

ELISANGELA DO ROCIO CUBAS MENDES

**TSH RECOMBINANTE HUMANO AUMENTA A EFICÁCIA DE UMA ATIVIDADE
FIXA DE RADIOIODO PARA O TRATAMENTO DO BÓCIO MULTINODULAR:
UM ESTUDO DUPLO – CEGO, RANDOMIZADO E CONTROLADO COM
PLACEBO**

**CURITIBA
2009**

ELISANGELA DO ROCIO CUBAS MENDES

**TSH RECOMBINANTE HUMANO AUMENTA A EFICÁCIA DE UMA ATIVIDADE
FIXA DE RADIOIODO PARA O TRATAMENTO DO BÓCIO MULTINODULAR:
UM ESTUDO DUPLO – CEGO, RANDOMIZADO E CONTROLADO COM
PLACEBO**

Dissertação apresentada ao Programa de Medicina Interna
e Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná,
como requisito parcial à obtenção do grau de mestre.

Orientador: Prof. Dr. Hans Graf

**CURITIBA
2009**

AGRADECIMENTOS

- Ao Prof. Dr. Hans Graf, chefe da Unidade de Tireóide do Serviço de Endocrinologia e Metabologia (SEMPR) da Universidade Federal do Paraná pela orientação, incentivo, exemplo, paciência e dedicação, presentes em todos os momentos do desenvolvimento deste estudo.
- Ao Dr. Gilberto Jorge da Paz Filho, médico endocrinologista, pela amizade, exemplo de dedicação e auxílio durante todo o período de execução do estudo.
- Ao Dr. Luiz Carlos Woellner, chefe do Serviço de Medicina Nuclear do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná e Diretor do CEDIMEN, pela realização das cintilografias e organização logística no CEDIMEN para a administração do rhTSH e do radioiodo.
- À Leoni Matzempacher, técnica nuclear do CEDIMEN, pela administração do ^{131}I , realização das cintilografias de tireóide e auxílio no atendimento aos pacientes.
- À Gislaine Custódio Piovezan, bioquímica responsável pelas dosagens hormonais.
- Ao Dr. Guilberto Minguetti, proprietário do CETAC, por possibilitar a realização das tomografias helicoidais.
- Ao Dr. Carlos Alberto Goedert, médico radiologista do CETAC, pela realização das tomografias.
- À Márcia Olandoski, pela análise estatística.
- À Genzyme Corporation pelo apoio financeiro na execução do projeto.

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS	v
LISTA DE FIGURAS	v
LISTA DE ABREVIATURAS	vi
RESUMO	vii
ABSTRACT	viii
1 INTRODUÇÃO	1
2 REVISÃO DA LITERATURA	3
2.1 BÓCIO MULTINODULAR	3
2.1.1 Etiologia	4
2.1.2 História Natural	6
2.1.3 Diagnóstico	9
2.1.4 Tratamento	12
2.2 TSH RECOMBINANTE HUMANO	19
3 OBJETIVOS	26
4 PACIENTES E MÉTODOS	27
5 RESULTADOS	32
6 DISCUSSÃO	41
7 CONCLUSÕES	46
REFERÊNCIAS	47
ANEXO 1 - VALORES INDIVIDUAIS DE TSH (Um/L)	54
ANEXO 2 – VALORES INDIVIDUAIS DE T4 LIVRE (ng/dl)	55
ANEXO 3 – VALORES INDIVIDUAIS DE T3 (ng/dl)	56
ANEXO 4 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	57

LISTA DE TABELAS

1 CARACTERÍSTICAS BASAIS	33
2 CAPTAÇÃO ANTES E DEPOIS DO TRATAMENTO COM rhTSH OU PLACEBO ..	33
3 CAPTAÇÃO INDIVIDUAL DE ¹³¹ I E VOLUME DA TIREÓIDE ANTES E APÓS O TRATAMENTO COM rhTSH OU PLACEBO ASSOCIADO AO RADIOIODO	36

LISTA DE FIGURAS

1 DESENHO DO ESTUDO	30
2 EXEMPLOS DE CINTILOGRAFIA ANTES E APÓS O USO DE rhTSH	34
3 REDUÇÃO DO VOLUME TIREOIDIANO	37
4 CONCENTRAÇÕES SÉRICAS DE TSH	38
5 CONCENTRAÇÕES SÉRICAS DE T4 LIVRE	39
6 CONCENTRAÇÕES SÉRICAS DE T3	39

LISTA DE ABREVIATURAS

AATG	- Anticorpo antitireoglobulina
AINH	- Antiinflamatório não hormonal
ATPO	- Anticorpo antitireoperoxidase
BMN	- Bócio multinodular
BMNA	- Bócio multinodular atóxico
BMNT	- Bócio multinodular tóxico
EGF	- Fator de crescimento epidérmico (<i>Epidermal growth factor</i>)
HC-UFPR	- Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná
IGF-1	- Fator de crescimento insulina-símile 1 (<i>Insuline-like growth factor 1</i>)
IGF-2	- Fator de crescimento insulina-símile 2 (<i>Insuline-like growth factor 2</i>)
ITM	- Insuficiência tireoidiana mínima
MM	- Metimazol
NIS	- Co-transportador de sódio e iodo (<i>Sodium-iodine symporter</i>)
PAAF	- Punção aspirativa por agulha fina
PAAF-US	- Punção aspirativa por agulha fina guiada por ultra-sonografia
rhTSH	- TSH recombinante humano
T3	- Triiodotironina
T4	- Tiroxina
T4 livre	- Tiroxina livre
TAC	- Tomografia axial computadorizada
Tg	- tireoglobulina
TGF	- Fator de crescimento transformador (<i>Transforming growth factor</i>)
TRab	- Anticorpo anti-receptor do TSH
TSH	- Hormônio tireoestimulante
US	- Ultra-sonografia
¹³¹ I	- Iodo 131
RNM	- Ressonância nuclear magnética

RESUMO

Altas doses de ^{131}I são usualmente necessárias no tratamento do bócio multinodular (BMN) para uma redução efetiva do volume da tireóide (VT). O TSH recombinante humano (rhTSH) é um adjuvante para aumentar a captação do ^{131}I , permitindo uma redução da atividade de radiação necessária e melhorando a eficácia do radioiodo. O objetivo deste estudo foi avaliar se doses baixas do rhTSH aumentam a eficácia da atividade fixa de ^{131}I (30mCi) no tratamento do BMN. Para isso foi realizado um estudo randomizado, duplo-cego, controlado com placebo, com dois anos de duração. Vinte e oito pacientes (26 mulheres e 2 homens) com BMN foram separados em 3 grupos: grupo A (recebeu 0,1mg de rhTSH), grupo B (recebeu 0,005mg de rhTSH) e grupo C (recebeu placebo). Uma atividade fixa de 30mCi foi administrada 24 horas após a administração do rhTSH ou do placebo. Foram analisados a captação de ^{131}I 24 horas após rhTSH, as dosagens hormonais (TSH, T4 livre, T3 e tireoglobulina) e o volume tireoidiano em intervalos regulares, até completar 24 meses. A captação de ^{131}I basal e os valores do volume tireoidiano foram similares entre os três grupos. Após rhTSH ou placebo, os níveis de TSH, T4l, T3 e Tg foram maiores no grupo A do que no B ou C ($p < 0,05$). Hipertireoidismo foi observado em A ($n = 2$), B ($n = 6$) e C ($n = 4$). Aumento da tireóide foi referido em A ($n = 3$), B ($n = 6$). Após 24 meses, 10 pacientes desenvolveram hipotireoidismo (4 no grupo A, 3 no grupo B e 3 no grupo C). A redução de volume foi igual nos grupos A e B ($37,2 \pm 25,5\%$ VS $39,3 \pm 27,9\%$, $p = 0,88$) mas diferente da redução não significativa do VT no grupo C ($15,3 \pm 28,3\%$, $p = 0,08$). Seguido por 30mCi de ^{131}I , uma dose muito baixa de rhTSH (0,005 mg) foi tão segura e efetiva quanto dose maior (0,1 mg) de rhTSH. Ambas as doses aumentam a eficácia do radioiodo. Os efeitos adversos foram leves, transitórios e facilmente tratáveis.

Palavras-chave: Bócio multinodular, Radioiodo, TSH recombinante humano

ABSTRACT

High doses of ^{131}I are usually needed in the treatment of multinodular goiter (MNG) for effective thyroid volume (TV) reduction. Recombinant human TSH (rhTSH) is an adjuvant to enhance ^{131}I uptake, allowing a decrease in radiation activity. This study assessed the safety and efficacy of low-dose rhTSH followed by 30 mCi (1.11 GBq) of ^{131}I . Two-year, randomized, double-blinded, placebo-controlled study. Patients were randomized to 0.1 mg rhTSH (group A), 0.005 mg rhTSH (group B) or placebo (group C). A fixed dose of 30 mCi of ^{131}I was administered 24 hours after rhTSH or placebo. A total of 28 outpatients (26 females, 2 males) with MNG. Twenty-four hour radioactive iodine uptake (RAIU), TSH, free T4, T3, thyroglobulin (Tg) and thyroid volume (TV). Basal RAIU and TV values were comparable among all groups. After rhTSH or placebo, peak levels of TSH, free T4, T3 and Tg were higher in group A than groups B or C ($p < 0.05$). Hyperthyroidism was observed in groups A ($n=2$), B ($n=6$) and C ($n=4$); patients reported enlarged thyroid in groups A ($n=3$) and B ($n=6$). After 24 months, 10 patients developed hypothyroidism (four in A, three in B and three in C). TV reduction was similar between groups A and B ($37,2 \pm 25,5 \% \text{ VS } 39,3 \pm 27,9\%$, $p = 0,88$), but different from group C ($15,3 \pm 28,3\%$, $p = 0,08$). A single, low dose of 0.005 mg rhTSH was equally effective as 0.1 mg rhTSH, followed by 30 mCi, in TV reduction. Both doses increased the efficacy of radioiodine. Adverse events were mild, transient and readily treatable.

Key-words: Multinodular goiter, radioiodine, recombinant human TSH

1 INTRODUÇÃO

O bócio multinodular (BMN) é uma doença tireoidiana caracterizada pelo aumento do volume glandular, cuja história natural é um aumento gradual do tamanho da glândula podendo levar ao comprometimento estético e ao aparecimento de sintomas compressivos, tais como disfagia, dispnéia, apnéia do sono e dor cervical (HEGEDUS; BONNEMA; BENNEDBAEK, 2003).

Quando o aumento do volume glandular não é importante, não se associa a sintomas compressivos e o nível de hormônio estimulante da tireóide (TSH) encontra-se dentro da faixa normal, pode-se optar por simples seguimento clínico, sem intervenção cirúrgica ou actínica. No entanto, na presença de desconforto ou de comorbidades relacionadas ao BMN, o tratamento torna-se imperativo.

Não existe um tratamento ideal para o BMN, devendo ser as decisões terapêuticas individualizadas, considerando que os objetivos do mesmo incluem alívio local dos sintomas compressivos e da deformidade estética, prevenção do crescimento glandular e tratamento da disfunção tireoidiana associada.

A cirurgia tem sido por muitos grupos considerada o tratamento de escolha para bócios grandes, com sintomas compressivos. Entretanto pode estar contra-indicada em pacientes idosos devido à presença de outras comorbidades, como patologias cardíacas ou pulmonares. Além disso, essa modalidade terapêutica só é eficaz quando se realiza a retirada completa da glândula o que aumenta os riscos inerentes à cirurgia e leva ao desenvolvimento de hipotireoidismo na totalidade dos casos (OZBAS et al., 2005).

Uma segunda opção terapêutica seria a supressão do TSH através da administração da levotiroxina sódica. Diversos estudos realizados, com protocolos de

administração e populações diferentes, mostraram resultados pouco expressivos da terapia supressiva sobre o volume tireoidiano, além do risco do desenvolvimento de hipertireoidismo (LIMA et al., 1997)

A administração do radioiodo (^{131}I) é uma outra opção de tratamento, a qual vem sendo usada com resultados satisfatórios (BONNEMA et al., 1999). Entretanto, a resposta é diretamente proporcional à dose de radioiodo utilizada, sendo geralmente necessárias doses elevadas, acima da dose ambulatorial permitida, exigindo internação e isolamento do paciente.

O uso do TSH recombinante (rhTSH) antes da administração do radioiodo tem se mostrado capaz de aumentar a captação tireoidiana, permitindo quantidades menores de radiação e preservando a eficácia quanto a redução volumétrica em vários estudos (ALBINO et al., 2005).

Até o momento, entretanto, ainda não foi estabelecida qual a melhor dose de rhTSH a ser empregada como terapia adjuvante no tratamento com radioiodo. (HUYSMANS; NIEUWLAAT; HERMUS, 2004).

O presente estudo tem por objetivo determinar a dose ideal de rhTSH a ser empregada de maneira segura e eficaz. É um estudo inédito e de grande aplicabilidade clínica, que emprega duas doses diferentes de rhTSH, dentre as quais a menor dose já estudada, com o objetivo de reduzir efeitos colaterais e reduzir custos sem prejuízo na redução do volume tireoidiano.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 BÓCIO MULTINODULAR

O bócio multinodular (BMN) é uma entidade que faz parte das doenças nodulares benignas da tireóide. Pode ser definido como um aumento do volume tireoidiano, não associado a doenças auto-imunes, processo inflamatório ou malignidade sendo caracterizado pelo crescimento excessivo e transformação estrutural e/ou funcional de uma ou mais áreas da glândula (KRHON, FUHRER, BAYER, 2005).

Os estudos epidemiológicos sobre bócio multinodular são prejudicados por critérios de seleção (sexo e idade), influência de fatores ambientais (ingestão de iodo, drogas, tabagismo, etilismo), avaliação do tamanho e da morfologia da glândula (palpação, US, cintilografia) e determinação da função tireoidiana (WANG; CRAPO, 1997).

Muitos estudos investigam mulheres de meia idade e idosos, enquanto poucos tem documentado a prevalência desta doença na população geral. Com isso, a prevalência do BMN é bastante variável, sendo mais prevalente em populações com baixa ingestão de iodo, bem como em mulheres e idosos.

A Prevalência de nódulos tireoidianos é de 20 a 30% na população geral (KNUDSEN et al., 2000) e aumenta entre idosos e em áreas onde a ingestão de iodo é insuficiente. Bócio e nódulos na tireóide também ocorrem em áreas de iodo suficiência e até mesmo em áreas onde há excesso de iodo (LAURBERG et al., 2001).

O BMN é considerado endêmico quando a prevalência entre crianças de 6 a 12 anos é superior a 5% e esporádico quando a prevalência é menor ou igual a 5% (HEGEDÜS; BONNEMA; BENNEDBAEK, 2003).

2.1.1 Etiologia

A Primeira teoria sobre o desenvolvimento do BMN foi proposta por David Marine. Segundo Marine, o BMN seria resultado de um estímulo intermitente e crônico (deficiência de iodo), com conseqüente hiperplasia da glândula em resposta ao TSH. Em seguida, devido a uma repleção de iodo ou a uma redução da necessidade de hormônio tireoidiano, a tireóide entraria em uma fase de repouso caracterizada por acúmulo de colóide e formação do bócio colóide. Marine acreditava que a repetição cíclica dessas duas fases poderia eventualmente resultar na formação do BMN (HENNEMAN, 2002).

Segundo KROHN e colaboradores, o desenvolvimento do bócio segue três etapas: Hiperplasia (desencadeada pela deficiência de iodo, por substâncias bociogênicas ou por auto-imunidade); aparecimento de mutações estimuladoras do crescimento e da função; e proliferação de clones celulares com mutações somáticas do receptor do TSH ou da proteína $G\alpha$ com conseqüente formação de nódulos dominantes ou autônomos ou com mutações que levam a desdiferenciação determinando a formação de nódulos não funcionantes (KROHN et al., 2005).

As células tireoidianas tem uma origem policlonal, conferindo à glândula uma heterogenicidade mesmo quando o tecido tireoidiano é normal. Existem diferenças

entre as células foliculares quanto aos seus processos metabólicos como captação de iodo, produção de tireoglobulina, iodinação, endocitose e desiodação resultando em uma variabilidade anatômica e funcional entre os folículos tireoidianos e mesmo entre as células de um mesmo folículo (HENNEMAN, 2002).

Para a formação do BMN, além dessas características próprias do tecido tireoidiano, existem fatores externos que podem exacerbar estas diferenças entre as células.

O BMN é multifatorial, com o fenótipo clínico representando a ligação entre a contribuição de fatores genéticos e ambientais (HEGEDÛS; BONNEMA; BENNEDBAEK, 2003).

A deficiência de iodo é o fator ambiental mais importante na gênese do bócio endêmico e não-endêmico, sendo o fator de risco para o desenvolvimento de BMN mais bem estudado (MEDEIROS-NETO, 2000).

A ingestão de iodo diária deve ser em média de 100 a 150 µg/dia em adultos e adolescentes. Verifica-se correlação direta entre o grau de deficiência de iodo com a prevalência de bócio de uma população, bem como com o tamanho do bócio (KNUDSEN et al., 2000). Inicialmente, a deficiência de iodo leva a um aumento na secreção de TSH e modula a resposta da célula folicular a este hormônio. Assim, mesmo pequenas elevações de TSH podem promover crescimento tireoidiano.

Fatores constitucionais como o gênero estão claramente envolvidos na etiologia do BMN. O estrogênio tem a capacidade de estimular o crescimento de células tireoidianas normais de camundongos (FURLANETTO, NGUYEN e JAMESON, 1999) o que ajudaria a explicar a maior incidência de BMN entre as mulheres.

Outras causas possíveis incluem fatores ambientais, tais como infecções (FARWELL; BRAVERMAN, 1996), estresse emocional (ORENSTEIN; PESKIND; RASKIND, 1988), cigarro (BRIX et al., 2000), substâncias naturais bociogênicas (GAITAN, 2000) e certas drogas como o lítio (SURKS; SIEVERT, 1995). O álcool parece ter um efeito oposto, provavelmente relacionado ao efeito tóxico direto sobre a tireóide (KNUDSEN et al., 2001)

Fatores genéticos parecem ser importantes, porém não são essenciais na gênese do BMN. A agregação de diversos casos de bócio em uma mesma família é indicativo da predisposição genética, porém nenhum modo de transmissão simples foi identificado e estudos sobre o papel de genes candidatos tem demonstrado resultados conflitantes (BRIX; KYVIK; HEGEDÜS, 1999).

Em ordem decrescente de importância, os fatores mais comumente envolvidos são a deficiência de iodo, tabagismo e susceptibilidade genética (BRIX; KYVIK; HEGEDÜS, 1999).

2.1.2 História natural da doença

Acredita-se que a história natural do bócio nodular seja um aumento gradual de tamanho com aparecimento de múltiplos nódulos, sintomas compressivos e comprometimento estético. Entretanto, a história natural em relação ao crescimento e a função é variável e difícil de prever em um determinado paciente por não haver parâmetros específicos de crescimento. A história natural do BMN é pouco entendida. No acompanhamento de Framingham, novos nódulos apareceram com uma incidência

de 1:1000 por ano, levando a um risco estimado para o desenvolvimento de nódulos entre 5 a 10%. Em um estudo de 140 pacientes japoneses que não receberam tratamento e foram reavaliados 15 anos depois, 13% apresentaram um aumento do tamanho do nódulo, 34% não apresentaram alteração, 23% tiveram uma redução do bócio e em 30% os nódulos não eram mais palpáveis. Os nódulos que aumentaram eram predominantemente sólidos enquanto aqueles que desapareceram eram císticos (HEGEDÜS; BONNEMA; BENNEDBAEK, 2003).

A fase inicial da doença ocorre precocemente, principalmente em áreas de deficiência de iodo. Há um aumento difuso da glândula correspondendo a hiperplasia glandular, com bastante diferença entre o tamanho dos folículos. Folículos maiores têm grande capacidade de síntese de tireoglobulina e baixa capacidade de endocitose, com crescimento exagerado em detrimento dos folículos menores, o que predispõe à formação de nódulos (HERMUS; HUYSMANS, 2000).

A formação nodular está intimamente relacionada à ação de fatores de crescimento sobre um tecido heterogêneo com relação à função e crescimento. Por este motivo, os nódulos podem variar quanto ao tamanho, forma, arquitetura e capacidade de captação de iodo.

O TSH é o fator de crescimento tireoidiano mais conhecido e importante na origem do BMN. Uma vez que o crescimento tireoidiano pode ocorrer mesmo com terapia supressiva com levotiroxina, outros fatores de crescimento estão provavelmente envolvidos por terem uma ação sinérgica a do TSH, tais como: insulin-like growth factor-1(IGF-1), o insulin-like growth factor-2 (IGF-2) e o epidermal growth factor (EGF). Existem outros fatores ainda pouco estudados que podem

interferir no crescimento da tireóide como citocinas, prostaglandinas, peptídeo vasoativo intestinal (VIP) e outros. O transforming growth factor (TGF) parece ter um papel inibitório sobre o crescimento do bócio e uma diminuição dos seus níveis pode estar relacionado ao desenvolvimento do mesmo (HERMUS; HUYSMANS, 2000).

Existe uma tendência natural para a formação de áreas hemorrágicas e com degeneração cística devido ao descompasso entre o crescimento de nódulos e a proliferação de vasos sanguíneos que, por serem frágeis, podem romper com facilidade formando áreas de hemorragias e posterior presença de calcificações (HERMUS; HUYSMANS, 2000). Existe, portanto, uma tendência natural de os bócios crescerem com o passar dos anos. Pode ocorrer crescimento substernal do bócio, chamado bócio mergulhante, geralmente associado a sintomas mais importantes de caráter compressivo, como disfagia e dispnéia (BONNEMA et al., 2002).

Pacientes com BMN não tóxicos podem evoluir com hipertireoidismo, ou menos comumente, com hipotireoidismo. Entretanto, a disfunção tireoidiana usualmente se desenvolve somente após muitos anos. O hipertireoidismo frequentemente ocorre de maneira insidiosa, normalmente com um período prolongado de hipertireoidismo subclínico caracterizado por baixos níveis de TSH e níveis normais de T4L e T3. A taxa de progressão da função tireoidiana normal para hipertireoidismo subclínico e finalmente para hipertireoidismo não é bem conhecida. Esta progressão depende da predisposição genética (BRIX; KYVIK; HEGEDUS, 1999), mutações somáticas nos nódulos (KROHN; PASCHKE, 2001) e fatores ambientais (LAURBERG et al., 2001).

O risco de carcinoma do BMN é variável, com estudos mostrando incidências que variam de 5% (SUGENOYA et al., 1992) a 10,5% (PELIZZO et al., 1990) em peças cirúrgicas. Em geral, os carcinomas foram da variante papilífero, pequenos (microcarcinomas) e pouco agressivos, os quais também podem ser encontrados em glândulas normais e na tireoidite de Hashimoto gerando dúvidas a respeito do potencial maligno dos nódulos presentes no BMN. Um estudo sobre o risco de carcinoma em nódulos não palpáveis não mostrou diferenças entre os nódulos únicos (9,2%) e BMN (6,3%) (PAPINI et al., 2002). A chance de haver um carcinoma no BMN não é desprezível, sendo indicada a biópsia dos nódulos dominantes ou considerados suspeitos para excluir o diagnóstico de malignidade.

2.1.3 Diagnóstico

A avaliação clínica do paciente com BMN compreende inicialmente uma anamnese cuidadosa e um exame físico focando a inspeção do pescoço (incluindo a cadeia ganglionar) e o tórax superior e palpação do bócio para determinar seu tamanho e nodularidade (HEGEDUS; BONNEMA; BENNEDBAEK, 2002). Nos casos em que há um predomínio de tecido retroesternal ou mergulhante, o diagnóstico pela palpação se torna difícil.

Não há uma relação clara entre o tamanho, a morfologia e a função da tireóide e a sintomatologia apresentada pelo paciente. A maioria dos pacientes com BMN tem poucos ou nenhum sintoma clínico. Quando presentes, os sintomas e sinais mais

importantes são causados pela compressão de estruturas do pescoço ou do tórax superior. Os sintomas de compressão da traquéia ou do esôfago ocorrem principalmente quando há uma extensão intratorácica do bócio e, como o bócio tem uma evolução insidiosa, essas manifestações ocorrem mais frequentemente em idosos. O crescimento para o interior do tórax, usualmente para o mediastino anterior, pode causar obstrução venosa o que pode ser identificado pelo sinal de Pemberton (WALLACE; SIMINOSKI, 1996). Os sintomas de compressão traqueal são dispnéia, estridor e tosse. Paralisia do nervo laríngeo recorrente pode ocorrer, mas esse evento não é comum. Quando ocorre a paralisia unilateral da corda vocal, deve-se levantar a possibilidade de câncer. A compressão dos gânglios simpáticos superiores e nervos pode causar a síndrome de Horner (GURLEK et al., 2000).

Dosagens de TSH e dos hormônios tireoidianos são importantes já que a redução do nível de TSH e hipertireoidismo subclínico são achados comuns (17 % em um estudo) (RIEU et al., 1993). O TSH é o teste mais utilizado na avaliação inicial do BMN.

A pesquisa de anticorpos antitireoidianos também pode ser necessária para a exclusão de doenças auto-imunes como tireoidite de Hashimoto e doença de Graves. No BMN, os anticorpos antitireoidianos estão usualmente ausentes ou em baixos títulos. Além disso, saber se os anticorpos estão ou não presentes é importante quando se opta pela terapia com radioiodo, uma vez que esses anticorpos constituem um fator de risco para tireoidite, hipotireoidismo e Doença de Graves (NYGAARD et al., 1997).

Tem sido discutida a dosagem da calcitonina sérica no acompanhamento do BMN com a intenção de se fazer o diagnóstico precoce do carcinoma medular (COHEN et al., 2000). No entanto, isso ainda é muito controverso.

Dentre os exames de imagem, a US é a mais utilizada pelos clínicos devido a sua disponibilidade, baixo custo e segurança. Além disso, permite a detecção de nódulos não palpáveis, determinação do tamanho do nódulo e do volume do bócio e guia a biópsia de nódulos dominantes e suspeitos de carcinoma (PAPINI et al., 2002).

A cintilografia de tireóide com ^{131}I ou tecnécio 99 geralmente demonstra áreas de maior e menor distribuição do radioisótopo, com um padrão heterogêneo e níveis baixos de captação em 24 horas e em 2 horas, respectivamente, principalmente devido aos baixos níveis de TSH (NIEUWLAAT et al., 2000).

A avaliação da captação de iodo é útil para a determinação da aplicabilidade da terapia com radioiodo. Além disso, a imagem cintilográfica pode demonstrar a extensão subesternal do bócio (HERMUS; HUYSMANS, 2000) e a funcionalidade dos nódulos e diferenciar hipertireoidismo de lesões destrutivas da tireóide. É pouco útil para a diferenciação entre lesões benignas e malignas.

Exames como tomografia cervical, raio X de tórax e ressonância magnética podem ser importantes para a determinação do volume da tireóide e para avaliar sua relação com estruturas vizinhas como a traquéia (HERMUS; HUYSMANS, 2000).

A punção aspirativa por agulha fina fornece a informação mais direta e específica sobre o nódulo tireoidiano e é muito usada em casos de nódulo solitário ou nódulo dominante em um BMN (BONNEMA et al., 2002)

2.1.4 Tratamento

Quando o aumento de volume glandular não é importante, sem sintomas compressivos e o nível de TSH é normal, pode-se optar por simples seguimento sem intervenção cirúrgica ou actínica. Deve-se, entretanto informar ao paciente quanto ao risco de aumento progressivo do volume tireoidiano e possibilidade de se tornar necessária a intervenção.

A conduta terapêutica deve ser decidida depois que o diagnóstico do BMN estiver estabelecido, através da avaliação clínica, laboratorial e de imagem. A possibilidade de malignidade deve sempre ser excluída através de PAAF guiada por US.

A suplementação com iodo já foi considerada como uma possibilidade de tratamento, uma vez que o desenvolvimento do bócio está fortemente associado com a deficiência de iodo (MEDEIROS-NETO, 2000). No entanto, o efeito de sua suplementação sobre o volume tireoidiano foi pouco estudado. Atualmente, devido ao risco de indução de tireotoxicose em indivíduos predispostos e a possibilidade de aumento da incidência de carcinoma papilífero e tireoidite, o iodo é descartado como opção terapêutica (ROTI; UBERTI, 2001).

Existem ,na verdade, 3 opções terapêuticas para o BMN: terapia supressiva com levotiroxina, cirurgia e terapia com radioiodo. Essas modalidades de tratamento são diferentes em seu modo de ação e efeitos adversos.

A terapia supressiva com levotiroxina tem por objetivo reduzir a concentração do TSH, diminuindo a velocidade de crescimento do bócio ou, até mesmo, o volume tireoidiano. Seu uso considera o fato de ser o TSH um potente estimulador do

crescimento da tireóide com importante papel na gênese do BMN. De um modo geral, ocorre uma redução no volume do BMN de 15 a 40 % após 3 meses de terapia supressiva, mas a glândula retorna ao seu tamanho inicial tão logo a terapia supressiva é suspendida (PERRILD, 1982).

Em um estudo randomizado e controlado com placebo houve redução do volume do bócio de 25% em 58% dos pacientes após 9 meses, com retorno ao volume inicial após a suspensão do tratamento. No mesmo período houve um aumento de 20% do volume tireoidiano no grupo que recebeu placebo (BERGHOUT et al., 1990).

Em outro estudo randomizado comparando o tratamento supressivo com o ^{131}I houve redução do volume tireoidiano de 35% em 1 ano e de 44% em 2 anos no grupo tratado com ^{131}I , enquanto no grupo com tratamento supressivo a redução foi de 7% no primeiro ano e de 1% no segundo ano. Resposta ao tratamento foi encontrada em 97% dos pacientes que receberam ^{131}I e em 43% dos pacientes que foram submetidos a terapia supressiva (WESCHE, 2001).

Um estudo não randomizado avaliou 62 pacientes com BMN que receberam 200 µg/dia levotiroxina por 12 meses, mostrando que 30% dos pacientes obtiveram redução tireoidiana maior que 50%. No grupo controle, 87% dos pacientes não mostraram alteração ou apresentaram aumento do volume tireodiano. (LIMA et al., 1997).

O uso da terapia supressiva também foi proposto para evitar a recidiva do BMN que pode ocorrer após o tratamento cirúrgico, porém seu resultado tem se mostrado insatisfatório (HEGEDÜS; NYGAARD; HANSEN, 1999).

Como os resultados do tratamento supressivo são pouco expressivos e associados a efeitos adversos importantes, a terapia supressiva também tem sido abandonada. Mais de um terço dos pacientes desenvolvem sintomas de tireotoxicose, com risco aumentado de fibrilação atrial (WESCHE et al, 2001) e aumento do turnover ósseo com maior risco de osteoporose (UZZAN et al., 1996).

O tratamento cirúrgico tem sido proposto por muitos grupos, principalmente em casos de bócio volumosos e suspeitos para malignidade.

A tireoidectomia é efetiva, promove o alívio rápido dos sintomas compressivos e permite a análise histopatológica do tecido. No entanto, tem como desvantagens a necessidade de internação, o alto custo, o risco de recidiva (dependendo da extensão da cirurgia) e os riscos inerentes ao procedimento.

O risco de complicações cirúrgicas depende da experiência do cirurgião e da extensão da cirurgia, sendo maior em casos de bócio grandes e/ou retroesternais. Paralisia de cordas vocais por lesão do nervo laríngeo recorrente e hipocalcemia por lesão de paratireóide, permanentes, ocorrem em menos de 1 % dos pacientes em centros especializados e dependem do tamanho do bócio e da extensão do procedimento cirúrgico (AL-SULIMAN et al., 1997).

A recorrência do BMN ocorre em 15 a 40% dos pacientes submetidos a tireoidectomia parcial e é diretamente proporcional ao volume de tecido remanescente. Aproximadamente 10% dos pacientes necessitam de novo procedimento cirúrgico, o que aumenta o risco de complicações permanentes em 3 a 10 vezes (THOMUSCH et al., 2000). A recorrência do bócio pode ser completamente evitada se a tireoidectomia

total for realizada logo de início, uma vez que apresenta os mesmos riscos de complicações que a tireoidectomia parcial (HISHAM et al., 2001).

Há muitos anos o radioiodo tem sido utilizado no tratamento de doenças da tireóide, principalmente as que cursam com hipertireoidismo. Nas últimas duas décadas, tem sido usado no tratamento do BMN.

O radioisótopo de escolha é o ^{131}I devido a sua meia vida de 8 dias, permitindo sua captação e subsequente organificação pela célula tireoidiana. O efeito do radioiodo nas células foliculares é de necrose incluindo dano ao DNA (NYGAARD et al., 1996). O cálculo da dose de iodo utilizada no tratamento do BMN em geral é feito a partir da captação de iodo sendo ao redor de 100 a 150 μCi por grama de tecido tireoidiano corrigido para 100% de captação em 24 horas. Portanto quanto maior o volume da glândula e menor a captação de iodo, maior a dose a ser utilizada.

Os primeiros estudos sobre o uso do radioiodo para o tratamento do BMN foram publicados na Alemanha e reportavam resultados com redução volumétrica de 65% a 99% dos BMN, mas utilizavam métodos como palpação, circunferência cervical ou cintilografia planar para analisar o volume tireoidiano, considerados atualmente de pouca acurácia (HUYSMANS et al., 1997). Avaliações de volume glandular mais precisas com US, tomografia computadorizada cervical e ressonância magnética demonstram resultados diferentes.

HEGEDÜS e colaboradores analisaram 25 pacientes com BMN de volume médio de 73 ml, tratados com 100 μCi de ^{131}I por grama de tecido tireoidiano corrigidos para 100% de captação em 24 horas e observaram redução de

aproximadamente 41% em 1 ano de seguimento , sendo que dois pacientes precisaram de uma segunda dose de iodo. (HEGEDÜS et al., 1988).

NYGAARD e colaboradores trataram 45 pacientes com BMNA utilizando ^{131}I na atividade de 100 $\mu\text{Ci/g}$ de tecido tireoidiano corrigidos para 100% de captação em 24 horas. A redução de volume em 1 ano foi de 60%, com baixa incidência de efeitos adversos (NYGAARD et al., 1993).

WESCHE e colaboradores avaliaram retrospectivamente 10 pacientes com BMNA tratados com 14 a 65 mCi de ^{131}I e observaram redução do volume tireoidiano de 48% em 1 ano e de 59% em 2 anos de seguimento pós-iodo, através de US (WESCHE et al., 1995)

Um estudo, onde a avaliação da tireóide foi feita por tomografia, avaliou o efeito de 13,7 a 100 mCi em pacientes com BMNA e mostrou redução volumétrica de 34% após 1 ano (DE KLERK et al., 1997).

Poucos estudos tem sido realizados em pacientes com bócio grandes, com mais de 100ml. Nestes casos, uma atividade consideravelmente alta de radioiodo é necessária, o que requer hospitalização e isolamento. Pode ser utilizada uma terapia fracionada (HOWARTH et al., 1997).

Tem sido demonstrado recentemente que pacientes com bócio subesternal podem se beneficiar da terapia com radioiodo (BONNEMA et al., 2002). No entanto, como a prevalência de câncer pode ser maior em bócio com um componente substernal, a benignidade deve ser confirmada através de PAAF e da observação de fatores clínicos relevantes, como consistência da glândula, taxa de crescimento e comprometimento ganglionar).

Pouco se conhece a respeito da taxa de recorrência do bócio após a terapia com radioiodo (HEGEDUS; BONNEMA; BENNEDBAEK, 2003).

Os efeitos colaterais do radioiodo podem ser classificados em agudos e tardios. A tireoidite actínica é uma complicação possível que ocorre no primeiro mês após a dose de ^{131}I e se caracteriza por dor cervical, elevação da VHS e febre. Deve-se ao efeito do radioiodo na destruição celular, sendo geralmente leve e transitória. O tratamento inclui antiinflamatório ou raramente corticoesteróide. É uma complicação rara, ocorrendo em até 4% dos pacientes (WESCHE et al., 2001).

A tireotoxicose é causada pela liberação dos hormônios tireoidianos estocados nos folículos destruídos pela radiação. Ocorre geralmente na primeira semana após a administração de ^{131}I e os sintomas podem ser tratados com uso de drogas beta-bloqueadoras.

O aumento agudo do volume tireoidiano, que poderia ocorrer devido à reação inflamatória do radioiodo, com possíveis sintomas compressivos, tem sido uma outra preocupação relacionada ao uso do radioiodo, mas isto não tem sido relatado (BONNEMA et al., 1999).

Os efeitos adversos são transitórios e raramente necessitam de intervenção.

O hipotireodismo é o principal efeito tardio do radioiodo secundário a destruição do tecido tireoidiano pelo ^{131}I . Sua prevalência é variada nos vários estudos, principalmente devido aos diferentes períodos de seguimento pós-dose. Ela varia de 22% (NYGAARD et al., 1993) a 48% (LE MOLI et al., 1999). É mais comum em pacientes com títulos elevados de anticorpos antiperoxidase e bócios pequenos.

A ocorrência de hipertireoidismo de origem auto-imune com aparecimento de títulos altos de TRAb e aumento da captação de radioiodo de 24 horas também pode suceder o tratamento com radioiodo. Tal condição se assemelha à doença de Graves, ocorrendo 1 a 3 meses após o tratamento. É geralmente transitória, porém pode ser permanente, inclusive com aparecimento de oftalmopatia (NYGAARD et al., 1999). A causa disto é provavelmente a exposição de antígenos tireoidianos pelo efeito actínico, e a presença de anticorpos antiperoxidase é um fator de risco para o seu desenvolvimento (NYGAARD et al., 1997).

O risco de câncer relacionado ao tratamento do BMN com ^{131}I é uma questão importante devido às altas doses de radioiodo geralmente utilizadas. Em um estudo realizado no Reino Unido observou-se um discreto aumento na incidência de câncer de tireóide em pacientes portadores de doença de Graves tratados com ^{131}I , mas com queda na mortalidade geral por câncer (FRANKLIN et al., 1999).

Dados acerca do efeito do radioiodo em pacientes com BMN são escassos.

O risco de câncer no tratamento com ^{131}I pode estar relacionado com a absorção da radiação pela tireóide e tecidos adjacentes. Pele, esôfago e laringe podem sofrer absorção de partículas gama. Doses absorvidas na tireóide são semelhantes entre pacientes com doença de Graves e BMN, porém no último a absorção é maior nos tecidos adjacentes. Entretanto, o risco de aumento na taxa de malignidade foi avaliado em um estudo com seguimento de 27 anos em mais de 5 mil pacientes, mostrando que a terapia com radioiodo não aumentou a incidência de câncer de tireóide naqueles pacientes (ANGUSTI et al., 2000). O risco geral calculado para desenvolvimento de neoplasia de tecidos extratireoidianos é 1,6%, e de 0,5% para pacientes com mais de

65 anos (HUYSMANS, 1997). Devido ao risco teórico de desenvolvimento de malignidade, a radioioterapia deve ser evitada em pacientes com menos de 20 anos, ou até mesmo em pacientes com menos de 40 anos, nos casos em que são necessários o uso de altas doses de radiação.

2.2 TSH RECOMBINANTE HUMANO

O TSH é um potente estimulador das células tireoidianas em relação ao crescimento, à função hormonal e à captação do iodo. A ação se dá através da interação com o receptor do TSH, localizado na membrana da célula folicular. Sua ativação desencadeia a cascata de ativação da proteína G, que por sua vez determina a ativação de processos intracelulares e de transportadores de membrana como o NIS (co-transportador sódio-iodo), responsável pela captação do iodo para o meio intracelular.

No BMN, áreas autônomas e de degeneração cística captam pouco ou nenhum ^{131}I , comprometendo a eficácia do tratamento com radioiodo. O rhTSH tem sido uma opção com adjuvante ao radioiodo, devido sua capacidade de aumentar a captação de ^{131}I .

Os efeitos do TSH foram inicialmente observados com a administração de TSH bovino em humanos, o que levou ao aumento da concentração de T3, T4 e tireoglobulina séricos (UNGER et al., 1980), porém seu uso ficou limitado devido a efeitos colaterais como náuseas, vômitos, urticária e até reações anafiláticas (RAMIREZ et al., 1997).

O TSH humano de cadáver também foi utilizado para estimular a função tireoidiana, (LAW et al., 1986), porém foi abandonado devido ao risco da doença de Creutzfeldt-Jakob (BROWN et al., 1985).

Recentemente foi desenvolvido o TSH recombinante humano (rhTSH), o qual é sintetizado a partir de células ovarianas de hamster chinês transfectadas com plasmídios das sequências alfa e beta do TSH. As sequências de aminoácidos nas duas cadeias são idênticas às do TSH hipofisário. A diferença nos sítios de glicosilação determina a ligação apenas de resíduos de ácido siálico a eles, ao passo que o TSH hipofisário apresenta resíduos de ácido siálico e de sulfato ligados. As propriedades bioquímicas do rhTSH são semelhantes às do TSH endógeno. A aplicação intramuscular de 0,9 mg de rhTSH leva a um valor médio máximo de TSH igual a 116 ± 38 um/L, após um tempo mediano de 10 horas (entre 3 e 24 horas) (GENZYME CORPORATION, 2006).

O uso do rhTSH foi liberado pelas agências regulamentadoras de saúde no seguimento de pacientes com câncer de tireóide, devido ao seu poder de estimular a captação de ^{131}I por remanescentes tireoidianos pós-cirurgia ou por metástases de carcinoma diferenciado de tireóide, mesmo em pacientes em uso de levotiroxina (MAZZAFERRI e KLOOS, 2000). Sua administração torna desnecessária a interrupção da reposição hormonal por 4 a 6 semanas para que ocorra elevação do TSH endógeno, evitando os efeitos adversos do hipotireoidismo.

Inicialmente o rhTSH foi utilizado em indivíduos sem doença tireoidiana. Em um estudo realizado com 6 pacientes saudáveis, foi administrado a dose de 0,1 mg o que resultou na elevação significativa do TSH, T3, T4 e tireoglobulina. Os níveis

séricos de T4 e de T3 foram, respectivamente, 54% e 89% maiores em relação aos valores basais, com duração de até 4 dias (RAMIREZ et al., 1997). Com o uso de doses maiores, a elevação dos hormônios tireoidianos foi proporcional à dose, além de ter sido verificado aumento significativo da captação de radioiodo. Torres et al., fizeram um estudo semelhante usando doses de 0,3 mg e 0,9 mg de rhTSH em 12 indivíduos normais, chegando a resultados similares ao estudo realizado com 0,1 mg de rhTSH, exceto em relação ao T4, que se mostrou mais elevado. Observaram ainda duplicação da captação do radioiodo após administração de 0,9mg de rhTSH (TORRES et al., 2001).

A captação de ^{123}I de 24 horas, em pacientes sem doença tireoidiana e com captação baixa devido ao uso de iodeto de sódio, pode ser aumentada com a aplicação de 0,9 mg de rhTSH até 32 horas após (LAWRENCE et al., 2001), podendo ser esse efeito prolongado explicado por uma maior expressão da proteína NIS.

Em paciente com BMN, a dose de 0,03 mg de rhTSH dobra a captação de radioiodo (HUYSMANS et al., 2000), além de torná-la mais homogênea (NIEUWLAAT et al., 2001). Graças a essas observações, o rhTSH passou a ser visto como uma possível droga adjuvante no tratamento do BMN com radioiodo, já que habitualmente são necessárias altas doses de ^{131}I , em virtude da captação baixa e heterogênea encontrada nos casos de bócio multinodular.

O tratamento de 34 pacientes com BMN volumoso com ^{131}I na dose de 30 a 150 mCi evidenciou maior eficácia no grupo de pacientes que recebeu 0,45 mg de rhTSH 24 horas antes do ^{131}I , em oposição ao grupo que recebeu apenas ^{131}I (68% vs. 38%, respectivamente). No grupo tratado com rhTSH, observou-se elevação considerável da

captação de radioiodo, bem como dos níveis de T3 e de T4, além de ter havido maior prevalência de hipotireoidismo, ou seja, 63% vs. 38% no grupo que recebeu apenas ^{131}I (SILVA et al., 2004).

A administração de 0,03 mg ou de 0,01 mg de rhTSH aumentou a captação de radioiodo em um grupo de pacientes com BMN, permitindo redução da atividade calculadas de ^{131}I (1,9 vezes no grupo que recebeu 0,01 mg de rhTSH e de 2,4 vezes no outro grupo), com redução de 35% do volume tireoidiano no grupo que recebeu 0,01 mg e de 41% no grupo que recebeu 0,03 mg. (NIEUWLAAT et al., 2003).

Em um grupo de pacientes com BMN tratados com 0,3 mg de rhTSH e 30 mCi de ^{131}I 72 horas após o rhTSH, comparado com outro grupo que recebeu 0,9 mg de rhTSH e 30 mCi de ^{131}I 24 horas após o rhTSH, observou-se redução volumétrica de 30% a 40% em um seguimento de 3 a 7 meses, medida por cintilografia planar. A captação de ^{131}I no grupo que recebeu 0,3 mg de rhTSH 72 antes da dose de radioiodo, aumentou 4 vezes em relação a captação basal. Todos os pacientes com hipertireoidismo evoluíram com função tireoidiana normal (DUICK; BASKIN, 2003). Outro estudo observacional, realizado pelo mesmo grupo, envolveu 30 pacientes com BMN que receberam 0,1 mg ou 0,3 mg de rhTSH e 30mCi de radioiodo 72 horas após. Neste estudo a captação dobrou 24 horas após a aplicação do rhTSH e quadruplicou 72 horas após (DUICK; BASKIN, 2004).

Um estudo onde foram empregadas 2 doses de 0,1 mg de rhTSH administradas com intervalo de 24 horas, seguidas de 30 mCi de ^{131}I 24 horas após a última dose de rhTSH mostrou um aumento mediano de 4,6 vezes na captação e uma redução média

de 39% no volume tireoidiano após 6 meses, bem com elevação transitória significativa dos níveis de T3, T4 e de TSH (ALBINO et al., 2005).

No estudo realizado por NIELSEN e colaboradores, um estudo duplo-cego, randomizado e controlado com placebo, foram incluídos 57 pacientes com BMN. Os pacientes foram randomizados para receber 0,3 mg de rsTSH ou placebo 24 horas antes do radioiodo. A dose de radioiodo foi calculada de acordo com o volume tireoidiano, captação basal e tempo de meia-vida do ¹³¹I. A redução média do volume tireoidiano após 1 ano foi maior no grupo que recebeu rhTSH (62% VS 46%), associado a maior incidência de efeitos adversos e de hipotireoidismo (NIELSEN et al., 2006).

COHEN et al., realizaram um estudo com 17 pacientes idosos portadores de BMN. Neste estudo, administraram 0,03 mg de rhTSH e avaliaram a captação 24 após, redução do volume tireoidiano e níveis dos hormônios tireoidiano, bem como os efeitos colaterais relacionados ao tratamento. Houve um aumento significativo da captação do radioiodo de 25,8% para 43,3%. O hipertireoidismo subclínico foi resolvido em 52% dos pacientes. O volume tireoidiano reduziu 34% após 6 meses e 76% dos pacientes apresentaram melhora geral, sem efeitos colaterais importantes (COHEN, et al., 2006)

O rhTSH foi utilizado em um estudo realizado por PAZ-FILHO e colaboradores no qual um única dose de 0,1 mg foi administrada 24 horas antes de 30mCi de ¹³¹I em 17 pacientes com BMN. O volume tireoidiano reduziu 46% após 12 meses de seguimento. Com esta dose ocorreram efeitos adversos moderados, facilmente

tratados, como hipertireoidismo e tireoidite com dor cervical (PAZ-FILHO et al., 2007).

Em um estudo realizado por NIEUWLAAT et al., foi empregada a dosimetria após a administração de duas doses diferentes de rhTSH (0,01 e 0,03 mg). Observou-se que naqueles pacientes que receberam rhTSH antes do radioiodo a absorção de radiação por tecidos extra-tireoidianos foi menor quando comparados com os pacientes que receberam apenas ^{131}I (NIEUWLAAT et al., 2004).

A possibilidade de aumento transitório do volume tireoidiano causado pelo uso do rhTSH, com compressão de estruturas vizinhas, tem sido avaliada. No estudo de Nieuwlaat et al., ocorreu um aumento do volume tireoidiano de 5% uma semana após 0,03 mg de rhTSH associado ao radioiodo (NIEUWLAAT, et al. 2003). Esse aumento se mostrou semelhante ao causado pelo radioiodo isoladamente em estudos realizados anteriormente (BONNEMA, et al., 1999; NYGAARD; FABER; HEGEDUS, 1994).

No estudo de NIELSEN e colaboradores, foram avaliados 10 pacientes com BMN que receberam 0,3 mg de rhTSH ou placebo. Vinte e quatro horas após o uso de 0,3 mg de rhTSH, ocorreu um aumento de 24% no volume tireoidiano, indicando a necessidade de se usar doses menores de rhTSH (NIELSEN, BONNEMA e HEGEDÜS, 2006).

Bonnema e colaboradores, realizaram um estudo recente com o objetivo de avaliar o impacto sobre a anatomia traqueal e a função respiratória em pacientes com bóccios volumosos. Este estudo, duplo - cego, randomizado e controlado com placebo, incluiu 29 pacientes com bóccios grandes (99 – 440 ml) e determinou a luz traqueal por RNM e a função pulmonar antes do tratamento com 0,3 mg de rhTSH ou placebo

associados a radioiodo, 1 semana depois e 12 meses após o tratamento. Neste estudo, não ocorreu compressão traqueal ou piora da função pulmonar na fase aguda após a administração do rhTSH e a longo prazo, houve melhora tanto da compressão traqueal quanto da função pulmonar (BONNEMA, et al., 2008).

A eficácia e a segurança do uso do rhTSH é uma questão importante antes de se definir qual a melhor opção terapêutica, uma vez que os efeitos adversos podem ser relevantes, visto que a maioria dos pacientes com BMN são idosos e com comorbidades. Devido a isso estudos vem sendo realizados com o objetivo de definir a menor dose capaz de reduzir significativamente o volume tireoidiano sem riscos para o paciente.

3 OBJETIVOS

O uso do ^{131}I associado ao emprego de rhTSH, tem surgido como uma opção para o tratamento do BMN. Neste estudo, na avaliação do tratamento com rhTSH de pacientes com BMN, o principal objetivo é:

- a. Avaliar a eficácia do uso do TSH recombinante humano em dose única e baixa como adjuvante ao radioiodo no tratamento do bócio multinodular quanto a redução do volume tireoidiano, através de tomografia helicoidal computadorizada de região cervical 6, 12 e 24 meses após o tratamento

Os Objetivos secundários são:

- b. Avaliar sintomas e sinais clínicos sugestivos de hipertireoidismo, aumento de volume glandular e tireoidite;
- c. Quantificar o incremento e alteração do padrão cintilográfico de ^{131}I após a administração do rhTSH
- d. Analisar as variações imediatas e tardias dos níveis de TSH, T4 livre, T3 e tireoglobulina.

4 PACIENTES E MÉTODOS

O presente estudo tem desenho randomizado, duplo cego, controlado com placebo, prospectivo, longitudinal, experimental e aplicado.

Vinte e oito pacientes (26 mulheres e dois homens, mediana de idade de 61 anos) com diagnóstico de BMN (por palpação ou através de US), foram recrutados para participar do estudo. Todos os pacientes mantinham acompanhamento clínico no ambulatório de Endocrinologia do Hospital de Clínicas da UFPR. Nenhum paciente recebeu tratamento prévio para a redução do volume tireoidiana (cirurgia, radioiodo ou terapia supressiva com levotiroxina. Todos os pacientes eram candidatos para a terapia com ^{131}I .

No momento da inclusão, nenhum paciente selecionado tinha alguma doença grave associada. Alguns pacientes tinham hipertireoidismo subclínico, identificado através de níveis de TSH abaixo de 0,1 mU/L e de T4 livres dentro dos valores de referência normais. Os pacientes com hipertireoidismo subclínico receberam tratamento com metimazol 5 a 10mg/d e propranolol 80 a 120mg ao dia e foram orientados a interromper o tratamento com metimazol 2 semanas antes do início do estudo.

Antes do tratamento, a presença de malignidade foi excluída em todos os pacientes através de punção aspirativa por agulha fina guiada por US (PAAF-US), dos nódulos suspeitos e/ou dominantes.

Os volumes tireoidianos iniciais e subsequentes (após 6,12 e 24 meses) foram medidos através de tomografia computadorizada helicoidal (CT – Secura, Philips Medical Systems, Andover, MA) com secções axiais de 2,5 mm e reconstrução

multiplanar posterior e em 3D usando a estação de trabalho Advantage Work ADW 4.3 (GE Medical Systems, Waukesha, WI). Para determinação do volume tireoidiano, o contorno da glândula foi determinado e a opção ‘volume rendering’ foi selecionado no software. Após fazer secções transversais automaticamente, o software forneceu o volume. Nenhum paciente apresentava compressão traqueal severa de acordo com as imagens obtidas, não havendo portanto a necessidade de exclusão dos pacientes nesta etapa.

Os pacientes realizaram cintilografia de tireóide com a determinação da captação basal de ^{131}I , 24 horas após a administração da dose traçadora de ^{131}I (50 μCi). Para o exame foi utilizado um detector retilínio com cristal de iodeto de sódio (detector Pho/Dot modelo 1775, Nuclear Chicago) e um dispositivo de mensuração da captação (modelo 8725, Nuclear Chicago). Essas avaliações foram realizadas 1 a 3 meses antes do tratamento com rhTSH, sem dieta pobre em iodo e com interrupção do uso de metimazol 2 semanas antes da avaliação (quando em uso). Após a determinação da captação basal, metimazol foi reiniciado e novamente interrompido 2 semanas antes do tratamento com rhTSH.

Os níveis basais dos hormônios tireoidianos demonstraram o status clínico no dia em que foi administrado o rhTSH, 2 semanas sem metimazol.

Três protocolos de tratamento foram desenhados e os pacientes foram randomicamente distribuídos em 3 grupos. Grupo A: 0,1 mg rhTSH, grupo B: 0,005 mg rhTSH e grupo C: placebo (Figura 1).

Para o tratamento, uma ampola de 0,9 mg de rhTSH (Thyrogen [®]), Genzyme Corporation, Cambridge MA) foi reconstituída com 1,2 ml de água destilada estéril

(fornecida com a medicação). Em seguida, 1 ml desta solução foi adicionado a 9 ml de água destilada estéril, fornecendo uma solução de 10 ml com 0,1 mg/ml de rhTSH. Os pacientes do grupo A (n = 9) receberam uma injeção intramuscular contendo 0,1 mg de rhTSH no dia 1 (D1). Os Pacientes do grupo B (n = 9) receberam 0,005 mg de rhTSH, também em uma única injeção intramuscular no dia 1. Esta dose foi obtida pela diluição de 0,1 mg de rhTSH em 19 ml de uma solução fosfatada (PBS), resultando em uma solução de 0,005 mg/ml de rhTSH. Uma única injeção intramuscular de solução salina foi administrada aos pacientes do grupo C (n = 10).

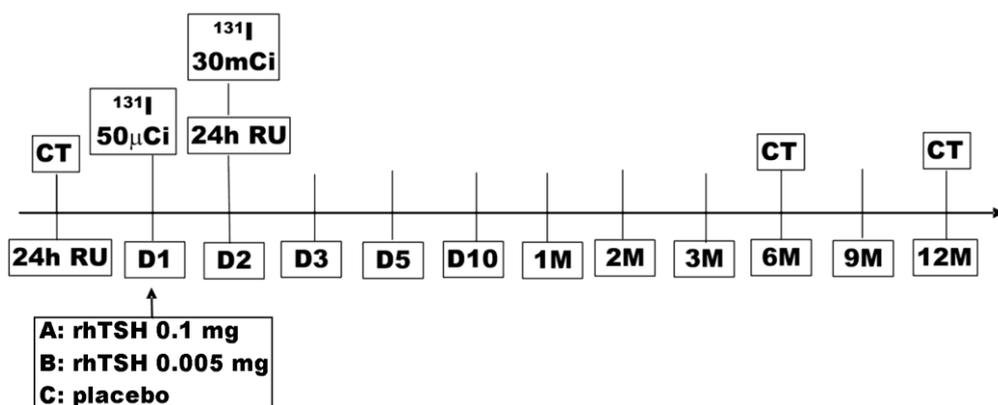
No segundo dia (D2), foram realizadas a cintilografia e a mensuração da captação de ^{131}I e foi administrada uma atividade fixa de 30 mCi de ^{131}I .

Amostras de sangue foram colhidas nos dias 1, 2, 3, 5, 10 and 1, 2, 3, 6, 9, 12 e 24 meses para análise de TSH (Quimioluminescência, Abbott Diagnostics, Abbott ParK, valores de referência 0,49 a 4,67 $\mu\text{m/L}$, sensibilidade 0,006 mU/L, CV \leq 20%), T4 livre (Quimioluminescência, Abbott Diagnostics, valores de referência 0,71 a 1,85 ng/dl, sensibilidade 0,40 ng/dl, CV \leq 10%), T3 (Quimioluminescência, Abbott Diagnostics, valores de referência 79 a 149,0 ng/dl, sensibilidade 30,0 ng/dl, CV \leq 16%) e Tg (DELFIATg Kit; Perkin-Elmer/Wallac, Waltham, MA, valores de referência 2,0 a 7,0 ng/ml, CV \leq 4,8%).

A redução de volume foi avaliada através de tomografia computadorizada helicoidal realizada 6, 12 e 24 meses após o tratamento. Todas as tomografias foram avaliadas por um mesmo radiologista.

A seleção de pacientes iniciou em fevereiro de 2004 e todos os pacientes foram tratados no mesmo dia em novembro de 2004. Todos os pacientes foram acompanhados por 24 meses. Os pacientes foram orientados a manter sua dieta normal durante todo o tempo. Foi realizada coleta de urina de 24 horas de todos os pacientes no D1 para avaliar a concentração de iodo urinário.

FIGURA 1 – DESENHO DO ESTUDO



Todos os pacientes assinaram termo de consentimento livre e esclarecido. O estudo foi aprovado pelo Conselho Nacional de Ética em Pesquisa e pelo comitê de ética do HC-UFPR.

Os resultados foram expressos com média \pm desvio padrão ou medianas e valores mínimos e máximos. O teste de Kolmogorov-Smirnov foi usado para testar a normalidade das distribuições. A comparação entre os grupos foi realizada pelo ANOVA ou pelo teste de Kruskal-Wallis. Para comparação entre momentos da

avaliação foi usado o teste t de Student ou pelo teste de Wilcoxon, quando conveniente. Os coeficientes de correlação de Pearson ou Spearman foram empregados para avaliar correlação entre as variáveis. Anova foi usado para avaliar a redução de volume após 6, 12, 24 meses. O nível de significância considerado foi menor do que 5 %. Os cálculos foram realizados utilizando o software SPSS, versão 10.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

5 RESULTADOS

No momento da seleção dos pacientes, nenhum paciente tinha hipertireoidismo clínico.

O tratamento foi bem tolerado pelos pacientes e nenhum deles apresentou efeitos colaterais graves.

Os pacientes foram submetidos a avaliação clínica através de anamnese e exame físico em todos os dias de visita.

Quatorze pacientes tinham hipertireoidismo subclínico e somente um paciente do grupo A nunca tinha recebido metimazol. Entre os pacientes que receberam metimazol, o tratamento foi mantido por pelo menos 3 meses antes do estudo e foi interrompido 2 vezes (duas semanas antes da cintilografia basal e 2 semanas antes da terapia com ^{131}I). A dose variou entre 5 e 10 mg ao dia. Após a interrupção do metimazol, alguns pacientes desenvolveram hipertireoidismo clínico, com níveis de T4 livre acima dos valores de referência. Dois pacientes no grupo A, que estavam em uso de metimazol, também estavam tomando propranolol 80 a 120mg/dia. Esta droga foi mantida durante todo o tempo. As características basais estão sumarizadas na tabela 1.

Não houve uma mudança significativa da captação basal para a captação após o tratamento com rhTSH ou placebo (tabela 2). A captação aumentou de $19,7 \pm 11,5\%$ para $24,4 \pm 8,2\%$ ($p = 0,13$) no grupo A e de $14,2 \pm 5,4\%$ para $15,2 \pm 6,3\%$ ($p = 0,74$) no grupo B e no grupo C a captação aumentou de $11,9 \pm 8,2\%$ para $15,2 \pm 9,0\%$ ($p = 0,32$) (Tabela 3). Quando dois pacientes com captação maior do que 30% foram excluídos do grupo A, um aumento significativo da captação ocorreu após a

administração de 0,1 mg de rhTSH ($p < 0,05$), A média de captação de ^{131}I foi similar entre os grupos B e C ($p = 0,98$).

TABELA 1 – CARACTERÍSTICAS BASAIS

	0.1 mg rhTSH (A)	0.005 mg rhTSH (B)	Placebo (C)	P Value
Homem (n)	0	0	2	
Mulher (n)	9	9	8	
Idade (yr)	61 (49 – 73)	60 (48 – 73)	62 (45 – 86)	NS
IMC (Kg/m^2)	28.9 (22 – 40)	29.9 (25 – 35)	29.6 (23 – 35)	NS
Metimazol (n)	3	4	6	NS
Volume da Tireóide (ml)*	168.0 (47.0 – 300.0)	90.0 (30.0 – 300.0)	112.5 (43.0–270.0)	NS
RAIU (%)**	19.7 ± 11.5	14.2 ± 5.4	11.9 ± 8.2	NS
Iodo Urinário ($\mu\text{g}/24\text{h}$)*	229.2 (81.0 – 504.0)	231.5 (115.0 – 351.0)	205.5 (74.0– 1.388.0)	NS
TSH (mU/L)*	0.4 (0.002 – 1.4)	0.2 (0.003 – 3.0)	0.3 (0.02 – 1.1)	NS
T4L (ng/dl)*	1.5 (1.1 – 2.6)	1.4 (1.0 – 2.1)	1.2 (0.8 – 1.7)	0.04
T3 (ng/dl)*	144 (117 – 270)	139 (121 – 173)	127 (76 – 251)	NS
Tireoglobulina (ng/ml)*	171.0 (0.6 – 1.890.0)	103.0 (7.6 – 520.0)	126.5 (29.0– 3.630.0)	NS

*Mediana

**Média

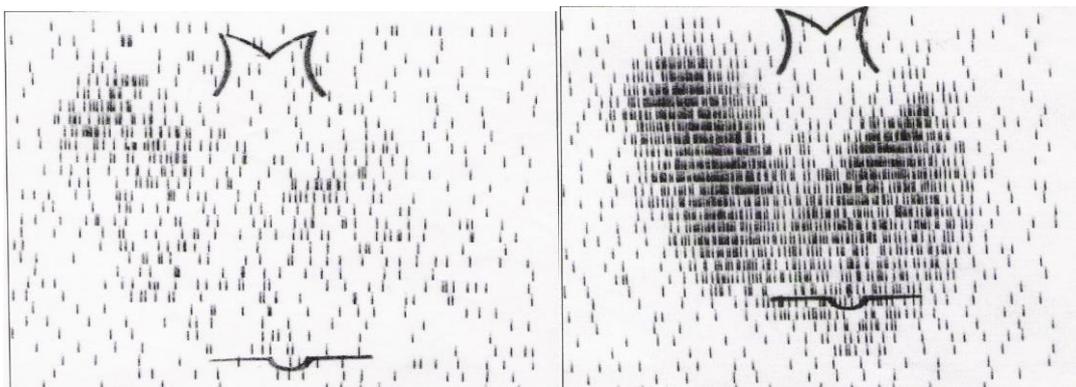
TABELA 2 - CAPTAÇÃO ANTES E DEPOIS DO TRATAMENTO COM rhTSH OU PLACEBO

Group	Basal RAIU (%)	RAIU 24h (%)	RR	p Value
A	19.7 ± 11.4	24.4 ± 8.2	1.9 ± 2.3	0.135 *
B	14.1 ± 5.4	15.1 ± 6.3	1.4 ± 1.6	0.745
C	11.9 ± 8.2	15.2 ± 9.0	2.5 ± 3.4	0.319

* $p < 0.05$ quando dois pacientes com captação basal maior do que 30% foram excluídos

Na inspeção visual, a cintilografia da tiróide mostrou um padrão típico de bócio nodular, com captação de ^{131}I heterogênea, com áreas de maior e menor concentração em todos os pacientes. De um modo geral, as cintilografias após rhTSH também mostraram um padrão heterogêneo de captação. Em alguns pacientes a distribuição do ^{131}I após rhTSH foi considerado mais homogênea do que na cintilografia basal (Figura 2).

FIGURA 2 – EXEMPLOS DE CINTILOGRAFIA ANTES E APÓS O USO DE rhTSH



O volume tireoidiano basal avaliado por tomografia helicoidal computadorizada, foi similar entre os grupos ($p = 0,24$) e diminuiu 6, 12 e 24 meses depois da terapia com rhTSH.

Depois de 6, 12 e 24 meses, o volume tireoidiano foi significativamente diferente entre os 3 grupos. A tabela 3 apresenta o volume individual e os volumes médios durante o estudo.

No sexto mês, o volume tireoidiano reduziu de $153,2 \pm 74,4$ para $117,7 \pm 70,5$ ml ($27,3 \pm 17,9\%$) no grupo A ($p < 0,001$) e de $103,1 \pm 79,7$ para $84,6 \pm 81,4$ ml ($24,6 \pm 14,8\%$) no grupo B ($P = 0,003$).

Quando os grupos A e B foram comparados, eles apresentaram resultados similares ($p = 0,75$).

Os pacientes do grupo C não apresentaram redução significativa do volume tireoidiano (de $145,1 \pm 78,3$ para $145,4 \pm 91,1$ ml, $5,5 \pm 20,4\%$; $p = 0,96$)

Após 12 meses, a média de volume tireoidiano reduziu significativamente de $153,2 \pm 74,4$ para $111,4 \pm 72,8$ ml ($P < 0,001$) no grupo A e de $103,1 \pm 79,7$ ml para

77,7 ± 81,2 ml no grupo B ($p < 0,001$). No grupo C, o volume tireoidiano não se modificou (de 145,1 ± 78,3 para 141 ± 92,8 ml; $p = 0,27$). A porcentagem de redução de volume observada foi 32,9 ± 23,2% no grupo A, 33,2 ± 24,2% no grupo B e 12,7 ± 21,5% no grupo C.

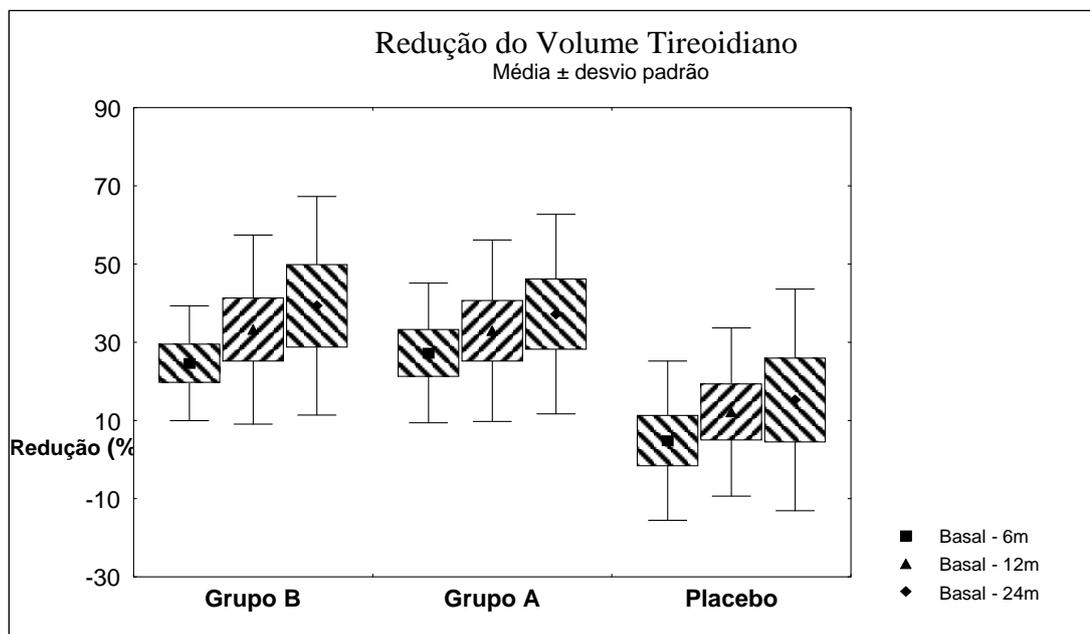
Após 24 meses, quando se comparou o volume tireoidiano do momento com o volume tireoidiano inicial, a redução média de volume foi de 153,2 ± 74,4 para 105,8 ± 75,3 ml no grupo A ($p < 0,001$) e de 103,1 ± 79,7 para 76,3 ± 94,2 ml no grupo B ($p = 0,001$). Não foram observadas alterações significativas no grupo C (de 145,1 ± 78,3 para 117,6 ± 90,2 ml; $p = 0,08$). A redução de volume foi similar nos grupos A e B (37,2 ± 25,5% VS 39,3 ± 27,9% respectivamente ($p = 0,88$)). No Grupo C, a redução de volume não foi significativa após 24 meses (15,3 ± 28,3%). A análise de regressão mostrou não haver correlação entre a redução de volume da tireóide e os níveis urinários de iodo nos grupos A ($r = 0,546$, $p = 0,161$), B ($r = 0,234$, $p = 0,613$) ou C ($r = - 0,598$, $p = 0,157$). Da mesma maneira, não foram observados correlações entre a redução de volume tireoidiano após 24 meses e o volume tireodiano basal para os grupos A ($r = 0,433$, $p = 0,24$), B ($r = 0,58$, $p = 0,101$) ou C ($r = 0,54$, $p = 0,114$). Houve uma correlação positiva entre a redução de volume e a área sob a curva do TSH somente no grupo A ($r = 0,75$, $p = 0,02$).

TABELA 3 - CAPTAÇÃO INDIVIDUAL DE ¹³¹I E VOLUME DA TIREÓIDE ANTES E APÓS O TRATAMENTO COM rhTSH OU PLACEBO ASSOCIADO AO RADIOIODO

Grupo	Paciente	Captção basal (%)	Captção 24h após rhTSH or placebo (%)	VT basal (ml)	VT 6m (ml)	VT 12m (ml)	VT 24m (ml)
A	1	11.5	10.8	168	160	145	100
	2	2.5	19.9	300	260	260	247
	3	39.4	39.3	164	90	87	*
	4	35.1	23.4	180	145	140	160
	5	15.5	19.3	47	18	12	11
	6	16.5	20.3	90	75	81	80
	7	16.1	26.7	180	116	97	95
	8	17.0	28.7	80	55	36	25
	9	23.9	31.3	170	140	145	128
B	1	12.8	18.4	90	70	60	78
	2	20.7	14.5	89	63	49	46
	3	16.4	14.7	300	290	280	280
	4	6.9	2.4	96	75	91	80
	5	4.5	25.8	95	58	32	25
	6	17.2	13.6	120	100	89	*
	7	19.1	13.9	78	68	70	*
	8	16.3	20.2	30	14	09	08
	9	13.8	12.9	30	23	19	17
C	1	1.5	8.1	115	92	*	*
	2	10.0	5.5	230	250	240	*
	3	14.8	28.5	200	178	168	170
	4	16.7	25.4	43	27	18	14
	5	10.5	3.2	93	120	100	110
	6	11.0	18.7	270	280	270	287
	7	12.7	11.1	220	260	245	*
	8	30.8	21	60	47	45	41
	9	9.5	8	110	110	93	91
	10	2.0	22.6	110	90	90	110

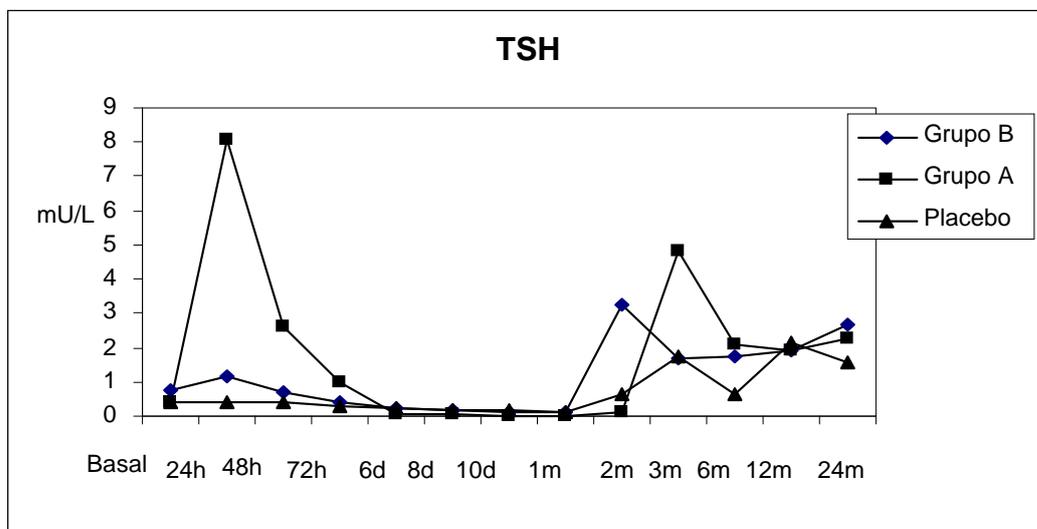
*Pacientes excluídos.

FIGURA 3 – REDUÇÃO DO VOLUME TIREOIDIANO



A concentração sérica de TSH aumentou significativamente comparado aos valores basais após a administração de 0,1 mg ($p = 0,007$) ou 0,005 mg de rhTSH ($p = 0,015$; Figura 1) com pico 24 horas após a injeção de rhTSH nos dois grupos (a média do TSH foi de $8,0 \pm 3,4$ $\mu\text{m/L}$ e a mediana foi de 6,6 variando de 3,7 a 13,6 $\mu\text{m/L}$ no grupo A; a média do TSH foi de $1,2 \pm 1,1$ $\mu\text{m/L}$ e a mediana de 0,7 variando de 0,4 a 3,9 $\mu\text{m/L}$ no grupo B). Houve uma diferença estatisticamente significativa entre os picos de TSH nos grupos A e B ($p = 0,0005$). No grupo placebo (grupo C), não houve uma mudança significativa nos níveis de TSH ($p = 0,500$). Os níveis séricos de TSH permaneceram elevados por 72 horas após a administração do rhTSH no grupo A. Assim que os níveis de TSH começaram a subir após o primeiro mês de tratamento ($> 4,0$ $\mu\text{m/L}$), foi iniciado levotiroxina (Figura 4).

FIGURA 4 – CONCENTRAÇÕES SÉRICAS DE TSH



As concentrações séricas de T4 livre alcançaram níveis máximos 1 a 2 dias após a injeção de rhTSH no grupo A, aumentando de $1,6 \pm 0,4$ para $2,5 \pm 0,7$ ng/dl ($p = 0,01$). Alterações semelhantes e não significantes foram observadas no grupo B (de 1,38 para 1,44 ng/dl; $p = 0,67$) e C (de 1,14 para 1,23 ng/dl; $p = 0,09$). As concentrações séricas de T3 alcançou pico 48 horas após o tratamento nos grupos A e B, com maior aumento no grupo A (de $167,6 \pm 52,4$ para $321,1 \pm 72,7$ ng/dl; $p = 0,007$), no grupo B (de $144,3 \pm 19,8$ para $181,8 \pm 42,2$ ng/dl; $p = 0,01$). Não houve alteração significativa do T3 no grupo C (de $138,2 \pm 53,2$ para $150,43 \pm 32,5$ ng/dl; $p = 0,138$). Os níveis séricos de T4 livre e T3 permaneceram significativamente elevados por 30 dias (T4L) e 8 dias (T3) no grupo A. Triiodotironina e T4 livre retornaram aos níveis basais após 1 e 2 meses, respectivamente. As mudanças nos níveis de T4 livre e de T3 estão ilustradas nas figuras 5 e 6, respectivamente.

FIGURA 5 – CONCENTRAÇÕES SÉRICAS DE T4L

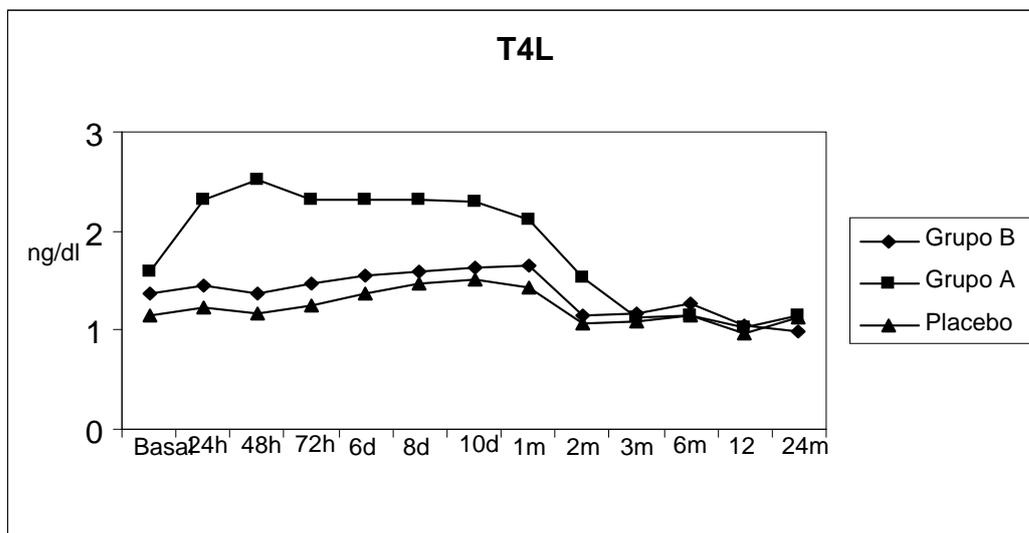
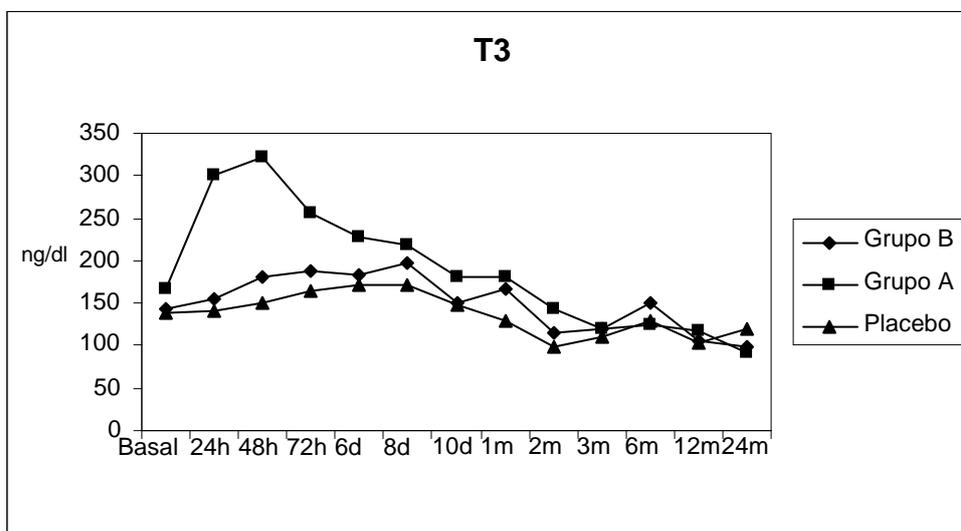


FIGURA 6 – CONCENTRAÇÕES SÉRICAS DE T3



A mediana da tireoglobulina basal foi 171 ng/ml no grupo A e alcançou pico 72 horas após a injeção de rhTSH (508,0 ng/ml; variando de 2,0 a 2300,0 ng/ml; $p = 0,01$). Não houve um aumento significativo da mediana de tireoglobulina nps grupos B e C a partir dos valores basais nestes grupos (103 e 126,5 ng/ml respectivamente) para

os níveis máximos (142 ng/ml, $p = 0,08$; e 166 ng/ml, $p = 0,57$, respectivamente para B e C).

Os efeitos adversos foram leves, autolimitados e o tratamento foi bem tolerado. Doze pacientes (43%) desenvolveram poucos sintomas de hipertireoidismo como palpitação, ansiedade, cefaléia ou astenia (2 no grupo A, 6 no grupo B e 4 no grupo C) sem significado clínico. Somente um paciente necessitou do uso de betabloqueador em dose baixa, com melhora rápida dos sintomas. Sem tratamento, os sintomas de hipertireoidismo se resolveram dentro de 2 a 5 dias. Nove pacientes (32%) relataram aumento da tireóide sem sintomas compressivos e ou dor cervical moderada, que se resolveu com o uso de antiinflamatório não esteróide (3 no grupo A e 6 no grupo B).

A incidência de hipotireoidismo foi de 14,2 % após o terceiro mês, 21,4% após o sexto mês e 25,9% após o primeiro ano. Após 24 meses, 10 pacientes (45%) desenvolveram hipotireoidismo (4 no grupo A, 3 no grupo B e 3 no grupo C). Hipertireoidismo subclínico se resolveu em 4/4 pacientes no grupo A, 4/4 pacientes no grupo B e em 6/6 pacientes no grupo C. No grupo placebo, uma mulher de 71 anos faleceu após 8 meses do início do estudo, devido a complicações de um acidente vascular encefálico. Antes do tratamento ela tinha hipertireodismo subclínico, mas a função tireoidiana dela se normalizou após o ^{131}I .

6 DISCUSSÃO

O rhTSH tem sido usado com segurança há vários anos no seguimento de pacientes com câncer de tireóide tanto para dosagens de tireoglobulina (PACINI et al., 2001) quanto para pesquisas de corpo inteiro com ^{131}I (HAUGEN et al., 1999). Mais recentemente, seu papel foi demonstrado na radioablação de remanescentes tireoidianos após tireoidectomia total (PACINI et al., 2006) e no tratamento do carcinoma recidivante e metastático.

A eficácia do tratamento do BMN com ^{131}I isoladamente é usualmente diminuída pela captação baixa e heterogênea do radioiodo, o que torna necessária a administração de atividades mais elevadas de ^{131}I para se obter uma melhor resposta terapêutica (HEGEDUS et al., 2003).

O primeiro estudo que demonstrou ser possível a utilização do rhTSH em pacientes com BMN, com o objetivo de aumentar a captação de iodo, foi realizado por HUYSMANS e colaboradores. Estes autores demonstraram ser possível dobrar a captação de iodo com uma dose de 0,03mg de rhTSH administrada 24 horas antes do radioiodo (HUYSMANS et al., 2000). Outro estudo, realizado mais recentemente, demonstrou uma provável ação do rhTSH sobre a cinética do ^{131}I maximizando a atividade de radioiodo absorvida (NIELSEN et al., 2005).

Neste estudo, nós mostramos que o rhTSH aumenta a efetividade do ^{131}I . Uma dose muito pequena de rhTSH (0,005mg) associado a 30 mCi (1,11GBq) de ^{131}I foi mais efetivo que o placebo e tão efetivo quanto uma dose baixa (0,1mg) na redução de volume da tireóide em pacientes com BMN. O tratamento com rhTSH antes da terapia com ^{131}I leva a uma redução significativa do volume do bócio, de maneira mais

eficiente do que a redução observada em estudos que usaram a mesma atividade fixa ZELMANOVITZ , ZELMANOVITZ, 2000) ou quantidades calculadas de ^{131}I sem rhTSH (BONNEMA et al., 1999; HEGEDUS et al., 1988; HUYSMANS et al., 1994; LE MOLI et al., 1999; NYGAARD et al., 1993; WESCHE et al., 1995 and WESCHE et al., 2001). Nestes estudos atividade calculada de ^{131}I foram dadas, o que resultou em dose altas, ao contrário do nosso estudo em que uma atividade baixa e fixa foi utilizada. Ao contrário dos três estudos randomizados com grupo placebo (NIELSEN et al., 2006; SILVA et al., 2004), nós não observamos uma alteração significativa do volume tireoidiano (VT) no grupo tratado com placebo. Neste grupo, a resposta foi variável e alguns pacientes demonstraram aumento do VT durante o acompanhamento. Entre os pacientes que receberam rhTSH, nenhuma comparação pode ser feita entre aqueles estudos randomizados e o nosso, uma vez que as doses de rhTSH utilizadas nestes estudos eram maiores e a atividade de ^{131}I calculada.

Em nosso estudo, o VT basal foi similar entre os 3 grupos ($p = 0,14$). Análise de regressão demonstrou que a VT inicial não tem correlação com a redução de volume tireoidiano.

Radioiodo é um tratamento efetivo para pacientes com BMN. Esta opção terapêutica entretanto, apresenta uma resposta variável e uma frequência relativamente alta de falência, principalmente em BMN grandes e se o TSH estiver supresso (PEDERSEN-BJERGAARD, KIRKEGAARD., 1997). Uma maior redução do VT em grupos que receberam rhTSH se deve a uma maior captação de ^{131}I e de uma maior permanência do radioiodo no interior da tireóide (NIEUWLAAT et al., 2001). Em nosso estudo, nós utilizamos a atividade ambulatorial máxima de ^{131}I permitida pelas

agências reguladoras no Brasil, sem necessidade de internamento dos pacientes. Isto nos permitiu maximizar o número de pacientes com redução significativa do VT em todos os grupos. Através da administração de uma atividade baixa e fixa de ^{131}I , observamos que poucos pacientes no grupo C não receberam um tratamento satisfatório. Entretanto, não seria logisticamente possível aumentar a atividade de ^{131}I empregada, uma vez que isso exigiria internação do paciente.

Em nosso estudo, os pacientes não foram submetidos a uma dieta com restrição de iodo. Os níveis urinários de iodo indicaram que os pacientes estavam sob uma dieta suficiente de iodo. Entretanto, os níveis de iodúria foram muito heterogêneos, com alguns pacientes excretando mais do que 500 $\mu\text{g}/\text{dia}$. A ausência de uma dieta sem iodo pode ter contribuído para a resposta heterogênea em todos os grupos e para o não aumento significativo da captação do ^{131}I . Entretanto, nós não encontramos correlações entre a redução do VT e os níveis urinários de iodo.

Neste estudo, os valores médios de T4L permaneceram inalterados nos grupos B e C, ao contrário do que ocorreu no grupo A onde níveis mais altos de T4L foram encontrados e permaneceram elevados até o primeiro mês de avaliação. Os níveis hormonais permaneceram elevados por um período maior do que em outros estudos. Esta diferença, no entanto, não se refletiu em um aumento dos sintomas de hipertireodismo, que foram similares entre os grupos A e B. Embora os níveis de Tg tenham aumentado em todos os grupos, isto foi mais evidente no grupo A, possivelmente devido a um maior grau de estímulo pelo rhTSH. Após 6 meses, os níveis de Tg retornaram aos valores basais, refletindo a redução do VT e a ausência dos efeitos do rhTSH.

A incidência de tireoidite também foi similar entre os grupos, o que é uma evidência indireta que todos estiveram sob o mesmo efeito de destruição da tireóide pelo radioiodo. A incidência de hipotireodismo foi similar em todos os grupos e não se correlacionou com a redução do VT, como era de se esperar. É possível que em nossos pacientes, a atividade de radioiodo foi suficiente para induzir o hipotireodismo, mas não para reduzir o VT. O hipertireoidismo subclínico foi resolvido em todos os pacientes com o radioiodo, independente do uso do rhTSH.

Para a obtenção de melhores resultados, nós deveríamos ter excluído pacientes com bólios muito grandes, captação alta e iodúria elevada. Além disso, a captação pós-rhTSH deveria ter sido avaliada pelo menos 24 horas após a administração do rhTSH. Entretanto, isso não alterou os nossos resultados, uma vez que o estudo foi desenhado para testar se o rhTSH aumenta a eficácia do ^{131}I , não se o rhTSH permite uma redução da atividade de ^{131}I aplicada. Paciente com BMN tóxico e não tóxico foram incluídos, porque nos desenvolvemos este estudo para ser aplicado na clínica diária, onde a maioria dos pacientes apresentam áreas de autonomia e baixos níveis de TSH.

Neste estudo, nós comparamos a eficácia e a segurança do tratamento em 3 grupos de pacientes com BMN recebendo 0,1 mg de rhTSH, 0,005mg de rhTSH ou placebo 24h antes do radioiodo. Nós concluimos que uma dose muito baixa de rhTSH aumenta a eficácia do ^{131}I . Quando seguido por uma atividade baixa e fixa de ^{131}I , uma baixa dose de 0,005mg de rhTSH é tão efetivo quanto doses maiores na redução do VT no BMN e está acompanhado por efeitos adversos leves, transitórios e facilmente tratáveis.

Novos estudos são necessários para confirmar nossos achados e determinar qual a melhor dose de rhTSH a ser empregada.

7 CONCLUSÕES

Após a realização do estudo, foi possível concluir que:

- o TSH recombinante humano aumenta a eficácia do radioiodo.
- uma dose baixa de rhTSH (0,005 mg e 0,1 mg) associado a 30mCi de radioiodo é mais efetivo do que o placebo na redução do volume tireoidiano em pacientes com BMN.
- o uso do rhTSH em doses baixas antes da administração de ^{131}I (30 mCi) é seguro, com efeitos colaterais leves, transitórios e facilmente tratáveis.

REFERÊNCIAS

ALBINO, C.C. et al. Recombinant Human TSH (rhTSH) as Adjuvant in the Treatment of Multinodular Goiters with Radioiodine. **J Clin Endocrinol Metab**, v.90, p.2775-2780, 2005.

AL-SULIMAN, N. N. et al. Experience in a specialist thyroid surgery unit: a demographic study, surgical complications, and outcome. **Eur J Surg**, v.163, p.13-20, 1997.

ANGUSTI, T. et al. Thyroid cancer prevalence after radioiodine treatment of hyperthyroidism. **J Nucl Med**, v.41, p.1006–1009, 2000.

BONNEMA, S.J. Does radioiodine therapy have an equal effect on substernal and cervical goiter volumes? Evaluation by magnetic resonance imaging. **Thyroid**, v.12, p.313-317, 2002.

BONNEMA, S.J. et al. The feasibility of high dose iodine 131 treatment as an alternative to surgery in patients with a very large goiter: effect of thyroid function and size and pulmonary function. **J Clin Endocrinol Metab**, v.84, p.3636-3641, 1999.

BONNEMA, S. J., et al. Recombinant human thyrotropin-stimulated radioiodine therapy of large nodular goiters facilitates tracheal decompression and improves inspiration. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 93, p. 3981-3984, 2008.

BROWN, P. et al. Potential epidemic of Creutzfeldt Jacob disease from human growth hormone therapy. **N Engl J Med**, v.313, p.728-731, 1985.

BRIX, T.H.; KYVIK, K.O.; HEGEDUS, L. Major role of genes in the etiology of simple goiter in females: a population-based twin study. **J Clin Endocrinol Metab**. v.84,p.3071–3075, 1999.

BRIX, T.H.; et al. Cigarette smoking and risk of clinically overt thyroid disease: a population-based twin case-control study. **Arch Intern Med**, v.160, p.661–666, 2000.

COHEN, R. et al. Preoperative calcitonin levels are predictive of tumor size and postoperative calcitonin normalization in medullary thyroid carcinoma. Groupe d'Etudes des Tumeurs a Calcitonine (GETC). **J Clin Encrocinol Metab**, v. 85, 919-922, 2000.

COHEN O., ILANY J., HOFFMANN C., et al. Low-dose recombinat human thyrotropin-aided radioiodine treatment of large, multinodular goiters in elderly patients. **Eur J Endocrinol**. v. 154, p. 243-252, 2006.

DE KLERK, J.M. et al. Iodine-131 therapy in sporadic nontoxic goiter. **J Nucl Med**, v.38, p. 372-376, 1997.

DUICK, D. S.; BASKIN, H. J. Utility of recombinant human thyrotropin for augmentation of radioiodine uptake and treatment of nontoxic and toxic multinodular goiters. **Endocr Pract**, v.9, p.204-209, 2003.

FARWELL, A.P.; BRAVERMAN, L.E. Inflammatory thyroid disorders. **Otolaryngol Clin North Am**, v.29, p.541-556, 1996.

FRANKLYN, J.A. et al. Cancer incidence and mortality after radioiodine treatment for hyperthyroidism: a population-based cohort study. **Lancet**, v.353, p.2111-2115, 1999.

FURLANETTO, T.W.; NGUYEN, L.Q.; JAMESON, J.L. Estradiol increases proliferation and down-regulates the sodium/iodide symporter gene in FRTL-5 cells. **Endocrinology**, v.140, p.5705-5711, 1999.

GAITAN, E. Environmental natural goitrogens. In: PETER, F.; WIERSINGA, W.M.; HOSTALEK, U. (Ed.). **The thyroid and environment**. New York: Schattauer; 69-78 2000.

GURLEK, A.; USMAN, A.; BAYRAKTAR, M.; ONZEC, A. Horner's syndrome: recovery after surgical excision of intrathoracic benign multinodular goiter. **Endocr J**, v.47, p.643-644, 2000.

HAUGEN, B. R. et al. A comparison of recombinant human thyrotropin and thyroid hormone withdrawal for detection of thyroid remnant cancer. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 84, p. 3877-3885, 1999.

HEGEDUS, L. et al. Reduction of size of thyroid with radioactive iodine in multinodular nontoxic goiter. **Br Med J**, v.297, p.661-662, 1988.

HEGEDUS, L.; NYGAARD, B.; HANSEN, J.M. Is Routine Thyroxine treatment to hinder postoperative recurrence of nontoxic goiter justified? **J Clin Endocrinol Metab**, v. 84, p. 756-760, 1999.

HEGEDUS, L.; BONNEMA, S. J.; BENNEDBAEK, F. N. Management of simple nodular goiter: current status and future perspectives. **Endocrine Rev**, v.24, p.102-132, 2003.

HENNEMAN, G. Multinodular goiter. In: DEGROOT, L. J.; LARSEN, P. R.; HENNEMAN, G. (Ed.). **The thyroid and its diseases**. 2002, cap. 17.

HERMUS, A. R.; HUYSMANS, D. A. Pathogenesis of nontoxic diffuse and nodular goiter. In: BRAVERMAN, L. E.; UTIGER, R. D. (Ed.). **The Thyroid. A Fundamental and Clinical Text**. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000. p. 861-865.

HISHAM, A.N. et al. Total Thyroidectomy : the procedure of choice for multinodular goitre. **Eur J Surg**, v.167, p. 403-405, 2001.

HOWARTH, DM. et al. Outpatient management of patients with large multinodular goiters treated with fractionated radioiodine. **Eur J Nucl Med**. v. 24, p. 1465-1469, 1997.

HUYSMANS, D.A. et al. Administration of single low dose of recombinant human thyrotropin significantly enhances thyroid radioiodide uptake in nontoxic nodular goiter. **J Clin Endocrinol Metab**, v.85, p.3592-3597, 2000.

HUYSMANS, D.A. et al. Radioiodine for nontoxic multinodular goiter. **Thyroid**, v.7, p.235-239, 1997.

HUYSMANS, D.A.; NIEUWLAAT, W.A.; HERMUS, A.R.; Towards larger volume reduction of nodular goitres by radioiodine therapy: a role for pretreatment with recombinant human thyrotropin? **Clin Endocrinol (Oxf)**. v.60, p.297-299, 2004.

KNUDSEN, N. et al. Thyroid structure and size and two-year follow-up of solitary cold thyroid nodules in an unselected population with borderline iodine deficiency. **Eur J Endocrinol**, v. 142, p.224-230, 2000.

KNUDSEN, N. et al. Alcohol consumption is associated with reduced prevalence of goiter and solitary thyroid nodules. **Clin Endocrinol (Oxf)**, v.55, p.41-46, 2001.

KNUDSEN, N. et al. Goitre prevalence and Thyroid abnormalities at ultrasonography: a comparative epidemiological study in two regions with slightly different iodine status. **Clin Endocrinol (Oxf)**, v.53, p.479-485, 2000.

KROHN, K.; FUHRER, D.; BAYER, Y. et al. Molecular pathogenesis of euthyroid and toxic multinodular goiter. **Endocrin Rev**, v. 26, p. 504 – 524, 2005.

KROHN, K.; PASCHKE, R. Progress in understanding the etiology of thyroid autonomy. **J Clin Endocrinol Metab**, v.86, p.3336–3345, 2001.

LAURBERG, P. et al. Environmental iodine intake affects the type of non-malignant thyroid disease. **Thyroid**, v.11, p.457-469, 2001.

LAW, A. et al. In vivo studies of human thyrotropin preparation. **J Endocrinol**, v.110, p.375-378, 1986.

LAWRENCE, J. E., et al. The effect of recombinant human TSH on the thyroid ^{123}I uptake in iodine treated normal subjects. **J Clin Endocrinol Metab**, v.86, p. 437-440, 2001.

LE MOLI R. et al. Determinants of long term outcome of radioiodine therapy of sporadic non-toxic goitre. **Clin Endocrinol**, v.50, p.783-789, 1999.

LIMA, N. et al. Levothyroxine suppressive therapy is partially effective in treating patients with benign, solid thyroid nodules and multinodular goiters. **Thyroid**, v.7, p.691-671, 1997.

MAZZAFERRI, E. L.; KLOSS, R. T. Using recombinant human TSH in the management of well-differentiated thyroid cancer: current strategies and future directions. **Thyroid**, v.10, p. 767-778, 2000.

MEDEIROS-NETO, G. Iodine deficiency disorders. In: DE GROOT, L.J.; JAMESON, J.L; eds. **Endocrinology**. Philadelphia:WBSaunders; 1529–1539, 2000.

NIELSEN V. E. et al., Recombinant human Thyrotropin markedly changes the ^{131}I kinetics during ^{131}I therapy of patients with nodular goiter: an evaluation by a randomized double-blinded trial. **J Clin Endocrinol Metab**, v.90, p.79-83, 2005

NIELSEN, V. E. et al. Stimulation with 0,3 mg recombinant human thyrotropin prior to iodine 131 therapy to improve the size reduction of benign nontoxic nodular goiter : a prospective randomized double-blind trial. **Arch Intern Med**, v.166, p. 1476-1482, 2006.

NIEUWLAAT, W.A. et al. Pretreatment with recombinant human TSH changes the regional distribution of radioiodine on thyroid scintigrams of nodular goiters. **J Clin Endocrinol Metab**, v.86, p.5330-5336, 2001.

NIEUWLAAT, W.A. et al. Pretreatment with a single, low dose of recombinant human thyrotropin allows dose reduction of radioiodine therapy in patients with nodular goiter. **J Clin Endocrinol Metab**, v.88, p.3121-3129, 2003.

NIEUWLAAT, W. A. et al. Dosimetry of radioiodine therapy in patients with nodular goiter after pretreatment with a single, low dose of recombinant human thyroid-stimulating hormone. **J Nucl Med**, v. 45, p. 626-633, 2004.

NYGAARD, B. et al. ^{131}I treatment of non-toxic goitre. **Eur J Endocrinol**, v.134, p.15-20, 1996.

NYGAARD, B. et al. Radioiodine treatment of multinodular goitre. **Brit Med J**, v.307, p.828-832, 1993.

NYGAARD, B.; FABER, J.; HEGEDUS, L. Acute changes in thyroid volume and function following 131I therapy of multinodular goiter. **Clin Endocrinol**, v. 41, p. 715-718, 1994.

NYGAARD, B. et al. Thyrotropin receptor antibodies and Graves' disease, a side-effect of 131I treatment in patients with nontoxic goiter. **J Clin Endocrinol Metab**, v.82, p.2926–2930, 1997.

NYGAARD, B. et al. Graves' disease and thyroid associated ophthalmopathy triggered by 131I treatment of non-toxic goiter. **J Endocrinol Invest**, v.22, p.481–485, 1999.

ORENSTEIN, H.; PESKIND, A.; RASKIND, M.A. Thyroid disorders in female psychiatric patients with panic disorder or agoraphobia. **Am J Psychiatry**, v.145, p.1428–1430, 1988.

OZBAS, S. et al. Comparison of the complications of subtotal, near total and total thyroidectomy in the surgical management of multinodular goitre. **Endocr J**. v.52, p.199-205, 2005.

PACINI, F. et al. Prediction of disease status by recombinant human TSH-stimulated serum Tg in postsurgical follow-up of differentiated thyroid carcinoma. **J Clin Endocrinol Metab**, v.86, p.5686-5690, 2001.

PACINI, F. et al. Radioiodine ablation of thyroid remnants after preparation with recombinant human thyrotropin in differentiated thyroid carcinoma: results of international, randomized, controlled study. **J Clin Endocrinol Metab**, v.91, n.3, p.926-932, 2006.

PAPINI, E. et al. Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-doppler features. **J Clin Endocrinol Metab**, v.87, p.1941-1946, 2002.

PAZ-FILHO, G. J. et al. Effect of 30 mCi radioiodine on multinodular goiter previously treated with recombinant human thyroid-stimulating hormone. **Braz J of Med Biol Res**, v. 40, p. 1-10, 2007.

PELIZZO, M.R. et al. High prevalence of occult papillary thyroid carcinoma in a surgical series for benign thyroid disease. **Tumori**, v.76, p.255, 1990.

PEDERSEN-BJERGAARD U., KIRKEGAARD C. Serum TSH and response to radioiodine treatment of toxic multinodular goiter. **Eur J endocrinol**, v.137, p. 365-369, 1997.

PERRILD, H. et al. Triiodothyronine and thyroxine treatment diffuse non-toxic goiter evaluated by ultrasonic scanning. **Acta Endocrinol (Copenh)**, v.100, p. 382-387, 1982.

RAMIREZ, L. et al. Recombinant human thyrotropin is a potent stimulator of thyroid function in normal subjects. **J Clin Endocrinol Metab**, v.82, p.2836-2839, 1997.

RIEU, M. et al. Prevalence of subclinical hyperthyroidism and relationship between thyroid hormonal status and thyroid ultrasonographic parameters in patients with non-toxic nodular goitre. **Clin Endocrinol (Oxf)**, v. 39, p. 67-71, 1993.

ROTI, E.; UBERTI, E.D. Iodine excess and hyperthyroidism. **Thyroid**, v.11, p.493-500, 2001.

SILVA, M.N. et al. Administration of a single dose of recombinant human thyrotrophin enhances the efficacy of radioiodine treatment of large compressive multinodular goitres. **Clin Endocrinol (Oxf)**. v.60, p.300-308, 2004

SUGENOYA, A. et al. Adenomatous goitre: therapeutic strategy, postoperative outcome and study of epidermal growth factor receptor, **Brit J Surg**, v.79, p.404, 1992.

SURKS, MI.; SIEVERT, R. Drugs and Thyroid function. **N Engl J Med**, v. 333, p. 1688-1694, 1995.

THOMUSCH, O. et al. Multivariate analysis of risk factors for postoperative complications in benign goiter surgery: prospective multicenter study in Germany. **World J Surg**, v.24, p. 1335-1341, 2000.

TORRES, M.S. et al. Effect of various doses of recombinant human thyrotropin on the thyroid radioactive iodine uptake and serum levels of thyroid hormones and thyroglobulin in normal subjects. **J Clin Endocrinol Metab**, v.86, p.1660-1664, 2001.

UNGER, J. et al. Thyroglobulin and thyroid hormone release after intravenous administration of bovine thyrotropin in man. **J Clin Endocrinol Metab**, v.51, p.590-594, 1980.

UZZAN, B. et al. Effects on bone mass of long term treatment with thyroid hormones: a meta – analysis. **J Clin Endocrinol Metab**, v.81, p.4278-4289, 1996.

WALLACE, C.; SIMINOSKI, K. The Pemberton sign. **Ann Inter Med**, v.125, p.568-569, 1996.

WANG, C.; CRAPO, L.M. The epidemiology of thyroid disease and implications for screening. **Endocrinol Metab Clin North Am**, v.26, p.189–218, 1997.

WESCHE, M.F. et al. A randomized trial comparing levothyroxine with radioactive iodine in treatment of sporadic nontoxic goiter. **J Clin Endocrinol Metab**, v.86, p.998-1005, 2001.

WESCHE, et al. Reduction in goiter size by ^{131}I therapy in patients with non-toxic multinodular goiter. **Eur J Endocrinol**, v.131, p.86-87, 1995.

ZELMANOVITZ, F.; ZELMANOVITZ, T.; ZELMANOVITZ, W. Radioactive iodine ^{131}I treatment of nontoxic multinodular goiter with ambulatory doses. **Endocrine Journal**, v.47, suppl.2000, p.144. Proc of the 12th International Thyroid Congress, Kyoto 2000.

ANEXO 1 – VALORES INDIVIDUAIS DE TSH (um/L)

Pacte	TSH B	TSH 24h	TSH 48h	TSH 72h	TSH 6d	TSH 8d	TSH 10d	TSH 1M	TSH 2M	TSH 3M	TSH 6M	TSH 9M	TSH 12M	TSH 24M
1	3	3,88	1,83	1,46	0,96	0,718	0,655	0,752	2,16	4,87	4,63	1,26	2,09	2,13
2	1,03	1,67	1,04	0,536	0,282	0,162	0,122	0,096	0,941	1,71	2,03	1,21	1,45	1,38
3	0,122	0,445	0,146	0,079	0,036	0,021	0,007	0,017	0,571	0,687	0,64	0,423	0,513	0,63
4	0,004	0,723	0,249	0,092	0,01	0,005	0,004	0,005	0,008	0,037	0,916	1,43	1,28	1,51
5	0,212	0,491	0,313	0,161	0,028	0,024	0,011	0,012	0,123	0,338	0,186	0,57	1,46	1,68
6	0,043	0,629	0,24	0,161	0,047	0,016	0,008	<0,002	0,197	1,19	0,337	1,34	1,07	
7	0,003	0,352	0,135	0,041	<0,002	<0,002	<0,002	0,002	0,015	0,96	0,901	0,556	0,348	
8	0,883	0,947	1	0,468	0,153	0,115	0,151	0,007	22,5	42,5	5,74	0,267	1,11	0,275
9	1,59	1,41	1,15	0,659	0,42	0,301	0,343	0,312	2,97	3,61	7,17	5,79	8,13	10,9
10	1,44	5,39	2,16	0,984	0,174	0,088	0,046	0,003	0,032	35,9	7,37	3,56	6,53	0,008
11	0,025	3,73	1,03	0,247	0,017	0,014	0,004	0,007	0,027	0,265	0,212	0,518	0,328	0,254
12	0,605	8,96	3,4	1,03	0,064	0,024	0,015	0,154	0,902	0,756	0,68	0,96	1,21	
13	0,002	6,64	1,05	0,238	0,013	0,005	0,002	0,003	0,004	<0,002	0,083	0,358	0,78	1,07
14	0,156	11,7	3,19	0,943	0,055	0,019	0,005	0,01	0,12	2,71	3,46	0,328	0,523	1,96
15	<0,002	5,71	1,8	0,504	0,027	0,003	<0,002	<0,002	<0,002	<0,002	0,077	2,57	2,98	7,51
16	0,469	13,6	4,85	1,45	0,155	0,072	0,053	0,013	0,042	0,834	1,88	1,64	1,72	2,18
17	0,387	11,2	3,3	0,767	0,069	0,027	0,012	0,006	0,009	0,005	9,06	2,24	1,28	2,28
18	0,773	5,67	2,77	2,6	0,08	0,026	0,011	0,005	0,011	2,76	2,82	1,6	1,24	2,89
19	0,327	0,267	0,588	0,343	0,153	0,087	0,041	0,008	0,101	0,371	0,709			
20	0,296	0,352	0,372	0,357	0,148	0,079	0,051	0,023	0,594	0,683	0,486	0,25	0,13	
21	0,196	0,142	0,133	0,048	0,012	0,005	0,002	0,126	0,736	0,753	0,699	1,49	1,51	1,63
22	0,664	0,568	0,688	0,427	0,12	0,082	0,085	0,121	0,141	0,045	0,385	54,4	9,65	0,032
23	0,024	0,021	0,023	0,02	0,034	0,028	0,037	0,08	0,716	0,309	0,904	0,53	0,55	1,16
24	0,103	0,11	0,094	0,062	0,022	0,02	0,014	0,002	0,089	0,408	0,31	0,512	0,363	0,467
25	0,387	0,359	0,339	0,272	0,225	0,122	0,082	0,087	0,53	0,169	0,948	0,825	0,491	
26	0,449	0,363	0,185	0,101	0,019	0,013	0,007	0,005	0,569	0,458	0,703	0,69	0,818	0,734
27	0,33	0,337	0,307	0,293	0,318	0,308	0,249	0,047	0,29	1,24	0,749	0,183	1,06	0,29
28	1,14	1,38	1,13	1,06	1,08	1,01	1,12	0,786	2,72	12,9	4,61	2,95	4,57	6,67

ANEXO 2 – VALORES INDIVIDUAIS DE T4 LIVRE (ng/dl)

Pacte	T4L B	T4L 24h	T4L 48h	T4L 72h	T4L 6d	T4L 8d	T4L 10d	T4L 1M	T4L 2M	T4L 3M	T4L 6M	T4L 9M	T4L 12M	T4L 24M
1	1	1	1	1	1,1	1,2	1,2	1,3	1,1	0,88	0,93	1,4	1,07	0,96
2	1,1	1,2	1,1	1,2	1,3	1,2	1,3	1,3	1	1,1	1,04	1,2	0,96	0,92
3	1,5	1,6	1,4	1,6	1,8	1,7	1,8	1,7	1,1	1,2	1,3	1,5	1,13	1,01
4	1,4	1,5	1,4	1,3	1,2	1,3	1,4	1,3	1,4	1,1	1	1,1	0,8	0,87
5	1,1	1,2	1,3	1,4	1,5	1,6	1,5	1,7	1,2	1,1	1,4	1,5	1,06	0,91
6	2,1	2,1	1,9	2	2,3	2,4	2,9	1,8	1,5	1,2	1,7	1,5	1,45	
7	1,7	1,8	1,6	1,7	1,8	2,1	2	1,9	1,1	1,1	1,5	1,3	1,03	
8	1	1	1	1,3	1,1	1,2	1,1	2,6	0,63	0,86	1,6	1,7	1,01	1,34
9	1,5	1,6	1,6	1,8	1,9	1,7	1,5	1,2	1,3	1,6	0,96	1,2	0,91	0,83
10	1,1	1,3	1,1	1,3	1,3	1,5	1,6	2,1	1	0,4	1	1,2	0,81	1,43
11	1,8	2	2,1	2,1	2,2	2,4	2,4	1,8	1,4	1,2	1,4	1,4	1,14	1,08
12	1,3	2,5	2,7	2,4	2,4	2,4	2,2	1,1	1,1	1,2	1,4	1,4	1,48	
13	2,6	3,3	3,5	3,7	3,6	3,2	3,2	2,4	1,6	1,8	1,2	1,4	0,94	1,2
14	1,3	2,1	2,4	2,4	2	2	1,9	2,7	1,7	0,52	1,2	1,4	1,3	1,11
15	1,8	2,4	2,4	2,1	1,9	2	1,8	2	1,8	1,4	1,2	1,1	0,78	0,93
16	1,5	3	3,4	3,2	2,6	2,6	2,5	2,2	1,8	1,3	1,2	1,4	1,06	1,25
17	1,5	2,1	2,6	2,6	2,3	2,3	2,3	2,4	1,9	1,3	0,94	1,7	1,3	1,32
18	1,4	2,1	2,5	1,07	2,5	2,5	2,7	2,4	1,5	0,98	0,93	1,5	0,88	0,81
19	0,83	0,89	0,85	1	1,2	1,3	1,5	1,3	1	1	1			
20	0,78	1	0,81	0,89	1	1,1	1,1	1	0,71	0,79	0,85	1	0,88	
21	1,2	1,1	1,2	1,4	1,6	1,6	1,6	1,1	1	1	1	1,2	0,89	1,09
22	1,3	1,3	1,4	1,4	1,5	1,6	1,6	1,4	1,4	1,4	1,2	0,55	1,12	1,62
23	1,3	1,4	1,2	1,3	1,4	1,3	1,3	1,2	1,1	1,4	1,6	1,5	1,09	1,17
24	1,1	1,3	1,3	1,2	1,3	1,4	1,4	1,6	1	1	1	1,2	0,85	0,8
25	1,2	1,4	1,3	1,4	1,5	1,6	1,4	1,7	1,3	1,3	1,2	1,4	0,95	
26	1,7	1,7	1,9	1,9	2,1	2,7	3	2,3	1,1	1,4	1,4	1,6	1,12	1,24
27	1,1	1,2	1	1,1	1	1,1	1,2	1,4	1,1	0,98	1,1	1,4	0,83	1,09
28	0,91	1	0,81	0,98	1	1	1	1,2	0,9	0,68	1,3	1,5	0,88	0,86

ANEXO 3 – VALORES INDIVIDUAIS DE T3 (ng/dl)

Pacte	T3 B	T3 24h	T3 48h	T3 72h	T3 6d	T3 8d	T3 10d	T3 1M	T3 2M	T3 3M	T3 6M	T3 9M	T3 12M	T3 24M
1	173	151	211	186	158	161	109	135	111	123	154	133	83,3	65,3
2	132	142	142	212	177	218	156	198	113	115	120	102	112,9	96,4
3	146	138	133	166	195	200	139	135	83,4	127	139	118	129,5	134,2
4	165	131	176	164	156	200	133	137	146	109	127	139	96,1	88,6
5	168	184	274	237	219	249	198	163	126	155	190	115	157,7	100,9
6	121	152	188	178	173	185	165	189	109	100	116	114	70,5	
7	139	174	189	167	203	231	184	179	98,8	89,9	137	112	87,3	
8	131	155	163	201	189	177	143	244	67,1	54,3	114	99,6	85,8	
9	124	161	160	174	183	153	130	129	191	132	218	129	121,8	111,7
10	121	187	250	211	194	221	184	221	104	79,7	140	116	97,6	130,6
11	270	325	355	368	322	352	301	266	230	198	230	185	169,9	93,3
12	130	288	358	264	177	164	139	92,3	92,9	89,5	89,6	103	110,2	
13	209	315	305	269	265	226	189	173	163	176	123	176	129,2	115,9
14	144	402	266	267	249	225	180	262	160	59,1	108	81,8	91,8	97,7
15	210	333	336	220	211	216	151	163	166	156	131	116	116	65
16	117	366	478	253	219	201	161	139	123	104	148	126	103,9	64,4
17	174	295	243	210	215	190	155	154	136	113	117	104	92	97,9
18	133	199	299	235	197	172	162	168	122	111	143	101	130	63,9
19	76,2	76	90,3	121	111	139	119	101	73,7	70,1	77,4			
20	83,4	113	138	129	155	162	138	116	87,5	79,6	110	75,7	111	
21	125	149	174	173	154	151	130	119	84,13	81,1	114	113	94	85,4
22	158	150	158	228	212	217	163	155	128	135	139	58,4	120,5	146,9
23	181	194	176	164	167	146	154	124	98,6	131	125	112	96,8	128,3
24	251	243	189	221	220	238	197	175	<40	174	182	126	144,5	136,6
25	97,8	133	105	129	155	178	147	130	114	121	124	110	91,3	
26	170	131	180	209	225	207	207	143	133	123	158	110	96,1	110,9
27	130	123	151	134	151	137	131	125	93,4	110	129	119	84,1	123
28	110	91,8	143	137	155	130	102	114	69,6	87,7	109	101	90,1	99,4

ANEXO 4 – VALORES INDIVIDUAIS DE TIREOGLOBULINA (ng/ml)

Paciente	Tg B	Tg 24h	Tg 48h	Tg 72h	Tg 6d	Tg 8d	Tg 10d	Tg 1M	Tg 2M	Tg 3M	Tg 6M	Tg 9M	Tg 12M	Tg 24M
1	520	506	449	467	654	740	942	1080	504	460	263	377	329	189
2	103	106	130	174	447	287	199	87,8	85,7	99	297	187	102	66,2
3	190	191	219	257	229	205	179	108	135	145	235	191	180	178
4	108	110	109	125	122	112	96,4	76,5	76,1	54,6	159	198	177	102
5	50,2	58,6	122	148	86,2	74,8	62,6	202	94,1	66,2	16,3	18,3	5,23	11
6	158	120	125	142	109	89,2	104	55,1	44,9	80,3	88,4	62,1	41,7	
7	8,2	8,6	14,4	31,2	30	24,2	22	6,9	5,99	9,73	12,7	14,1	8,89	
8	7,58	6,9	14,1	17,9	37,7	37,5	43,3	252	0,95	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
9	31,1	32,6	42,1	60,6	52,3	62,4	73	27,8	53,7	17,4	3,71	11,8	15,7	57
10	410	401	414	434	648	710	708	379	25,1	39,8	141	116	115	43
11	171	204	391	508	342	281	320	118	111	144	133	158	129	120
12	217	252	570	518	396	317	402	626	346	240	162	155	72,1	
13	0,59	0,75	1,54	2,05	1,75	1,26	1,09	4,37	5,11	0,85	0,41	0,81	0,81	13,7
14	12,9	46,2	381	352	124	170	192	431	73,6	18,9	6,33	3,77	4,15	5,91
15	147	168	319	376	417	379	327	520	248	229	309	223	93,8	84,7
16	203	256	805	921	508	417	381	236	181	267	321	290	207	204
17	62,4	158	798	712	425	263	251	467	118	6,21	0,17	0,89	3,46	8,41
18	1890	1620	1960	2300	2410	2350	2440	2160	1430	3270	1320	1160	998	394
19	157	149	135	134	102	119	159	117	76,1	71,3	134			
20	3630	3590	3020	3150	3370	3280	3440	2870	2770	6560	2510	2240	1740	
21	53,6	57,5	109	165	114	99,9	114	102	79,1	53,6	84,5	69,9	56	23,7
22	28,9	30	56,7	70,9	43,1	42,2	31,4	122	46,2	75,1	45,3	12,4	8,31	2,58
23	1510	1330	1510	1520	1530	1540	1580	1660	1720	3270	2190	1980	2000	2460
24	1130	1050	1230	996	923	1060	1750	2640	1500	2000	2640	1140	1090	1230
25	123	123	117	184	136	123	129	95,9	133	141	167	181		
26	130	126	124	167	137	123	118	108	98,9	67,1	98,4	122	72,9	64,1
27	46,6	46,7	43,4	47,8	65,2	66,8	70,6	51,1	53,7	48,6	53,2	43	48,2	35,7
28	79,7	76,4	109	148	158	145	168	450	58,5	1200	193	43	130	229

ANEXO 5 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

- a) Você tem um tipo de doença denominado “ bócio multinodular” e está sendo convidado a participar de um estudo intitulado “ O TSH recombinante humano aumenta a eficácia de uma atividade fixa de radioiodo no tratamento do bócio multinodular”. É através das pesquisas clínicas que ocorrem os avanços na medicina e sua participação é de fundamental importância.
- b) O uso de iodo 131 (iodo radioativo) para o tratamento do bócio multinodular (tireóide com tamanho grande e com nódulos) já está bem estudado e em uso no Brasil há quase 50 anos, porém geralmente são necessárias altas doses de iodo com a internação do paciente para que o resultado seja efetivo. O objetivo deste estudo é usar o TSH recombinante (um hormônio sintético) para melhorar a captação do iodo e assim podermos usar doses mais baixas sem internar o paciente.
- c) Caso você participe da pesquisa, será necessário fazer exames de sangue, ultrasonografia, cintilografia e tomografia computadorizada de tireóide antes do tratamento, consulta médica, punção de tireóide e dose terapêutica com iodo radioativo.
- d) Como em qualquer tratamento você poderá experimentar alguns desconfortos, principalmente relacionados à coleta de sangue, punção da tireóide, aplicação intramuscular da medicação e à dose de iodo que pode ocasionar elevação transitória dos hormônios tireoidianos e mais raramente dor na tireóide.
- e) Os riscos que envolvem seu tratamento podem ser: elevação transitória dos hormônios tireoidianos, dor no pescoço após a dose de iodo e, no futuro, falta dos hormônios tireoidianos, necessitando do uso contínuo de medicação para a reposição.
- f) Para tanto você deverá comparecer no Hospital de Clínicas da UFPR para consulta médica e punção da tireóide. As coletas de sangue serão realizadas no CEDIMEN (todos os dias até o 10º dia, mensalmente até o 3º mês e a cada 3 meses após o 3º mês até completar 2 anos). A cintilografia de tireóide, a injeção do rhTSH ou do placebo e a dose de iodo serão realizados também no CEDIMEN de segunda a sexta feira, pela manhã. A tomografia de tireóide será realizada no CETAC antes do tratamento, 6, 12, 18 e 24 meses após.
- g) A Médica (Dra Elisangela Cubas, 9644-0066) estará a disposição e é a responsável pelo seu tratamento e acompanhamento através de consultas médicas, conforme consta no padrão ético e vigente no Brasil.
- h) Está garantido o seu acesso a todas as informações referentes ao seu tratamento em qualquer período do estudo.
- i) A sua participação neste estudo é voluntária. Você tem a liberdade de recusar participar do estudo ou se retirar do estudo a qualquer momento, o que não implicará na interrupção do seu atendimento, que está assegurado.
- j) As informações relacionadas ao estudo poderão ser inspecionadas pelos médicos que executam a pesquisa e pelas autoridades legais. No entanto, se qualquer informação for divulgada em relatório ou publicação, será feito sob forma codificada, para que a confidencialidade seja mantida.
- k) Pela sua participação no estudo você não receberá qualquer valor em dinheiro e não terá que pagar nenhum valor para a realização dos exames ou do tratamento. Você terá a garantia de que qualquer problema decorrente do estudo será tratado no próprio HC.

ANEXO – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Eu, _____, RG: _____ li o texto acima e compreendi a natureza e objetivo do estudo para o qual fui convidado a participar. A explicação que recebi menciona os riscos do estudo. Eu entendi que sou livre para recusar o convite e/ou interromper minha participação no estudo a qualquer momento sem justificar minha decisão e sem que esta decisão afete meu tratamento com o meu médico. Sei que qualquer problema relacionado ao tratamento será realizado sem custos para mim.

Eu concordo, voluntariamente, em participar deste estudo.

Assinatura do paciente

Dra Elisangela Cubas – CRM/PR: 19447

Data:

Data:

