

DIANE AMARAL TEIXEIRA DE FREITAS

**AVALIAÇÃO DO IMPACTO DA DIETA POBRE EM IODO NA
CONCENTRAÇÃO DO IODO URINÁRIO E NA CAPTAÇÃO DO
RADIOIODO PELA TIREÓIDE EM PACIENTES COM BÓCIO
MULTINODULAR**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Medicina Interna, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre.

Orientadora: Professora Dra. Gisah Amaral de Carvalho

Coordenador: Dr José Gastão Rocha de Carvalho

**CURITIBA
2005**

DIANE AMARAL TEIXEIRA DE FREITAS

**AVALIAÇÃO DO IMPACTO DA DIETA POBRE EM IODO NA
CONCENTRAÇÃO DO IODO URINÁRIO E NA CAPTAÇÃO DO
RADIOIODO PELA TIREÓIDE EM PACIENTES COM BÓCIO
MULTINODULAR**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Medicina Interna, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre.

Orientadora: Professora Dra. Gisah Amaral de Carvalho

Coordenador: Dr José Gastão Rocha de Carvalho

CURITIBA

2005



PARECER

Aos dezoito dias do mês de março do ano de dois mil e cinco, a banca examinadora, constituída pelas Professoras Dra. Rosa Paula Bistolla, Dra. Cláudia Choma Bettega Almeida e Dra. Gisah Amaral de Carvalho, exarou o presente parecer sobre a Dissertação elaborada por **Diane Amaral Teixeira de Freitas**, do Programa de Pós-Graduação em Medicina – Mestrado da Universidade Federal do Paraná, intitulada: **“AVALIAÇÃO DO IMPACTO DA DIETA RESTRITA EM IODO NA CONCENTRAÇÃO DO IODO URINÁRIO E NA CAPTAÇÃO DO RADIOIODO PELA TIREÓIDE EM PACIENTE COM BÓCIO MULTINODULAR”**.

A Banca Examinadora considerou que **Diane Amaral Teixeira de Freitas** apresentou trabalho adequado para **Dissertação de Mestrado** e o defendeu com segurança e propriedade nas arguições que lhe foram feitas, atribuindo-lhe: Conceito "A", correspondente ao Grau "10", sendo pois unanimemente recomendado à Universidade Federal do Paraná que lhe seja concedido o título de **Mestre em Medicina/Ciências da Saúde** e a publicação da Dissertação em veículo de divulgação conveniente, depois de incorporadas as sugestões apresentadas no decurso das arguições.

Curitiba, 18 de março de 2005.

Profa. Dra. Rosa Paula Bistolla

Profa. Dra. Cláudia Choma Bettega Almeida

Profa. Dra. Gisah Amaral de Carvalho

Dedicatória

Aos meus pais, pela minha educação.

Ao meu marido, pelo constante apoio, críticas
e sugestões essenciais para a realização desse trabalho.

Ao meu filho Bruno, pela motivação.

AGRADECIMENTOS

A Dra. Gisah Amaral de Carvalho, Membro da Unidade de Tireóide do Serviço de Endocrinologia e Metabologia (SEMPR) da Universidade Federal do Paraná. Pela orientação, disponibilidade e apoio em todos os momentos da pesquisa.

Ao Dr. Luiz Carlos Woellner, Chefe do Serviço de Medicina Nuclear do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná e diretor do CEDIMEN – Medicina Nuclear, pelo fornecimento do I131 e interpretação das cintilografias de tireóide.

Ao Dr. Cléo Otaviano Mesa Júnior, pela realização das ecografias de tireóide.

À Dra. Cristina Ueda, medica nuclear do CEDIMEN, pela administração das doses terapêuticas de ¹³¹I.

À Dra. Adriana Hyai, medica nuclear do CERMEN do Hospital Nossa Senhora das Graças pela disposição e simpatia no esclarecimento de dúvidas.

À Leoni Matzempacher, técnica nuclear do Cedimen, pela realização das cintilografias de tireóide e auxílio no atendimento dos pacientes.

À Marilde Lermen, técnica nuclear do Serviço de Medicina Nuclear do Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Paraná, pelo auxílio com os pacientes no Hospital de Clínicas.

Aos residentes do ambulatório de endocrinologia do Serviço de Endocrinologia e Metabolismo da Universidade Federal do Paraná.

As colegas e amigas: Kátia, Vera e Maria Eliana, pela amizade, apoio e incentivo.

Ao Carlos Ramos, pela análise estatística.

Ao laboratório MERCK pela doação dos *kits* de dosagem de iodo urinário.

À CAPES pela bolsa concedida, que permitiu melhores condições para a realização deste estudo.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	v
LISTA DE ABREVIATURAS	vi
RESUMO	vii
ABSTRACT	viii
1 INTRODUÇÃO	1
2 REVISÃO DE LITERATURA	3
2.1 METABOLISMO DO IODO E A GLÂNDULA TIREÓIDE	3
2.2 EXCREÇÃO URINÁRIA DE IODO	4
2.3 VOLUME DA TIREÓIDE	6
2.4 BÓCIO MULTINODULAR	8
2.4.1 ETIOLOGIA DO BMN	8
2.4.2 HISTÓRIA NATURAL DO BMN	9
2.4.3 DIAGNÓSTICO DO BMN.....	10
2.4.4 TRATAMENTO DO BMN	11
2.4.4.1 TRATAMENTO DO BMN COM IODO RADIOATIVO	12
2.5 DIETA POBRE EM IODO (DPI)	15
2.6 OBJETIVOS	21
3 PACIENTES E MÉTODOS	22
3.1 PACIENTES E PROTOCOLOS	22
3.2 TESTES DE FUNÇÃO TIREOIDIANA	23
3.3 ULTRA-SONOGRAFIA DE TIREÓIDE	23
3.4 CINTILOGRAFIA DE TIREÓIDE E DOSE TERAPÊUTICA	24
3.5 DOSAGEM DE IODO URINÁRIO	25
3.6 DIETA	26
3.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA	26
4 RESULTADOS	27
4.1 PACIENTES	27
4.2 TESTES DE FUNÇÃO TIREOIDIANA	27
4.3 ECOGRAFIA DE TIREÓIDE	27
4.4 CINTILOGRAFAIA DE TIREÓIDE	29
4.5 EXCREÇÃO DO IODO URINÁRIO	30
4.6 DIETA	32
5 DISCUSSÃO	33
CONCLUSÕES	39
REFERÊNCIAS	40
ANEXOS	46

LISTA DE FIGURAS

TABELA 1 - REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DO PROTOCOLO	23
FIGURA 1 - PORCENTAGEM DA CAPTAÇÃO PELA TIREÓIDE	24
FIGURA 2 - MICROCURRIES CAPTADOS PELA TIREÓIDE	24
FIGURA 3 - CONCENTRAÇÃO DE IODO URINÁRIO ($\mu\text{G}/100\text{ML}$)	25
GRÁFICO 1 - ECOGRAFIA DA TIREÓIDE NO GRUPO 1 (DPI)	28
GRÁFICO 2 - ECOGRAFIA DA TIREÓIDE NO GRUPO 2 (DR)	28
GRÁFICO 3 - MÉDIA DA CAPTAÇÃO DE RADIOIODO DE 24 HORAS NO GRUPO 1	29
GRÁFICO 4 - MÉDIA DA CAPTAÇÃO DE RADIOIODO DE 24 HORAS NO GRUPO 2	30
GRÁFICO 5 - EXCREÇÃO DE IODO URINÁRIO PRÉ E PÓS DPI - GRUPO 1	31
GRÁFICO 6 - EXCREÇÃO DE IODO URINÁRIO PRÉ E PÓS DR - GRUPO 2	32

LISTA DE ABREVIATURAS

BMN	Bócio multinodular
BMNA	Bócio multinodular atóxico
BMNT	Bócio multinodular tóxico
DPI	Dieta pobre em iodo
DR	Dieta regular
DNA	Ácido desoxiribonucleico
DIT	Diiodotirosila
EGF	<i>Epidermal growth factor</i>
HPLC	<i>High-performance liquid chromatography</i>
IGF1	<i>Insulin-like growth factor I</i>
ICCIDD	<i>International council for the control of iodine deficiency disorders</i>
MIT	Monoiodotirosila
MRI-ROI	Ressonância magnética de região de interesse
NIS	Co-transportador de sódio/iodo
PAAF	Punção aspirativa por agulha fina
PDS	Pendrina
RDA	<i>Recommended dietary allowances</i>
RhTSH	TSH recombinante humano
RUIT	<i>Rapid urinary test</i>
TG	Tireoglobulina
T3	Triiodotironina
T4L	Tiroxina livre
TSH	Hormônio tireoestimulante
TPO	Tiroperoxidase
WHO	<i>World health organization</i>
US	Ultra-sonografia
UNICEF	<i>United Nations Children's Fund</i>
131 I	Iodo 131

RESUMO

Nas últimas décadas a dieta pobre em iodo vem sendo usada antes do tratamento com ^{131}I em pacientes com doenças da tireóide com o intuito de aumentar a captação do iodo radioativo pela tireóide. Porém, até o momento nenhum estudo comprovou convincentemente esse fato. Esse estudo tem como objetivos analisar as diferenças nas taxas de captação de iodo radioativo nos pacientes portadores de bócio multinodular (BMN), utilizando ou não dieta pobre em iodo (DPI), analisar a taxa de excreção urinária de iodo após a DPI e o volume da tireóide após ^{131}I . Foram avaliados 30 pacientes portadores BMN e destes 9 foram excluídos. Os pacientes foram divididos em 2 grupos: grupo 1 (n=11), submetidos a DPI (30 a 50 μg por dia); e grupo 2 (n=10) submetidos a dieta regular (DR). Antes da dieta foram verificados: T3, T4, TSH, cintilografia, análise volumétrica com ecografia e medida do iodo urinário. 15 dias após a dieta foram analisados novamente com cintilografia e dosagem de iodo urinário. Na seqüência foram submetidos a ^{131}I em dose única ambulatorial de 29,9 mCi e após 12 meses a nova ecografia. Os grupos foram submetidos a análise estatística considerando-se um nível de significância de 5%. Os grupos 1 e 2 foram estatisticamente semelhantes em relação a dosagem de T3, T4, TSH, captação de radioiodo na cintilografia e análise volumétrica. Não houve diferença na captação pela cintilografia. A média de captação de ^{131}I pré tratamento no grupo 1 foi de $10\% \pm 3,16$, e de $11,75\% \pm 2,80$ após a DPI. Não observou-se um aumento na captação do radioiodo após a dieta ($p=0,15$) Após a dieta a dosagem do iodo urinário no grupo 1 foi igual ao grupo 2 ($p > 0,05$). Após 12 meses da terapia com radioiodo não houve diminuição do volume tireoideano ($p=0,97$) e a média do volume final do grupo 1 foi de $55,95 \pm 25,61\text{ml}$ e a média do grupo 2 foi de $56,56 \pm 44,14\text{ml}$. Concluimos que a DPI orientada 15 dias antes da dose terapêutica, não foi eficaz para aumento de captação de radioiodo pela tireóide e redução da concentração de iodo urinário na população estudada. A dose de 29.9 mCi não foi eficaz para redução significativa do volume do BMN independentemente da quantidade de iodo na dieta.

Palavras-chave: Dieta pobre em iodo, Radioiodo; Bócio multinodular; Iodúria.

ABSTRACT

In the past decades, the low iodine diet has been used before radioactive iodine (^{131}I) therapy trying to increase capture of radioactive iodine by the thyroid. Until now, however, no studies have demonstrated this correlation. The objective of this study is to analyse the capture of radioactive iodine after ^{131}I therapy, the urinary iodine excretion and thyroid volume in patients with multi nodular goiter, utilizing, or not, an low iodine diet. Thirty patients with multi nodular goiter were assessed. Nine patients were excluded. Twenty one patients were divided in two groups: group 1 (n=11), submitted to a low iodine diet (30 to 50 μg a day); and group 2 (n=10) submitted to a regular diet. Before the diet, were verified: T3, T4, TSH, volumetric analysis with ultrasound, cintilography and urinary iodine measurement. On the 15th day after the diet, they were analyzed through cintilography and urinary iodine. In sequence, they underwent ^{131}I in a single ambulatory dose of 29.9mCi, and, after 12 months, a new ultrasound. The groups were submitted to statistical analysis considering a 5% significance level. Groups 1 and 2 were statistically similar in T3, T4, TSH levels, capture of radioactive iodine before and after diet and volumetric analysis before and after ^{131}I dose. The capture of radioactive iodine after the low iodine diet in group 1 was not increased (p=0.15). The average ^{131}I capture before diet was $10\% \pm 3.16$, and after the diet was $11.75\% \pm 2.8$. In group 2, submitted to a regular diet, there was also no difference of radioactive iodine capture before diet ($8.93\% \pm 2.73$) and after diet ($11.7\% \pm 4.63$), p=0.10. After the diet, the levels of urinary iodine were similar in group 1 and group 2 (p<0,01). After 12 months of ^{131}I therapy there was no decrease of thyroid volume (p=0.97). The average final volume in group 1 was $55.95 \pm 25.61\text{ml}$ and in group 2 was $56.56 \pm 44.14\text{ml}$. In conclusion, in this population the low iodine diet 15 days before iodine therapy was not effective to increase the capture of radioactive iodine by the thyroid and also was not effective in reducing urinary iodine concentration. The 29.9mCi dose is not effective in reducing thyroid volume in patients with multinodular goiter, independent of the amount of iodine in the diet.

Key words: Low iodine diet; Radioactive iodine; Multi nodular goiter; Urinary iodine

1 INTRODUÇÃO

O bócio multinodular (BMN) pode ser definido como um aumento nodular da glândula tireóide não resultante de doenças auto-imunes ou de processo inflamatório (HERMUS, 1998; HUYSMANS, 1998).

A cirurgia tem sido empregada em grande escala como tratamento para esses bócios, até o presente momento. Contudo, recentemente, a terapia com iodo radioativo tem sido amplamente utilizada nos pacientes portadores de BMN, principalmente nos idosos, em razão do baixo custo e ausência do risco cirúrgico. A análise da tireóide com ultra-sonografia (US), tomografia ou ressonância magnética tem demonstrado redução da glândula de 40% depois de 1 ano desse tratamento, (HEGEDÜS et al., 1988; DE KLERK et al., 1997) e 50-60% depois de 3 anos. (NYGAARD et al., 1993; HUYSMAN et al., 1997; HERMUS; HUYSMANS, 1998). A redução no volume do bócio resulta em melhora do sintoma compressivo (HUYSMANS et al., 1994).

A dose de ^{131}I utilizada é variável, podendo ser calculada com base no volume glandular assim como a captação de iodo, ou pode ser utilizando a dose máxima permitida em nível ambulatorial de 29.9 mCi (HUYSMANS et al., 2000; VERMIGLIO et al., 1999).

A captação de iodo radioativo pela tireóide é baixa em pacientes com BMN. Isso se deve ao caráter heterogêneo do bócio, que pode apresentar áreas císticas ou com fibrose e folículos com diversos graus de diferenciação. A expressão variável do co-transportador de sódio/iodo (NIS) pode levar à diminuição da captação de iodo. Além disso, pela presença de áreas autônomas, esses pacientes podem apresentar níveis normais ou baixos de TSH, o que diminui a captação de iodo pelo BMN. Outros fatores, também podem contribuir, como a exposição a medicamentos com excesso de iodo, aos hormônios tireoidianos e exames com contraste iodado (LAWRENCE et al., 2001;

NIEUWLAAT et al., 2001). Para aumentar a efetividade da captação e diminuir o custo e os efeitos deletérios do excesso de radioiodo, outras estratégias estão sendo exploradas.

Nas últimas décadas, a DPI vem sendo utilizada para exames de cintilografia e realização de terapia com ^{131}I (MORRIS et al., 2001). Diversos estudos têm demonstrado uma relação inversa entre a captação de radioiodo pela glândula e o consumo de iodo através da dieta. O esse aumento na captação de ^{131}I pode aumentar as taxas de ablação, além de, diminuir a quantidade de radioiodo administrado. No entanto, até o momento, nenhum estudo demonstrou essa correlação. Apesar disto, a dieta restrita em iodo é prescrita com base em seu potencial efeito positivo e baixo custo (MAXON, 1983; LAKSHMANAN, 1988; MORRIS et al., 2001).

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 METABOLISMO DO IODO E A GLÂNDULA TIREÓIDE

O iodo representa um papel importante na fisiologia da tireóide, sendo constituinte dos hormônios tireoidianos e regulador da função da glândula tireóide. Os dois hormônios característicos secretados pela tireóide são a tiroxina (T4) e triiodotironina (T3). Os hormônios são sintetizados em resposta a sinais recebidos do hipotálamo, que secreta o hormônio liberador da tireotrofina. A tireotrofina (TSH), liberada pela hipófise, liga-se aos seus receptores nas células tireoideanas, estimulando o transporte de iodeto e a produção dos hormônios tireoidianos. (CAVALIERI, 1997; LARSEN, p. 361-362)

O processo de formação dos hormônios tireoidianos se inicia com o transporte ativo do iodo para dentro da tireóide, junto com o sódio, por uma proteína co-transportadora de sódio/iodo (NIS) localizada na membrana basal (DAÍ, 1996; TAUROG; DOHAN, 2003). O iodeto é transportado através da membrana apical da célula folicular por uma proteína denominada pendrina (PDS). A tiroperoxidase (TPO) é responsável pela oxidação de íons I, iodação da tireoglobulina e pelo acoplamento de iodotirosinas, formando iodotironinas (TAUROG, 2000; LARSEN et al., 2003). A tireoglobulina (TG), uma glicoproteína de 660 KDa, é a principal proteína produzida pela tireóide, que serve de suporte para a síntese dos hormônios tireoidianos. O iodo é incorporado em regiões específicas da TG, os resíduos tirosílicos, formando monoiodotirosila (MIT) e diiodotirosila (DIT). O acoplamento de MIT e DIT leva à formação de T3 e T4. A proteína é clivada após endocitose permitindo a liberação dos hormônios tireoidianos formados (DI LAURO et al., 1985; TAUROG, 2000; LARSEN et al., 2003).

O iodo proveniente da dieta é absorvido eficientemente pelo trato

gastrointestinal e captado pela tireóide a partir da corrente sanguínea sob a forma de iodeto orgânico. Para que a síntese dos hormônios ocorra de maneira adequada, é necessário que a tireóide capte uma quantidade suficiente de iodo exógeno. Cerca de 150 ug de iodo são necessários diariamente para essa formação (LARSEN, 1998; VAISMAN; ROSENTHAL; CARVALHO, 2004). Normalmente, o balanço de iodo é mantido pela alimentação, mas o iodo pode ser ingerido por meio de medicamentos, agentes diagnósticos e suplementos dietéticos. A ingesta marginal de iodo pode levar a formação de bócio (BENMILOUD et al., 1994 e BUCHINGER et al., 1997; RASMUSSEN, 2002).

2.2 EXCREÇÃO URINÁRIA DE IODO

A concentração de iodo no meio extracelular é de aproximadamente 10 a 15 ug/L e contém um *pool* periférico em torno de 250ug. Pequenas quantidades de iodo são perdidas por meio da pele e via fecal, sendo os rins responsáveis por mais de 90% da excreção de iodo pelo organismo. Os níveis de iodo na urina variam consideravelmente de acordo com a variação na quantidade de iodo ingerido. (BENOTTI, 1965; CAVALIERI, 1997; LARSEN, 2003).

A avaliação da deficiência de iodo em uma área ou em uma população é feita pela análise da excreção de iodo urinário e da prevalência de bócio nessa população. A excreção de iodo urinário é o melhor indicador da ingesta de iodo de uma população (FOLLIS, et al., 1962). Em nível populacional, em condições normais, a excreção mediana de iodo situa-se acima de 100µg/L e iodúria inferior a 50 µg/L indica carência crônica de iodo. Por outro lado, a excreção de iodo muito elevada (> 300 µg/ L) denota excessiva ingestão de iodo. A iodúria é o marcador da ingestão de iodo na ocasião da coleta, enquanto a presença da hiperplasia da tireóide reflete a ingestão deficiente de iodo de forma crônica (KNOBEL; MEDEIROS NETO, 2004). De acordo com as orientações da *World Health Organization* (WHO), da *International Council for the Control of*

Iodine-Deficiency Disorders (ICCIDD) e da *United Nations Children's Fund* (UNICEF), o estado de nutrição de iodo no organismo é classificado conforme a concentração média de iodo na urina (WHO-UNICEF-ICCIDD, 2001).

Muitas técnicas estão disponíveis para medir o iodo urinário variando de métodos precisos, com sofisticados instrumentos, a métodos semiquantitativos, que requerem pouca tecnologia. Critérios para a seleção do método incluem os seguintes elementos: aceitabilidade, facilidade técnica, custo e disponibilidade dos dados (IDD *Status, News Letter, 1999*).

O método clássico recomendado para verificar a concentração de iodo urinário é baseado na reação de *Sandell-Kolthoff*, pelo qual a urina é digerida com ácido clorídrico a 110° C por 1 hora. Recentemente, um novo método tem sido utilizado, o *Rapid Urinary test* (RUIT), um método semiquantitativo, fácil de ser aplicado. A avaliação do RUIT é feita por meio de um pictograma com categorias de cores que correspondem às concentrações de iodo: 1) < do que 100 µg/L, 2) 100 – 300 µg/L e 3) > do que 300 µg/L (MARKOU, 2002).

Markou et al. (2002) compararam esses dois métodos em 260 crianças de uma população considerada suspeita em deficiência de iodo (Azerbaijão). A sensibilidade do RUIT, usando como padrão-ouro o Sandell-Kolthoff, foi de 96%, e a especificidade foi de 61%.

Rendl et al., (1998) comparou o RUIT utilizando como padrão-ouro o método *High-performance liquid chromatography* (HPLC). Foram analisadas 370 amostras de urina por ambos os métodos, e o resultado obtido respeitando as três categorias de classificação da quantidade de iodo na urina (< 100 µg/L, 100-300µg/L e > 300 ug/L) descritas pelo RUIT foi muito próximo, com uma diferença máxima menor que 5% para cada classificação.

A captação de radioiodo guarda relação significativa e inversa com a excreção urinária de iodo, ou seja, quanto menor a iodúria, maior o valor de captação de ¹³¹I

(KNOBEL; MEDEIROS-NETO, 2004). Ocorre uma diminuição nos valores normais de captação de radioiodo pela tireóide depois de dietas com altas doses de iodo (PITMAN et al., 1969; CAPLAN e KUJAK, 1971).

Segundo Benoist et al. (2003) de acordo com a WHO, 35,2% da população mundial apresenta graus variados de deficiência de iodo (iodo urinário abaixo de 100 ug/L) (DE BENOIST et al., 2003). Pretell et al. (2004), realizaram um estudo em 13 países latino-americanos e avaliaram a excreção de iodo urinário em crianças de 6 a 12 anos. A excreção média de iodo urinário, na Bolívia, foi de 100 ug/L, e, no Chile, de 540 ug/L. No Brasil, foram avaliadas 1013 crianças em 17 regiões distintas, e a média de concentração de iodo na urina foi de 360 ug/L. Concluíram que a ingestão de iodo foi deficiente na Bolívia, excessiva no Chile, Brasil e Equador, e apenas 5 países apresentaram ingestão de iodo adequada.

2.3 VOLUME DA TIREÓIDE

Estudos utilizando ultra-sonografia demonstraram que a tireóide das mulheres é, em geral, menor quando comparada com a de homens (HEGEDÜS et al., 1983; GUTEKUNST et al., 1985a).

Vários fatores estão envolvidos com a regulação do volume da glândula tireóide. A maioria dos estudos demonstra a importância do iodo e do TSH no crescimento normal e na formação do bócio (STANBURY et al., 1954; STUDER et al., 1974; DUMONT e LAMY, 1980). O volume da tireóide pode variar em uma população conforme a ingestão de iodo (BERGHOUT et al., 1987).

Em países como a Alemanha e Dinamarca, onde a ingestão de iodo é relativamente baixa, variando de 50 – 100 ug/dia, o volume da tireóide da população é em torno de 19 ml. Na Suíça e Holanda, onde a ingestão é de aproximadamente 100 - 300 ug/dia, o volume da tireóide é em torno de 10 ml. Berghout (1987) avaliaram o volume da

tireóide de 50 adultos saudáveis, sendo 25 mulheres e 25 homens, na área de Amsterdã e a média do volume encontrado foi de 9,8 ml, variando de 2,7 a 20,4 ml (BERGHOUT, et al., 1987). Existem estudos indicando o volume normal para diferentes faixas etárias, infância, adolescência e fase adulta (BOYAGES, MEDEIROS-NETO, 1996).

Na população adulta em situação de ingestão normal de iodo, a glândula tireóide pode ter volume entre 9 e 16 ml (KNOBEL, MEDEIROS-NETO, 2004). No Brasil, não há estudos avaliando o volume da tireóide na população. Em 2002, ROSSI et al. (2002) avaliaram o volume da tireóide de 1.977 crianças, com idade entre 6-14 anos, em 21 vilarejos na região central do Brasil e concluíram que o volume da tireóide nas crianças brasileiras é relativamente menor quando comparado com o volume da tireóide obtido de crianças na Europa. Esse fato pode ser explicado aparentemente pela alta ingestão de iodo da nossa população. (ROSSI, et al., 2002).

Recentemente, Duarte et al., (2004), avaliaram o volume da tireóide em 844 escolares, com idade entre 6 e 14 anos, em 6 regiões do Estado de São Paulo, que são consideradas áreas iodo-suficientes. O volume da glândula tireóide elevou progressivamente com a idade. A média do volume da tireóide para o grupo feminino de 14 anos, foi de 7,2 ml e para o grupo masculino da mesma idade foi de 6,52 ml.

O volume da tireóide é um fator importante para o cálculo da dose de iodo de radioiodo a ser administrada para o tratamento de doenças tireoidianas como o hipertireoidismo e o BMN. Vários métodos e diferentes fórmulas têm sido utilizados para medir o volume da tireóide. A US, pelo baixo custo, disponibilidade e facilidade técnica, é geralmente considerada o método padrão de referência para avaliar o volume tireoidiano (LUCAS et al., 2000 e KNUDSEN et al., 1999).

Reinartz et al. (2002), compararam dois métodos de avaliação de volume da tireóide: a US e a ressonância magnética tridimensional. Foram incluídos, no estudo, 60 pacientes portadores de bócio multinodular tóxico (BMNT) e doença de Graves. A fórmula elipsóide ($0,52 \times \text{comprimento} \times \text{altura} \times \text{profundidade}$) foi aplicada em ambos

os métodos. O método padrão-ouro utilizado para comparação foi a ressonância magnética de região de interesse (MRI-ROI). Não houve diferença na avaliação do volume dos bócios com US entre três examinadores, porém uma diferença significativa de 22.7% (10.4 ml) foi encontrada entre as medidas ultra-sonográficas e as medidas da MRI-ROI. As medidas foram subestimadas em 80% das ultra-sonografias, sugerindo que se use um fator de correção maior do que 0.52 na fórmula elipsóide para melhorar a acurácia do método (REINARTZ et al., 2002).

2.4 BÓCIO MULTINODULAR

O bócio multinodular (BMN) é caracterizado por um aumento não neoplásico do tecido da tireóide, estruturalmente e funcionalmente heterogêneo em pacientes com função tireoidiana normal. Sua prevalência na população é bastante variável, sendo maior em mulheres (TUMBRIDGE et al., 1977) e em áreas com baixa ingestão de iodo (HERMUS e HUYMANS, 2000). A prevalência do BMN é de 5 a 7% na população quando avaliado por meio de palpação, de 16 a 67% com avaliação ecográfica e de até 60% através de necrópsia (TAN e GHARIB, 1997; HENNEMAN, 2002).

2.4.1 ETIOLOGIA DO BMN

Diversos fatores são conhecidos na regulação do volume da tireóide, como o TSH, o IGF1 (*insulin-like growth factor-1*) e o EGF (*epidermal growth factor*) (STANBURY et al., 1954; DUMONT e LAMY, 1980).

Além dos fatores externos, como o TSH e o iodo, as características próprias do tecido tireoidiano são também importantes para a formação do bócio. As células tireoidianas têm origem policlonal, portanto existem diferenças em seus processos metabólicos e, conseqüentemente, há uma variabilidade anatômica e funcional entre os

folículos tireoidianos e mesmo entre células de um mesmo folículo (HENNEMAN, 2002). A formação nodular ocorre por causa da ação dos fatores de crescimento sobre esse tecido tireoidiano heterogêneo em relação a sua anatomia e função.

Outras possíveis causas são a ingestão de substâncias bociogênicas, algumas drogas e defeitos herdados da síntese de T4 (HENNEMAN, 2002). As substâncias bociogênicas, são encontradas em alimentos e na água e podem interferir no metabolismo da tireóide. Também, podem causar bócio, se consumidas em grande quantidade (WARDLAW, p. 553). Dentre as substâncias bociogênicas mais estudadas, estão os tiocinatos, detectados na cassava (mandioca utilíssima), raiz varietal da mandioca brasileira. O tiocinato compete com a captação de iodo e agrava substancialmente, o processo adaptativo da glândula tireóide, induzindo o hipotireoidismo grave (MEDEIROS-NETO, 1990). Algumas sementes oleaginosas, como o pinhão e babaçu consumidos em larga escala no Nordeste do Brasil, podem conter flavonóides que poderão bloquear a incorporação de iodo. (GAITAN et al, 1994).

2.4.2 HISTÓRIA NATURAL DO BMN

A fase inicial da doença, pode ocorrer precocemente em áreas carentes em iodo, sendo caracterizada por aumento difuso da glândula que corresponde à hiperplasia glandular e certa diferença entre o tamanho dos folículos. Isto ocorre, devido às diferenças entre a capacidade de síntese de tireoglobulina e endocitose da proteína entre os folículos. Folículos maiores, têm grande capacidade de síntese de Tg e baixa capacidade de endocitose (HERMUS, HUYSMANS, 2000). A formação nodular está intimamente relacionada à ação dos fatores de crescimento sobre um tecido heterogêneo com relação a função e crescimento. Por esse motivo, estes nódulos podem variar de tamanho, de milímetros a vários centímetros de diâmetro, assim como na forma e também na captação de iodo. As áreas de hemorragia e degeneração cística, geralmente ocorrem

devido descompasso entre o crescimento de nódulos e a proliferação de vasos sanguíneos, que podem romper com facilidade, formando áreas de hemorragias e posterior presença de calcificações. (HERMUS; HUYSMANS, 2000).

O bócio tende a crescer com o tempo, e em alguns casos, quando muito volumoso, o crescimento pode ser subesternal, levando a deformidade estética e sintomas compressivos (BONNEMA et al., 2002; HUYSMANS et al., 1997). Também, pode ocorrer autonomia e hipertireoidismo, que podem estar relacionados à mutação ativadora do receptor de TSH. O risco de carcinoma no BMN é em torno de 5 a 10% (PELIZZO et al., 1990; SUGENOYA et al., 1990).

2.4.3 DIAGNÓSTICO DO BMN

O diagnóstico clínico do BMN é feito por meio da palpação da tireóide, que se mostra aumentada de volume, com a observação freqüente de um nódulo dominante ou de um aspecto bocelado.

Testes de função tireoidiana, TSH e T4 livre (T4L), são importantes na complementação do diagnóstico para identificar aqueles pacientes com hipertireoidismo subclínico. A avaliação de anticorpos antitireoidianos, também, é feita, visando excluir doenças auto-imunes, ou seja, tireoidite de Hashimoto e doença de Graves. A US tem sido considerada como o método padrão-ouro para estimar o volume da tireóide (LUCAS, 2000; KNUDSEN et al., 1999), em razão de sua acurácia, custo acessível e ser um método não invasivo (REINARTZ, 2002). Alguns autores têm receios em relação à US, pois o cálculo do volume pode variar conforme o observador (HUYSMANS et al., 1994; JARLOV, 2000).

O volume da tireóide pode ser medido de várias maneiras (BRUNN et al., 1981; SZEBENI e BELEZNAY, 1992). O método mais usado baseia-se na fórmula parecida com a da rotação elipsóide, ou seja, multiplicação da largura pela altura, pela espessura e

finalmente por $\pi/6$ (0,52) (BRUNN et al., 1981; KNUDSEN, et al., 1999).

Exames como tomografia cervical, raio-X de tórax e ressonância magnética podem ser importantes para medir o volume da glândula assim como para avaliar a relação com estruturas vizinhas como a traquéia (HERMUS e HUYSMANS, 2000). Biópsia de aspiração com agulha fina do nódulo dominante ou dos nódulos com características suspeitas de malignidade é uma realização de rotina.

A cintilografia de tireóide é utilizada para determinação do estado funcional dos nódulos tireoidianos, tendo a vantagem de permitir a visualização da glândula inteira em uma imagem simples e que permite correlação com achados do exame físico. Os principais radiofármacos empregados na cintilografia são o ^{131}I , ^{123}I e ^{99}Tc . Esses radiofármacos demonstram distribuição irregular do radioisótopo e níveis baixos de captação de 24 horas no BMNA. No caso do BMNT vai haver um a maior concentração do radioisótopo na região em que se localiza o nódulo hiperfuncionante (JAMES; HARVEY, 1995).

2.4.4 TRATAMENTO DO BMN

Uma das principais indicações para o tratamento de pacientes com BMN são os fenômenos compressivos, como a compressão de traquéia ou esôfago e obstrução do fluxo venoso, especialmente quando existe extensão intratorácica (HERMUS, 1998).

As opções disponíveis para o tratamento do BMN, são cirurgia e radioiodoterapia (HERMUS, 1998).

A tireoidectomia bilateral subtotal é considerada o tratamento padrão para BMN. Se somente um dos lobos da tireóide é alargado, podem ser realizadas lobectomia unilateral e ressecção do istmo. A taxa de mortalidade da cirurgia é menor que 1%. A cirurgia promove o alívio rápido dos sintomas compressivos, e uma vantagem adicional é que permite a possibilidade da análise histopatológica do tecido removido, apresentando

incidência de 2 - 3 % de neoplasia maligna. As complicações mais comuns são paralisia das cordas vocais, hipoparatiroidismo, traqueomalácia e hemorragia. Estudos confirmam que há recidiva do bócio em 10 - 20 % dos pacientes depois de 10 anos e 40 - 45% após 30 anos (HUYSMANS et al., 1997). Em pacientes idosos, o tratamento cirúrgico pode ser contra-indicado, principalmente nos casos de portadores de doenças cardíacas e pulmonares.

O tratamento com terapia supressiva utilizando levotiroxina com o objetivo de reduzir o TSH tem sido desencorajado por mostrar pequena redução no volume do bócio e pelo seu potencial em provocar hipertireoidismo. Frequentemente, quando descontinuado o uso de T4, o volume do bócio retorna ao volume inicial (EDMONDS et al., 1992; MANDEL, 1993). Um estudo recente comprova esse fato ao comparar T4 com o tratamento supressivo com ^{131}I . No grupo tratado com ^{131}I houve redução de volume em 35% dos casos em 1 ano e 44% em 2 anos, enquanto que no grupo com tratamento supressivo, a redução foi de 7% no primeiro ano e de 1% no segundo (WESCHE et al., 2001). Além disso, a resposta da terapia supressiva para bócios de grande volume é ainda mais modesta (SHIMAOKA et al., 1974 e WERNER et al., 1978).

2.4.4.1 TRATAMENTO DO BMN COM IODO RADIOATIVO

O tratamento com iodo radioativo é usado em larga escala para o tratamento do bócio. O radioisótopo de escolha é o ^{131}I por causa de sua meia vida de 8 dias, já que permite sua captação e organificação pelas células tireoidianas. O cálculo da dose de iodo utilizada é variável. Geralmente, é feito a partir da captação de iodo e do volume glandular, sendo ao redor de 100 a 150 uCi por grama de tecido tireoidiano, corrigido para 100 % de captação de 24 horas. Alguns pacientes necessitam de uma segunda dose, e apenas uma minoria não responde, por existir uma sensibilidade individual em relação ao radioiodo. O efeito do radioiodo nas células foliculares é de necrose incluindo dano ao

DNA (NYGAARD et al., 1996).

Os primeiros estudos com resultados satisfatórios para o uso do radioiodo no tratamento do BMN foram publicados na Alemanha, com relatos de redução volumétrica de 65 a 99% (HUYSMANS et al., 1997; KAY et al., 1988). Entretanto para analisar o volume tireoidiano utilizaram métodos como palpação, circunferência cervical ou cintilografia planar. (HUYSMANS et al., 1997).

Pacientes com BMN costumam apresentar uma baixa taxa de captação, e altas doses de radioiodo podem ser necessárias (HUYSMANS et al., 1996).

Os pacientes com BMN têm sido tratados com doses relativamente altas, em torno de 150 a 200 mCi de radioiodo. No entanto, alguns estudos têm demonstrado resultados similares, utilizando doses baixas de radioiodo, como descreveram Wesche et al. (2001) em um estudo com 10 pacientes do sexo feminino, que receberam dose média de 20 mCi. A redução do volume do bócio foi de 48% em 1 ano e 59% depois de 2 anos. HUYSMANS et al. (1994), estudaram 19 pacientes com bócios maiores que 100 ml e sintomas compressivos, nos quais foram administradas doses de 37 a 150 mCi, e observaram uma redução de 40% no volume do bócio em 1 ano, bem como melhora dos sintomas compressivos. Bonnema, et al. (2002), também, avaliaram pacientes com bócios maiores que 150 ml e observaram uma redução de 30% em 1 ano, sem haver diferença de resultados em bócios cervicais e subesternais depois de dose terapêutica média de 61,1 mCi, variando de 26,7 a 124,9 mCi.

O tratamento de BMN com iodo radioativo reduz o tamanho do bócio cerca de 40 a 60 %, num período de observação de 1 a 2 anos, em 80 a 100 % dos pacientes (KAY et al., 1988; VERELST et al., 1990; NYGAARD et al., 1993; HUYSMANS et al., 1994; DE KLERK et al., 1997).

Le Moli et al. (1999), estudaram os determinantes em longo prazo na resposta da terapia com iodo radioativo em 50 pacientes. Depois de seguimento médio de 41

meses, observaram redução volumétrica de 50%, e que 14% dos pacientes não responderam ao tratamento (redução inferior a 13 % em relação ao volume basal) e 8% apresentaram recorrência do bócio. Os pacientes que não responderam eram os que tinham bócios mais volumosos e receberam doses menores de radioiodo, evidenciando uma correlação positiva entre redução volumétrica e dose de ^{131}I .

Os efeitos colaterais do radioiodo podem ser classificados em agudos e tardios. A tireoidite actínica é uma condição que pode ocorrer dentro de duas semanas depois de exposição da tireóide pelo ^{131}I e é caracterizada por dor cervical e sintomas de tireotoxicose por causa de liberação dos hormônios tireoidianos na circulação. Esses sintomas ocorrem em razão da ação destrutiva do iodo em nível celular e eventual necrose de algumas ou de todas as células da tireóide. É uma complicação que pode acometer cerca de 4 a 5 % dos pacientes e, em geral, de maneira transitória (WESCHE et al., 2001). O hipotireoidismo, conseqüente à destruição do tecido tireoidiano, é o principal efeito tardio da radioiodoterapia. A prevalência é bastante variada por causa dos diferentes protocolos empregados nos estudos. A prevalência do hipotireoidismo variou de 20 a 48% nos estudos com até 2 anos de seguimento e variou de 30 até 100% nos estudos com 5 ou mais anos de seguimento (VERELST et al., 1990; BONNEMA et al., 1999, WESCHE, 1995 e LE MOLI, 1999).

Pode ocorrer aumento agudo do volume da tireóide, secundário à reação inflamatória causada pelo radioiodo. Estudos recentes analisaram pacientes com bócio multinodular atóxico (BMNA) pós-radioterapia e observaram um aumento máximo no volume da tireóide de 4% no sétimo dia pós-dose, com sua subseqüente redução (NYGAARD, FABER, HEGEDÜS, 1994).

O desenvolvimento do hipertireoidismo auto-imune (doença de Graves) com presença de anticorpos é uma complicação tardia que pode ocorrer em até 5% dos casos e, provavelmente, é desencadeada pela exposição de antígenos tireoidianos por causa da

lesão causada pela radiação (HERMUS., HUYSMANS, 1998; NYGAARD, 1994).

O principal efeito tardio do radioiodo é o hipotireoidismo, com uma prevalência de 20 a 48 % dentro de 5 anos e pode chegar até a 100% depois de 8 anos (VERELST et al., 1990; LE MOLI et al., 1999).

O risco de induzir câncer pelo tratamento com radioiodo deve ser considerado em pacientes com bócio, já que largas doses de iodo são usadas e podem ser absorvidas por tecidos próximos à tireóide e por outros órgãos do corpo. Tecidos adjacentes como pele, esôfago e laringe podem sofrer absorção de partículas gama. Essa absorção depende exclusivamente da quantidade de iodo administrada.

Huysmans et al. (1996), calcularam o risco de desenvolver câncer em 23 pacientes submetidos a iodo radioativo, e esse cálculo foi realizado por meio de dosimetria por termoluminescência na pele, glândula submandibular e parótida e encontraram um risco geral de 1.6% e de 0,5 % para pacientes com mais de 60 anos.

Hall et al. (1992), acompanharam, durante 15 anos, 10.550 pacientes portadores tratados com ^{131}I e verificaram um aumento do risco de câncer de estômago, esôfago e pulmão nesses pacientes. Porém, nesse estudo, não foram analisados outros fatores de risco para dessas neoplasias.

2.5 DIETA POBRE EM IODO (DPI)

As principais fontes alimentícias de iodo são o sal de cozinha iodado, peixes marinhos, algas, crustáceos, moluscos do mar, lentilha, laticínios, ovos, pães feito com iodato, aspargos, alho, cogumelos (FRANCO, 1992; BALCH e BALCH, 1997; MORRIS, 2001; WARDLAW, p. 553). A *Recommended Dietary Allowances* (RDA) recomenda uma ingesta média de 150 $\mu\text{g}/\text{dia}$ de iodo para adultos, variando essa quantidade de acordo com a situação geográfica de cada população. A maioria dos americanos consome cerca de 500 $\mu\text{g}/\text{dia}$ (LARSEN, 2003, p. 392). No Brasil, o consumo de iodo é bastante variável

de região para região. Duarte et al., 2004, avaliou o consumo de iodo no estado de São Paulo e considerou que a ingestão nesta população é alta, cerca de 420µg/dia, podendo chegar até 800µg/dia. Outro trabalho, avaliou a ingestão de iodo no Brasil e demonstrou uma média de consumo de 500 µg/dia (PRETELL, 2004). O excesso de iodo consumido pela população pode levar a consequências fisiopatológicas para a glândula tireóide. A introdução de quantidades elevadas de iodo no sal ou em outros alimentos como o pão provoca, em pacientes com BMN de longa duração, o hipertireoidismo iodo-dependente (KNOBEL; MEDEIROS-NETO, 2004)

A captação de radioiodo pela tireóide está inversamente relacionada com a quantidade de iodo ingerida (ODDI, 1970; ALAZRAKI et al., 1972; SACHS et al., 1972). Essas observações reforçam a necessidade de preparar os pacientes antes da utilização do radioiodo para diagnóstico ou tratamento das disfunções tireoidianas.

As principais estratégias para aumentar a captação de radioiodo pela tireóide são limitar a quantidade de iodo não radioativo na dieta, ou seja, dieta pobre em iodo, (DPI) e elevar o TSH.

O TSH é um potente estimulador das células tireoidianas em relação ao crescimento e à função hormonal, e, portanto, estimula a captação de iodo pelas células. A elevação do TSH pode ser endógena, ou seja, pela retirada dos hormônios tireoidianos nos pacientes que recebem levotiroxina (hipotiroideos ou portadores de câncer de tireóide ou pode ser exógena, ou seja, pela administração de TSH recombinante humano (RhTSH) (LANDERSON et al., 1997; HAUGEN et al., 1999).

Estudos recentes demonstraram o uso do RhTSH no seguimento de pacientes com câncer de tireóide. O TSH elevado estimula a transcrição do co-transportador de sódio/iodo (NIS), o que aumenta a captação de iodo pelas células tireoidianas, não sendo necessária a interrupção da reposição hormonal para que ocorra a elevação do TSH endógeno (HAUGEN et al., 1999). Também, foi avaliado o uso do RhTSH no BMN,

visto que esses bócios apresentam baixa captação de iodo na cintilografia. Os estudos demonstraram um aumento na captação de radioiodo 24 horas depois do RhTSH assim como uma redução no volume dos bócios de 40 a 70% depois de 1 ano de seguimento (SILVA et al., 2001; LAWRENCE et al., 2001; DUCK e BASKIN, 2003). Entretanto, os estudos não avaliaram o efeito adicional da DPI nos resultados acima citados.

Acredita-se que baixas concentrações de iodo no plasma podem aumentar a captação e retenção do radioiodo pelo tecido tireoidiano (SOMUH, 2002). Baixos níveis de iodo estimulam a expressão da NIS (STANBURY, 1952; BARAKAT e INGBAR, 1965; CAVALIERI, 1997; DE LA VIEJA et al., 2000). A redução do iodo pode ser alcançada pela limitação do iodo na dieta e/ou pelo uso de diuréticos. Uma dieta pobre em iodo proporciona de 30 a 50 $\mu\text{g}/\text{dia}$ de iodo (MAXON et al., 1983; LAKSHMANAN, 1988).

Inicialmente, foi demonstrado, no Japão, que a simples restrição na ingestão de frutos do mar, numa vila de pescadores, levou a uma redução na excreção do iodo urinário de $11,7 \pm 41,9\%$ para $41,4 \pm 28,5\%$ além de um incremento na captação de ^{131}I pela tireóide (SUZUKI et al., 1965). Posteriormente, vários estudos, utilizando DPI, demonstraram que há uma redução significativa na excreção de iodo urinário quando comparado a uma DR. O tempo de duração e a forma de orientação dietética variam entre os estudos (LAKSHUMANAN et al., 1988; MORRIS et al., 2001; PARK e HENNESSEY, 2004).

Foi observado que pacientes com carcinoma de tireóide, submetidos a 14 dias de DPI, apresentaram diminuição significativa nos níveis de iodo urinário. Entretanto, não houve diferença na taxa de ablação de remanescentes tireóidianos entre DPI e DR, que foi de 68% e 62%, respectivamente. Considerando que o grupo com DPI e o grupo com DR (restrição apenas de alimentos ricos em iodo, como o sal, as vitaminas contendo iodo e frutos do mar) obtiveram um resultado semelhante e ambos foram satisfatórios, pode-se

concluir que uma dieta menos restritiva pode oferecer os mesmos resultados, sendo bem mais conveniente (MORRIS et al., 2001).

Laksmanan et al. (1988), utilizou a DPI (50 μ g) por 4 semanas em 5 pacientes com carcinoma de tireóide. A dieta foi orientada por uma nutricionista e entregue por escrito. Foram coletadas 15 amostras de urina antes da dieta e a média da excreção urinária foi de 209 ± 31 . Após o término da dieta 30 amostras de urina foram colidas e a média da excreção urinária diminuiu para 69 ± 14 .

Em 40 pacientes com câncer de tireóide, que fizeram DPI ou DR por uma semana, a excreção urinária de iodo foi muito mais baixa no grupo com DPI quando comparado com o grupo com DR ($43 \mu\text{g}/24 \text{ hrs}$ X $347 \mu\text{g}/24\text{hrs}$, $p < 0,001$). Entretanto, esse estudo, também, não demonstrou diferença na taxa de ablação e do aumento da dose de radiação de ^{131}I no tecido residual, apesar da importante diferença nos níveis de iodo urinário, em concordância com o estudo de Morris, 2001 (MAXON et al., 1983).

Park e Hennessey (2004), avaliaram em pacientes com câncer de tireóide, a eficácia da DPI (<50 μ g/dia) por um período de 14 dias, com ou sem levotiroxina, que contém iodo. Concluíram, que o efeito da DPI quando associada com a levotiroxina é menor, do que quando sem o seu uso. Já que, a depleção de iodo urinário, foi observada em apenas 21% desses pacientes e de 78% nos pacientes que seguiram só a DPI.

Um estudo retrospectivo avaliou 110 pacientes com câncer de tireóide sem metástases em outros órgãos, com DPI ou DR, por 4 dias. O grupo submetido a DPI teve uma diminuição na excreção de iodo urinário para 26,6 $\mu\text{g}/\text{dia}$, e o grupo com DR diminuiu para 15 $\mu\text{g}/\text{dia}$ ($p < 0,001$). O sucesso na ablação, definido como ausência de captação na região cervical e tireoglobulina < 2 ng/dl, avaliado 6 meses depois da dose de radioiodo, foi de 65% no grupo com DPI comparado com 48% no grupo com DR. Concluíram que a DPI melhora a eficácia da ablação dos restos tireoidianos (PLUIJMEN et al., 2003). A diminuição na taxa de excreção de iodo urinário depois de DPI por 4 dias,

também, foi significativa em estudos anteriores (GOSLINGS, 1975).

Ain et al. (1994), utilizaram em seu estudo a DPI por via sonda nasogástrica e avaliou o seu efeito na depleção de iodo urinário em 1 paciente com carcinoma de tireóide. O paciente recebeu 1183 ml de dieta enteral contendo 23,66 μ g de iodo por dia. Antes do início da dieta, a excreção de iodo foi de 378 μ g em 24 horas e após 15 dias de DPI a excreção diminuiu para 13 μ g em 24 horas.

A eficácia da DPI na taxa de ablação de tecido remanescente tireoidiano ou de tecido metastático no câncer de tireóide não foi ainda demonstrada de forma convincente. O tempo de duração, a forma de orientação e o conteúdo da DPI foram bastante variáveis nos estudos, assim como a forma de avaliar a eficácia do tratamento com radioiodo (SONEMBERG, 2002; PLUIJMEN et al., 2003). Sendo a DPI pouco palatável, restritiva, ou seja, pouco conveniente aos pacientes e somando-se ao fato de a DPI não ter sido validada quanto à sua eficácia, não está bem estabelecido o benefício do seu uso no tratamento com radioiodo nas disfunções tireoidianas. (KAPUCU et al, 2003).

Alguns autores acreditam que o tratamento com diurético, associado ou não a DPI, seja mais efetivo do que a DPI isolada, para atingir a depleção aguda do iodo com conseqüente aumento da captação de radioiodo pela tireóide. O mecanismo dos diuréticos é o mesmo da DPI, ou seja, reduzir o conteúdo de iodo do organismo. Os diuréticos atingem esse objetivo, pois aumentam a excreção do iodo, entre outros minerais. (KAPUCU et al, 2003).

Entretanto, foi demonstrado, por alguns estudos que os diuréticos, também podem reter o iodo no organismo ao invés de excretar (HAMBURGUER, 1969; MARUCA, 1984; AIN et al., 1994), além de apresentar outras desvantagens, como a necessidade manter o balanço hídrico do paciente, que muitas vezes deve ser hospitalizado para esse controle, sendo assim, o uso do diurético não é mais utilizado para tratamento com radioiodo. (MARUCA, 1984).

Kapucu et al., (2003) estudaram 55 pacientes com BMN e compararam o efeito da DPI e o uso de diurético no aumento de captação de radioiodo pela tireóide e excreção de iodo urinário. Os pacientes foram divididos em 2 grupos, um com DPI (n= 15) seguida por 15 dias e outro, com o uso de diurético furosemide e dieta regular. (n=40). O tratamento com furosemide levou a um aumento na captação de radioiodo de 58,4% em relação ao valor basal, significativamente maior do que o aumento na captação pós DPI, que foi de 17,2%. A excreção de radioiodo diminuiu de modo semelhante nos dois grupos, sendo 21,06% no grupo submetido a DPI e 29,45 % no grupo submetido ao diurético. Portanto, o tratamento com diurético previamente a administração de radioiodo aumenta a captação deste de modo mais efetivo e tão seguro quanto a DPI.

O tratamento com radioiodo tem sido utilizado no câncer de tireóide e com frequência cada vez maior no hipertireoidismo e no BMN. Entretanto, apenas Kapucu et al. (2003), analisaram e demonstraram que a DPI, quando comparada com DR, resultou em uma maior captação de radioiodo. Convém ressaltar, que nenhum estudo comparou a DPI com a dieta regular em relação à eficácia do radioiodo no BMN, ou seja, se ocorre ou não uma maior redução do volume do bócio pós DPI.

O TSH é um potente estimulador das células tireoidianas em relação ao crescimento e à função hormonal, e, portanto, estimula a captação de iodo pelas células. A elevação do TSH pode ser endógena, ou seja, pela retirada dos hormônios tireoidianos nos pacientes que recebem levotiroxina (hipotiroideos ou portadores de câncer de tireóide) ou pode ser exógena, ou seja, pela administração de TSH recombinante (rhTSH) (LANDERSON et al., 1997; HAUGEN et al., 1999).

Estudos recentes demonstraram o uso do rhTSH no seguimento de pacientes com câncer de tireóide. O TSH elevado estimula a transcrição da NIS, o que aumenta a captação de iodo pelas células tireoidianas, não sendo necessária à interrupção da reposição hormonal para que ocorra a elevação do TSH endógeno (HAUGEN et al.,

1999). Também, foi avaliado o uso do RhTSH no BMN, visto que esses bócios apresentam baixa captação de iodo na cintilografia. Os estudos demonstraram um aumento na captação de radioiodo 24 horas depois do RhTSH assim como uma redução no volume dos bócios de 40 a 70% depois de 1 ano de seguimento (SILVA et al., 2001; LAWRENCE et al., 2001; DUCK e BASKIN, 2003). Entretanto, os estudos não avaliaram o efeito adicional da DPI nos resultados acima citados.

2.6 OBJETIVOS

Os objetivos desse estudo foram os seguintes:

- a) analisar a taxa de excreção urinária de iodo depois da dieta pobre em iodo, e dieta regular, em pacientes com BMN, utilizando um novo método semiquantitativo.
- b) analisar a taxa de captação de iodo radioativo nos pacientes portadores de bócio multinodular, utilizando ou não dieta pobre em iodo;
- c) analisar o volume do bócio depois de ablação com radioiodo nos dois grupos: dieta pobre em iodo e dieta regular;

3 PACIENTES E MÉTODOS

3.1 PACIENTES E PROTOCOLOS

Foram avaliados 30 pacientes portadores de BMN acompanhados pela unidade de Tireóide do Serviço de Endocrinologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (UFPR), no período de abril de 2002 a junho de 2003. Foram usados os seguintes critérios de exclusão: uso atual de medicamento ou suplemento contendo iodo, exame radiológico contrastado nos últimos 6 meses, TSH < 0,1mU/L, história prévia de cirurgia ou tratamento com radioiodo e uso de levotiroxina.

A amostragem dos grupos foi do tipo aleatória sistemática, ou seja, sorteou-se o primeiro paciente e os próximos foram incluídos de forma alternada para cada grupo. Este projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Hospital de Clínicas da UFPR em anexo (ver anexo 1). O desenho do estudo foi detalhadamente explicado aos pacientes e foi obtido o termo de consentimento livre e esclarecido em anexo (ver anexo 2).

Na análise inicial (dia-15) foram realizados os seguintes procedimentos: dosagem de iodo urinário, dosagem de T3 e T4L e TSH, ultra-sonografia de tireóide, PAAF (punção por aspiração com agulha fina) do nódulo dominante e cintilografia de tireóide (Tabela 1). Depois da coleta desses exames foi iniciada a dieta. Após 15 dias de dieta (dia 0) foi realizada a dosagem de iodo urinário e a cintilografia de tireóide. No dia 1 foi realizada a dose terapêutica com I^{131} . Todos os pacientes foram submetidos à dose terapêutica fixa de 29,9 mCi (1106 MBq) de ^{131}I depois dos 15 dias de dieta. Essa dose terapêutica foi administrada 24 horas depois da realização da cintilografia. Os pacientes foram divididos em 2 grupos: grupo 1 (DPI) e grupo 2 (DR).

Nova ultra-sonografia de tireóide foi feita 1 ano depois da dose terapêutica com

radioiodo.

TABELA 1 – REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DO PROTOCOLO

Dia -15	Dia 0	Dia 1	1 ano
1) Dosagem iodo urinário 2) Dosagem T ₃ , T ₄ L e TSH 3) Ultra-sonografia tireóide 4) PAAF 5) Cintilografia 6) Início da dieta	1) Dosagem iodo urinário 2) Cintilografia	1) Dose I ¹³¹	1) Ultra-sonografia Tireóide

3.2 TESTES DE FUNÇÃO TIREOIDIANA

O TSH sérico foi determinado pelo método de quimioluminescência, com sensibilidade de 0,002mU/l e cujos valores de referência da normalidade foram de 0,4 a 4,0 mU/l.

O T₃ sérico foi determinado pelo método de quimioluminescência, com sensibilidade de 35 ng/ml. Os valores de referência da normalidade foram de 70 a 170 ng/ml.

A dosagem de T₄L foi determinada pelo método de quimioluminescência, com sensibilidade de 0,15 ng/dl e valores de referência da normalidade de 0,8 a 1,9 ng/dl.

3.3 ULTRA-SONOGRAFIA DE TIREÓIDE

O tamanho, a ecogenicidade e as características dos nódulos presentes na glândula tireóide foram avaliados utilizando-se um aparelho de US com transdutor de 7.5 MHz, da marca Aloka SSD-500. O volume tireoidiano foi calculado pela soma dos volumes parciais: $V_{total} = V_{lobo\ direito} + V_{lobo\ esquerdo} + V_{istmo}$. O volume de cada lobo foi calculado utilizando-se a fórmula: largura x altura x espessura x $\pi/6$ ($\pi/6 = 0.52$). Os valores normais situam-se entre 8 a 14 ml, volume diminuído < 8ml e volume aumentado > 14ml. (KNUDSEN, et al., 1999; KNOBEL, 2004).

3.4 CINTILOGRAFIA DE TIREÓIDE E DOSE TERAPÊUTICA

Foram realizadas duas cintilografias com intervalos de 15 dias. O radiotraçador foi ^{131}I na dose de 100 μCi por procedimento.

O exame cintilográfico foi realizado em duas etapas. Na primeira etapa, duas horas depois da administração do ^{131}I , efetuou-se a captação, utilizando-se a unidade de captação 8725 SEARLE. Na segunda etapa, 24 horas depois, repetiu-se a captação e realizou-se o estudo cintilográfico, utilizando-se um mapeador retilíneo Pho Dot IV com cristal de iodeto de sódio ativado com Tálcio. Os valores de referência adotados foram $9 \pm 3 \%$ na captação de 2 horas e $25 \pm 5 \%$ na captação de 24 horas, respectivamente.

Para determinação da taxa de captação, foram realizadas contagens da radiação na região cervical anterior (topografia da tireóide) e da coxa (*Background ou BG* = radiação de fundo), cujo valor, depois da subtração de ambas contagens, foi comparado ao valor da contagem do "padrão" (dose de ^{131}I , administrado ao paciente). Esse procedimento é realizado 2 e 24 horas depois da ingestão, via oral, de 100 μCi de I^{131} (figuras 1 e 2).

As doses de 29.9 mCi foram administradas via oral no CERMEN, após o exame de cintilografia de tireóide de 24 horas.

FIGURA 1 - PORCENTAGEM DE CAPTAÇÃO PELA TIREÓIDE

$$\% \text{ captação pela tireóide} = \frac{\text{contagem cervical anterior} - \text{BG}}{\text{contagem padrão}}$$

BG – radiação de fundo

FIGURA 2 - MICROCURRIES CAPTADOS PELA TIREÓIDE

Microcurries captados pela tireóide = % captação pela tireóide X dose administrada

FONTE: JAMES e HARVEY, 1995.

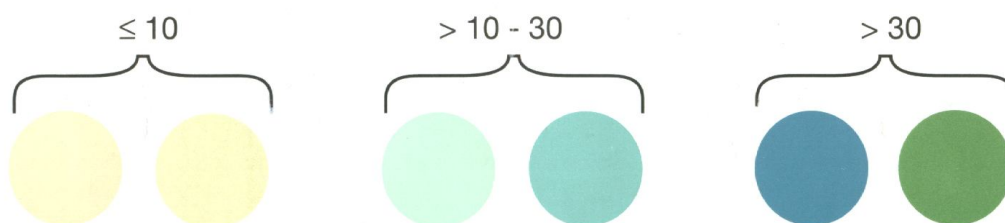
3.5 DOSAGEM DE IODO URINÁRIO

Foram coletadas 2 amostras de urina fresca de cada paciente. A primeira na fase inicial (antes da primeira cintilografia), e a segunda, no dia 15 (antes da segunda cintilografia). Cada amostra de urina foi testada dentro de 2 horas depois da sua coleta.

Para a dosagem da iodúria, foi utilizado o método semiquantitativo de dosagem de iodo, *Rapid Urinary Iodide Test* (RUIT), Laboratório Merck, (Darmstadt, Alemanha). Esse método baseia-se na oxidação de iodo catalizado do 3,3', 5,5' tetrametilbenzidino pelo ácido peracético H₂O₂. A cor proveniente da reação química é comparada com uma categoria de cores do pictograma correspondente em 3 áreas: < 100, 100 - 300, > 300 µg/L (0.79, 0.79 - 2.36 e 2.36 µmol/L).

O procedimento do teste RUIT é feito inicialmente com a diluição de 1ml de urina em 4ml de reagente 1 (solução tampão) no frasco número 1. A seguir a coluna com carvão ativado é preparada com 3ml do reagente 1 e solução tampão. Dois ml da urina diluída passam pela coluna, sendo coletados no frasco número 1. Mais 2 ml de urina diluída do frasco número 1 passam pela coluna e são coletados no frasco número 3. Ao frasco 3 adicionam-se 6 gotas do reagente 2 (tetrametilbenzidine) e uma gota do reagente 3 (ácido peracético). Mistura-se suavemente e aguarda-se de 30 a 60 segundos para realizar a leitura na escala de cores, que fornece graduação em 3 valores: ≤10µg/100ml; >10-30µg/100ml e >30µg/100ml (figura 3).

FIGURA 3 – CONCENTRAÇÃO DE IODO URINÁRIO (µG/100ML)



3.6 DIETA

Para os pacientes do grupo I, orientou-se uma DPI, com menos de 50ug/dia de iodo, pelo período de 15 dias anteriores à dose terapêutica (Anexo 3). Eles receberam sal não iodado em quantidade suficiente para o período de 15 dias. A dieta foi orientada verbalmente, e cada paciente recebeu uma cópia por escrito. Para pacientes do grupo 2, não houve nenhuma orientação, ou seja, a dieta foi livre.

A DPI utilizada neste protocolo foi baseada na dieta oferecida pelo Serviço de Medicina Nuclear (CERMEN) e modificada segundo publicações prévias (MAXON et al., 1983; LAKSHMANAN, 1988; MORRIS et al., 2001). Depois de 15 dias, de DPI, foi checada a sua adesão verbalmente.

3.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Todas as variáveis consideradas no estudo foram expressas por meio de suas médias e seus desvios-padrão. Para esse estudo, foi adotado o nível de significância de 5%, e foram utilizados testes paramétricos: teste *t* para duas amostras pareadas, quando se tratava da comparação entre o mesmo número de pessoas e teste *t* para amostras independentes, quando se tratava da comparação entre grupos de pessoas diferentes, e não paramétricos: teste de Walsh para comparação entre o mesmo grupo de pessoas para a variável urina e teste de Mann-Whitney para comparação entre grupos distintos de pessoas para a variável urina.

4 RESULTADOS

4.1 PACIENTES

Dos 30 pacientes , 9 foram excluídos do estudo, 2 apresentaram resultado positivo para malignidade na PAAF; 4, por serem bócio multinodular tóxico com TSH < 0.1; e 3 pacientes desistiram do tratamento. Os 21 pacientes analisados, no estudo, eram do sexo feminino, sendo 11 do grupo 1 e 10 do grupo 2.

A média de idade dos pacientes do grupo 1 foi de 61,0 anos \pm 6,24 e do grupo 2 foi de 58,7 \pm 5,10 . A idade dos pacientes não diferiu entre os grupos 1 e 2 ($p > 0,51$).

4.2 TESTES DE FUNÇÃO TIREOIDIANA

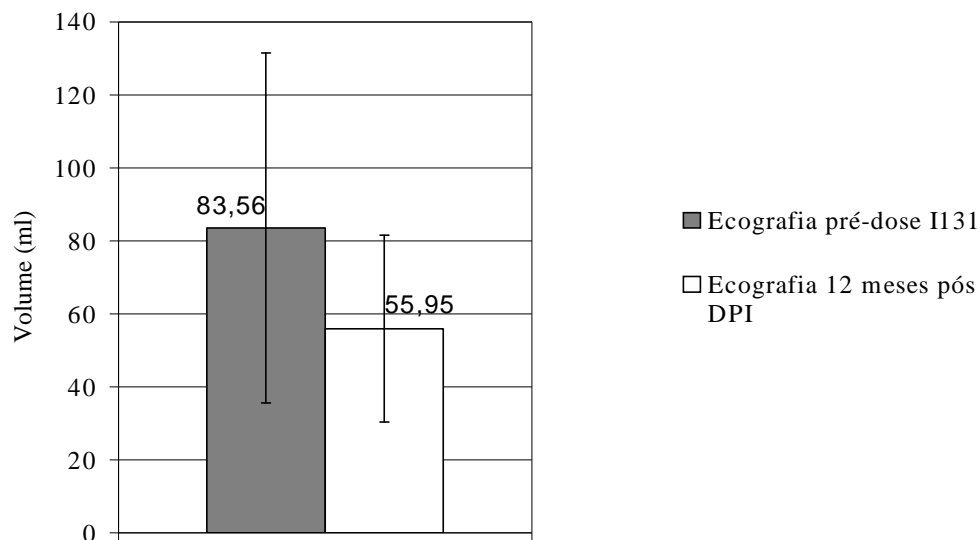
Com relação aos exames de função tireoideiana, no grupo 1, a média do TSH foi de 0,44 \pm 0,16. A média do T3 total do grupo 1 foi de 98,86 \pm 14,77 e do T4L 1,17 \pm 0,14 . A média do TSH do grupo 2 foi de 0,35 \pm 0,13. A média do T3 total do grupo 2 foi de 81,56 \pm 32,84 e do T4L foi de 1,10 \pm 0,17.

Os resultados dos grupos 1 e 2 do TSH ($p = 0,19$), T3 total ($p = 0,29$) e do T4L ($p = 0,49$) não diferiram significativamente. Os valores individuais (TSH, T4L, T3) de cada paciente estão descritos em anexo (ver anexo 4).

4.3 ECOGRAFIA DE TIREÓIDE

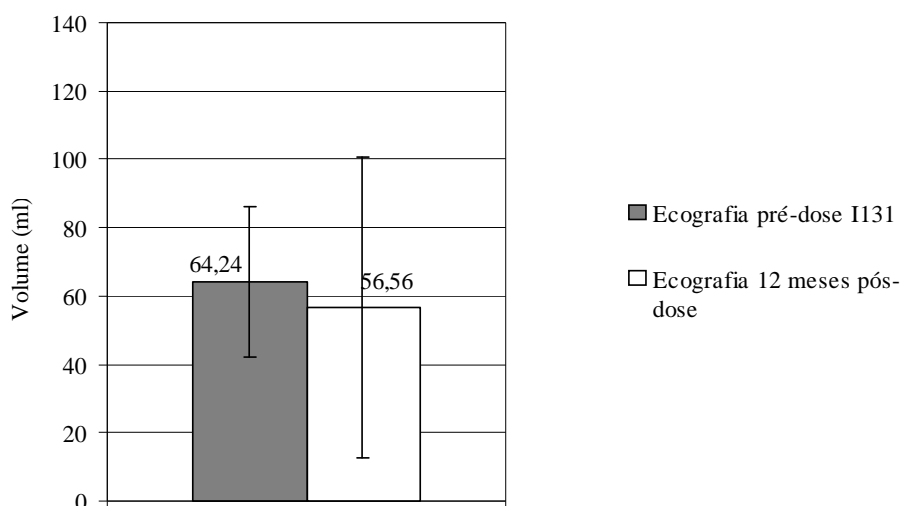
A média do volume da tireóide no grupo 1 (DPI), na fase inicial, foi de 83,56 ml \pm 50,40, e 12 meses após a dose de radioiodo, foi de 55,95ml \pm 25,61. Os resultados das ecografias na fase inicial e 12 meses depois do tratamento não diferiram significativamente no grupo 1 ($p = 0,14$) (ver gráfico 1).

Gráfico 1 - Ecografia da tireóide no grupo 1 - DPI



A média do volume da tireóide no grupo 2 (DR), na fase inicial, foi de 64,24 ml \pm 22,13, e 12 meses após a dose de radioiodo, foi de 56,56 ml \pm 44,14, não havendo diferença significativa na redução do volume tireoidiano. ($p=0,57$) (ver gráfico 2). O valor das ecografias pré e pós dose terapêutica dos grupos 1 e 2 estão descritas em anexo (ver anexo 5).

Gráfico 2 - Ecografia da tireóide no grupo 2 - DR



Na fase inicial, os volumes das tireóides do grupo 1 (DPI), quando comparados com os volumes do grupo 2 (DR), não apresentaram diferença significativa. A média do grupo 1 foi de 83,56 \pm 50,40 e do grupo 2 foi de 64,24 \pm 22,13 ($p=0,44$).

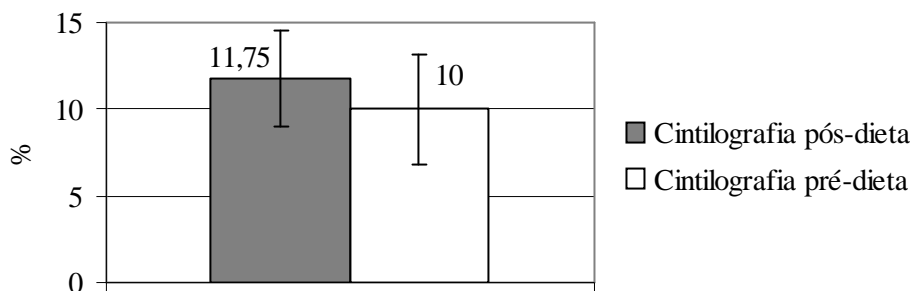
Os resultados da ecografia, 12 meses depois do tratamento com radioiodo, também, não diferem entre os grupos 1 e 2 ($p = 0,97$). A média do grupo 1 foi de $55,95 \text{ ml} \pm 25,61$ e a média do grupo 2 foi de $56,56 \text{ ml} \pm 44,14$.

4.4 CINTILOGRAFIA DE TIREÓIDE

O Gráfico 3 apresenta a média de captação de radioiodo nas cintilografias realizadas nos pacientes do grupo 1. Na fase inicial, a média de captação de 24 horas foi de $10 \% \pm 3,16$ e 15 dias depois da dieta pobre em iodo, foi de $11,75 \% \pm 2,80$. Não houve aumento na captação de ^{131}I pela tireóide depois da DPI nesses pacientes ($p = 0,15$).

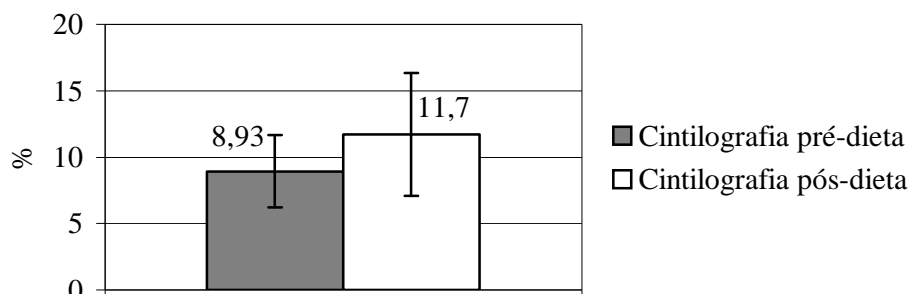
Os resultados das cintilografias de tireóide em relação à captação de 2 e 24 horas dos pacientes do grupo 1 (DPI) e do grupo 2 (DR) estão descritos em anexo (ver anexo 6).

Gráfico 3 - Média da captação de radioiodo de 24 horas do grupo 1 - DPI



A média de captação de 24 horas de radioiodo nas cintilografias realizadas na fase inicial no grupo 2 foi de $8,93 \% \pm 2,73$, e 15 dias depois de DR foi de $11,7\% \pm 4,63$, conforme ilustrado no gráfico 4. Os resultados permitem afirmar que, também, não houve aumento na captação de radioiodo pela tireóide depois de DR ($p = 0,10$) (ver gráfico 4).

Gráfico 4 - Média da captação de radioiodo de 24 horas
no grupo 2 - DR



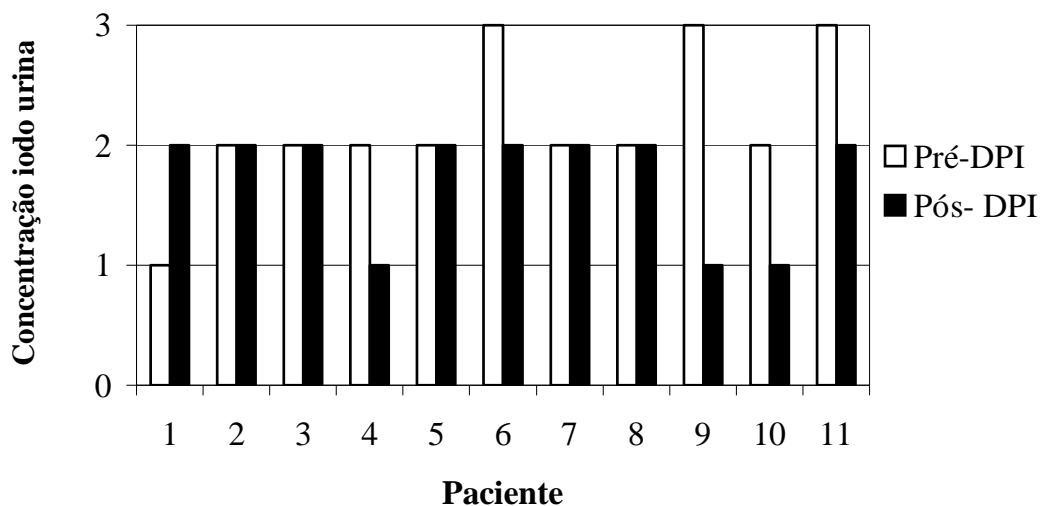
Com relação à captação de 2 horas na cintilografia realizada na fase inicial, não houve diferença significativa quando comparados os grupos 1 e 2 ($p=0,47$). A média de captação no grupo 1 foi de $3,4 \pm 0,89$ % e no grupo 2 foi de $2,97 \pm 1,18$ %. Na captação de 24 horas, nessa fase, também, não houve diferença significativa quando comparadas a média de captação do grupo 1 com a do grupo 2 ($p=0,57$).

Quando foram comparados os grupos 1 e 2, 15 dias depois da DR ou DPI, não foi observada diferença em relação à captação de 2 horas: a média da captação de 2 horas no grupo 1 foi de $4,22 \pm 1,01$ e no grupo 2 foi de $3,88 \pm 1,76$ ($p=0,69$). Na captação de 24 horas, nessa fase pós-dieta, também, não houve diferença significativa entre os grupos 1 e 2, a média da captação foi de $11,75 \pm 2,8$ e $11,7 \pm 4,62$, respectivamente.

4.5 EXCREÇÃO DE IODO URINÁRIO

Não houve diferença na taxa de excreção de iodo urinário entre os períodos pré-dieta e pós-dieta nos pacientes do grupo 1 (DPI) ($p>0,05$). O paciente 1 apresentou um aumento na taxa de excreção, entretanto os pacientes 4, 6, 9, 10 e 11 tiveram uma redução na taxa de excreção. E os pacientes 2, 3, 7, e 8 mantiveram o mesmo valor. Os valores individuais de cada paciente pré e pós-dieta estão descritos em anexo (ver anexo 7). O Gráfico 5 demonstra esses dados.

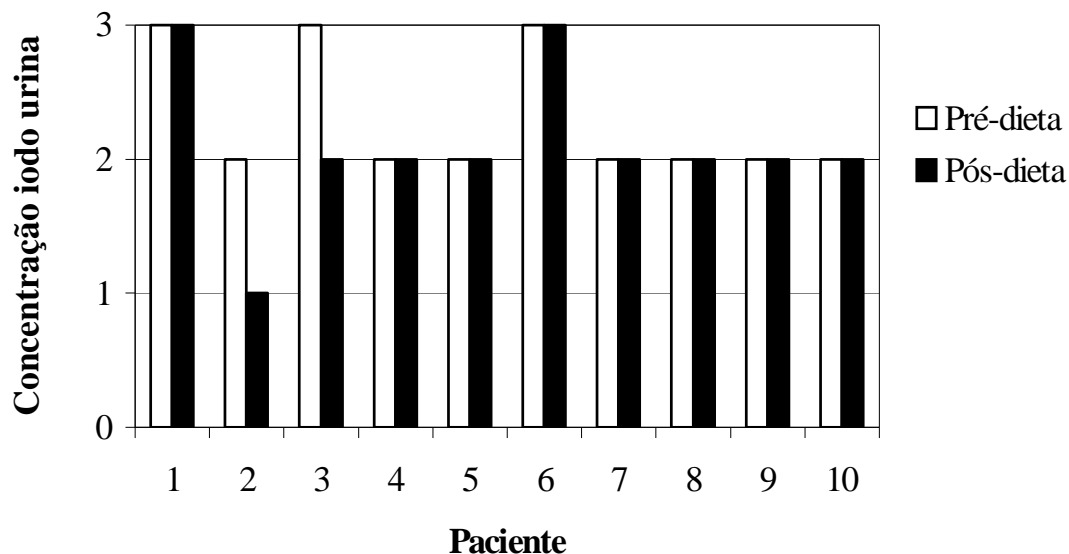
Gráfico 5 - Excreção de iodo urinário pré e pós-DPI - grupo 1



Legenda: 1 = $\leq 100 \mu\text{g}$
 2 = $> 100 - 300 \mu\text{g}$
 3 = $> 300 \mu\text{g}$
 DPI = Dieta pobre em iodo

Não houve diferença na taxa de excreção de iodo urinário entre os períodos pré-dieta e pós-dieta, nos pacientes do grupo 2 (DR) ($p > 0,05$). Os pacientes 12, 15, 16, 17, 18, 19, 20 e 21 mantiveram o mesmo valor de excreção. Já os pacientes 13 e 14 demonstraram uma redução. Esses valores individuais estão descritos em anexo (ver anexo 7). Os dados estão demonstrados no Gráfico 6.

Gráfico 6 - Excreção de iodo urinário pré e pós-DR - grupo 2



Legenda: 1 = $\leq 100\mu\text{g}$
 2 = $> 100 - 300\mu\text{g}$
 3 = $>300\mu\text{g}$
DPI = Dieta pobre em iodo

Em relação à excreção de iodo urinário, pode-se afirmar que o resultado do exame de urina 1 (pré-dieta) e 2 (pós-dieta) não difere entre os grupos 1 (DPI) e 2 (DR) ($p > 0,05$)

Os resultados com o percentual e o nível de iodúria em que esses pacientes do grupo 1 e grupo 2 se encontravam estão em anexo (ver anexo 8).

4.6 DIETA

Todos os pacientes do grupo 1, ou seja, DPI, consumiram sal sem iodo, que lhes foi fornecido, e confirmaram verbalmente que seguiram a dieta corretamente.

5 DISCUSSÃO

O tratamento com iodo radioativo tem sido usado largamente, com o objetivo de reduzir do volume do bócio.

O BMN possui uma captação baixa em razão de seu caráter heterogêneo sendo necessária a administração de altas doses de iodo radioativo nesses pacientes. Doses elevadas de ^{131}I tem efetividade no tratamento de pacientes com bócios volumosos com redução de 40% em um ano (HUYSMANS et al., 1997). No estudo do Le Moli et al., (1999) 14% dos pacientes com BMNA não responderam ao tratamento inicial com ^{131}I em 2 anos de seguimento, e 8% tiveram crescimento do bócio depois de 3 a 5 anos. Esses pacientes, quando comparados aos demais, apresentaram bócios de maior volume e receberam doses baixas de ^{131}I . Talvez, o tratamento com ^{131}I , em doses elevadas, seja necessário em pacientes com bócios volumosos.

Para aumentar a efetividade, diminuir os custos e os efeitos deletérios do excesso de radioiodo, outras estratégias estão sendo exploradas para aumentar a captação de radioiodo no BMN. Vários, são os fatores que podem influenciar no aumento da captação de iodo pela tireóide, melhorando assim a efetividade da dose terapêutica de radioiodo: o uso do RhTSH, o uso de diuréticos e a DPI. Muitos deles são usados de maneira combinada.

Um estudo recente, mostrou a eficácia da dose de 30.0 mCi como tratamento para redução do volume da tireóide em BMN, porém associado ao TSH recombinante, e obteve um aumento na captação e conseqüente redução no volume da tireóide de 07,9 +ou- 45,4 para 65,5 +ou- 47,3 ml após 6 meses (ALBINO, et al., 2005).

A dose de 29.9 mCi, que é a dose máxima a ser administrada em nível ambulatorial, foi a dose utilizada em nossos pacientes. A ecografia de tireóide, realizada depois de 12 meses de tratamento, não mostrou redução significativa no volume final da

tireóide. Embora, os resultados não tenham demonstrado uma diferença estatística significativa, houve uma tendência em diminuir o volume tireoidiano e, portanto seria interessante avaliar um número maior de pacientes. Entretanto, não se pode afirmar que a dose não foi efetiva, visto que não se obteve um aumento na captação do radioiodo nos 2 grupos (DPI e DR). Entretanto, Mesa Junior (2003), demonstrou redução do volume depois de 1 ano de tratamento com 29.9 mCi, em BMN, utilizando o rhTSH pré-dose terapêutica, com um aumento de 7 vezes na captação tireoidiana de ^{131}I (MESA JÚNIOR, 2003) independentemente da dieta utilizada.

O RhTSH parece ser o método mais efetivo, atualmente, no aumento da captação. O uso do RhTSH 24 horas antes da dose terapêutica, no mínimo, dobra a taxa de captação pela tireóide (HUYSMANS et al., 2000). Porém, é um método caro e, ainda, necessita de mais estudos para comprovar sua eficácia no BMN, principalmente em relação à dose ambulatorial.

Relatos prévios demonstraram que diuréticos podem ser usados como meio de depleção de iodo urinário e, conseqüentemente, aumento da captação (HAMBURGUER, 1969; MARUCA et al., 1984; KAPUCU et al., 2003.) Todavia, a utilização clínica dos diuréticos antes da dose terapêutica é questionável. Nem todos os estudos mostraram aumento da captação do radioiodo com o seu uso, sendo necessária à administração, com o paciente internado, para controle da dosagem e balanço hídrico (GOSLINGS, 1975).

Já o uso da dieta como meio de depleção de iodo no organismo tem sido usada, de longa data, sendo um método simples e de baixo custo.

Acredita-se que a dieta pobre em iodo, iniciada alguns dias antes da dose terapêutica, reduz a taxa de excreção do iodo urinário e aumenta em até duas vezes a captação de iodo radioativo pela tireóide. Esse conceito não está bem claro, e poucos trabalhos na literatura o estudaram (GOSLINGS e HANNON, 1973; GOSLINGS, 1975; LAKSHMANON et al., 1988; PLUIJMEN et al., 2002). Os trabalhos foram realizados em

portadores de neoplasia de tireóide, e as amostras foram pequenas. O tempo de duração e a forma de orientação dietética variaram entre os estudos (LAKSHUMANAN, 1988; MORRIS et al., 2001; PARK e HENNESSEY, 2004).

Várias dietas foram desenvolvidas para diminuir o iodo corporal total antes da administração do radiofármaco. As dietas pobres em iodo diferem quanto à duração, variando de 4 a 15 dias, e quanto à sua orientação. Algumas dietas são orientadas por meio de listas simplificadas, enquanto que outras são orientadas sob supervisão de uma nutricionista treinada, o que aumenta os índices de compreensão e adesão do paciente (MAXON, 1983; LAKSHMANAM, 1988).

Vários estudos confirmaram que a DPI reduz a excreção de iodo urinário (GOSLING, 1975; MAXON et al., 1983; LAKSHMANAN et al., 1988, MORRIS et al., 2001, PLUIJMEN et al., 2003).

Morris et al. (2001) não observaram benefício em relação ao aumento da captação ao compararem a dieta pobre em iodo e a dieta regular. Não houve aumento na captação ou na taxa de ablação em pacientes portadores de câncer de tireóide. Porém, nos pacientes submetidos à dieta pobre em iodo, apesar da excreção de iodo urinário ter diminuído, esse valor permaneceu ainda alto, em torno de 173 ug/L. No nosso estudo também não observamos o benefício da dieta nestes parâmetros, a excreção de iodo nos nossos pacientes permaneceu em torno de 100-300 ug/L.

Pluijmen et al., em 2003, publicaram um estudo correlacionando DPI com aumento da captação e da taxa de ablação em pacientes com câncer de tireóide. A DPI teve duração de 4 dias. Eles observaram um aumento na captação de ^{131}I nesses pacientes, bem como diminuição da excreção urinária de iodo.

Os resultados do presente estudo demonstram que não houve aumento na captação tireoidiana de radioiodo no grupo submetido à dieta pobre em iodo. Esse fato pode ser explicado pela não redução na taxa de excreção do iodo urinário, associado a

níveis séricos de TSH na faixa inferior da normalidade, ou seja, TSH= $0,44 \pm 0,16$ mU/l.

Era esperado, como resultado da DPI, atingir uma concentração de iodo urinário em torno de 100 ug/L. No estudo realizado por Maxon et al. (1983), os pacientes que seguiram uma dieta baixa em iodo durante 4 semanas, obtiveram significativa redução: 25% em relação ao valor basal da excreção de iodo urinário em comparação com os pacientes que fizeram dieta regular. Em outros estudos a dieta foi realizada por apenas 4 dias e observou-se que houve diminuição de excreção de iodo urinário de $121,6 \pm 36,9$ ug/ dia para $30,0 \pm 9,7$ ug/dia (GOSLINGS e HANNON, 1973), ou seja, uma média de excreção de iodo urinário de $15 \mu/L$ e $13,5 \mu/L$ respectivamente, visto que a média de excreção urinária para um adulto saudável é em torno de 2 litros/dia. No estudo de Pluijmen et al. (2003), ocorreu uma depleção de média de 26 ug/dia, no período de 4 dias de DPI comparado com 158 $\mu g/dia$.

Esses resultados não foram observados em nossos pacientes, nos quais os níveis de iodo urinário se mantiveram iguais nos dois grupos, ou seja, não houve diferença na concentração do iodo urinário entre DPI e DR. A maioria dos pacientes permaneceu com uma concentração de iodo urinária entre 100 e 300 ug/L, avaliados pelo RUIT.

Algumas considerações devem ser feitas em relação ao RUIT. O método utilizado (RUIT) para análise da excreção do iodo urinário pode ser mascarado pelo estado de hidratação do indivíduo, já que não considera a concentração de creatinina na urina. Nesses casos, pacientes bem hidratados apresentam urina mais diluída, reduzindo a concentração de iodo (JOEL e JAMES, 2004). Além disso, deve ser lembrado a variação da acurácia do método com relação à concentração de iodo urinário. Considerando que este valor de 100 – 300 $\mu g/L$, talvez mascare os indivíduos que realmente reduziram a concentração de iodo urinário (< do que 150 $\mu g/L$), já que o resultado não é exato e varia entre dois extremos.

Rendl et al. (1998), demonstraram uma boa correlação entre o RUIT e o HPLC

(padrão-ouro) em amostras de urina com alta e baixa concentração de iodo com uma diferença máxima menor que 5% para cada classificação. Markou et. al. (2002), utilizaram uma população com baixa ingesta de iodo e demonstrou uma boa correlação do RUIT com o padrão-ouro (*Saldell Kolthoff*) nessas amostras. Portanto, neste estudo, a concentração de iodo urinário, provavelmente, não interferiu na sensibilidade do teste RUIT. Entretanto, mais estudos são necessários com esse teste semiquantitativo para que se comprove sua aplicabilidade de modo rotineiro na avaliação da iodúria.

Alguns fatores devem ser considerados em relação à dieta pobre em iodo. A adesão dos pacientes pode ter sido comprometida. O período de duração de 15 dias da dieta pode ser desgastante para alguns pacientes. Essa foi a queixa mais frequente no estudo feito por Maxon et al. (1983). No trabalho de Morris et al. (2001), os pacientes acharam a dieta complexa e sem palatabilidade. Também deve ser considerado, o nível sócio econômico dos pacientes analisados. Nesse estudo, todos eram de nível econômico e social baixo. Apesar de terem recebido sal não iodado, a DPI exige algumas restrições, o que pode gerar dúvidas em relação ao seguimento rigoroso. Apesar da orientação adequada, é difícil ter um controle do seguimento efetivo da dieta. A análise da adesão da ingesta também pode ser feita através de vários métodos de avaliação dietética, como recordatórios dietéticos, frequência de ingesta e histórico alimentar. Entretanto, para avaliar a ingesta habitual de nutrientes como o iodo, no qual ocorre em quantidades significantes apenas em poucos alimentos consumidos, seria necessário um recordatório de no mínimo 20 dias ou até mais de 50 dias (BUZZARD, 1998), o que tornaria bastante difícil de se reproduzir na prática clínica. Talvez, o tempo reduzido de 4 dias de DPI, uma elaboração de cardápio diário individualizado e orientação mais detalhada e um seguimento mais rigoroso facilitem a adesão da população avaliada e o conseqüente sucesso relativo à dieta.

O consumo de iodo na dieta, considerando as diversas regiões brasileiras, é

variável e ainda não bem estabelecida, pode haver alguns tipos de alimentos ingeridos rotineiramente pela nossa população que sejam ricos em iodo e que não estejam incluídos na orientação dietética. Seria interessante fazer uma avaliação da dieta dos pacientes, antes da orientação da DPI, e caso se comprove a presença de algum alimento rico em iodo, incluí-lo na orientação dietética. Desse modo, estaremos adequando a DPI à nossa população.

Todos esses fatores levam a questionar sobre o papel da DPI nesse perfil de pacientes visto que, através deste trabalho, a dieta não trouxe benefícios para o tratamento com radioiodo no BMN. Como a grande maioria dos trabalhos comprova sua eficácia em causar depleção na quantidade de iodo corporal, demonstrada pela baixa excreção de iodo urinário, tanto em indivíduos eutireoideos como em hipotireoideos, a DPI ainda tem um papel importante no tratamento de pacientes com patologias da tireóide. Mesmo não tendo sido comprovada a eficácia da DPI no tratamento do BMN, a sua indicação é utilizada de forma rotineira nesta patologia. São necessários mais estudos para avaliar o impacto da DPI na iodúria e na captação tireoidiana de radioiodo no BMN na população brasileira. A DPI deve ser questionada quanto à sua efetividade e aplicabilidade. Dietas adequadas à necessidade de cada população, também, precisam ser analisadas.

CONCLUSÕES

Os resultados obtidos neste estudo permitem as seguintes conclusões:

- a) a dieta pobre em iodo, orientada 15 dias antes da dose terapêutica com radioiodo, não foi eficaz no aumento da captação do iodo radioativo pela tireóide, na população estudada;
- b) a dieta pobre em iodo, orientada 15 dias antes da terapia com radioiodo, não reduziu a concentração de iodo urinário na população estudada;
- c) não houve redução do volume do bócio depois da ablação com 29.9 mCi de iodo radioativo nos dois grupos estudados após 12 meses de observação.

REFERÊNCIAS

- AIN, K. et al. Low-iodine tube-feeding diet for iodine-131 scanning and therapy. **Clin Nucl Med**, v.19, n.6, p.504 -507, 1994.
- ALAZRAKI, N. P.; HALPERN, S. E.; ASHBURN, W. L. A re-evaluation of ¹³¹I thyroid uptakes. **Radiology**, Easton, v.105, p.611-614, 1972.
- ALBINO, C. C. et al. Recombinant human TSH (RTSH) as adjuvante in the treatment of multinodular goitres with iodioiodine. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, n. 15, fev.-2005.
- BALCH, J.; BALCH, P. A. **Prescription for nutritional healing**. 2. ed. New York: Avery Publishing Group, 1997.
- BENMILOUD M.; et al. Oral iodized oil for correcting iodine deficiency optimal dosing and outcome indicator selection. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, Bethesda, v. 79, p. 20-4, 1994.
- BENOTTI, J. Determination of total iodine in urine, stool, diets, and tissue. **Clin. Chem.**, Washington, v.11, n.10, p. 932-936, 1965.
- BERGHOUT, A. Determinants of thyroid volume as measured by ultrasonography in healthy adults in a non-iodine deficient area. **Clin. Endocrinol.**, Oxford, v. 26, p. 273-280, 1987.
- BONNEMA, S. J. 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.**, Bethesda, v. 84, p. 3636-3641, 1999.
- BONNEMA, S. J. Does radioiodine therapy have an equal effect substernal and cervical goiter volumes? Evaluation by magnetic resonance imaging. **Thyroid**, New York, v. 12, p. 313-317, 2002.
- BOYAGES, S. C.; MEDEIROS-NETO, G. Pathogenesis of myxedematous endemic cretinism. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, Bethesda, v. 81, p. 1671-4, 1996.
- BRUNN, J. Volumetrie der Schilddrusenlappen mittels Real-time-Sonographie. **Dtsch. Med. Wochenschr.**, Berlin, v. 106, p. 1338-1340, 1981.
- BUCHINGER, W. L. et al. Thyrotropin and thyroglobulin as na index of optimal iodine intake: correlation with iodine excretion of 39,913 euthyroid patients. **Thyroid**, v. 997, n. 97, p. 593-7, 1997.
- BUZZARD, M. 24-hour dietary recall and food record methods. In: WILLETT, W. ed. **Nutritional epidemiology**. 2. ed. New York: Oxford University Press, p. 50-73, 1998.
- CAVALIERI, R. R. Iodine metabolism and thyroid physiology: current concepts. **Thyroid**, New York, v. 7, n. 7, p. 177-180, 1997.
- DAÍ, G.; LEVY, O. Cloning and characterization of the thyroid iodine transporter. **Nature**, London, v. 379, p. 458-460, 1996.

DUARTE, G. C et al. Avaliação ultra-sonográfica da tireóide e determinação da iodúria em escolares de diferentes regiões do estado de São Paulo. **Arq Bras Endocrinol Metab.** v. 48, n. 6, p. 842-848, 2004.

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

DUMONT, J.E. E LAMY, F. Thr regulation of thyroid cell metabolism, function, growth, and differentiation. **In comprehensive Endocrinology, The thyroid gland.** Ed M. de Visscher, p. 1-304, 1974.

DE BENOIST B. et al. Prevalence of iodine deficiency worldwide. **Laceta**, v. 362, p. 1899, 2003.

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

DI LAURO, R. The sequence of 967 amino acids at the carboxyl-end of rat thyroglobulin: location and surrounding of two thyroxine-forming sites. **Eur. J. Biochem.**, Colchester, v. 148, p. 7-11, 1985.

DOHAN, O. et al. The sodium iodide symporter (NIS): characterization, regulation and medical significance. **Endocrinol.**, v. 24, p. 48-77, 2003.

EDMONDS, C. Treatment of sporadic goitre with thyroxine. **Clin Endocrinol (Oxf)**. V.36, p.21-23, 1992.

FRANCO, G. **Tabela de composição química dos alimentos.** 9. ed. São Paulo: Atheneu, 1992.

GAITAN E. et al. Antithyroid effects in vivo and in vitro of babassu and mandioca: a staple food in goiter areas of Brazil. **Eur J. Endocrinol.** v. 131, p. 138-44, 1994.

GOSLINGS, B.M. ; HANNON, R. The effect of a low-iodine diet on 131-I therapy in follicular thyroid carcinoma. **Netherlands Journal of Medicine**, v. 16, p.136-137, 1973.

GOSLINGS, B. M. Effect of a low iodine diet on ¹³¹I therapy in follicular thyroid carcinomata. **J. Endocrinol.**, London, v. 64, p. 30, 1975.

GUTEKUNST, R.; SMOLAREK, H. E.; SCRIBA, P. C. Comparison of thyroid volumes In: FRG. *Acta Endocrinologica*, n. 267, p. 79-80, 1985a.

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

HAMBURGUER, J. I. Diuretic augmentation of ¹³¹I uptake in inoperable thyroid cancer. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v. 280, p. 1091-1094, 1969.

HEGEDÜS, L. et al. The determination of thyroid volume by ultrasound and its relationship to body weight, age and Sex in normal subjects. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 56, p.260-263, 1983.

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

HENNEMAN, G. Multinodular goiter. In: DEGROOT, L. J.; LARSEN, P. R.; HENNEMAN, G. (Ed). The thyroid and its diseases. Disponível em: <<http://www.thyroidmanager.org>>. Acesso em jan. 2003, cap 17.

HERMUS, A. R.; HUYSMANS, D. A. Treatment of benign nodular thyroid disease. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v. 338, p.1438-1447, 1998.

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.

HUYSMANS, D. Large, compressive goiters treated with radioiodine. **Ann. Intern. Med.**, Philadelphia, v. 121, p. 757-762, 1994.

HUYSMANS, D. Magnetic resonance imaging for volume estimation of large multinodular goiters: A comparison with scintigraphy. **Br. J. Radiol.**, London, v. 67, p. 519-523, 1994.

HUYSMANS, D. Dosimetry and risk estimates of radioiodine therapy used for large multinodular goiters. **J. Nucl. Med.**, New York, v.37, p.2072-2079, 1996.

HUYSMANS, D. Radioiodine for nontoxic multinodular goiter. **Thyroid**, New York, v. 7, p. 235-239, 1997.

HUYSMANS, D. Administration of a single dose of recombinant human thyrotropin significantly enhances thyroid radiiodide uptake in nontoxic nodular goiter. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, Bethesda, v. 85, n.10, p. 3592-3596, 2000.

INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIOLOGICAL PROTECTION 1991. **Recommendations of the International Commission on Radiological Protection**. Oxford: Pergamon Press, 1991. ICRP Publication 60.

JAMES H.T.; HARVEY A. Z. **Nuclear medicine: the requisites**. Philadelphia: Mosby Year Book, 1995.

JARLOV, A. E. Observer variation in the diagnosis of thyroid disorders. Criteria for and impact on diagnostic decision-making. **Dan. Med. Bull.**, Copenhagen, v. 47, p. 328-339, 2000.

KAPUCU, L. O. Effects of diuretics on iodine uptake in non-toxic goitre: comparison with low-iodine diet. **J. Nucl. Med. Mol. Imaging.**, New York, v.30, p.1270-1272, 2003.

KAY, T. W. H. Treatment of non-toxic multinodular goiter with radioactive iodine. **Am. J. Med.**, New York, v. 84, p.19-22, 1988.

KNOBEL, M.; MEDEIROS-NETO, G. Moléstias associadas à carência crônica de iodo. **Arq. Brás. Endocrinol. Metab.**, São Paulo, v. 48, n. 1, p. 53-61, 2004.

KNUDSEN, N. Validation of ultrasonography of the thyroid gland for epidemiological purposes. **Thyroid**, New York, v. 9, n. 11, p. 1069-1074, 1999.

LADENSON, P. W. et al. Comparison of administration of recombinant human thyrotropin with withdrawal of thyroid hormone for radioactive iodine scanning in patients with thyroid carcinoma. **N Engl J Med.**, v. 337, p. 888-96, 1997.

LAKSHMANAN, M. A simplified low iodine diet in I-131 scanning and therapy of thyroid cancer. **Clin. Nucl. Med.**, Philadelphia, v.13, p.866-868, 1988.

LARSEN, P. R. et al. Thyroid physiology and diagnostic evaluation of patients with thyroid disorders, In: LARSEN, P. R. (Ed.). **Williams' textbook of endocrinology**. 10. ed. Philadelphia: W. B. Saunders, p. 331-73, 2003.

LARSEN, P. R.; DAVIS, T. F.; HAY, I. D. The thyroid gland. In: LARSEN, P.R. (Ed.). **Williams' textbook of endocrinology**. 10. ed. Philadelphia: W. B. Saunders, p. 389-399, 1998.

LAWRENCE, J. E. The effect of recombinant human TSH on the thyroid I¹²³ uptake in iodide treated subjects. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, Bethesda, v. 86, n. 1, p. 437-440, 2001.

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

LUCAS, K. J. Use of thyroid ultrasonography volume in calculating radioactive iodine dose in hyperthyroidism. **Thyroid**, New York, v. 10, p.151-155, 2000.

MANDEL, S.J.; BRENT, G.A.; LARSEN, P. R. Levothyroxina therapy in patients with thyroid disease. Reviews. **Ann Intern Med**, v. 119, p.492-502, 1993.

MARKOU, K. B. Identification of iodine deficiency in the field by the rapid urinary iodide test: Comparison with the classic Sandell-Kolthoff reaction method. **Thyroid**, New York, v. 12, n. 5, p. 407-410, 2002.

MARUCA, J. Prolonged iodine clearance with a depletion regimen for thyroid carcinoma: concise communication. **J. Nucl. Med.**, New York, v. 25, n.10, p.1089-1093, 1984.

MAXON, H.R. et al. Relation between effective radiation dose and outcome of radioiodine therapy for thyroid cancer. **N Engl J Med**, v.309, p. 937-941, 1983.

MEDEIROS-NETO, G.A. Iodine deficiency disorders. **Thyroid**, v.1, p.73-83, 1990.

MESA JUNIOR, C. O. **Uso do tsh recombinante humano no tratamento do bócio multinodular com iodo**^{1.31}. Dissertação. (Mestrado em Medicina Interna) – Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2003.

MORRIS, L. F. Reevaluation of the impact of a stringent low-iodine diet on ablation rates in radioiodine treatment of thyroid carcinoma. **Thyroid**, New York, v. 11, n. 8, p. 749-755, 2001.

NIEUWLAAT, W. A. Pretreatment with recombinant human TSH changes the regional distribution of radioiodine on thyroid scintigrams of nodular goiters. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, Bethesda, v. 86, n. 11, p. 5330-5336, 2001.

NYGAARD, B. Radioiodine treatment of multinodular non-toxic goitre. **Br. Med. J.**, London, v. 307, p. 828-832, 1993.

NYGAARD, B.; FABER, J.; HEGEDÜS, L. Acute changes in thyroid volume and function following ^{131}I therapy of multinodular goitre. **Clin. Endocrinol.**, Oxford, v. 41, p. 715-718, 1994.

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

ODDIE, T.H.; FISHER, D.A; MCCONAHEY, W.M.; THOMPSON, C.S. Iodine intake in the United States: Assessment. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 30, p.659-665, 1970.

PARK II, J. T; HENNESSEY, J. V. Two-week low iodine diet is necessary for adequate outpatient preparation for radioiodine thyroid scanning in patients taking levothyroxine. **Thyroid**, New York, v. 14, n. 1, p. 57-63, 2004.

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

PITTMAN J. A.; DAILEY G.E.; BESCHI R. J. Changing normal values for thyroidal radioiodine uptake. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v. 280, p. 1431-1434, 1969.

PRETELL, E. A. Iodine nutrition improves in Latin America. **Thyroid**, New York, v. 14, n. 8, p. 590-599, 2004.

PLUIJMEN, M. J. H. M. Effects of low-iodine diet on postsurgical radioiodine ablation therapy in patients with differentiated thyroid carcinoma. **Clin. Endocrinol.**, Oxford, v. 58, p. 428-435, 2003.

RASMUSSEN, B. L. Relations between various measures of iodine intake and thyroid volume, thyroid nodularity, and serum thyroglobulin. **Am. J. Clin. Nutr.**, Bethesda, v.76, p.1069-76, 2002.

REINARTZ, P. Thyroid volume measurement in patients prior to radioiodine therapy: comparison between three-dimensional magnetic resonance imaging and ultrasonography. **Thyroid**, New York, v. 12, n. 8, p. 713-717, 2002.

RENDL, J. Rapid urinary iodide test. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, Bethesda, v. 83, n. 3, p. 1007-1012, 1998.

ROSSI, A.; TOMIMORI, E.; CAMARGO, R. et al. Determination of thyroid volume by sonography in healthy Brazilian schoolchildren. **J. Clin Ultrasound**, New York, v.30, n.4, p. 226-231, 2002.

SACHS, B. A. Bread iodine content and thyroid radioiodine uptake: a tale of two cities. **Br. Med. J.**, London, v. 1, p. 79-81, 1972.

SILVA, M. et al. Administration of a single low dose of recombinant human thyrotropin significantly enhances thyroid radioiodine uptake in nontoxic nodular goiter. **Proc of the 73rd Annual Meeting of the American Thyroid Association**, Washington DC p.331, 2001.

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.

SUZUKI, H. et al. Endemic coast goiter in Hokkaido, Japan. **Acta Endocrinol**, v. 50, p.161-176, 1965.

SONENBERG, M. Low-iodine diet in the treatment of differentiated thyroid cancer with radioactive iodine. **Endocrine**, Totowa, v. 17, n. 2, p.141-142, 2002.

SZEBENI, A.; BELEZNAY, E. New simple method for thyroid volume determination by ultrasonography. **J. Clin. Ultrasound**, New York, v. 20, p. 329-337, 1992.

TAN, C. H.; GHARIB, H. Thyroid incidentalomas: management approaches to nonpalpable nodules discovered icidentally on thyroid imaging. **Ann Intern Med**, v. 126, p. 226 - 231, 1997.

TAUROG, A. Thyroid hormone synthesis, In: BRAVERMAN, L.E; UTIGER, R.D. (Ed.). **The thyroid: a fundamental and clinical text**. 8.ed. New York: Lippincott-Raven, p.85-91, 2000.

TUNBRIDGE, W.M.G. et al. The spectrum of thyroid disease in the community:: The whickham survey. **Clin Endocrinol**, v.7, p.481-493, 1977.

VAISMAN, M.; ROSENTHAL, D.; CARVALHO, D. P. Enzimas envolvidas na organificação tireoideana do iodo. **Arq. Brás. Endocrinol. Metab.**, São Paulo, v. 48, p. 9-15, 2004.

VERELST, J.; BONNYNS, M.; GLINOER, D. Radioiodine therapy in voluminous multinodular non-toxic goitre. **Acta Endocrinol.**, Copenhagen, v. 122, n.. 4, p. 417-421, 1990.

VERMIGLIO, F. "Short-term effectiveness of low dose radioiodine ablative treatment of thyroid remnants after thyroidectomy for differentiated thyroid cancer. **Thyroid**, New York, v. 9, n. 4, p. 387-391, 1999.

WARDLAW, M. G.; INSEL, P.M. **Perspectives in nutrition**. New York: Mosby. 1996. Cap. 25, p. 551-553.

WESCHE, M. F. reduction in goiter size by I¹³¹ therapy in patients with non-toxic multinodular goiter. **Eur. J. Endocrinol.**, Colchester, v. 131, p. 86-87, 1995.

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.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. 1994 Forty-seventh world health assembly, Geneva, 2-12 May 1994. Resolutions and decisions; annexes. Geneva. (document WHA47/1994/REC/1).