (78,2%)].

Quando os casos foram separados por tipos de neoplasias, a maior frequência de hipotireoidismo foi encontrada naqueles tratados para meduloblastoma (34,8%), seguida por leucemia linfocítica aguda (30,4%), conforme tabela 1.

Tabela 1.

Frequência de neoplasias tratadas por irradiação e hipotireoidismo primário

Doenças	nº pacientes (%)	nº casos de hipotireoidismo (%)
LLA	23 (39)	7 (30,4)
Meduloblastoma	13 (22)	8 (34,8)
Linfoma Hodgkin	6 (10,2)	3 (13)
Tumores de SNC	6 (10,2)	3 (13)
Rabdomiosarcoma parafaríngeo	3 (5,1)	1 (4,3)
Linfoma Linfoblástico	2 (3,4)	0 (0)
Retinoblastoma	2 (3,4)	1 (4,3)
Tumor de Willms	2 (3,4)	0 (0)
Rabdomiosarcoma órbita	1 (1,7)	0 (0)
Sarcoma de Ewing	1 (1,7)	0 (0)
Total	59 (100)	23 (100)

No momento do diagnóstico, dezesseis pacientes (69,5%) com hipotireoidismo primário tinham TSH-US entre 4,2 e $10\mu\text{UI/ml}$ e 7 pacientes (30,4%) acima de $10\mu\text{UI/ml}$.

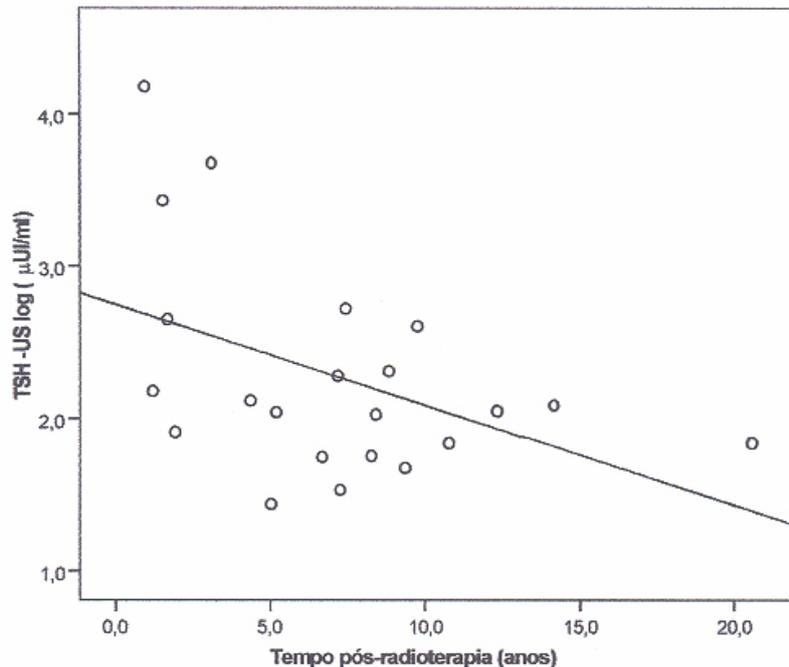
A média de tempo pós-radioterapia dos pacientes com valores de TSH-US entre 4,2 e 10 μ UI/ml foi de $7,69 \pm 4,82$ anos (variando de 1,16-20,5 anos) e nos pacientes com TSH-US acima de 10 μ UI/ml foi de $4,73 \pm 3,79$ anos (variando de 0,91-9,75 anos). Essa diferença de tempo não foi significativa entre os dois grupos ($p < 0,92$). Todos os pacientes do grupo com TSH-US acima de 10 μ UI/ml receberam irradiação em áreas de alto risco para alterações tireoideanas. Dos pacientes com TSH-US entre 4,2 e 10 μ UI/ml um (6,25%) recebeu irradiação em área de baixo risco, 2 pacientes (12,5%) em área de risco intermediário e 13 pacientes (81,25%) em área de alto. As doses totais de irradiação e as idades no momento da radioterapia foram semelhantes entre os 2 grupos. A média do volume da tireóide foi $3,19 \pm 2,1$ ml no grupo com TSH-US entre 4,2 e 10 μ UI/ml e menor, $1,36 \pm 0,97$ ml, no grupo com TSH-US acima de 10 μ UI/ml ($p < 0,04$).

A frequência de hipotireoidismo também foi avaliada por intervalos de idade (abaixo de 5 anos, de 5 a 10 anos e acima de 10 anos), mas não foi encontrada diferença significativa.

Nos pacinetes com hipotireoidismo houve correlação negativa entre TSH-US e tempo pós-radioterapia ($r = -0,45$, $p < 0,03$) (Figura1).

Figura 1.

Correlação entre TSH-US (Log) e tempo pós-radioterapia



Todos os pacientes apresentaram anticorpos antitireoperoxidase negativos, independentemente do aparecimento de hipotireoidismo. História familiar de alterações tireoideanas foi positiva em 2/13 pacientes com hipotireoidismo e em 3/20 pacientes sem hipotireoidismo.

A influência dos quimioterápicos sobre o desenvolvimento de hipotireoidismo foi considerada, mas o número de pacientes foi insuficiente para a análise das nove classes de quimioterápicos que foram utilizados em diversas associações.

O local de risco foi a única variável que apresentou associação positiva com o hipotireoidismo com *Odds Ratio* (OR) de 9,6 (IC 95% = 1,7 a 51,8, $p < 0,00$) (Tabela 3). O intervalo de confiança foi grande, devido provavelmente ao número pequeno de pacientes na amostra em estudo. A dose total de radiação, idade no momento da radioterapia, sexo e

tempo pós-radioterapia não apresentaram efeito significativo sobre o aparecimento de hipotireoidismo (tabela 2).

Tabela 2.

Análise de regressão logística dos fatores com possível associação no aparecimento de hipotireoidismo* pós-irradiação

Fatores	B	Significância (P)	Odds Ratio	Intervalo de confiança 95%	
				Inferior	superior
Dose total de radiação	0,53	0,36	1,70	0,53	5,38
Idade na radioterapia	-0,07	0,46	0,92	0,75	1,13
Sexo masculino	1,32	0,07	3,74	0,86	16,27
Área de risco	2,26	0,00	9,60	1,77	51,87
Tempo pós-radioterapia	0,01	0,89	1,01	0,84	1,21
Constante	-4,38	0,07	0,01		

*hipotireoidismo = variável dependente

Nenhum caso de hipertireoidismo foi encontrado.

A ecografia de tireóide foi feita em 50 pacientes dos 59 estudados. Padrões de normalidade de volume da tireóide de crianças entre 6 e 14 anos de idade foram relatados por Lisbôa e cols. (10). O volume da tireóide e o índice eco/sup dos pacientes irradiados avaliados neste estudo foram menores do que aqueles encontrados por Lisbôa e cols. (10) ($p < 0,000$). Quando se separou os pacientes irradiados deste estudo em hipotireoideos e

eutireoideos, estes achados foram menores no grupo com hipotireoidismo ($p < 0,000$) (Figuras 2 e 3).

Figura 2.

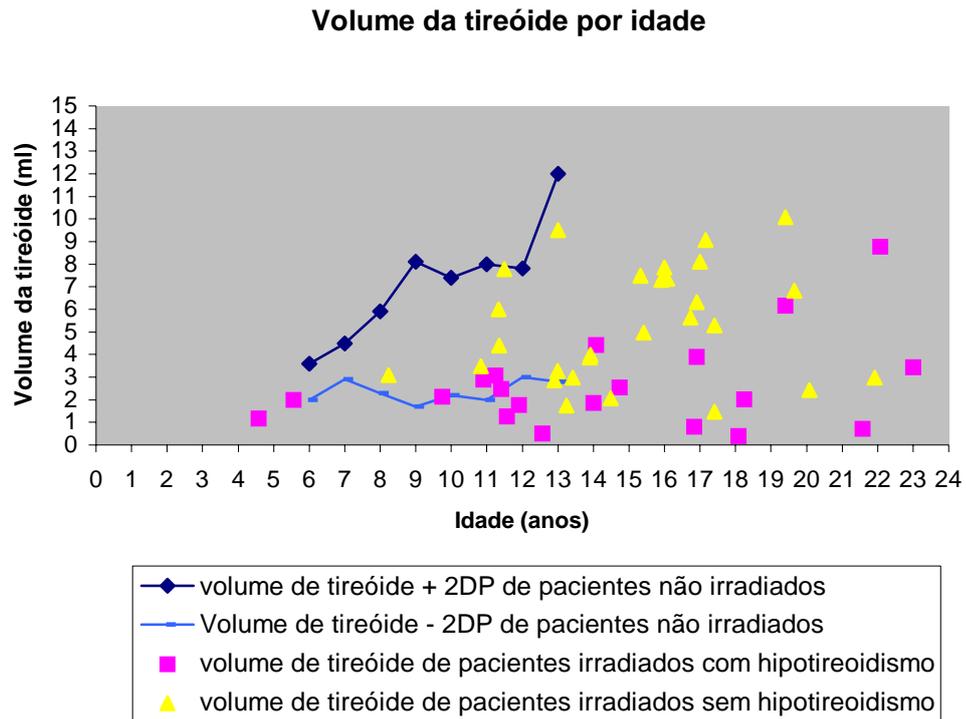
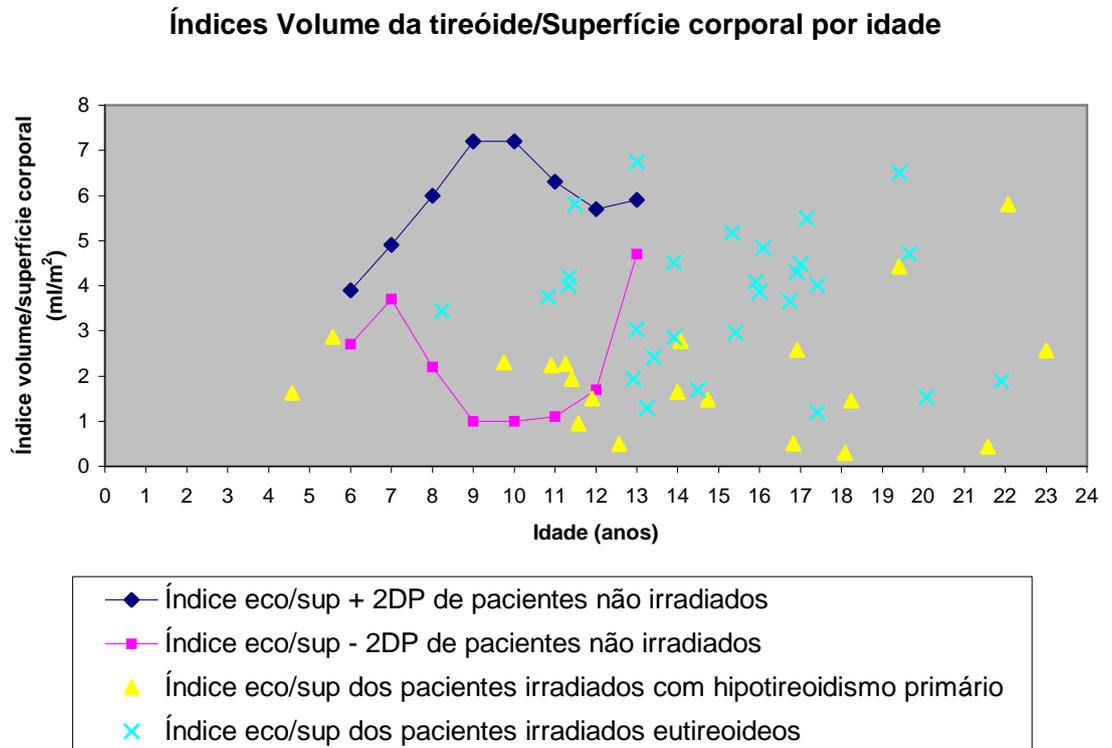


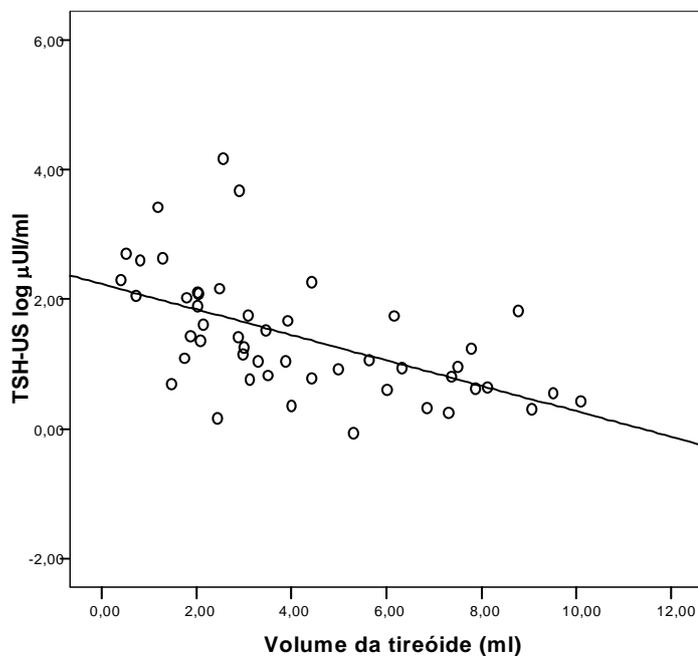
Figura 3.



A correlação entre volume de tireóide e TSH-US foi negativa ($r = -0,56$, $p < 0,000$) (Figura 4). Nos pacientes que tiveram valores de TSH-US entre 4,2 e 10 $\mu\text{UI/ml}$ a média dos volumes de tireóide foi $3,1 \pm 2,1 \text{ ml}$ (variando de 0,7 a 8,76 ml), sendo menor naqueles com TSH-US acima de 10 $\mu\text{UI/ml}$, cuja média foi de $1,36 \pm 0,97 \text{ ml}$ (variando de 0,4 a 2,89 ml) ($p < 0,04$).

Figura 4.

Correlação do TSH-US (log) com volume da tireóide



Nódulos de tireóide foram diagnosticados em 5 pacientes (Tabela 3). Estes pacientes receberam tratamento radioterápico para diferentes tipos de tumor: 1- Pineoblastoma, 2- LLA (profilaxia de SNC), 3- meduloblastoma, 4- LLA (tratamento de SNC e neuro-eixo) e 5- Rbdomiosarcoma parafaríngeo. O diagnóstico de nódulo foi feito por palpação nos pacientes 1, 3 e 5 e por ecografia nos demais. Os nódulos foram múltiplos nos pacientes 2, 3 e 4. Os exames citopatológicos das punções nodulares com agulha fina (PAAF), guiadas por ecografia, foram negativas nos pacientes 1 e 3, os quais já foram submetidos à tireoidectomia subtotal com exames anatomopatológicos também negativos para células malignas. Os pacientes 2, 4 e 5 estão aguardando exame citopatológico. Hipotireoidismo foi diagnosticado somente no paciente 3 antes da tireoidectomia.

Tabela 3.

**Características e dados da radioterapia dos pacientes que apresentaram
nódulos de tireóide**

Pacientes	Sexo (M,F)	Idade na radioterapia (anos)	Tempo da radioterapia ao diagnóstico de nódulo (anos)	Dose total de radioterapia (Gy)	Área de risco de irradiação	Dose para área de risco (Gy)
1	F	9,9	1,7	45,6	1	24
2	M	3,8	6,4	24	3	24
3	F	2,6	11	112	1	76
4	F	10,25	9,2	36	3	12
5	M	9,58	9,3	50,4	1	50,4

Discussão

Nesse estudo transversal, foi encontrada uma alta prevalência de hipotireoidismo primário (39%) em pacientes submetidos à radioterapia. A incidência de hipotireoidismo primário também mostra proporções semelhantes em outras séries (4, 12, 13, 14). No presente estudo, o diagnóstico dessa alteração foi feito, em média, $3,57 \pm 1,91$ anos após a radioterapia com o TSH-US apresentando aumento significativo nos primeiros anos após o tratamento. Esses dados estão de acordo com outros estudos (4, 13, 15, 16). Como os dados deste trabalho são transversais, não se sabe se haverá um período de recuperação da função glandular ou se esta é uma alteração definitiva. Para fins deste estudo, foi considerada a presença de hipotireoidismo primário se TSH-US estivesse acima de $4,2\mu\text{UI/ml}$. O diagnóstico de hipotireoidismo com valores de TSH-US entre $4,2$ e $10\mu\text{UI/ml}$ ocorreu em

69,5% dos casos. É notável que a média de tempo pós-radioterapia dos pacientes com valores de TSH-US entre 4,2 e 10 μ UI/ml foi maior do que naqueles com TSH-US acima de 10 μ UI/ml, embora não significativa. Esse achado é compatível com a análise feita nesta amostra em relação à influência do tempo pós-radioterapia sobre os valores de TSH-US ($p < 0,03$).

Nos pacientes com valores de TSH-US elevados e diagnóstico de hipotireoidismo subclínico não pode ser descartada a possibilidade de se tratar de hipotireoidismo secundário ou terciário, uma vez que não foi realizado teste com TRH nesse estudo. Por outro lado, têm-se estudado em crianças a função da tireóide após o tratamento de tumores cerebrais (12, 17) que enfatizam a identificação da elevação do TSH. A maioria dos pacientes é considerada como tendo hipotireoidismo compensado (subclínico). A significância clínica do hipotireoidismo compensado, ou subclínico, tem sido motivo de controvérsia. Esse hipotireoidismo leve é caracterizado por leve elevação do TSH e valores de T4 que, como no hipotireoidismo central, permanecem próximos ao limite inferior do normal. No entanto, o teste do TRH tem mostrado limitações em sua aplicabilidade diagnóstica, porque uma grande percentagem dos pacientes com hipotireoidismo central tem resposta normal ao TRH ou resposta semelhante a do hipotireoidismo primário (18, 19, 20, 21, 22). Um estudo avaliou, em crianças normais, a variação circadiana do TSH sérico e a média de pico de TSH sérico após estímulo com TRH (20). Posteriormente, foi feita comparação das médias dos valores de pico noturno de TSH de crianças com hipotireoidismo central e hipotireoidismo subclínico (21). Este tipo de teste mostrou forte concordância entre hipotireoidismo central e deficiência de pico noturno de TSH. No entanto, pode-se concluir que o hipotireoidismo *per se* não foi a causa da associação de um

pico de TSH noturno deficiente com hipotireoidismo central como todos os pacientes com hipotireoidismo primário tiveram um pico de TSH noturno indistinguível do normal. Neste estudo, foi encontrada uma correlação negativa entre volume de tireóide e TSH, o que sugere que a lesão é realmente primária (da tireóide). Uma forma possível e mais simples de diferenciação de hipotireoidismo primário subclínico e hipotireoidismo central nos pacientes submetidos à radioterapia seria através de um teste com TSH recombinante. Assim, se poderia estudar diretamente a capacidade secretória da tireóide. O diagnóstico e tratamento do hipotireoidismo subclínico em crianças são fundamentais, pois já foi observado que crianças com leve elevação do TSH e níveis de T4 dentro dos limites normais tipicamente crescem menos do que crianças normais e o crescimento melhora com a terapia de reposição de hormônios tireoideanos (23).

Os estudos anteriores são, em sua maioria, sobre alterações tireoideanas em crianças submetidas ao tratamento radioterápico de um único tipo de tumor. A doença de Hodgkin é a mais estudada em relação a este tema pelo envolvimento direto da tireóide com o campo de irradiação. No presente estudo, os tipos de tumores tratados com radioterapia e que apresentaram maior frequência de hipotireoidismo foram meduloblastoma, leucemia linfocítica aguda e linfoma de Hodgkin. Concordando o estudo de van Santen e cols. (11), a frequência de hipotireoidismo foi significativamente maior naqueles que receberam radiação em áreas de “risco intermediário e alto” do que nos pacientes que receberam em áreas de “baixo risco” ($p < 0,003$), provavelmente pela maior quantidade de radiação dispersada para a glândula. A área de risco também foi o fator de maior associação com o aparecimento de hipotireoidismo [OR = 9,6 (IC 95% = 1,7 a 51,8), $p < 0,09$]. Schmiegelow e cols. (14) encontraram hipotireoidismo primário em 24% dos pacientes tratados com radioterapia para tumores cerebrais, sendo 29% destes, irradiação craniana e 71%,

irradiação de crânio e neuro-eixo (área de maior risco). Não se pode afirmar que exista proteção completa da tireóide nos pacientes irradiados, mesmo em áreas de menor risco.

Assim mesmo, doses menores dispersadas para a tireóide podem apresentar importante efeito lesivo. Estudos de dosimetria da radiação recebida pela tireóide de crianças tratadas com radioterapia profilática de crânio para leucemia foram feitos por Bessho e cols. (24) e Stevens e cols (25). A dose de radiação dispersada para a tireóide variou de 0,7 a 7,3% (0,13 a 1,32Gy) da dose prescrita para o crânio. Crianças tratadas para tumores cerebrais apresentaram dosagem de radiação recebida pela tireóide de 10Gy em crianças maiores e 15Gy em crianças menores.

A influência da idade no momento da irradiação não ficou clara nesse estudo, sendo um dado conflitante em várias séries. Embora a incidência de hipotireoidismo pós-tratamento radioterápico para doença de Hodgkin tenha sido maior em pacientes pediátricos de maior idade, sendo de 15% em crianças menores de 5 anos para 39% naqueles com idade de 15 a 20 anos, a maioria das crianças mais jovens foi tratada com doses mais baixas de radioterapia (4) . A idade mostrou-se um parâmetro estatisticamente significativo no desenvolvimento de hipotireoidismo no estudo de Paulino (26), sendo mais relevante antes dos 5 anos de idade, embora a proporção de crianças com menos de 5 anos de idade tratadas com doses mais elevadas fosse significativamente maior. Outros estudos de crianças tratadas com radioterapia craniana ou de crânio e neuro-eixo não demonstraram influência da idade na disfunção tireoideana (12, 27).

O sexo não foi um fator de risco para hipotireoidismo neste estudo, assim como em outras séries de pacientes irradiados na infância ou adolescência (12, 28, 29, 30, 31, 32). Em um estudo maior, o sexo feminino foi fator de risco e mostrou-se importante em

pacientes tratados para linfoma de Hodgkin na infância em um estudo (13) e em outra série de pacientes tratadas na fase adulta (4).

Hiperfunção tireoideana não foi encontrada nos pacientes deste estudo. O hipertireoidismo é uma complicação menos conhecida após a irradiação da tireóide (4,13). O quadro clínico é semelhante ao da doença de Graves. A incidência na coorte estudada por Sklar e cols. (13) foi 8 vezes maior do que a incidência relatada em controles irmãos e ocorreu com doses maiores ou iguais a 35Gy. A média de tempo pós-radioterapia foi de 8 anos.

Nesta pesquisa, não foi possível a avaliação dos efeitos dos quimioterápicos sobre a função tireoideana, pois seria necessário um número maior de pacientes tratados para cada combinação destes agentes de tratamento. Além disso, seria necessário um grupo controle de pacientes que tivessem feito tratamento exclusivamente com quimioterapia. Van Santen e cols. (11) não encontraram efeito adicional da quimioterapia sobre o aparecimento de alterações de função tireoideana e o aparecimento de nódulos em pacientes submetidos à radioterapia na infância para o tratamento de diferentes tipos de tumor. Outros estudos que avaliaram que em crianças tratadas para tumores cerebrais a ocorrência de hipotireoidismo pareceu ser maior após a administração de agentes alquilantes e vinca-alcalóides com ou sem antimetabólitos, cisplatina ou esteróides em combinação com irradiação do que após somente radioterapia (12, 17, 26).

A diferença dos achados de volume de tireóide encontrados no estudo de Lisbôa e cols. (10) pode estar relacionada à radioterapia que os pacientes da atual pesquisa receberam. É importante ressaltar que os examinadores e locais de procedência dos pacientes são diferentes. Os pacientes com hipotireoidismo, irradiados, mantiveram valores menores de volume de tireóide e índice eco/sup, mesmo os pacientes com mais de 14 anos

de idade. Faz-se necessário um novo estudo de volumes normais de tireóide em crianças menores e em adolescentes de mais idade e um estudo prospectivo para avaliação do volume de tireóide antes e após radioterapia para o tratamento do câncer. Talvez, estudos de volume de tireóide sirvam para aferir se houve ou não lesão pela radioterapia.

Houve correlação negativa entre TSH-US e volume de tireóide, sendo o volume menor naqueles pacientes irradiados com diagnóstico de hipotireoidismo ($p < 0,024$). O mecanismo de disfunção tireoideana induzida por radiação parece ser multifatorial (33). O exame histológico da glândula tireóide após irradiação externa demonstrou lesão vascular e das células foliculares após doses tão baixas quanto 1,5Gy (34, 35, 36). Estes achados se opuseram à idéia de que a tireóide seria um órgão radioresistente. Investigadores encontraram uma capacidade replicativa diminuída das células tireoideanas de ratos que se manifestou como inibição da hiperplasia em resposta a estímulos bociogênicos, ocorrendo após dose única de 16Gy (37). A hipofunção tireoideana parece ter relação direta com a diminuição das células foliculares pós-radioterapia e não uma consequência da ativação de auto-anticorpos como sugerido em outros estudos (38, 39, 40). No presente estudo, os valores de anticorpos anti-tireoperoxidase foram normais em todos os pacientes, concordando com os achados de outras séries (27, 41).

A associação de nódulos e carcinomas de tireóide com irradiação externa é conhecida desde 1950 (42), principalmente em indivíduos tratados antes dos 5 anos de idade (6, 43, 44). Vários estudos confirmaram essa associação como o de Ron e cols. (6) em 1995, que combinaram as observações de sete estudos, demonstrando, pela primeira vez, que o risco de câncer de tireóide associado com a exposição externa à radiação δ ou raios-X, aumentou linearmente com o aumento da dose para a tireóide com doses de

irradiação de baixas a moderadas. Doses mais baixas de radiação mostraram maior associação com nódulos (6, 45). O risco cai para baixos níveis com doses acima de 30Gy, de acordo com a hipótese de morte celular com altas doses de radiação proposta por Louis Gray em 1964 (46, 47). Observou-se que, dos pacientes que desenvolveram nódulos no presente estudo, apenas o paciente 3 apresentou hipotireoidismo antes da tireoidectomia, sendo que este paciente também recebeu dose maior de radiação na área de exposição. O atual estudo mostrou uma prevalência de nódulos de 8,4% detectados por palpação e ecografia. Talvez, se todos os pacientes tivessem realizado estudo ecográfico da tireóide, uma frequência maior de nódulos teria sido encontrada. Nenhum nódulo foi identificado como maligno até o momento da coleta de dados para este estudo. Apesar do pequeno número de pacientes com nódulos, dos 5 pacientes 4 tiveram nódulos com mais de 6 anos de evolução pós-radioterapia. O único nódulo encontrado precocemente foi o do paciente 1 após 1,7 anos de evolução. Sabe-se que há um período de latência para o desenvolvimento de nódulos tireoideanos após radiação em torno de 3 a 5 anos em pacientes submetidos à radiação externa (6, 13, 43, 48). No entanto, intervalos de tempo menores foram observados após o acidente de Chernobil (49). Alguns estudos mostraram que os pacientes irradiados ficam sob risco de desenvolver neoplasias de tireóide por até 40 anos após o tratamento (43, 44, 48).

Conclusão

Com o aumento crescente da população de pacientes tratados para o câncer da infância, estes são pacientes clínicos em potencial para o endocrinologista. A pesquisa das complicações tireoideanas pós-radioterapia e seu tratamento deveriam ser feitos rotineira e precocemente. Exames periódicos da função tireoideana, palpação cuidadosa e ecografia da glândula são importantes nestes pacientes por um longo período de suas vidas, pois eles estão sob risco contínuo para o desenvolvimento de alterações. Fazem-se necessários métodos mais eficientes de proteção da tireóide durante o período de tratamento.

Referências bibliográficas

1. Meadows AT, Black B, Nesbit ME jr et al. Long term survival. Clinical care, resarch, and education. **Cancer** **1993**;71(10 supplement):3213-3215.
2. Gleeson HK, Darzy K, Stephen SM. Late endocrine, metabolic and skeletal sequelae following treatment of childhood cancer. **Best pract res** **2002**;16:335-348.
3. Grande C. Hypothyroidism following radiotherapy for head and neck cancer: Multivariate analysis of risk factors. **Radiother oncol** **1992**;25:31-6.
4. Hancock SL, Cox RS, McDougall IR. Thyroid diseases after treatment of Hodgkin's disease. **N Eng J Med** **1991**;325:599-605.
5. Tami TA, Gomez P, Parker GS, Gupta MB, Frassica DA. Thyroid dysfunction after radiation therapy in head and neck cancer patients. **Am J Otolaryngol** **1992**;13:357-62.
6. Ron E, Lubin JH, Shore RE, Mabuchi K, Modan B, Pottern LM, et al. Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies. **Radiat Res** **1995**;141:259-77.
7. Shore RE. Issues and epidemiological evidence regarding radiation-induced thyroid cancer. **Radiat Res** **1992**;131:98-111.
8. Mosteller RD. Simplified calculation of body-surface area. **N Eng J Med** **1987**;317:1098 –
9. Lam TK, Leung DT. More on simplified calculation of body-surface area. **N Eng J Med** **1988**;318:1130.
10. Lisbôa HRK, Gross JL, Orsolin A, Fuchs S. **Clin Endocrinol** **1996**;45:471-475.
11. van Santen HM, Vulsmá T, Dijkgraaf MG, Blumer RME, Heinen R, Jaspers MWM, et al. No damaging effect of chemotherapy in addition to radiotherapy on the

- thyroid axis in young adult survivors of childhood cancer. **J Clin Endocrinol Metab** 2003;88:3657-63.
12. Ogilvy-Stuart AL, Shalet SM, Gattamameni HR. Thyroid function after treatment of brain tumors in children. **J Pediatr** 1991;119:733-7.
 13. Sklar C, Whitton J, Mertens A, Stovall M, Green D, Marina N, et al. Abnormalities of the thyroid in survivors of Hodgkin's disease: data from the Childhood Cancer Survivor Study. **J Clin Endocrinol Metab** 2000;85:3227-32.
 14. Schmiegelow M, Feldt-Rasmussen U, Rasmussen AK, Poulsen HS, Müller J. A population-based study of thyroid function after radiotherapy and chemotherapy for childhood brain tumor. **J Clin Endocrinol Metab** 2003;88:136-140.
 15. Ogilvy-Stuart AL, Clark DJ, Wallace WH, Gibson BE, Stevens RF, Shalet SM, et al. Endocrine deficits after fractionated total body irradiation. **Arch Dis Child** 1992;67:1107-10.
 16. Ishiguro H, Yasuda Y, Tomita Y, Shinagawa T, Shimizu T, Morimoto T, et al. Long-term follow-up of thyroid function in patients who received bone marrow transplantation during childhood and adolescence. **J Clin Endocrinol Metab** 2004;89:5981-6.
 17. Livesey EA, Brook CG. Thyroid dysfunction after radiotherapy and chemotherapy of brain tumours. **Arch Dis Child** 1989;64:593-5.
 18. Garnier PE, Roger M, Chaussian JL, Canlorbe P, Job JC. Prolactin and thyrotrophin responses to thyroliberin (TRH) in patients with growth hormone deficiency: study in 167 patients. **Acta Endocrinol (Copenh)** 1983;103:433-40.

19. Patel YC, Burger HG. Serum thyrotropin (TSH) in pituitary and/or hypothalamic hypothyroidism: normal or elevated basal levels and paradoxical responses to thyrotropin-releasing hormone. **J Clin Endocrinol Metab** 1973;37:190-6.
20. Rose SR, Nisula BC. Circadian variation of thyrotropin in childhood. **J Clin Endocrinol Metab** 1989;68:1086-90.
21. Rose SR, Manasco P, Pearce S, Nisula BC. Hypothyroidism and deficiency of the nocturnal thyrotropin surge in children with hypothalamic-pituitary disorders. **J Clin Endocrinol Metab** 1990;70:1750-5.
22. Mehta A, Hindmarsh PC, Stanhope RG, Brain CE, Preece MA, Dattani MT. –Is the thyrotropin-releasing hormone test necessary in the diagnosis of central hypothyroidism in children. **J Clin Endocrinol Metab** 2003;12:5696-703.
23. Rose SR. Isolated central hypothyroidism in short stature. **Pediatr Res** 1995;38:967-73.
24. Bessho F, Otha K, Akanuma A. Dosimetry of radiation scattered to thyroid gland from prophylactic cranial irradiation for childhood leukemia. **Pediatr Hematol Oncol** 1994;11:47-53.
25. Stevens G, Downes S, Ralston A. Thyroid dose in children undergoing prophylactic cranial irradiation. **Int J Rad Oncol Biol Phys** 1998;42:385-90.
26. Paulino AC. Hypothyroidism in children with medulloblastoma: a comparison of 3600 and 2340 cGY cranioespal radiotherapy. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2002;33:543-7.
27. Sklar CA, Kim TH, Ramsay NKC. Thyroid dysfunction among long-term Survivors of bone marrow transplantation. **Am J Med** 1982;73:688-94.

28. Constine LS, Donaldson SS, Mcdougall IR. Thyroid dysfunction after radiotherapy in children with Hodgkin's disease. **Cancer** **1984**;53:878-83.
29. Devney RB, Sklar CA, Nesbit ME, et al. Serial thyroid function measurements in children with Hodgkin's disease. **Cancer** **1984**;53:878-83.
30. Kaplan MM, Garnick MB, Gelber R, Li FP, Csady JR, Sallan SE, et al. Risk factors for thyroid abnormalities after neck irradiation for childhood cancer. **Am J Med** **1983**;74:272-80.
31. Boulad F, Bromley M, Black P, et al. Thyroid dysfunction following bone marrow transplantation using hyperfractionated radiation. **Bone Marrow transplant** **1995**;15:71-6.
32. Chin D, Sklar C, Donahue B, et al. Thyroid dysfunction as a late effect in survivors of pediatric medulloblastoma/ primitive neuroectodermal tumors. **Cancer** **1997**;80:798-804.
33. Turner SL, Tiver KW, Boyages SC. Thyroid dysfunction following radiotherapy for head and neck cancer. **Int J Radiat Oncol Phys** **1995**;31:279-83.
34. Lindsey S, Dailey ME, Jones MD. Histologic effects of various types of ionizing radiation on normal and hyperplastic human thyroid gland. **J Clin Endocrinol** **1954**;14:1179-218.
35. Carr RF, Livolsi VA. Morphologic changes in the thyroid after irradiation for Hodgkin's lymphoma. **Cancer** **1989**;64:825-9.
36. Tamura K, Shimaoka K, Friedman M. Thyroid abnormalities associated with treatment of malignant lymphoma. **Cancer** **1981**;47:2704-11.
37. Greig WR, Crooks J, Macgregor AG, McIntosh JAR. Thyroid radioprotective effect of methylthiouracil on the thyroid gland of the rat. **Brit J Radiol** **1965**;38:72-4.

38. McGregor AM, McLachlan SM, Smith BR, Hall R. Effect of irradiation on thyroid-auto-antibody production. **Lancet** 1979;2(8140):442-4.
39. Pilepich MW, Jackson I, Munzenrider JE, Brown RS. Graves's disease following irradiation for Hodgkin's disease. **JAMA** 1978;240:1381-2.
40. DeGroot LJ. Effects of irradiation on the thyroid gland. **Endocrinol Metab Clin North Am** 1993;22:607-15.
41. Ding SH, Pledge SD, Harrison BJ, Peck RJ, Bull MJ, Holland P, et al. The incidence of thyroid abnormalities in adults irradiated for lymphoma. **Int J Oncol** 2002;20:1065-9.
42. Duffy BJ, Fitzgerald PJ. Cancer of the thyroid in children: a report of 28 cases. **J Clin Endocrinol Metab** 1950;10:1296-1308.
43. Tucker MA, Jones PH, Boice JD, et al. Therapeutic radiation at a young age is linked to secondary thyroid cancer. **Cancer Res** 1991;51:2885-8.
44. Schneider AB, Ron E, Lubin JH, Stovall M, Gierlowski TC. Dose-response relationships for radiation-induced thyroid cancer and thyroid nodules: evidence for the prolonged effects of radiation on the thyroid. **J Clin Endocrinol Metab** 1993;77:362-9.
45. Sigurdson AJ, Ronckers CM, Mertens AC, Stovall M, Smith SA, Liv Y, et al. Primary thyroid cancer after a first tumour in childhood (the Childhood Cancer Survivor Study): a nested case-control study. **Lancet** 2005;365:2014-23.
46. Gray LH. **Radiation biology and cancer**. In: Cellular Radiation Biology, Proc Ann Symp Fundamental Cancer Research. Baltimore: Williams & Wilkins, 1964.p.7-25.

47. Sigurdson AJ, Ronckers CM, Mertens AC, Stovall M, Smith SA, Liv Y, et al. Primary thyroid cancer after a first tumour in childhood (the Childhood Cancer Survivor Study): a nested case-control study. **Lancet** 2005;365:2014-23.
48. de Vathaire F, Hardiman C, Shamsaldin A, et al. Thyroid carcinomas after irradiation for a first cancer during childhood. **Arch Intern Med** 1999;159:2713-9.
- Kasakov VS, Demidchik EP, Astakhova LN. Thyroid cancer after Chernobyl. **Nature** 1992;359:21.