

**GILBERTO JORGE DA PAZ FILHO**

**USO DO TSH RECOMBINANTE HUMANO EM DOSE  
BAIXA E ÚNICA (0,1 mg) ASSOCIADO À ATIVIDADE  
AMBULATORIAL (30 mCi) DE RADIOIODO NO  
TRATAMENTO DO BÓCIO MULTINODULAR**

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

Orientador: Prof. Dr. Hans Graf

**CURITIBA**

**2006**

*Aos meus pais, por me proporcionarem todas as condições para o meu crescimento*

*Aos meus mestres, pela minha formação intelectual*

## AGRADECIMENTOS

- Ao Prof. Dr. Hans Graf, chefe da Unidade de Tireóide do Serviço de Endocrinologia e Metabologia (SEMPR) da Universidade Federal do Paraná, pela confiança, amizade, apoio, incentivo, exemplo e orientação, presentes em todas as etapas da minha formação profissional e científica e que permitiram que eu atingisse todos os objetivos almejados.
- Ao Prof. Dr. César Luiz Boguszewski, chefe do SEMPR, pela amizade e pelas lições de seriedade, perseverança e sabedoria.
- Ao Dr. Luiz Carlos Woellner, chefe do Serviço de Medicina Nuclear do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná e Diretor do CEDIMEN, pelo fornecimento do  $^{131}\text{I}$ , interpretação das cintilografias de tireóide e organização dos assuntos de ordem logística no CEDIMEN.
- Ao Dr. Cléo Otaviano Mesa Júnior, doutorando em Medicina Interna do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, pelo auxílio na fase inicial do estudo.
- À Leoni Matzempacher, técnica nuclear do CEDIMEN, pela administração do  $^{131}\text{I}$ , realização das cintilografias de tireóide e auxílio no atendimento aos pacientes.
- À Gislaïne Custódio Piovezan, bioquímica responsável pelas dosagens hormonais e de anticorpos antitireoidianos.
- 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

<b>LISTA DE TABELAS</b> .....	v
<b>LISTA DE GRÁFICOS</b> .....	v
<b>LISTA DE FIGURAS</b> .....	v
<b>LISTA DE ABREVIATURAS</b> .....	vi
<b>RESUMO</b> .....	vii
<b>ABSTRACT</b> .....	viii
<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	1
<b>2 REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	3
2.1 BÓCIO MULTINODULAR (BMN) .....	3
2.1.1 Etiologia.....	3
2.1.2 História Natural da Doença .....	7
2.1.3 Diagnóstico.....	9
2.1.4 Tratamento .....	11
2.2 TSH RECOMBINANTE HUMANO (rhTSH).....	20
<b>3 OBJETIVOS</b> .....	26
<b>4 PACIENTES E MÉTODOS</b> .....	27
4.1 Análise Estatística .....	31
<b>5 RESULTADOS</b> .....	32
<b>6 DISCUSSÃO</b> .....	45
<b>7 CONCLUSÕES</b> .....	54
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	55
<b>ANEXO 1 - ORIENTAÇÕES DE DIETA ANTES DO TRATAMENTO</b> .....	63
<b>ANEXO 2 - VALORES INDIVIDUAIS DE TSH (mU/L)</b> .....	64
<b>ANEXO 3 - VALORES INDIVIDUAIS DE T4 LIVRE (ng/dl)</b> .....	65
<b>ANEXO 4 - VALORES INDIVIDUAIS DE T3 (ng/dl)</b> .....	66
<b>ANEXO 5 - VALORES INDIVIDUAIS DE TIREOGLOBULINA (Tg, ng/ml)</b> .....	67
<b>ANEXO 6 - TÍTULOS INDIVIDUAIS DE ANTICORPOS ANTITIREOIDIANOS</b> .....	68
<b>ANEXO 7 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO</b> .....	69

## LISTA DE TABELAS

1	DADOS BASAIS E PÓS-TRATAMENTO, SOB DIETA COM RESTRIÇÃO DE IODO E SEM METIMAZOL .....	34
2	VALORES DE TSH, T4 LIVRE, T3 E Tg DO BASAL (D1) ATÉ O 12º MÊS (12M) .....	44

## LISTA DE GRÁFICOS

1	VOLUMES TIREOIDIANOS PRÉ E PÓS-TRATAMENTO COM 0,1 mg DE rhTSH E 30 mCi DE <sup>131</sup> I .....	35
2	CAPTAÇÃO DE <sup>131</sup> I PRÉ E PÓS-rhTSH .....	38
3	NÍVEIS DE TSH DURANTE O ESTUDO .....	39
4	NÍVEIS DE T4 LIVRE DURANTE O ESTUDO .....	41
5	NÍVEIS DE T3 DURANTE O ESTUDO .....	42
6	NÍVEIS DE Tg DURANTE O ESTUDO .....	43

## LISTA DE FIGURAS

1	FIGURA 1 – DESENHO DO ESTUDO COM 0,1 mg DE rhTSH E 30 mCi DE <sup>131</sup> I .....	30
2	RECONSTITUIÇÃO MULTIPLANAR DE TOMOGRAFIA BASAL E APÓS 1 ANO .....	36
3	CINTILOGRAFIAS DE TIREÓIDE DE 24 HORAS PRÉ E PÓS-rhTSH .....	38

## LISTA DE ABREVIATURAS

AATG	- Anticorpo antitireoglobulina
AINH	- Antiinflamatório não hormonal
AMPc	- Monofostato de adenosina cíclico
ATPO	- Anticorpo antitireoperoxidase
BMN	- Bócio multinodular
BMNA	- Bócio multinodular atóxico
BMNT	- Bócio multinodular tóxico
DNA	- Ácido desoxirribonucléico
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-transportadora de sódio e iodo ( <i>"Natrium-Iodine Symporter"</i> )
PAF	- Punção por agulha fina
PAF-US	- Punção por agulha fina guiada por ultra-sonografia
rhTSH	- TSH recombinante humano
RNA	- Ácido ribonucléico
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
<sup>131</sup> I	- Iodo 131

## RESUMO

O tratamento do bócio multinodular (BMN) com iodo radioativo ( $^{131}\text{I}$ ) usualmente requer elevadas atividades deste radioisótopo, devido à baixa e heterogênea captação do radioiodo. O TSH recombinante humano (rhTSH) aumenta e torna a captação mais homogênea, permitindo a redução da atividade de  $^{131}\text{I}$  a ser empregada. O objetivo deste trabalho foi avaliar a segurança e a eficácia de um protocolo utilizando uma única dose de 0,1 mg de rhTSH associada a 30 mCi de  $^{131}\text{I}$  após 24 horas, em pacientes com BMN. Dezesete pacientes (15 mulheres, 2 homens, idade média de  $59,0 \pm 13,1$  anos) foram submetidos a tal protocolo. O volume tireoidiano basal, medido através de tomografia computadorizada helicoidal, era de  $106,1 \pm 64,4$  ml. Seis pacientes tinham hipertireoidismo subclínico antes do tratamento, e 5 deles foram tratados com metimazol. Foram dosados os níveis de TSH, T4 livre, T3, tireoglobulina (Tg) e anticorpos antitireoidianos, e medidos a captação de  $^{131}\text{I}$  em 24 horas e o volume tireoidiano em intervalos regulares, até completar 12 meses. A captação média de  $^{131}\text{I}$  aumentou de  $18,1 \pm 9,7\%$  para  $49,6 \pm 13,4\%$  ( $p < 0,001$ ) 24 horas após a administração do rhTSH, um aumento mediano de 2,6 vezes (1,2 a 9,2). Os picos médios ou medianos de TSH, T4 livre, T3 e Tg foram de 9,97 mU/L no segundo dia (0,08 a 23,52 mU/L),  $1,80 \pm 0,48$  ng/dl no terceiro dia, 174,20 ng/dl no segundo dia (145,00 a 342,10 ng/dl) e 557,00 ng/ml no quinto dia (196,00 a 1 450,00 ng/ml), respectivamente. A incidência de pacientes com títulos positivos de anticorpos antitireoglobulina foi de 23,5% no primeiro dia, 52,9% no sexto mês e 23,5% após 1 ano. Para os anticorpos antitireoperoxidase, a incidência de títulos positivos manteve-se igual no 6º mês (17,6%) e passou para 23,6% no 12º mês. Nenhum paciente tinha títulos positivos de TRAb antes do tratamento. No 12º mês, 5 pacientes haviam desenvolvido títulos positivos de TRAb. A incidência de efeitos adversos foi de 17,6% de tireotoxicose e 29,4% de tireoidite actínica. Após 12 meses, 52,9% dos pacientes desenvolveram hipotireoidismo. A redução do volume tireoidiano foi de  $34,3 \pm 14,3\%$  após 6 meses ( $p < 0,001$ ) e de  $46,0 \pm 14,6\%$  após 1 ano ( $p < 0,001$ ). Concluímos que o tratamento do BMN com uma dose única de 0,1 mg de rhTSH seguida por uma atividade ambulatorial fixa de 30 mCi de  $^{131}\text{I}$  é eficaz quanto à redução do volume tireoidiano, com efeitos adversos leves a moderados e auto-limitados.

Palavras-chave: bócio multinodular, radioiodo, TSH recombinante humano

## ABSTRACT

Treatment of multinodular goiter (MNG) with  $^{131}\text{I}$  often requires a high activity of radiation due to the low and irregular uptake of radioiodine. Recombinant human TSH (rhTSH) enhances its uptake, allowing a decrease in radiation activity. The aims of this study were to evaluate the safety and efficacy of a protocol using a single dose of 0.1 mg of rhTSH followed by the administration of 30 mCi of  $^{131}\text{I}$  after 24 hours, in patients with MNG. Seventeen patients (15 females, 2 males, mean age  $59.0 \pm 13.1$  years) were submitted such protocol. Basal mean thyroid volume, measured by helicoidal computed tomography, was  $106.1 \pm 64.4$  ml. Six patients had subclinical thyrotoxicosis before the treatment, and 5 of them were treated with metimazol.  $^{131}\text{I}$  24-hour uptake, TSH, free-T4, T3, thyroglobulin (Tg), antithyroid antibodies and thyroid volumes were evaluated at regular intervals, up to twelve months. Mean 24-hour  $^{131}\text{I}$  uptake (RAIU) increased from  $18.1 \pm 9.7\%$  to  $49.6 \pm 13.4\%$  ( $p < 0.001$ ) 24 hours after the administration of rhTSH, a median 2.6-fold increase of RAIU (range 1.2 to 9.2). Peak levels of TSH, free-T4, T3 and Tg were 9,97 mU/L on the second day (range 0.08 to 23.52 mU/L),  $1.80 \pm 0.48$  ng/dl on the third day, 174.20 ng/dl on the second day (range 145.00 to 342.10 ng/dl) and 557.00 ng/ml on the fifth day (range 196.00 to 1,450.00 ng/ml), respectively. Incidence of patients with positive titers of antithyroglobulin antibodies changed from 23.5% at baseline to 52.9% after 6 months and to 23.6% after 1 year. Regarding antithyroperoxidase antibodies, incidence of patients with positive titers remained unchanged in the 6<sup>th</sup> month (17.6%) and increased to 23.6% in the 12<sup>th</sup> month. No patient had positive titers of TRAb at baseline. In the 12<sup>th</sup> month, 5 patients had developed positive titers of TRAb. Incidence of adverse effects were 17.6% for thyrotoxicosis and 29.4% for radiation-induced thyroiditis. Thyroid volume decreased  $34.3 \pm 14.3\%$  after six months ( $p < 0.001$ ), and  $46.0 \pm 14.6\%$  after one year ( $p < 0.001$ ). We conclude that the treatment of MNG with a single dose of 0.1 mg of rhTSH followed by a fixed activity of 30 mCi of  $^{131}\text{I}$  is effective regarding reduction of thyroid volume, and adverse effects were mild to moderate and limited.

Keywords: multinodular goiter, radioiodine, recombinant human TSH.



## 1 INTRODUÇÃO

Apesar de não haver uma terapia considerada ideal para o bócio multinodular (BMN) tóxico e atóxico, o tratamento cirúrgico usualmente é considerado como a primeira opção de tratamento, particularmente nos bócios mais volumosos. Na contra-indicação cirúrgica do BMN ou recusa do paciente, o uso do  $^{131}\text{I}$  tem sido uma boa alternativa nas últimas duas décadas. Isoladamente, o radioiodo tem a capacidade de levar à redução do volume tireoidiano na ordem de 33,9% (BONNEMA *et al.*, 1999) a 48% (WESCHE *et al.*, 1995), após 1 ano de tratamento. Uma segunda administração de  $^{131}\text{I}$  pode trazer benefícios adicionais, semelhantes aos observados após a primeira (NYGAARD *et al.*, 1996; HEGEDÜS *et al.*, 1988). A atividade de  $^{131}\text{I}$  necessária para uma redução eficaz do volume tireoidiano é diretamente proporcional ao volume inicial, e inversamente proporcional à captação de iodo pela glândula. Habitualmente, pacientes com BMN têm captação de iodo reduzida e irregular, devido não somente a uma alimentação rica em iodo em algumas regiões (DUICK e BASKIN, 2003), mas também devido à presença de nódulos e de áreas de degeneração não iodo-captantes, freqüentemente associados com autonomia de outras áreas. Por isso, a administração de atividades elevadas de  $^{131}\text{I}$  faz-se necessária em um grande número de pacientes com BMN, exigindo internação e maior exposição à radiação.

O advento do TSH recombinante humano (rhTSH) levou a novas possibilidades de tratamento do BMN. Graças à capacidade de ligar-se ao receptor do TSH e de desencadear respostas celulares semelhantes ao TSH hipofisário, o rhTSH é utilizado rotineiramente para o diagnóstico de carcinoma diferenciado de tireóide recorrente ou metastático (COOPER *et al.*, 2006). Mais recentemente, estudos têm mostrado a

utilidade do rhTSH na ablação de remanescentes tireoidianos após a tireoidectomia total em pacientes com carcinoma diferenciado de tireóide (PACINI *et al.*, 2006). Além disso, o rhTSH tem a capacidade de aumentar a captação de  $^{131}\text{I}$  em indivíduos normais (TORRES *et al.*, 2001) e em pacientes com BMN (HUYSMANS *et al.*, 2000). Portanto, o efeito do rhTSH sobre a captação de  $^{131}\text{I}$  pode permitir o uso de menores atividades de radioiodo, com eficácia semelhante quanto à redução do volume tireoidiano.

Apesar da eficácia, o tratamento do BMN com rhTSH associado ao  $^{131}\text{I}$  deve levar em conta os possíveis efeitos adversos decorrentes da elevação transitória dos hormônios tireoidianos, do aumento transitório do volume do bócio e dos efeitos da radiação propriamente dita sobre o tecido tireoidiano. No presente estudo, o uso do rhTSH na dose baixa é única de 0,1 mg, associado à atividade fixa e ambulatorial de 30 mCi de  $^{131}\text{I}$ , é avaliado no tratamento de pacientes com BMN, quanto à eficácia e efeitos adversos.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 BÓCIO MULTINODULAR

O BMN é uma entidade que faz parte das doenças nodulares benignas da tireóide, e é definido pelo aumento do volume tireoidiano, caracterizado pelo crescimento excessivo e transformação estrutural e/ou funcional de uma ou mais áreas do parênquima tireoidiano normal. Está associado à presença de nódulos não-relacionados a doenças auto-imunes, processos inflamatórios ou malignidade (HEGEDÜS e GERBER, 2000). É considerado endêmico quando a prevalência em crianças de 6 a 12 anos é superior a 5% e esporádico quando inferior a isto (HEGEDÜS *et al.*, 2003). A prevalência é bastante variável, e depende do método de avaliação utilizado. HENNEMAN descreveu uma prevalência de 5 a 7% através de palpação (HENNEMAN, 2002), enquanto TAN e GHARIB relataram prevalências de 13 a 67% através de ultra-sonografia e 30 a 60% em estudos de autópsia (TAN e GHARIB, 1997). É mais prevalente em populações com baixa ingestão de iodo, bem como em mulheres e idosos (HENNEMAN, 2002). Pode cursar com eutireoidismo (BMN atóxico) ou hipertireoidismo (BMN tóxico), que pode ser clínico (níveis de TSH suprimidos e de hormônios tireoidianos livres elevados) ou subclínico (níveis de TSH suprimidos e de hormônios tireoidianos livres normais).

#### 2.1.1 Etiologia

A deficiência de iodo é o fator de risco para o desenvolvimento de BMN mais bem estudado, cuja prevalência é inversamente proporcional à ingestão de iodo (DELANGE *et al.*, 2001). A ingestão adequada diária de iodo deve ficar em torno de

100 a 150  $\mu\text{g}/\text{dia}$  em adultos e adolescentes. A dosagem da concentração de iodo na urina é útil para identificar a deficiência de iodo, quando o nível de iodo em amostra de urina coletada durante 24 horas é menor que 100 a 150  $\mu\text{g}/\text{dia}$ . Na situação oposta, níveis urinários maiores que 300  $\mu\text{g}/\text{dia}$  são sugestivos de ingestão de iodo além do recomendado (DUNN, 2006). Verifica-se correlação direta entre o grau de deficiência de iodo com a prevalência de bócio de uma população e também com o tamanho do mesmo (KNUDSEN *et al.*, 2000). Na presença de deficiência de iodo, ocorre uma redução na produção de T4, acarretando em maior secreção hipofisária de TSH, o qual por sua vez leva à hiperplasia das células foliculares. A deficiência de iodo também se correlaciona com o desenvolvimento de autonomia glandular, a qual pode ser revertida com a suplementação de iodo (BALTISGERBER *et al.*, 1995), apesar de a suplementação de iodo mais frequentemente causar hipertireoidismo em pacientes previamente eutireoidianos com autonomia glandular, devido ao efeito Jodd-Basedow. Entretanto, nem todo paciente com deficiência de iodo desenvolve bócio, o qual também pode surgir em pacientes com ingestão adequada do mineral, ou até mesmo excessiva.

Agentes externos também podem predispor ao desenvolvimento de BMN, tais como tiocianato presente no cigarro (KNUDSEN *et al.*, 2002) e radiação (SHIBATA *et al.*, 2001). Algumas substâncias são descritas como sendo “bociogênicas”, devido à capacidade de inibirem a síntese de hormônios tireoidianos, levando à elevação do TSH. A lista dessas substâncias é extensa e seu real impacto sobre a epidemiologia do BMN é incerta (SARNE, 2006).

A maior incidência do BMN entre as mulheres provavelmente seja relacionada não só com fatores genéticos, mas também com os hormônios sexuais femininos. O estrogênio tem a capacidade de estimular o crescimento de células

tireoidianas normais de camundongo (FURLANETTO, NGUYEN e JAMESON, 1999) e também de células cancerígenas (MANOLE *et al.*, 2001).

A primeira teoria sobre o processo de desenvolvimento do bócio foi proposta por Marine, a qual sugere que um estímulo crônico (deficiência de iodo) acarreta na hiperplasia tireoidiana, desencadeada pelo TSH. Com uma diminuição relativa do déficit de iodo ocorre a restauração dos estoques sob a forma de colóide. Essa segunda fase seria caracterizada pelo repouso, com a formação de colóide e interrupção da hiperplasia. A repetição cíclica dessas duas fases (hiperplasia e repouso) levaria ao desenvolvimento do BMN (MARINE, 1924).

KROHN e colaboradores propõem que o desenvolvimento do BMN 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 $\alpha$  (levando ao aparecimento de nódulos funcionantes ou autônomos) ou com mutações que levam à desdiferenciação (determinando o surgimento de nódulos não-funcionantes). A proliferação dos clones celulares seria ainda mais estimulada pelo aumento dos níveis de fatores de crescimento IGF-1 (*insuline-like growth factor-1*; fator de crescimento insulina símile-1), TGF- $\beta$ 1 (*transforming growth factor- $\beta$ 1*; fator de crescimento transformador- $\beta$ 1) e EGF (*epidermal growth factor*, fator de crescimento epidérmico) (KROHN *et al.*, 2005).

O TSH é o fator de crescimento tireoidiano mais conhecido e importante na gênese do BMN. Como, entretanto, pode ocorrer crescimento tireoidiano mesmo em uso de levotiroxina para supressão do TSH, outros fatores de crescimento podem ser importantes. O IGF-1 pode exercer um papel importante, bem demonstrado em

pacientes com bócio associado a acromegalia (CHEUNG e BOYAGES, 1997). O TGF- $\beta$ 1 parece ter um papel inibitório no crescimento do bócio e uma diminuição de seus níveis pode estar relacionada ao desenvolvimento do mesmo (HERMUS e HUYSMANS, 2000). O IGF-2 (*insulin-like growth factor-2*; fator de crescimento insulina-símile-2) pode ter uma ação sinérgica à do TSH. O EGF promove crescimento de tireócitos em cultura e tem expressão aumentada no BMN em estudos com imuno-histoquímica. Existem outros fatores ainda pouco estudados que podem interferir no crescimento da tireóide como citocinas, prostaglandinas, peptídeo vasoativo intestinal e outros (HERMUS e HUYSMANS, 2000).

A tireóide normal apresenta heterogeneidade genética, anatômica e funcional. Existem diferenças entre as células foliculares em relação aos seus processos metabólicos como captação de iodo, produção de Tg, iodação, endocitose e desiodação. A consequência disto é a variabilidade anatômica e funcional entre os folículos tireoidianos e mesmo entre células de um mesmo folículo (HENNEMAN, 2002). Essa heterogeneidade também está presente no BMN, o qual apresenta áreas com clones constituídos por mutações ativadoras e por mutações que levam a desdiferenciação (KROHN *et al.*, 2005).

A agregação de diversos casos de bócio em uma mesma família (principalmente entre gêmeos monozigóticos) é indicativo de que haja também uma predisposição genética para o desenvolvimento de BMN (BRIX, KYVIK e HEGEDÜS, 1999).

Devido ao seu papel na fisiologia tireoidiana, os genes da Tg, da tireoperoxidase, da proteína NIS (*"natrium iodine transporter"*, co-transportadora de sódio e iodo), da pendrina e do receptor do TSH são os candidatos mais fortes como causas genéticas para o BMN. Outros *loci* possivelmente associados com o BMN

são o MNG-1 (14q31) e o Xp22, identificados em estudos genômicos (KROHN *et al.*, 2005).

O BMNT pode ser causado por mutações ativadoras somáticas ou raramente germinativas do gene do receptor do TSH. A mutação germinativa deve ser suspeitada em casos de história familiar de hipertireoidismo e bócio, na ausência de características de doença de Graves. Casos de tireotoxicose persistente neonatal ou de tireotoxicose sem causa auto-imune recidivante da infância sempre cursam com mutações ativadoras do gene do receptor do TSH (KROHN *et al.*, 2005).

#### 2.1.2. História Natural da Doença

Provavelmente o desenvolvimento do BMN tenha início já na adolescência. Precocemente ocorre aumento difuso da glândula que corresponde a hiperplasia glandular, já existindo bastante diferença entre o tamanho dos folículos. Subseqüentemente, ocorre a formação de nódulos, a qual está intimamente relacionada a ação dos fatores de crescimento agindo sobre um tecido geneticamente heterogêneo. Tal heterogeneidade genética determina a policlonalidade celular, refletindo em diversidade morfológica e funcional em uma mesma glândula.

Temporalmente existe uma tendência de aumento de volume do bócio, que pode ocorrer em até 56% dos pacientes segundo o estudo publicado por PAPINI e colaboradores, com um seguimento de pacientes com nódulo único por 5 anos (PAPINI *et al.*, 1998). Independentemente do estado de suplência de iodo, a maioria dos nódulos cursa com crescimento, o qual se dá de maneira heterogênea.

Ocasionalmente pode surgir o relato de dor, ocasionada pelo rompimento de vasos sanguíneos, determinando o aparecimento de áreas de hemorragia e de degeneração cística (HERMUS e HUYSMANS, 2000). Calcificações também podem ocorrer como conseqüência desse sangramento.

Após um longo período de eutireoidismo, é comum o desenvolvimento de hipertireoidismo graças ao surgimento de áreas de autonomia, ou seja, de áreas com função e crescimento independentes do estímulo do TSH. Em tais áreas, é verificada a ativação constitutiva da via de sinalização do monofosfato de adenosina cíclico (AMPC), causada por mutações ativadoras do receptor do TSH ou por mutações na proteína G $\alpha$ . Mesmo na presença de eutireoidismo, até 40% dos pacientes dos pacientes com BMN apresentam áreas de autonomia, identificadas em cintilografia (BÄHRE *et al.*, 1988). KROHN e colaboradores administraram  $^{125}\text{I}$  a pacientes portadores de BMNA no período pré-operatório e identificaram, através da técnica de auto-radiografia, áreas hipercaptantes nas peças cirúrgicas. Foi mostrado que bóciós, mesmo que eutireoidianos, apresentam áreas de autonomia com mutações ativadoras do receptor do TSH (KROHN *et al.*, 2000). A evolução para o hipertireoidismo é insidiosa, ou pode ser desencadeada pela administração de quantidades excessivas de iodo. Foi descrita uma incidência de 9 a 10% ao ano de hipertireoidismo franco em pacientes com BMN, em um seguimento de 12,2 anos (ELTE, BUSSEMAKER e HAAK, 1990). O risco para o desenvolvimento de autonomia correlaciona-se positivamente com o tempo de evolução, com o tamanho e com o número de nódulos (HAMBURGER, 1980).

Há dúvidas quanto ao potencial maligno dos nódulos presentes no BMN, já que a incidência de malignidade parece ser semelhante à incidência encontrada em nódulos únicos e na tireoidite de Hashimoto (BELFIORE *et al.*, 1992). O risco de



carcinoma no BMN é variável, com estudos mostrando incidências de 5% (SUGENOYA *et al.*, 1992), 7,5% (KOH e CHANG, 1992), 10,5% (PELIZZO *et al.*, 1990) e 13% (McCALL *et al.*, 1986) em espécimes cirúrgicos, geralmente da variante papilífera, de tamanho pequeno (microcarcinomas) e pouco agressivos. Apesar de o número de nódulos se correlacionar com o risco de desenvolvimento de hipertireoidismo, o mesmo não é verdadeiro quanto ao risco de malignidade (9,2% de risco para os nódulos únicos e 6,3% para o BMN; PAPINI *et al.*, 2002). Independente disso, a chance de haver um carcinoma no BMN não é desprezível e deve ser analisada adequadamente através de biópsia de nódulos suspeitos e/ou dominantes.

### 2.1.3 Diagnóstico

As manifestações clínicas são decorrentes do efeito compressivo da glândula sobre as estruturas vizinhas, ou do hipertireoidismo, no caso de presença de áreas de autonomia.

O paciente com bócio pode relatar nodulação ou sensação de aumento de volume cervical, disfagia, disfonia, tosse e dispnéia. Dor pode estar presente em casos de hemorragia. O diagnóstico clínico da doença geralmente é feito através da palpação da tireóide, que pode estar dificultada caso o bócio esteja em topografia retroesternal. Exames de imagem trazem informações mais precisas quanto ao volume, extensão e características dos nódulos. Habitualmente a ultra-sonografia (US) é o exame mais utilizado devido a sua praticidade e pela possibilidade de guiar a biópsia (PAPINI *et al.*, 2002), mas tomografia computadorizada e ressonância magnética também são úteis, principalmente quando o bócio tem extensão

retroesternal e quando se deseja avaliar o efeito compressivo sobre as estruturas adjacentes (HERMUS e HUYSMANS, 2000).

Na presença de áreas de autonomia, o paciente pode apresentar sinais e sintomas característicos de hipertireoidismo, mas também pode ser totalmente assintomático. Habitualmente é realizada dosagem do TSH na abordagem inicial. Caso o nível de TSH esteja alterado, são avaliados os níveis dos hormônios tireoidianos com o objetivo de diagnosticar disfunção tireoidiana. A avaliação de anticorpos antitireoidianos também pode ser necessária para exclusão de doenças auto-imunes como tireoidite de Hashimoto e doença de Graves. É possível a coexistência de nódulo autônomo e doença de Graves, conhecida como doença de Marine-Lenhart (BRAGA-BASARIA e BASARIA, 2003).

A cintilografia de tireóide com  $^{131}\text{I}$  ou tecnécio 99 geralmente demonstra distribuição irregular do radioisótopo e níveis baixos de captação de  $^{131}\text{I}$  em 24 horas ou de tecnécio 99 em 2 horas, principalmente decorrentes dos baixos níveis de TSH (NIEUWLAAT *et al.*, 2001). 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 e HUYSMANS, 2000) e a funcionalidade dos nódulos, e também diferenciar hipertireoidismo de lesões destrutivas da tireóide. Entretanto, é pouco útil para a diferenciação entre lesões benignas e malignas.

No diagnóstico, a presença de malignidade deve ser excluída através da punção por agulha fina (PAF), preferencialmente guiada por ultra-sonografia (US). Devem ser puncionados o nódulo dominante e também aqueles suspeitos para malignidade (hipoecogênicos, mal-delimitados, com fluxo vascular intra-nodular e com microcalcificações).

#### 2.1.4 Tratamento

A conduta terapêutica deve ser decidida depois do diagnóstico estabelecido de BMN através da avaliação clínica, laboratorial e de imagem da tireóide. A possibilidade de malignidade deve ser excluída através da PAF guiada por US.

Apesar de a deficiência de iodo ser o fator etiológico mais importante para o desenvolvimento do bócio, o efeito de sua suplementação sobre o volume tireoidiano foi pouco estudado. HINTZE e KOBBERLING mostraram que a suplementação com 400 µg/dia de iodo foi tão eficaz quanto a terapia supressiva com 150 µg/dia de levotiroxina para a redução do volume tireoidiano (HINTZE e KOBBERLING, 1992). Porém, devido ao risco de indução de tireotoxicose em indivíduos predispostos (efeito Jod-Basedow), e à possibilidade de aumento da incidência de carcinoma papilífero e de tireoidite, o iodo é descartado como opção terapêutica (HARACH e WILLIAMS, 1995).

Como o TSH é um potente estimulador do crescimento tireoidiano e desempenha um papel na gênese do BMN, o uso da levotiroxina com o objetivo de reduzir a concentração do TSH foi considerado como uma das opções terapêuticas, chamada de tratamento supressivo. As vantagens de tal modalidade de tratamento são o baixo custo, a possibilidade de realizar o tratamento ambulatorialmente e a capacidade de inibir a formação de novos nódulos. Por outro lado, a terapia supressiva é pouco eficaz, necessita de tratamento permanente e pode causar efeitos ósseos e cardíacos indesejados. Num estudo randomizado e controlado com placebo houve redução do volume do bócio difuso e multinodular de pelo menos 25% em 58% dos pacientes em 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 placebo (BERGHOUT *et al.*, 1990). Em outro estudo randomizado comparando o tratamento supressivo com o  $^{131}\text{I}$ , houve redução de volume de 35% em 1 ano e de 44% em 2 anos no grupo tratado com  $^{131}\text{I}$ , enquanto que o grupo submetido ao tratamento supressivo atingiu redução de 7% no primeiro ano e de 1% no segundo. Resposta ao tratamento foi encontrada em 97% dos pacientes que receberam  $^{131}\text{I}$  e em 43% dos pacientes que foram submetidos à terapia supressiva (WESCHE *et al.*, 2001). Um estudo não-randomizado avaliou 62 pacientes com BMN que receberam 200 µg/dia de levotiroxina por 12 meses, mostrando que 30% dos pacientes obtiveram redução tireoidiana maior que 50% (LIMA *et al.*, 1997).

Além do resultado modesto do tratamento supressivo, visto na minoria dos pacientes, tal modalidade de tratamento leva ao aumento do *turnover* ósseo (caracterizado pela elevação dos níveis de marcadores de reabsorção óssea), com maior risco de desmineralização óssea (WESCHE *et al.*, 2001; UZZAN *et al.*, 1996). Além disso, o hipertireoidismo subclínico causa alterações cardiovasculares, principalmente fibrilação atrial (WESCHE *et al.*, 2001). Devido à necessidade de tratamento supressivo permanente para evitar recidiva, aos efeitos adversos e à baixa eficácia, o tratamento supressivo tem sido abandonado.

Observação clínica, com monitorização da função hormonal e realização de US em intervalos regulares, é uma opção em casos de bócijs pouco volumosos que não causam sintomas compressivos, associados à função tireoidiana normal.

O tratamento cirúrgico tem sido proposto como tratamento de escolha por muitos grupos, principalmente em casos de bócijs volumosos e suspeitos para malignidade. Tem como vantagens a promoção de alívio rápido dos sintomas compressivos e também a possibilidade de fornecer um diagnóstico histopatológico

preciso da tireóide. As desvantagens são a necessidade de internação, o alto custo, o risco de recidiva (dependendo da extensão da cirurgia) e os riscos inerentes ao procedimento (paralisia de cordas vocais, hipoparatiroidismo e hipotireoidismo). O risco de complicações cirúrgicas depende da experiência do cirurgião e da extensão da cirurgia, sendo que até 30% das cirurgias cursam com complicações (RAHIM, AHMED e HASSAN, 1999), com taxa ainda maior em casos de bóciros retroesternais. Paralisia de cordas vocais por lesão do nervo laríngeo recorrente ocorre em 2% dos casos, podendo ser transitória. Hipocalcemia por lesão de paratiroides ocorre de forma temporária em 0,5% e definitiva em 0,6% dos casos (AL-SULIMAN *et al.*, 1997). São observadas altas taxas de recidiva após a cirurgia, as quais são diretamente proporcionais ao volume de tecido remanescente. HEGEDÜS, NYGAARD e JANSEN verificaram uma taxa de recidiva de 35% em um seguimento de 10 anos, através de US (HEGEDÜS, NYGAARD e JANSEN, 1999), e não encontraram justificativa para o uso de levotiroxina como profilaxia de recidiva. Tampouco o uso do iodo como profilaxia é recomendado (FELDKAMP *et al.*, 1997). RÖJDMARK e JÄRHULT avaliaram retrospectivamente 112 pacientes vivos 30 anos após a cirurgia e observaram recidiva de 40 a 45% em 30 anos de seguimento (RÖJDMARK e JÄRHULT, 1995). Em um seguimento de 9 anos pós tratamento cirúrgico para BMN a recidiva foi de 17,7% avaliada por US (BERGHOUT *et al.*, 1989). Aproximadamente 10% dos pacientes necessitam de novo procedimento cirúrgico, o qual aumenta o risco de complicações permanentes (THOMUSCH *et al.*, 2000). Para evitar completamente o risco de recidiva, uma opção é a realização de tireoidectomia total, a qual HISHAM e colaboradores mostraram apresentar os mesmos riscos de complicações que a cirurgia parcial (HISHAM *et al.*, 2001).

O radioiodo tem sido utilizado no manejo de doenças de tireóide nos últimos 60 anos. O seu efeito sobre a redução do volume tireoidiano em pacientes com doença de Graves, mesmo na ausência da normalização da função tireoidiana, é bastante evidente. O radioiodo também vem sendo usado há 2 décadas para o tratamento do BMN. O radioisótopo de escolha é o  $^{131}\text{I}$  devido a sua meia vida de 8 dias, permitindo sua captação e subsequente organificação pela célula tireoidiana. Emite radiação  $\beta$  com comprimento de onda médio de 0,5 a 2 mm, adequada para a destruição das células. A baixa captação de partículas  $\gamma$  facilita a imagem e cálculo da captação de  $^{131}\text{I}$  pela glândula (HENEINE, 1995). O efeito do iodo 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  $\mu\text{Ci}$  por grama de tecido tireoidiano corrigido para 100% de captação de 24 horas. Portanto quanto maior o volume da glândula e mais baixa a captação de iodo, maior a atividade a ser utilizada.

Os primeiros estudos do 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; KAY *et al.*, 1988; VERELST, BONNYNS e GLINOER, 1990). Avaliações de volume glandular mais precisas como 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  $\mu\text{Ci}$  de  $^{131}\text{I}$  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  $^{131}\text{I}$  na atividade de 100  $\mu\text{Ci/g}$  de tecido tireoidiano corrigidos para 100% de captação em 24 horas. A redução do 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  $^{131}\text{I}$  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). Outro estudo que avaliou o efeito de 13,7 a 100 mCi em pacientes com BMNA mostrou redução volumétrica de 34% após 1 ano, cuja avaliação foi feita por tomografia (DE KLERK *et al.*, 1997).

O efeito do  $^{131}\text{I}$  no tratamento de bóciolos volumosos (com mais de 100 ml) foi avaliado nos estudos de HUYSMANS e colaboradores, bem como de BONNEMA e colaboradores, com redução de 40% um ano após a administração de 37 a 150 mCi, e de 33,9% um ano após a administração de 26,7 a 124,9 mCi, respectivamente (HUYSMANS *et al.*, 1994; BONNEMA *et al.*, 1999). Bóciolos cervicais e subesternais mostraram resposta semelhante (BONNEMA *et al.*, 2002).

LE MOLI e colaboradores analisaram critérios determinantes da resposta ao tratamento com  $^{131}\text{I}$  em 50 pacientes com BMN e verificaram uma redução volumétrica média de 49%, sendo que 14% não responderam ao tratamento (redução inferior a 13% em relação ao volume basal) e 8% apresentaram recorrência do bócio em um seguimento médio de 41 meses (LE MOLI *et al.*, 1999). Os pacientes não responsivos e com recidiva apresentavam bóciolos mais volumosos e receberam doses menores de  $^{131}\text{I}$ , mostrando uma correlação positiva entre a redução volumétrica e a dose de  $^{131}\text{I}$ . Outro estudo avaliou o efeito da atividade do  $^{131}\text{I}$  em

doses ambulatoriais de  $^{131}\text{I}$  (máximo de 30 mCi), a qual levou a redução do volume tireoidiano na ordem de 24,5% em relação ao volume inicial em um período médio de 14 meses de seguimento. Quatro pacientes precisaram de uma segunda ou terceira dose de  $^{131}\text{I}$  (ZELMANOVITZ, ZELMANOVITZ e ZELMANOVITZ, 2000).

Outro estudo de NYGAARD e colaboradores avaliou o tratamento de 130 pacientes portadores de BMNT e BMNA, tratados com uma atividade mediana de 10 mCi. Quarenta e nove pacientes necessitaram de mais de uma administração de  $^{131}\text{I}$ . A redução mediana foi de 43%, dois anos após a última administração de  $^{131}\text{I}$ , e a taxa de cura do hipertireoidismo foi de 92% (NYGAARD *et al.*, 1999).

Uma segunda atividade de  $^{131}\text{I}$  pode ser administrada, com resultados semelhantes à primeira (NYGAARD *et al.*, 1993; LE MOLI *et al.*, 1999).

Em um estudo recente, o tratamento com  $^{131}\text{I}$  em pacientes com BMNT reverteu o hipertireoidismo em 81,1% dos casos, com redução média do volume tireoidiano 32% (menor que a redução observada em pacientes com doença de Graves e adenoma tóxico). A atividade mediana de  $^{131}\text{I}$  administrada foi de 11 mCi para pacientes que mantiveram TSH suprimido e de 15 mCi para aqueles que tiveram o hipertireoidismo revertido (TARANTINI *et al.*, 2006).

Os efeitos colaterais do radioiodo podem ser classificados em agudos e tardios. A tireoidite actínica é uma complicação auto-limitada, caracterizada por dor em topografia de tireóide, e pode ser acompanhada por febre e aumento da velocidade de hemossedimentação. Ela ocorre devido à ação do iodo na destruição celular, reação inflamatória e liberação dos hormônios na circulação. Geralmente é leve e transitória, tendo início 1 semana após a dose de  $^{131}\text{I}$ , e o tratamento inclui, se necessário, antiinflamatórios não-hormonais (AINH) ou raramente corticoesteróides. É uma complicação rara, ocorrendo em até 4% dos pacientes (WESCHE *et al.*, 2001).



Acompanhando o efeito actínico do radioiodo, ocorre um aumento transitório dos níveis dos hormônios tireoidianos, podendo ocasionar sinais e sintomas de tireotoxicose, igualmente transitórios. A tireotoxicose é tratada sintomaticamente com beta-bloqueadores. Uma outra preocupação é o aumento agudo do volume tireoidiano que pode ocorrer devido à reação inflamatória do iodo, com possíveis sintomas compressivos. Entretanto, isto não tem sido relatado (HUYSMANS *et al.*, 1997; NYGAARD, FABER e HEGEDÜS, 1994; BONNEMA *et al.*, 1999; HUYSMANS *et al.*, 1994). NYGAARD, FABER e HEGEDÜS analisaram 20 pacientes com BMN tratados com radioiodo durante os primeiros 35 dias com US, demonstrando que ocorreu um aumento máximo do volume tireoidiano de apenas 4% no sétimo dia pós-<sup>131</sup>I (NYGAARD, FABER e HEGEDÜS, 1994).

O principal efeito tardio do <sup>131</sup>I do BMN é o desenvolvimento de hipotireoidismo, que é um evento esperado, já que ocorre destruição do tecido tireoidiano pelo <sup>131</sup>I. Sua prevalência é variada e depende principalmente do período de seguimento. NYGAARD e colaboradores, bem como BONNEMA e colaboradores, identificaram hipotireoidismo em 22% dos pacientes com 2 anos de seguimento (NYGAARD *et al.*, 1993; BONNEMA *et al.*, 1999). WESCHE e colaboradores observaram uma prevalência de 40% em 1 ano de seguimento em 10 pacientes estudados (WESCHE *et al.*, 1995), enquanto DE MOLI e colaboradores identificaram uma prevalência de hipotireoidismo de 48% em pacientes com BMN tratados com <sup>131</sup>I em 2 anos de seguimento. O desenvolvimento de hipotireoidismo foi mais comum em pacientes com bólios menores e títulos positivos de anticorpos antitireoperoxidase antes do tratamento (LE MOLI *et al.*, 1999).

Outra alteração possível, mas bem menos freqüente, é o hipertireoidismo de origem auto-imune, com desenvolvimento de títulos positivos do anticorpo anti-

receptor do TSH (TRAb) e aumento da captação do  $^{131}\text{I}$  após 24 horas. Tal complicação pode surgir entre 1 a 3 meses após o tratamento, mantendo-se permanentemente na minoria dos casos. A causa disto é provavelmente a exposição de antígenos tireoidianos pelo efeito actínico. NYGAARD e colaboradores avaliaram 149 pacientes com BMN submetidos a  $^{131}\text{I}$  e observaram esta complicação em 9% dos casos, os quais estavam associados com a presença de títulos positivos de anticorpos antitireoperoxidase (ATPO) antes da dose terapêutica (NYGAARD *et al.*, 1999). Um estudo mostrou que o risco para o desenvolvimento de tal complicação foi maior em pacientes com autonomia disseminada (5/102 pacientes) do que em pacientes com autonomia multifocal (1/199) ou unifocal (1/321) (MELLER *et al.*, 2006). SCHMIDT e colaboradores recentemente sugeriram que o risco estimado para o desenvolvimento de hipertireoidismo auto-imune pós-radioiodoterapia é de 1,1% em pacientes com nódulos autônomos, e 10 vezes maior naqueles com títulos positivos de ATPO. Para a elevação transitória dos títulos de TRAb, sem o desenvolvimento de hipertireoidismo, o risco é de 1,3% (SCHMIDT *et al.*, 2006).

O risco de câncer relacionado ao tratamento do BMN com  $^{131}\text{I}$  é uma questão importante devido às altas atividades de radioiodo geralmente utilizadas. Uma das principais avaliações realizadas a longo prazo para verificar o efeito do  $^{131}\text{I}$  sobre o aparecimento de neoplasias foi o *Cooperative Thyrotoxicosis Therapy Follow Up Study*, realizado entre 1946 e 1964 com 35 609 pacientes portadores de hipertireoidismo tratados de formas diferentes e com seguimento médio de 8,2 anos. Neste estudo, 9% dos pacientes eram portadores de bócio nodular tóxico e o restante, de doença de Graves. Não foi encontrada evidência de aumento da mortalidade total relacionada a câncer, ou de leucemia em pacientes tratados com  $^{131}\text{I}$  em relação aos outros grupos. RON e colaboradores, analisando retrospectivamente este grupo de pacientes,

observaram que o  $^{131}\text{I}$  não foi associado a um aumento de mortes por câncer total ou qualquer câncer específico, exceto o de tireóide (*standardized mortality ratio* – SMR – 3,94). Entretanto, um padrão semelhante de mortalidade foi verificado em pacientes com BMN não tratados com  $^{131}\text{I}$  (RON *et al.*, 1998). Este estudo tem limitações porque a fonte de dados referentes às mortes por câncer é o relato, não havendo descrição do tipo histológico. Em um seguimento de mais de 5 000 pacientes tratados com  $^{131}\text{I}$  por BMNT, realizado num período de 27 anos, não se observou aumento na incidência de malignidades tireoidianas (ANGUSTINI *et al.*, 2000).

HALL e colaboradores, estudando 10 552 pacientes tratados com  $^{131}\text{I}$ , verificaram aumento do risco para câncer de estômago, esôfago e pulmão, porém não foram analisados outros fatores de risco para estes tipos de neoplasia (HALL *et al.*, 1992). O risco de câncer no tratamento com  $^{131}\text{I}$  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. O risco de neoplasia de tecidos adjacentes à tireóide, relacionada a tratamento com  $^{131}\text{I}$  para BMN com volume superior a 100 g, foi calculado por HUYSMANNNS e colaboradores. (1996). Estes autores utilizaram a dosimetria por termoluminescência na pele, glândula submandibular e parótida, e o cálculo do risco foi baseado nos requisitos de radioproteção e segurança do serviço de medicina nuclear. Encontraram um risco geral de 1,6% e de 0,5% para pacientes com mais de 65 anos. Este risco é calculado e não há estimativa real em pacientes com grandes bóciós submetidos a altas doses de  $^{131}\text{I}$ .

## 2.2 TSH RECOMBINANTE HUMANO

A eficácia do tratamento do BMN com  $^{131}\text{I}$  pode ser comprometida pela reduzida e irregular captação de radioiodo. Áreas de degeneração cística captam pouco ou nenhum  $^{131}\text{I}$ , não sofrendo a ação actínica desejada. Devido a esse padrão de captação observado no BMN, habitualmente são necessárias elevadas atividades de  $^{131}\text{I}$  para a obtenção de eficácia satisfatória. Como adjuvante ao tratamento actínico, o rhTSH tem sido uma opção graças ao poder de aumentar a captação de  $^{131}\text{I}$ .

Os efeitos do TSH foram inicialmente observados com a administração de TSH bovino em humanos, o qual levou ao aumento dos níveis de T3, T4 e Tg séricos (UNGER *et al.*, 1980). Devido aos efeitos adversos (náuseas, vômitos, urticária e até reações anafiláticas), seu uso foi descontinuado (RAMIREZ *et al.*, 1997). O uso do TSH humano de cadáver também foi estudado, demonstrando ser um potente estimulador da função tireoidiana (LAW *et al.*, 1986), porém foi abandonado devido ao risco da doença de Creutzfeld-Jakob (BROWN *et al.*, 2006).

Recentemente foi desenvolvido o TSH recombinante humano (rhTSH), o qual é sintetizado a partir de células ovarianas de hamster chinês, transfectadas com plasmídios das seqüências alfa e beta do TSH. As seqüências de aminoácidos nas duas cadeias são idênticas às dos 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 ligação ao receptor do TSH determina a ativação das cascatas intracelulares, levando ao estímulo da síntese e secreção de T4, T3 e Tg, além de aumentar a

captação e a organificação do iodo. A aplicação intramuscular de 0,9 mg de rhTSH leva a um valor médio máximo de TSH igual a  $116 \pm 38$  mU/L, após um tempo mediano de 10 horas (entre 3 e 24 horas). O órgão responsável pela depuração do rhTSH ainda não foi identificado, mas sabe-se que o TSH hipofisário tem depuração hepática e renal (GENZYME CORPORATION, 2006).

O rhTSH é aprovado pelas agências reguladoras de saúde para uso no seguimento de pacientes com câncer diferenciado de tireóide, graças ao seu poder de estimular a captação de  $^{131}\text{I}$  por células foliculares normais ou metastáticas, além de estimular a síntese de Tg, mesmo em pacientes em uso de levotiroxina (MAZZAFERRI e KLOOS, 2000). O rhTSH também tem sido utilizado para ablação de remanescentes tireoidianos pós-cirurgia (PACINI *et al.*, 2006) ou no tratamento de metástases de carcinoma diferenciado de tireóide (LUSTER *et al.*, 2005). Sua administração torna desnecessária a interrupção da reposição hormonal por 4 a 6 semanas para que ocorra elevação do TSH hipofisário. Portanto, evita os efeitos adversos do hipotireoidismo. A elevação do TSH estimula a NIS, aumentando a captação de radioiodo das células que tenham o aparato enzimático para isto. Estudos têm demonstrado que o rhTSH tem eficácia semelhante àquela obtida através da interrupção do uso da levotiroxina para detecção de persistência de doença ou restos tireoidianos em pacientes com carcinoma diferenciado de tireóide, tanto na pesquisa de corpo inteiro (HAUGEN *et al.*, 1999) quanto na dosagem de tireoglobulina isolada (PACINI *et al.*, 2001).

Recentemente seu uso vem sendo avaliado na radioablação de remanescentes tireoidianos após a tireoidectomia, mostrando-se tão eficaz quanto a radioablação realizada após interrupção da levotiroxina (PACINI *et al.*, 2006).

O uso do rhTSH em pacientes sem doença tireoidiana foi o primeiro passo para possíveis indicações do rhTSH em pacientes com BMN. RAMIREZ e colaboradores analisaram a repercussão na função tireoidiana após a administração de 0,1 mg de rhTSH (18 vezes menos que a dose usada em câncer de tireóide) em 6 indivíduos normais e observaram elevação significativa do TSH, T3, T4 e Tg. A elevação do T4 foi a um máximo de 54% em relação ao basal, e a do T3 foi de 89% em relação ao basal, com duração de até 4 dias (RAMIREZ *et al.*, 1997). TORRES e colaboradores, do mesmo grupo, fizeram um estudo semelhante usando doses de 0,3 mg e 0,9 mg de rhTSH em 12 indivíduos sem doença tireoidiana (6 em cada grupo) e observaram resultados quantitativamente similares aos obtidos com 0,1 mg, exceto quanto ao T4, que teve uma resposta maior nos grupos de 0,3 mg e 0,9 mg de rhTSH. Observaram ainda duplicação da captação de  $^{131}\text{I}$  no grupo que utilizou 0,9 mg de rhTSH (TORRES *et al.*, 2001).

HUYSMANS e colaboradores demonstraram que uma única dose de 0,03 mg de rhTSH intramuscular pode dobrar a captação de iodo em pacientes com BMNA, apontando um possível uso desta substância como auxílio no tratamento do BMN com  $^{131}\text{I}$ , já que estes bócios geralmente apresentam baixa captação de iodo na cintilografia (HUYSMANS *et al.*, 2000). Este mesmo grupo demonstrou ainda mudanças regionais na distribuição do radioiodo na cintilografia de tireóide destes pacientes após o uso do rhTSH, com captação também nas áreas anteriormente pouco captantes (NIEUWLAAT *et al.*, 2001). Isto pode ser explicado pelos baixos níveis de TSH destes pacientes com áreas autônomas que captavam bem o  $^{131}\text{I}$  enquanto áreas pouco captantes não o faziam por pouco estímulo do TSH.

LAWRENCE e colaboradores demonstraram que 0,9 mg de rhTSH podem aumentar a captação de  $^{123}\text{I}$  de 24 horas em pacientes sem doença tireoidiana e

com captação baixa de  $^{123}\text{I}$  devido a tratamento com iodeto de sódio, havendo efeito sobre o aumento da captação até 32 horas após a administração do rhTSH (LAWRENCE *et al.*, 2001). Este efeito prolongado pode ser explicado por maior expressão da proteína NIS.

SILVA e colaboradores avaliaram o tratamento de 2 grupos de 17 pacientes com BMN volumoso, com 30 a 150 mCi de  $^{131}\text{I}$ . Evidenciou-se maior eficácia no grupo de pacientes que recebeu 0,45 mg de rhTSH 24 horas antes do  $^{131}\text{I}$ , em oposição ao grupo que recebeu apenas  $^{131}\text{I}$  (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 (63% vs 38%) (SILVA *et al.*, 2004).

NIEUWLAAT e colaboradores avaliaram o efeito da administração de 0,01 ou de 0,03 mg de rhTSH no tratamento de 22 pacientes com BMN. Vinte e quatro horas após a administração de rhTSH, foi administrado  $^{131}\text{I}$  (100  $\mu\text{Ci/g}$  de tireóide corrigido para 100% de captação em 24 horas). O uso do rhTSH permitiu redução da atividade de radioiodo na ordem de 1,9 vezes no grupo que recebeu 0,01 mg de rhTSH, e de 2,4 vezes no outro grupo. O volume tireoidiano reduziu 35% e 41% após 1 ano, respectivamente (NIEUWLAAT *et al.*, 2003).

Em um grupo de pacientes com BMN tratados com 0,3 mg de rhTSH e 30 mCi de  $^{131}\text{I}$  72 horas após o rhTSH, comparado com outro grupo que recebeu 0,9 mg de rhTSH e 30 mCi de  $^{131}\text{I}$  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. Todos os pacientes com hipertireoidismo obtiveram reversão para o eutireoidismo. A avaliação da captação no grupo que recebeu 0,3 mg de rhTSH 72 horas antes da dose de  $^{131}\text{I}$  mostrou aumento de 4 vezes da captação de iodo em 4 horas, em

relação à basal (DUICK e BASKIN, 2003). Os mesmos autores desenharam outro estudo observacional, no qual 30 pacientes com BMN receberam 0,1 mg ou 0,3 mg de rhTSH, seguidos por 30 mCi de  $^{131}\text{I}$ , 72 horas após. Em ambos os grupos, a captação de radioiodo dobrou 24 horas após o rhTSH e quadruplicou 72 horas após, em comparação com a captação basal. A eficácia do tratamento foi avaliada através do relato de alívio sintomático, e todos os pacientes responderam positivamente (DUICK e BASKIN, 2004).

Um estudo observacional avaliou o efeito de 0,03 mg de rhTSH em 17 pacientes idosos com BMN de volume inicial médio de 170 ml. Os pacientes receberam 30 mCi de  $^{131}\text{I}$ , 24 horas após o rhTSH. A captação de radioiodo aumentou 68% e o valor máximo de T4 livre foi 46% maior que o basal. Após 6 meses, a incidência de hipertireoidismo caiu de 71% (n=12) para 19% (n=3) e a redução do volume tireoidiano foi de 34% (COHEN *et al.*, 2006).

A associação de 2 doses de 0,1 mg de rhTSH administradas com intervalo de 24 horas, seguidas pela administração de 30 mCi de  $^{131}\text{I}$  24 horas após a última dose de rhTSH, mostrou uma redução média de 39% no volume tireoidiano após 6 meses, com elevação transitória significativa dos níveis de T3, T4 e de TSH, bem como aumento mediano de 4,6 vezes na captação de  $^{131}\text{I}$  (ALBINO *et al.*, 2005).

NIELSEN e colaboradores realizaram um estudo duplo-cego, randomizado e controlado com placebo, no qual 57 pacientes foram randomizados para receber 0,3 mg de rhTSH ou placebo, 24 horas antes do  $^{131}\text{I}$ . A atividade de radioiodo administrada foi calculada de acordo com o volume tireoidiano, captação basal e tempo de meia-vida do  $^{131}\text{I}$ . Após 1 ano, a redução média foi maior no grupo que recebeu rhTSH (62% vs 46%), o qual também apresentou maior incidência de



efeitos adversos (34 vs 12 eventos) e de hipotireoidismo, de 62% vs 11% (NIELSEN *et al.*, 2006).

Em um trabalho no qual foram realizados estudos de dosimetria após a administração de 0,01 mg ou 0,03 mg de rhTSH, observou-se que a absorção de radiação por tecidos extra-tireodíacos foi menor em pacientes que receberam rhTSH mais  $^{131}\text{I}$ , em comparação com os que receberam apenas  $^{131}\text{I}$  na atividade calculada de 100  $\mu\text{Ci/g}$  de tecido tireodíaco corrigida para 100% de captação em 24 horas (NIEUWLAAT *et al.*, 2004).

A segurança destas novas indicações do rhTSH é uma questão importante, pois a administração de rhTSH pode levar ao aumento transitório do volume tireodíaco, causando compressão de estruturas vizinhas. Vinte e quatro horas após o uso de 0,3 mg de rhTSH ocorreu um aumento de volume tireodíaco na ordem de 24%, em pacientes com BMNA (NIELSEN, BONNEMA e HEGEDÜS, 2006). Além disso, as elevações de níveis hormonais nestes pacientes podem levar a efeitos adversos, cuja incidência é relacionada com a dose de rhTSH utilizada. Neste sentido, estudos vêm sendo realizados com o objetivo de definir a menor dose capaz de levar a uma redução eficaz do volume tireodíaco e de reverter o hipertireoidismo quando presente.

### 3 OBJETIVOS

O uso do  $^{131}\text{I}$ , associado ao emprego do rhTSH, tem sido uma recente e importante opção para o tratamento do BMN. Na avaliação dos efeitos deste tratamento em pacientes com BMN, o presente estudo teve como objetivo principal:

a) Avaliar a eficácia da administração da dose ambulatorial de 30 mCi de  $^{131}\text{I}$ , após o emprego de 0,1 mg de rhTSH, quanto à redução do volume tireoidiano em pacientes com BMN.

Os objetivos secundários foram:

b) Quantificar o incremento e alteração do padrão da captação de  $^{131}\text{I}$ , 24 horas após administração do rhTSH;

c) Analisar as variações imediatas e tardias dos níveis de TSH, T4 livre, T3, Tg, e anticorpos antitireoidianos após a administração do rhTSH e  $^{131}\text{I}$ ;

d) Identificar e avaliar os efeitos adversos decorrentes do tratamento.

#### 4 PACIENTES E MÉTODOS

O presente estudo tem desenho não-randomizado, não-controlado, prospectivo, longitudinal, experimental e aplicado. Durante o período de Outubro de 2002 a Julho de 2003, foram consecutivamente selecionados 17 pacientes adultos (15 mulheres, 2 homens, idade média de  $59,0 \pm 13,1$  anos) dos ambulatórios de Endocrinologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, portadores de BMN (tóxico e atóxico) e sem tratamento prévio para a redução do volume tireoidiano (cirurgia, radioiodo ou supressão com levotiroxina).

Os critérios de inclusão foram:

- a) Pacientes com BMN que necessitem de redução volumétrica do bócio e tenham contra-indicação cirúrgica ou não a desejem;
- b) Pacientes com bócio maior que 20 g;
- c) Idade entre 18 e 80 anos.

Os critérios de exclusão foram:

- a) Uso prévio de  $^{131}\text{I}$  em dose terapêutica, ou de tratamento supressivo com LT4;
- b) Bócios que apresentem compressão traqueal grave através da avaliação subjetiva do radiologista, no momento da realização da tomografia computadorizada;
- c) Captação de  $^{131}\text{I}$  em 24 horas maior que 30%, sem uso de metimazol;
- d) Biópsia de tireóide prévia positiva para malignidade;
- e) Títulos positivos de anticorpos anti-receptor do TSH;
- f) Doenças graves associadas.

Para avaliar se os pacientes selecionados mantinham uma alimentação com deficiência ou suficiência de iodo, foi dosada a concentração de iodo em amostra de urina coletada em 24 horas. Níveis menores de iodo menores que 100 µg na amostra foram considerados compatíveis com deficiência de iodo, e níveis maiores que 300 µg, com excesso de iodo na dieta.

No momento da inclusão no estudo, 6 pacientes tinham hipertireoidismo subclínico, identificado através de níveis de TSH abaixo de 0,1 mU/L e de T4 livre dentro dos valores de referência normais. Cinco deles iniciaram tratamento (ou já estavam sendo tratados) com metimazol 5 a 10 mg ao dia e propranolol 80 a 120 mg ao dia. Portanto, no momento do início do tratamento, 5 pacientes haviam sido tratados com metimazol por pelo menos 3 meses, e foram orientados a interromper o tratamento 2 semanas antes.

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

Os volumes tireoidianos iniciais e subseqüentes (após 6 e 12 meses) foram medidos através de tomografia computadorizada helicoidal (CT – Secura, Philips Medical Systems) com cortes axiais de 2,5 mm de espessura com posterior reconstrução multiplanar e tridimensional, usando a estação de trabalho Advantage Work ADW 4.0 (GE Medical Systems). Não foi realizada mensuração da área traqueal. Porém, de acordo com a avaliação subjetiva do radiologista, nenhum paciente apresentava compressão traqueal severa de acordo com as imagens obtidas, não havendo portanto a necessidade de exclusão de pacientes nesta etapa.

Os pacientes realizaram cintilografia de tireóide com mensuração da captação de  $^{131}\text{I}$ , 24 horas após a administração da dose traçadora de  $^{131}\text{I}$  (50 µCi). Para o

exame, foi usado um detector retilíneo 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 não mais que 3 meses antes do tratamento, em dieta normal e com a interrupção do uso de metimazol por 2 semanas para os pacientes em uso da droga.

O tratamento foi iniciado em um mesmo dia em Outubro de 2003, para todos os pacientes, e o acompanhamento foi realizado em intervalos regulares até Outubro de 2004.

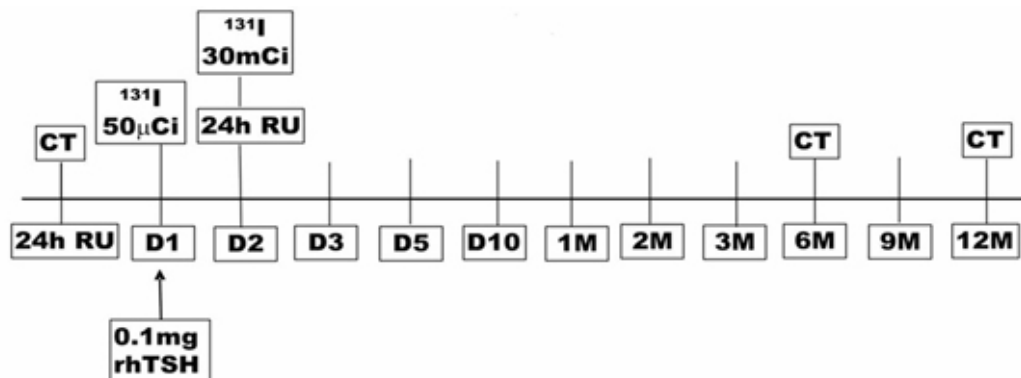
Todos os pacientes foram instruídos a seguirem dieta pobre em iodo e a evitarem contato com outros agentes que possam conter iodo (como contrastes radiológicos, tinturas, corantes e esmaltes, anexo 1) e a interromperem o uso do metimazol 2 semanas antes do tratamento. No primeiro dia do tratamento (D1), 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. Neste mesmo dia, foram administrados por via intramuscular 1 ml da solução contendo 0,1 mg de rhTSH, bem como 50  $\mu$ Ci de  $^{131}\text{I}$ . Após 24 horas (D2), foram realizadas a cintilografia e mensuração da captação de  $^{131}\text{I}$ , e foi administrada uma atividade fixa de 30 mCi de  $^{131}\text{I}$ .

Amostras de sangue foram colhidas nos dias 1, 2, 3, 5, 10 e nos meses 1, 2, 3, 6, 9 e 12 para análise de TSH (quimioluminescência, com sensibilidade até 0,002 mU/L, valores de referência 0,4-4,0 mU/L), T4 livre (quimioluminescência, com sensibilidade até 0,15 ng/dl e valores de referência de 0,8 – 1,9 ng/dl), triiodotironina (T3; quimioluminescência, com sensibilidade até 35 ng/dl e valores de referência de

70 – 170 ng/dl) e tireoglobulina (ensaio imunofluorimétrico, com sensibilidade até 0,01 ng/ml). As amostras para dosagens de anticorpos antitireoglobulina (AATG; quimioluminescência, sensibilidade de 20 UI/ml e positivo quando > 40 UI/ml), antitireoperoxidase (ATPO; quimioluminescência, sensibilidade de 10,0 UI/ml e positivo quando > 35 UI/ml) e TRAb (ensaio radioreceptor, positivo quando > 10 UI/L), foram colhidas nos dias 1, 30, 180 e 360.

A redução do volume tireoidiano foi avaliada através de tomografia helicoidal realizada 6 e 12 meses após o tratamento. Todas as tomografias foram avaliadas por um mesmo radiologista. O desenho do estudo está esquematizado na figura 1.

FIGURA 1 – DESENHO DO ESTUDO COM 0,1 mg DE rhTSH e 30 mCi DE <sup>131</sup>I



CT: Tomografia helicoidal com reconstituição multiplanar.

RU: Cintilografia de tireóide com captação de 24 horas.

rhTSH: TSH recombinante humano.

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.

#### 4.1 Análise Estatística

A análise estatística foi realizada através do programa Statistica versão 6.0. As variáveis do estudo foram expressas por média e desvio padrão ou mediana e valores mínimos e máximos, quando a amostra não apresentava distribuição normal (de acordo com o teste de Kolmogorov-Smirnov). Para comparações entre momentos de avaliação foi usado o teste t de Student para amostras independentes ou o teste não-paramétrico de Mann-Whitney, quando conveniente. O coeficiente de correlação de Pearson foi usado para avaliar correlações entre as variáveis, cujo poder de teste deveria ser superior a 0,800 (com  $\alpha=0,05$ ) para ser considerado válido. O nível de significância considerado foi menor que 5%.

## 5 RESULTADOS

A concentração de iodo urinário 15 dias antes do tratamento, sem dieta com restrição de iodo, mostrou que os pacientes mantinham uma alimentação excessiva em iodo, com a excreção de  $370 \pm 176$   $\mu\text{g}$  de iodo em 24 horas.

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.

Entre o quinto e o décimo dia, três pacientes (17,6%) apresentaram pelo menos um sintoma e/ou sinal de tireotoxicose (palpitação, ansiedade, insônia, astenia e/ou aumento da frequência cardíaca). O desenvolvimento de sintomas ou sinais de tireotoxicose não se relacionou com a presença de hipertireoidismo subclínico prévio, já que nenhum dos pacientes que apresentavam níveis de TSH menores que 0,1 mU/L antes do tratamento referiu ou apresentou tais sinais ou sintomas (apesar de haver a possibilidade de indução de tireotoxicose pelo rhTSH). Em dois destes pacientes foi iniciado propranolol, em doses de 80 a 120 mg ao dia. O terceiro já estava em uso de beta-bloqueador como terapia anti-hipertensiva (atenolol 50 mg ao dia), tendo sido dobrada a dose. Houve melhora do quadro em todos os pacientes, permitindo a interrupção do uso da droga (ou retorno à dose prévia) no décimo dia. Não foi possível comparar os pacientes que apresentaram tireotoxicose com os que não apresentaram quanto a quaisquer parâmetros, pois o poder de teste com  $\alpha=0,05$  foi inferior a 0,800 em todas as situações. Outros três pacientes também estavam em uso de medicação beta-bloqueadora como terapia anti-hipertensiva e não apresentaram sintomas e/ou sinais de tireotoxicose.



A partir do décimo dia (entre 7 e 14 dias após o uso do  $^{131}\text{I}$ ), cinco pacientes (29,4%) relataram sintomas dor cervical em topografia de tireóide compatível com tireoidite relacionada à radiação. Todos estes pacientes referiram melhora com uso de AINH por 5 dias, exceto um, o qual necessitou prednisona 20 mg por 5 dias. Os pacientes foram separados em 2 grupos de acordo com a presença ou ausência de tireoidite, e o poder de teste com  $\alpha=0,05$  foi superior a 0,800 apenas para a comparação dos valores de pico de T3 (mediana 173,9 vs 185,0 ng/dl;  $p=0,712$ ) e de T3 no 10º dia (mediana de 127,6 vs 127,0 ng/dl;  $p=0,958$ ). Dos quatro pacientes com anticorpos antitireoglobulina no momento basal, 3 apresentaram tireoidite actínica.

Treze pacientes (76,5%) referiram sensação de aumento de volume cervical após a aplicação do rhTSH. Entretanto, nenhum deles referiu sintomas compressivos como dispnéia, disfonia ou disfagia. Nenhum exame de imagem foi realizado neste momento.

Hipotireoidismo (caracterizado por níveis aumentados de TSH e baixos de T4 livre) e insuficiência tireoidiana mínima (ITM; definida por níveis elevados de TSH e normais de T4 livre) foram observados a partir do segundo mês (23,5%). A incidência de hipotireoidismo mais ITM foi de 41,1% no terceiro mês, 47,0% no sexto mês e 52,9% no 12º mês. Todos esses pacientes iniciaram reposição com levotiroxina na dose de 1,6  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dia}$  para hipotireoidismo ou 50  $\mu\text{g}/\text{dia}$  para ITM, com ajuste da dose de acordo com o nível de TSH. Dos seis pacientes portadores de hipertireoidismo subclínico prévio, 3 normalizaram os níveis de hormônios tireoidianos, 2 desenvolveram hipotireoidismo e 1 manteve-se com hipertireoidismo subclínico ao final do estudo. Dados gerais dos pacientes, bem como dados referentes a efeitos adversos, captações de  $^{131}\text{I}$  e volumes tireoidianos são representados na tabela 1.

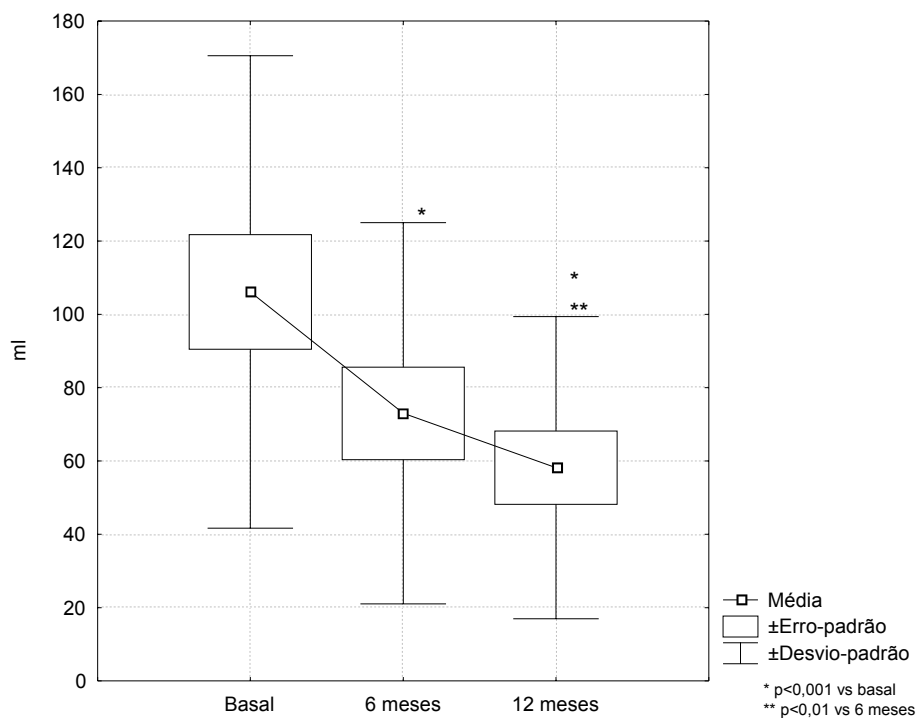
TABELA 1 - DADOS BASAIS E PÓS-TRATAMENTO, SOB DIETA COM RESTRIÇÃO DE IODO E SEM METIMAZOL

PACIENTE	Idade	Sexo	MM	PT	TH	TSH (D1)	Captação Pré rhTSH (%)	Captação Pós rhTSH (%)	Razão Captação Pós / Pré-rhTSH	Volume Basal (ml)	Redução 6 meses (%)	Redução 12 meses (%)
1	66	F	Não	Não	Não	0,32	12,7	49,0	3,8	150,0	20,0	46,7
2 §	70	F	Sim	Não	Sim	0,25	25,6	60,7	2,3	45,0	51,1	57,8
3 §	45	F	Não	Sim	Não	0,94	16,4	24,2	1,4	28,0	17,8	35,7
4 §	74	M	Sim	Sim	Não	1,14	23,0	54,5	2,3	57,0	64,9	80,7
5	73	F	Sim	Não	Não	0,07	29,5	62,0	2,1	147,0	42,2	59,1
6	66	F	Não	Não	Sim	0,01	12,5	51,2	4,0	110,0	31,8	39,1
7	49	F	Não	Não	Não	0,54	12,5	39,4	3,1	110,0	25,4	18,2
8 §, §§	26	F	Não	Sim	Sim	0,74	16,7	35,8	2,1	28,0	50,0	57,1
9	58	F	Não	Sim	Não	0,46	21,8	54,8	2,5	220,0	22,7	29,5
10	58	F	Não	Não	Não	0,78	6,5	60,1	9,2	90,0	36,7	57,8
11	37	F	Sim	Não	Não	0,24	2,3	75,2	3,7	120,0	10,0	33,3
12 §	70	F	Não	Sim	Não	0,11	1,8	47,9	2,6	93,0	36,5	51,6
13 §	57	M	Não	Não	Não	0,32	15,0	60,5	4,0	116,0	48,2	56,9
14	67	F	Sim	Não	Não	0,65	46,8	56,9	1,2	270,0	25,9	48,1
15 §	64	F	Não	Não	Não	2,56	12,6	34,0	2,6	60,0	40,0	41,7
16 §	61	F	Não	Não	Não	0,13	9,6	48,1	5,0	95,0	37,9	50,5
17 §	63	F	Não	Não	Não	1,29	7,8	29,5	3,7	65,0	21,5	35,4
% SIM			29,4	29,4	17,6							
MÉDIA±DP	59,0±13,1					0,62±0,63	18,1±9,7	49,6±13,4	3,3±1,8	106,1±64,4	34,3±14,3	46,0±14,6
MEDIANA (MIN-MÁX)						0,46 (0,01-2,56)	16,4 (6,5-46,8)	51,2 (24,2-75,2)	2,6 (1,2-9,2)	95,0 (28,0-270,0)	36,5 (10,0-64,9)	48,1 (18,2-80,7)

MM: Metimazol antes do rhTSH + <sup>131</sup>I; TH: Sinais e/ou sintomas de tireotoxicose após rhTSH + <sup>131</sup>I; PT: Tireoidite actínica; § Hipotireoidismo após 12 meses; §§ Paciente com tireoidite com dor moderada, tratada com prednisona.

Seis meses após o tratamento, o volume tireoidiano médio reduziu de  $106,1 \pm 64,4$  ml para  $73,0 \pm 52,0$  ml ( $p < 0,001$ ), configurando uma redução média de  $34,3 \pm 14,3\%$ . Após 12 meses, o volume tireoidiano médio foi de  $58,2 \pm 41,2$  ml ( $p < 0,001$  vs basal), com redução média de  $46,0 \pm 14,6\%$  em relação ao volume inicial. Houve redução de volume adicional entre o sexto e o 12º mês ( $p = 0,01$ , gráfico 1). A redução de volume do BMN em 12 meses não se correlacionou com o volume basal ( $r = -0,220$ ,  $p = 0,395$ ). A figura 2 ilustra as reconstituições multiplanares das tomografias helicoidais de um paciente, antes e 1 ano após o tratamento.

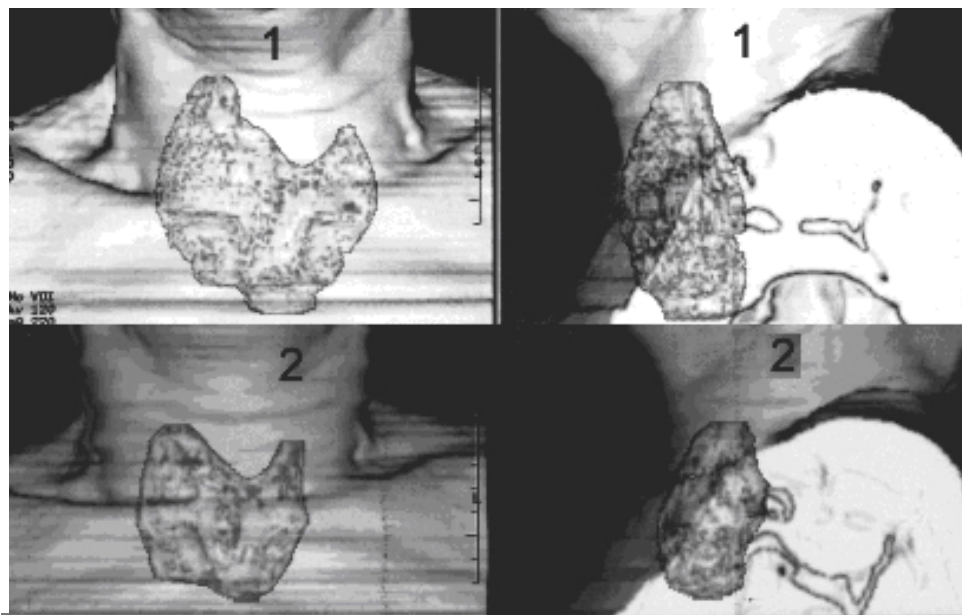
GRÁFICO 1 – VOLUMES TIREOIDIANOS PRÉ E PÓS-TRATAMENTO COM 30 mCi de  $^{131}\text{I}$  e 0,1 mg DE rhTSH



Os pacientes foram subdivididos em 2 grupos: grupo 1, constituído por pacientes que haviam usado metimazol e pacientes com TSH menor que 0,1 mU/L

no D1; grupo 2, formado por pacientes que não haviam usado metimazol e que tinham TSH maior que 0,1 mU/L. Entretanto, não foi possível comparar os dois grupos pois o poder de teste foi inferior a 0,800 ( $\alpha=0,05$ ) para todas as variáveis analisadas.

FIGURA 2 – RECONSTITUIÇÃO MULTIPLANAR DE TOMOGRAFIA BASAL E APÓS 1 ANO (PACIENTE 5)



NOTA: (1) Volume inicial: 147,0 ml

(2) Volume final: 42,2 ml

A administração de rhTSH levou a um incremento na captação de  $^{131}\text{I}$ , de  $18,1 \pm 9,7\%$  para  $49,6 \pm 13,4\%$  ( $p < 0,001$ ) e o padrão cintilográfico passou de heterogêneo para homogêneo em todos os pacientes. Não foi encontrada correlação entre a captação pós-rhTSH e os valores máximos de TSH ( $r = 0,484$ ;  $p = 0,06$ ), de T4 livre ( $r = 0,312$ ;  $p = 0,223$ ) ou de T3 ( $r = 0,366$ ;  $p = 0,148$ ). A razão de elevação da captação (RR) foi calculada através da divisão dos valores da captação final pela captação inicial. Obteve-se razão de elevação mediana igual a 2,6 (1,2 a 9,2). A

razão de elevação da captação se correlacionou diretamente com o pico de TSH ( $r=0,538$ ;  $p=0,032$ ) e inversamente com a captação basal ( $r= -0,613$ ;  $p=0,009$ ), indicando que pacientes com menor captação inicial obtiveram maior razão de elevação. O gráfico 2 apresenta as captações individuais pré e pós-rhTSH e a figura 3 ilustra o padrão de captação de  $^{131}\text{I}$  pré e pós-rhTSH.

GRÁFICO 2 – CAPTAÇÃO DE  $^{131}\text{I}$  PRÉ E PÓS-rhTSH

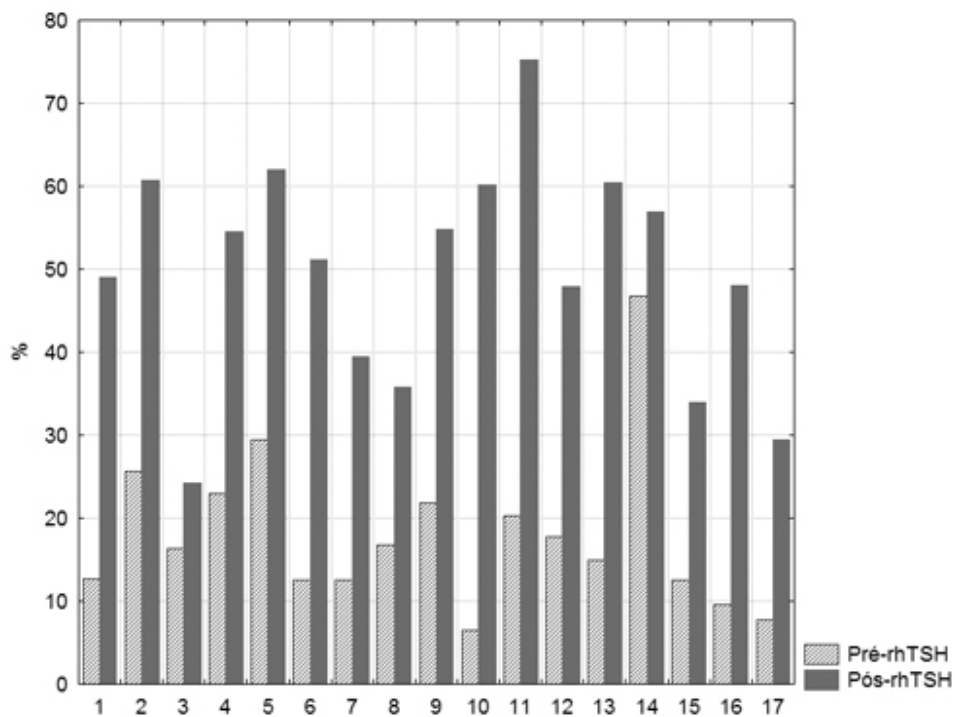
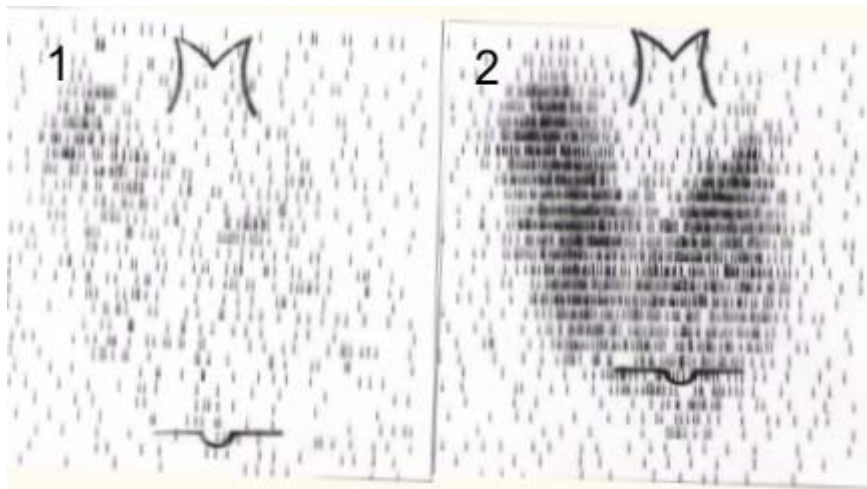


FIGURA 3 – CINTILOGRAFIAS DE TIREÓIDE DE 24 HORAS  
PRÉ E PÓS-rhTSH (PACIENTE 10)



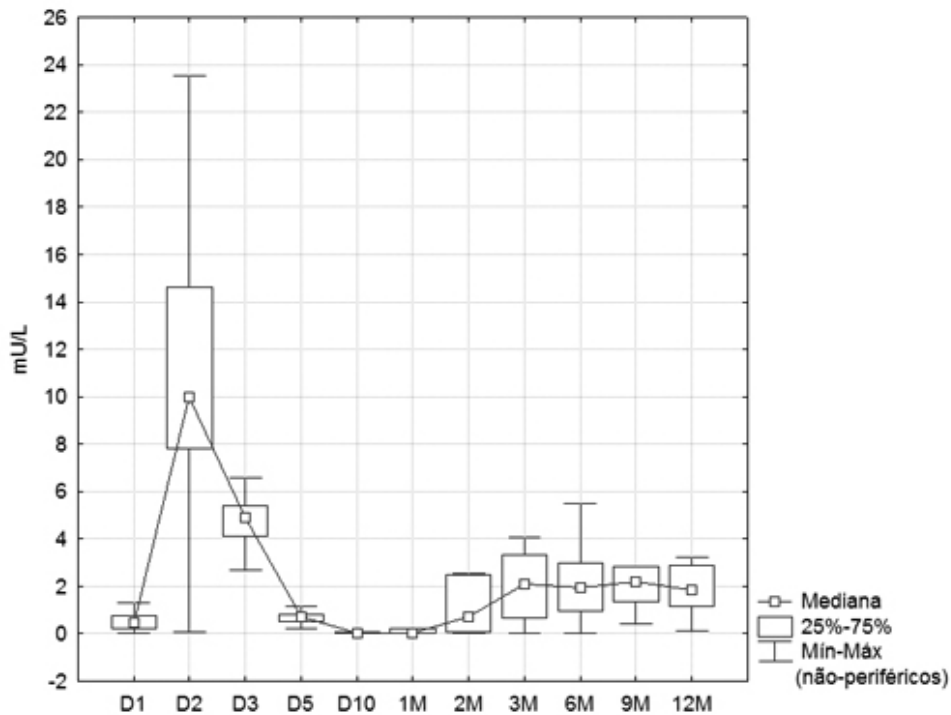
NOTA: (1) Captação pré-rhTSH igual a 6,5%  
(2) Captação pós-rhTSH igual a 60,1%

A atividade efetiva de  $^{131}\text{I}$  administrada foi definida como a atividade fixa administrada (30 mCi) dividida pelo volume tireoidiano inicial, corrigida pela captação pós-rhTSH. No estudo, a mediana da atividade efetiva foi de 154,5  $\mu\text{Ci/g}$  corrigida pela captação de  $^{131}\text{I}$  pós-rhTSH (63,2 – 404,7  $\mu\text{Ci/g}$ ). Não foram encontradas correlações entre a redução de volume tireoidiano e a captação de  $^{131}\text{I}$  pós-rhTSH ( $r= 0,305$ ;  $p=0,233$ ) e a redução do volume em 12 meses e a atividade efetiva administrada ( $r= 0,473$ ;  $p=0,055$ ), embora tenha havia uma tendência para a última correlação ser estatisticamente significativa.

Os níveis de TSH elevaram-se de uma mediana basal de 0,46 mU/L (0,01 – 2,56 mU/L) até atingirem o valor máximo no segundo dia (24 horas após a administração do rhTSH) igual a 9,97 mU/L (0,08 – 23,52 mU/L). Após o segundo dia, os níveis de TSH começaram a cair, atingindo os valores mínimos no 30º dia, com mediana de 0,01 mU/L; mínimo de 0,01 e máximo de 1,76 mU/L (gráfico 3). A

redução do volume tireoidiano após 12 meses não se correlacionou com a média do pico de TSH ( $r = -0,135$ ;  $p = 0,592$ ).

GRÁFICO 3 – NÍVEIS DE TSH DURANTE O ESTUDO



NOTA: Excluídos níveis de TSH coletados na vigência do uso de levotiroxina

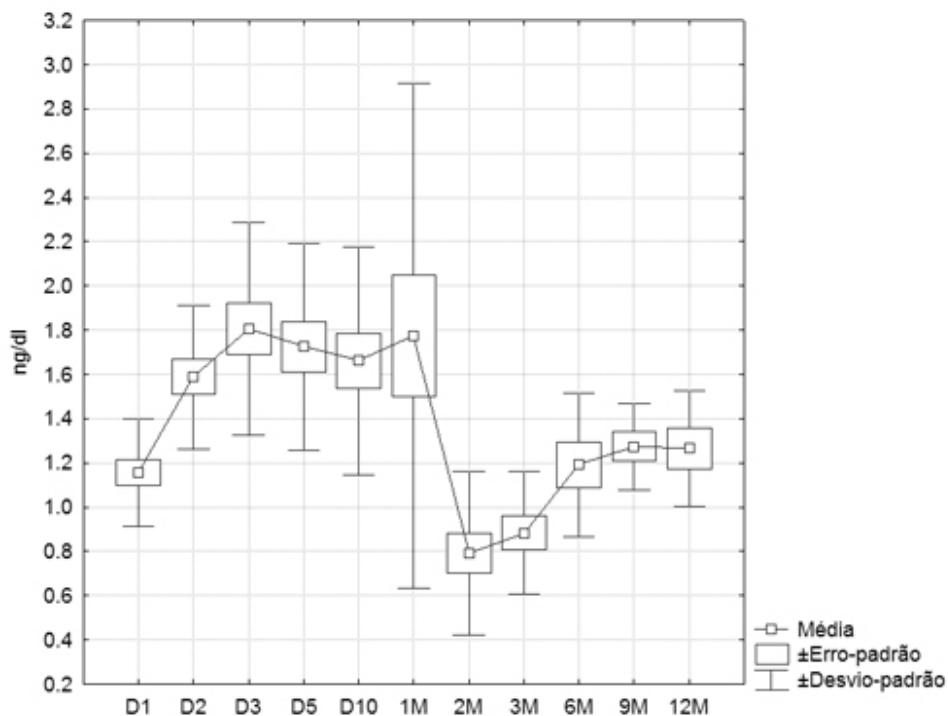
. No segundo mês, 50,0% (n=9) dos pacientes apresentavam níveis de TSH abaixo do valor de referência mínimo, enquanto 17,6% (n=3) desenvolveram hipotireoidismo e 5,9% (n=1) apresentava-se com ITM. A estes pacientes foi iniciada reposição com levotiroxina (1,6  $\mu\text{g}/\text{kg}$  para os pacientes com hipotireoidismo e 50  $\mu\text{g}/\text{dia}$  para o paciente com ITM). No terceiro mês, 4 pacientes apresentavam hipotireoidismo e 3, ITM. No sexto mês, mais um paciente passou a apresentar ITM. Após o nono mês não surgiram novos casos de hipotireoidismo ou de ITM, sendo que após um ano do tratamento com rhTSH e 30 mCi de  $^{131}\text{I}$ , 5 pacientes apresentavam hipotireoidismo e 4, ITM. Todos estavam em tratamento com

levotiroxina. Portanto, após 1 ano, 52,9% dos pacientes haviam apresentado algum grau de deficiência de hormônio tireoidiano. Para o cálculo das médias e medianas de TSH, T4 livre e T3 foram excluídos os pacientes em reposição com levotiroxina.

Não foi encontrada correlação entre o nível de TSH basal e a captação de  $^{131}\text{I}$  pré-rhTSH ( $r = -0,087$ ;  $p = 0,730$ ).

Os níveis de T4 livre aumentaram de  $1,16 \pm 0,24$  ng/dl até atingirem valores máximos no terceiro dia ( $1,80 \pm 0,48$  ng/dl,  $p < 0,001$ ). O valor médio de T4 livre manteve-se dentro dos valores de referência normais durante todo o estudo, e maiores que a média basal até o 30º dia. Seis pacientes apresentaram nível de T4 livre maior ou igual a 1,9 ng/dl no terceiro dia, cuja média foi de  $2,34 \pm 0,32$  ng/dl (gráfico 4).

GRÁFICO 4 – NÍVEIS DE T4 LIVRE DURANTE O ESTUDO

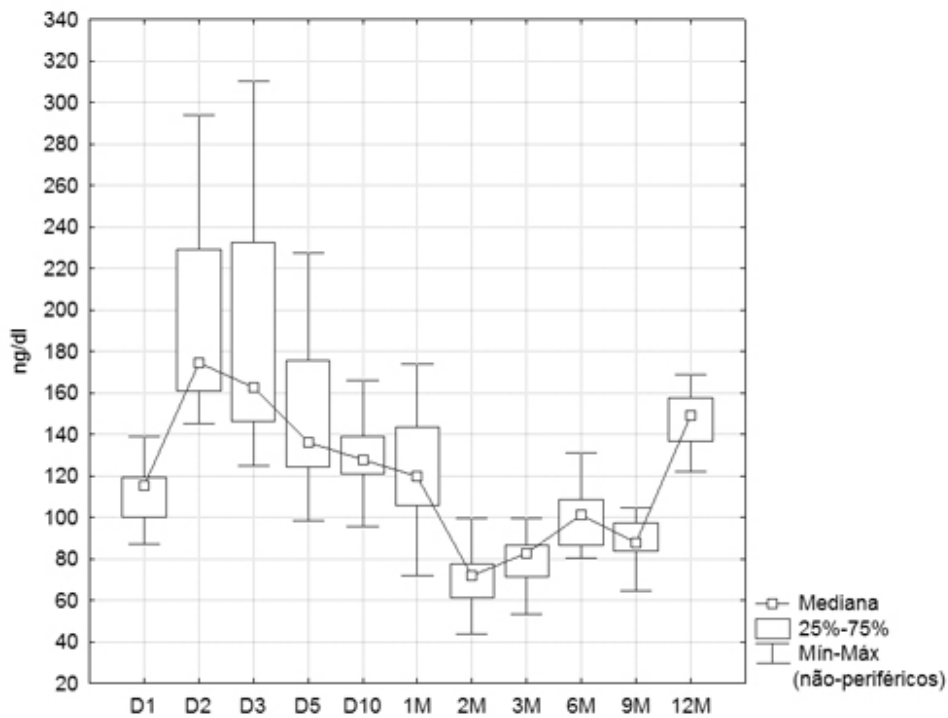


NOTA: Excluídos níveis de T4 livre coletados na vigência do uso de levotiroxina



Os níveis de T3 elevaram-se de uma mediana igual a 115,5 ng/dl (86,8 – 138,7 ng/dl) para um pico de 174,3 ng/dl (145,0 – 342,1 ng/dl) no dia 2 ( $p < 0,001$ ). A partir do terceiro dia, os níveis medianos de T3 voltaram para a faixa de normalidade. No segundo mês, oito pacientes passaram a apresentar níveis de T3 abaixo do valor de referência inferior, coincidindo com o aparecimento de casos de hipotireoidismo (gráfico 5).

GRÁFICO 5 – NÍVEIS DE T3 DURANTE O ESTUDO

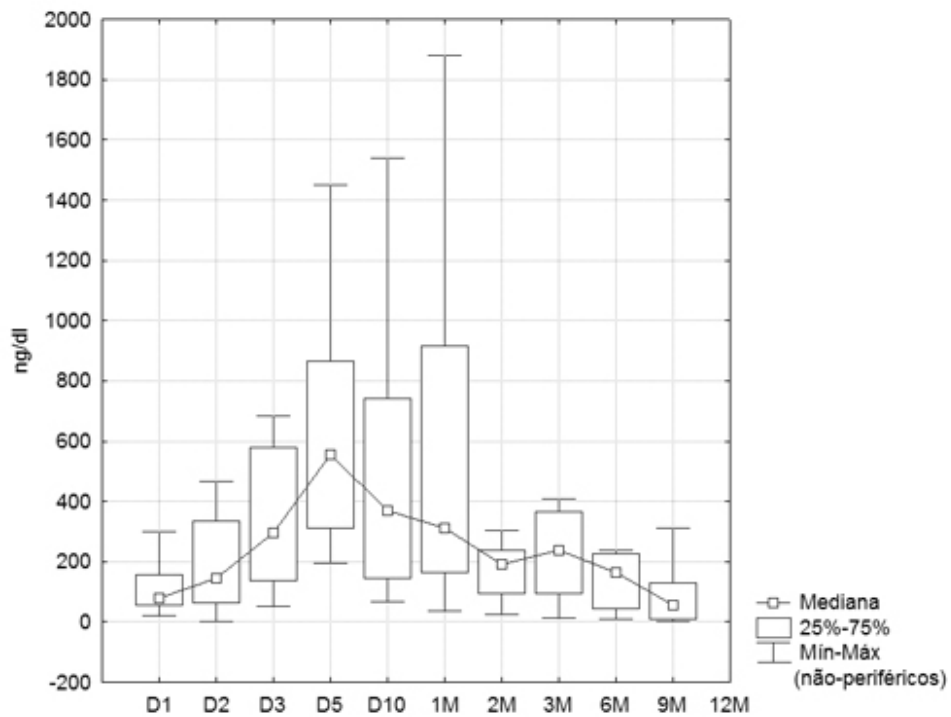


NOTA: Excluídos níveis de T3 coletados na vigência do uso de levotiroxina

Para a análise dos valores de Tg, foram excluídos os pacientes com títulos positivos de AATG concomitantes. A Tg aumentou de um valor mediano igual a 78,5 ng/ml (19,8 – 453,0 ng/ml) até o pico de 557,0 ng/ml (196,0 – 1 450,0 ng/ml;  $p < 0,001$ ) no quinto dia. No 12º mês, a tireoglobulina retornou a níveis próximos ao basal (mediana de 55,5 ng/dl,  $p = 0,399$ ). O gráfico 6 ilustra as variações da

tireoglobulina e a tabela 2 mostra todos os valores médios e medianos de TSH, T4 livre, T3 e Tg.

GRÁFICO 6 – NÍVEIS DE TG DURANTE O ESTUDO



NOTA: Excluídos níveis de Tg com anticorpos antitireoglobulina positivos

Não foram encontradas correlações entre os valores de pico do TSH com os valores de pico de T4 livre ( $r = -0,029$ ;  $p = 0,911$ ), T3 ( $r = -0,066$ ;  $p = 0,800$ ) e Tg ( $r = -0,354$ ;  $p = 0,236$ ).

TABELA 2: VALORES DE TSH, T4 LIVRE, T3 E TIREOGLOBULINA DO BASAL (D1) ATÉ O 12º MÊS (12M)

TEMPO	TSH		T4 livre		T3		Tg	
	Mediana	Média	Mediana	Média	Mediana	Média	Mediana	Média
D1	0,46 (0,01-2,56)	0,62±0,63	1,10 (0,85-1,68)	1,15±0,24	115,50 (86,80-138,70)	110,09±15,07	78,5 (19,8-453,0)	133,5±124,7
D2	9,97 (0,08-23,52)	10,86±5,44	1,50 (1,12-2,35)	1,59±0,32	174,20 (145,00-342,10)	204,61±58,37	143,0 (30,0-467,0)	201,4±175,9
D3	4,91 (2,67-9,17)	5,06±1,65	1,71 (1,10-2,80)	1,80±0,48	162,80 (124,60-310,40)	196,06±62,90	295,0 (51,8-1.520,0)	464,5±464,1
D5	0,70 (0,20-1,63)	0,76±0,37	1,72 (1,06-2,78)	1,72±0,47	136,30 (98,40-227,50)	151,21±37,59	557,0 (196,0-1.450,0)	648,1±434,1
D10	0,04 (0,01-2,12)	0,19±0,50	1,56 (0,91-2,70)	1,66±0,51	127,60 (77,40-240,00)	142,72±47,58	370,0 (65,5-1.540,0)	522,1±479,0
1M	0,01 (0,01-1,76)	0,30±0,54	1,54 (0,83-4,81)	1,77±1,14	119,70 (71,70-221,40)	131,23±39,45	310,0 (34,9-1.880,0)	587,1±604,1
2M	0,70 (0,03-33,50)	4,54±9,50	0,75 (0,28-1,79)	0,79±0,37	71,60 (24,00-158,10)	72,58±27,91	192,0 (23,2-305,0)	171,3±91,3
3M	2,07 (0,03-66,82)	6,84±18,07	0,79 (0,55-1,43)	0,88±0,28	83,30 (46,90-117,40)	81,38±18,28	NA	NA
6M	1,92 (0,04-5,48)	2,11±1,62	1,08 (0,78-1,70)	1,19±0,32	107,30 (86,30-130,90)	106,94±11,35	237,5 (12,9-407,0)	227,1±149,0
9M	2,21 (0,41-6,12)	2,63±1,87	1,25 (0,95-1,54)	1,27±0,19	90,40 (69,30-104,7)	89,32±10,77	165,0 (9,1-500,0)	172,4±158,6
12M	1,85 (0,10-3,24)	1,89±1,12	1,25 (0,82-1,70)	1,26±0,26	149,50 (109,00-169,00)	142,23±24,68	55,5 (0,8-311,0)	80,1±89,0

NOTA: Valores de TSH, T4 livre e de T3 na vigência do uso de levotiroxina foram excluídos da análise, assim como valores de tireoglobulina com títulos positivos de anticorpos antitireoglobulina. Valores expressos em mediana (mínimo-máximo) e média±desvio-padrão

NA: não avaliado

Quatro pacientes (23,5%) tinham títulos positivos de AATG (nenhum deles tinha TSH menor que 0,1 mU/L, e um deles tinha TSH entre 0,1 e 0,4 mU/L no primeiro dia). Este número aumentou para 9 pacientes no sexto mês, mas retornou a 4 no 12º mês (dos quais dois tinham títulos basais de AATG negativos). Títulos basais de ATPO eram positivos em 3 pacientes (17,6%; um deles tinha TSH igual a 0,11 mU/L e os demais, TSH normal). No sexto mês, tais pacientes mantiveram títulos positivos de ATPO e um quarto paciente também apresentou ATPO positivo, mantendo-se o número inalterado após um ano. Nenhum paciente tinha títulos positivos de TRAb antes do tratamento. Após 12 meses, 5 pacientes passaram a ter títulos positivos de TRAb. Três destes pacientes tinham TSH basal entre 0,1 e 0,4 mU/L, 2 tinham TSH normal e apenas 1 tinha ATPO positivo na avaliação basal.

Apenas um paciente se manifestou insatisfeito quanto à redução do volume do bócio. Este paciente obteve uma redução de 39,0%, atingindo um volume tireoidiano final de 67 ml, e novas opções terapêuticas foram oferecidas a ele (incluindo nova administração de rhTSH e <sup>131</sup>I), mas o paciente optou pela observação clínica.

## 6 DISCUSSÃO

A eficácia do tratamento do BMN com  $^{131}\text{I}$  isoladamente é usualmente diminuída pela captação baixa e irregular do radioiodo, sendo necessária a administração de atividades mais elevadas de  $^{131}\text{I}$ , a fim de maximizar a resposta terapêutica (HEGEDÜS *et al.*, 2003).

Graças a sua ação sobre o aumento da captação de  $^{131}\text{I}$ , o rhTSH também tem sido utilizado para o tratamento do BMN. O primeiro estudo que avaliou esta ação em pacientes com BMN foi realizado em 2000 por HUYSMANS e colaboradores, o qual mostrou que 0,03 mg de rhTSH levam à duplicação da captação de  $^{131}\text{I}$ , 24 horas após sua administração (HUYSMANS *et al.*, 2000). Outro estudo recente sugeriu que o rhTSH interfere na cinética do  $^{131}\text{I}$ , minimizando o decaimento da captação do radioiodo e maximizando a atividade total absorvida (NIELSEN *et al.*, 2005).

No presente estudo, foi escolhida a metade da dose de rhTSH (0,1 mg) com o objetivo de se testar a eficácia do tratamento com menos efeitos colaterais, já que estudos prévios com doses maiores de rhTSH mostraram ser eficazes (ALBINO *et al.*, 2005). No presente estudo, foi utilizada a maior atividade de  $^{131}\text{I}$  permitida para administração ambulatorial (30 mCi) devido ao elevado volume tireoidiano basal e à baixa captação pré-tratamento, com o objetivo de atingir redução glandular no maior número de pacientes. Consideramos arbitrariamente a redução volumétrica maior que 25% para considerar eficaz o tratamento. Com esta abordagem, apenas um paciente obteve redução do volume tireoidiano menor que 25% após 1 ano (18,2%), tendo sido atingida eficácia em 94,4% dos pacientes. Além disso, foi utilizada uma atividade fixa, ao invés de calculada, pois alguns pacientes teriam de receber

atividades maiores que 30 mCi e ser internados, criando problemas de ordem logística. A redução do volume tireoidiano obtida foi maior quando comparada com o resultado obtido em estudos que utilizaram a mesma atividade de  $^{131}\text{I}$  sem rhTSH (ZELMANOVITZ, ZELMANOVITZ e ZELMANOVITZ, 2000), mas foi similar a outros estudos que utilizaram atividades mais elevadas sem rhTSH (HEGEDÜS, 2003). Tais estudos usaram uma atividade calculada de  $^{131}\text{I}$ , resultando em uma larga faixa de atividade. Além disso, muitos destes estudos incluíram bócios volume médio menor que 100 ml. Nosso protocolo mostrou ser conveniente e de fácil aplicabilidade, cujos custos podem ser menores porque o tratamento pode ser feito ambulatorialmente, evitando a necessidade de hospitalização. Além disso, a resposta obtida foi satisfatória, tendo em vista a presença de bócios volumosos na amostra.

ALBINO e colaboradores avaliaram 18 pacientes com BMN (tóxico e atóxico), com características basais semelhantes ao presente estudo. Além disso, o desenho do estudo foi similar ao nosso, exceto pelo uso de duas doses de 0,1 mg de rhTSH. O protocolo de tratamento adotado por ALBINO e colaboradores levou ao aumento considerável dos níveis hormonais e da captação de  $^{131}\text{I}$ , sem a incidência de efeitos adversos graves e com redução eficaz do volume tireoidiano após a administração de 30 mCi de  $^{131}\text{I}$  (ALBINO *et al.*, 2005).

A captação média de  $^{131}\text{I}$  pós-rhTSH foi igual a  $48,6 \pm 13,4\%$ , comparável ao encontrado por ALBINO e colaboradores (ALBINO *et al.*, 2005). O aumento mediano na captação de  $^{131}\text{I}$  foi de 2,6 vezes em relação ao basal. Diversos fatores podem interferir na real avaliação da captação de  $^{131}\text{I}$ . O aumento na captação pode estar subestimado, pois a dose traçadora de  $^{131}\text{I}$  foi administrada alguns minutos após o rhTSH, enquanto a proteína NIS poderia ainda não estar completamente estimulada.

O uso de droga antitireoidiana também pode ter sido um fator de interferência, pois a interrupção do uso 2 semanas antes do radioiodo pode ter sido insuficiente para a obtenção da captação máxima de  $^{131}\text{I}$ . Além disso, DUICK e BASKIN mostraram que o maior valor de captação de  $^{131}\text{I}$  é obtido 72 horas após a administração de rhTSH (DUICK e BASKIN, 2003). Por outro lado, o aumento na captação de  $^{131}\text{I}$  pode ter sido influenciado não apenas pelo rhTSH, mas também pela adoção de dieta com restrição de iodo 2 semanas antes do início do tratamento.

Foi encontrada uma correlação negativa entre a razão de captação de  $^{131}\text{I}$  (captação pós-rhTSH / captação pré-rhTSH) com a captação pré-rhTSH, indicando que bócios menos captantes apresentam uma maior captação após a administração de rhTSH. Também foi encontrada correlação entre a razão de captação com o pico de TSH, indicando que a razão de aumento da captação depende do pico de TSH atingido.

Além do aumento na captação de  $^{131}\text{I}$ , houve ainda uma mudança no padrão cintilográfico tireoidiano de nossos pacientes, com um aumento da concentração de iodo maior em áreas anteriormente hipocaptantes, conferindo uma captação mais homogênea do iodo, parecida com a encontrada no bócio difuso tóxico. Tal efeito foi semelhante ao relatado por NIEUWLAAT e colaboradores (NIEUWLAAT *et al.*, 2001).

O intervalo entre a administração de rhTSH e da atividade de  $^{131}\text{I}$  foi de 24 horas, o qual é adequado para o efeito desejado sobre a captação de  $^{131}\text{I}$ . De fato, o pico de produção de RNA mensageiro da proteína NIS pós estímulo com TSH ocorre em 24 horas e os níveis máximos de expressão da proteína NIS ocorreram em 72 horas, correlacionando-se positivamente com a captação de radioiodo (KOGAI *et al.*, 1997). Portanto, o  $^{131}\text{I}$  pode ser administrado entre 24 (HUYSMANS *et al.*, 2000) e

72 horas (DUICK e BASKIN, 2003) após o rhTSH. É pouco provável que a atividade traçadora de  $^{131}\text{I}$  (administrada 24 horas antes da atividade terapêutica) tenha interferido no tratamento quanto ao efeito de atordoamento (“*stunning*”).

O pico de TSH ocorreu 24 horas após o rhTSH. É possível que o pico real do TSH tenha ocorrido antes disso, mas a primeira avaliação laboratorial depois do rhTSH foi realizada após 24 horas. Em seguida, os níveis de TSH começaram a declinar, atingindo valores mínimos após 30 dias. Tal achado é explicado pelo aumento concomitante dos níveis de T4 livre e de T3, acarretando em supressão do eixo hipotálamo-hipofisário. No segundo mês, os níveis de TSH passaram a aumentar, retornando a níveis compatíveis com eutireoidismo, ou passando para níveis de hipotireoidismo.

A administração de 0,1 mg de rhTSH levou não somente ao aumento dos níveis de TSH, mas também os de T4 livre e de T3. Esse comportamento é explicado pelo estímulo do TSH sobre o tecido tireoidiano.

O pico de T4 livre ocorreu 48 horas após o rhTSH, com aumento médio de  $56,5 \pm 29,3\%$  em relação ao basal. O pico de T3 ocorreu 24 horas após o rhTSH, com aumento médio de  $87,0 \pm 49,0\%$  em relação ao basal. A manutenção dos níveis mais elevados de T4 livre até 30 dias após o tratamento podem ser atribuída ao efeito destrutivo do radioiodo sobre a glândula, quando os níveis de TSH já haviam retornado ao normal ou estavam suprimidos. Por outro lado, o efeito actínico do radioiodo por si só não explica as elevações hormonais precoces, já que o  $^{131}\text{I}$  isoladamente não causa os incrementos de T4 livre e de T3 observados neste momento.

Os níveis de Tg aumentaram consideravelmente após o tratamento, refletindo o efeito actínico da radiação. Após 12 meses, os níveis de Tg retornaram a



valores próximos aos basais, como reflexo da ausência do estímulo pelo rhTSH e da resolução do quadro de tireoidite actínica.

A incidência de efeitos adversos foi consideravelmente elevada, mas todos foram leves a moderados e limitados aos 10 primeiros dias de tratamento. Dois pacientes com sinais e/ou sintomas de tireotoxicose foram tratados com propranolol (80 mg se tireotoxicose leve ou 120 mg, se moderada) e o terceiro paciente já fazia uso de atenolol 50 mg como terapia anti-hipertensiva, tendo a sua dose dobrada, até no máximo o décimo dia, com completa resolução do quadro. Quatro pacientes faziam uso prévio de beta-bloqueadores, e um deles apresentou sinais e sintomas de tireotoxicose. Os outros 3 pacientes não relataram tal efeito adverso, sendo possível que o uso prévio da medicação levou à sua prevenção. Com base nesse achado, sugerimos que seja adotado o uso profilático de beta-bloqueadores para prevenir os sintomas de tireotoxicose, quando não houver contra indicação para esta droga. A incidência de tireotoxicose foi menor (17,6%) que em estudo prévio (39%; ALBINO *et al.*, 2005), sendo um reflexo do menor pico de T4 livre e de T3 no presente estudo. É possível que a incidência de tireotoxicose tenha sido superestimada, pois consideramos suficiente a presença de apenas um sinal ou sintoma de tireotoxicose para considerar que o paciente estivesse tireotóxico. Talvez o uso de escalas ou escores para a avaliação de tireotoxicose pudesse ser útil para quantificar a intensidade do quadro.

Houve elevado índice de tireoidite actínica caracterizada por dor cervical em topografia de tireóide (29,4%), maior que um estudo que demonstrou uma incidência de até 4% (WESCHE *et al.*, 2001), mas comparável a outro estudo semelhante (33%; ALBINO *et al.*, 2005). Apesar de o último estudo ter utilizado o dobro da dose de rhTSH em relação ao nosso, a incidência de tireoidite foi similar, evidenciando

que em ambos os estudos os pacientes estiveram sob o mesmo efeito da radiação. Não foram encontradas diferenças entre os pacientes que apresentaram ou não tal efeito adverso, exceto uma maior prevalência de AATG no grupo que apresentou tireoidite (60% vs 8,3%), o que sugere uma relação entre o surgimento de tireoidite e a presença de AATG. Apesar de não haver poder estatístico para afirmarmos que a presença de AATG é um fator de risco para o desenvolvimento de tireoidite actínica, sugerimos o uso profilático de AINH nos pacientes com títulos positivos de AATG. Todos os pacientes que desenvolveram sintomas de tireoidite actínica foram tratados com AINH. Um paciente não respondeu satisfatoriamente ao tratamento e precisou ser tratado com prednisona (20 mg por 5 dias), com importante melhora clínica.

Os efeitos mais observados do  $^{131}\text{I}$  no tratamento do BMN foram o hipotireoidismo e ITM (52,9% após 1 ano), dado comparável ao estudo de ALBINO e colaboradores (70,6%; ALBINO *et al.*, 2005), reforçando a evidência de que apenas uma dose de rhTSH tem o mesmo efeito sobre o tecido tireoidiano. Todos os pacientes com títulos basais de ATPO positivos desenvolveram hipotireoidismo. O volume tireoidiano basal dos pacientes que desenvolveram hipotireoidismo era consideravelmente menor (60 ml vs 155 ml,  $p < 0,003$ ). Portanto, pacientes com títulos positivos de ATPO e o bócios pouco volumosos têm maior risco de desenvolverem hipotireoidismo pós-radioiodo.

Seis pacientes apresentavam hipertireoidismo subclínico antes do início do tratamento e cinco deles fizeram uso de metimazol por pelo menos 3 meses. Na primeira reavaliação, 3 pacientes ainda mantinham níveis de TSH menores que 0,1 mU/L. Entretanto, quando os dados referentes à captação, volume tireoidiano e níveis hormonais foram analisados em dois grupos separados (pacientes com

função tireoidiana normal e pacientes com TSH baixo e/ou usoprévio de metimazol), estas variáveis não puderam ser analisadas devido ao baixo poder de teste.

No presente estudo, a combinação de rhTSH e uma atividade fixa de 30 mCi de  $^{131}\text{I}$  resultaram em uma redução média do volume tireoidiano na ordem de  $34,3 \pm 14,3\%$  após 6 meses e de  $46,0 \pm 14,6\%$  após 1 ano. No estudo de ALBINO e colaboradores, o tratamento do BMN com uma atividade fixa de  $^{131}\text{I}$  e duas doses de 0,1 mg de rhTSH mostrou ter com eficácia comparável a estudos que utilizaram maiores atividades de radiação. No presente estudo, a eficácia quanto à redução tireoidiana foi comparável à obtida naquele estudo em 6 meses ( $39,3 \pm 19,5\%$ ) e em 12 meses ( $47,5 \pm 21,7\%$ ). A redução de volume não se correlacionou com média da captação de radioiodo pós-rhTSH. Tal observação sugere que o valor absoluto da captação obtido com o rhTSH não é o único fator determinante da resposta ao tratamento. A alteração do padrão de captação, de heterogêneo para homogêneo, também tem importante papel na resposta obtida.

Uma dose mais elevada de rhTSH (0,45 mg) e uma maior atividade de  $^{131}\text{I}$  (50 a 150 mCi) levaram a uma maior redução volumétrica do bócio em 1 ano e também a uma maior prevalência de hipotireoidismo, confirmando maior eficácia desta associação do que o uso isolado do  $^{131}\text{I}$  (SILVA *et al.*, 2001). Sem a ajuda do rhTSH, doses elevadas de  $^{131}\text{I}$  são eficazes no tratamento de pacientes com bócios volumosos, atingindo redução de 40% do volume em 1 ano de seguimento (HUYSMANS *et al.*, 1997) Entretanto, baixas doses utilizadas isoladamente têm resultados bem mais modestos com média de 24,5% de redução de volume em 14 meses de seguimento (ZELMANOVITZ, ZELMANOVITZ e ZELMANOVITZ, 2000).

Não foram encontradas correlações entre a redução tireoidiana e a captação de  $^{131}\text{I}$  pós-rhTSH, o volume tireoidiano basal ou a atividade efetiva de  $^{131}\text{I}$  (embora o

nível de significância estatística tenha ficado próximo a 0,05). Apesar de não ter sido possível demonstrar correlação alguma, a redução do volume tireoidiano foi eficaz. Isso provavelmente ocorreu devido ao fato de todas as variáveis serem interdependentes e terem influenciado na resposta conjuntamente.

Os efeitos da levotiroxina na redução do volume tireoidiano devem ser considerados, mas, como estudos prévios mostraram (ZELMANOVITZ, GENRO e GROSS, 1998), não acreditamos que a levotiroxina possa ter influenciado na resposta. O uso do metimazol também poderia ter sido um fator de interferência no aumento da captação de radioiodo. Entretanto, o uso da droga foi interrompido 2 semanas antes do tratamento. Um estudo recente mostrou que 3 dias de interrupção são suficientes para evitar o comprometimento da eficácia no tratamento de pacientes com doença de Graves e nódulo tóxico (WALTER *et al.*, 2006). Além disso, o uso do metimazol pode ter acarretado o aumento dos níveis de TSH e diminuição dos níveis de T4 livre e de T3 na avaliação basal.

Os títulos de AATG retornaram aos valores basais no 12º mês, refletindo a destruição tecidual. Não pudemos estabelecer um padrão para as variações dos títulos de ATPO. Os títulos de TRAb aumentaram consideravelmente, apesar da administração de apenas uma dose de rhTSH. Tal achado sugere um efeito que não depende da dose. Não observamos relação entre presença de títulos positivos de ATPO e o surgimento de títulos positivos de TRAb, pois apenas um paciente que desenvolveu TRAb positivo tinha títulos basais de ATPO positivos. SILVA e colaboradores mostraram que o desenvolvimento de títulos positivos de ATPO e de TRAb após o  $^{131}\text{I}$  ocorre independentemente do uso do rhTSH (RUBIO *et al.*, 2005).

Apesar de faltarem grupos-controle no presente estudo, e de ser necessária análise mais aprofundada do efeito da dieta restrita em iodo na captação de  $^{131}\text{I}$ ,

concluimos que o tratamento do BMN com uma dose de 0,1 mg de rhTSH e 30 mCi de <sup>131</sup>I é eficaz quanto à redução do volume tireoidiano, com efeitos colaterais leves a moderados e auto-limitados.

Nossos pacientes continuam sendo monitorizados para avaliação de redução volumétrica do bócio em 2 anos e dos efeitos tardios sobre a função tireoidiana, dados estes ainda não analisados.

## 7 CONCLUSÕES

A associação de uma dose de 0,1 mg de rhTSH com 30 mCi de  $^{131}\text{I}$  24 horas após, em 18 pacientes com BMN, nos permitiu concluir:

- a) Houve redução eficaz do volume tireoidiano, comparável aos dados da literatura ( $^{131}\text{I}$  em elevadas atividades ou  $^{131}\text{I}$  +rhTSH em diferentes esquemas terapêuticos). A terapia foi de fácil aplicabilidade, conveniente e eficaz em 94,4% dos pacientes.
- b) O rhTSH otimizou a captação do  $^{131}\text{I}$  (quantitativa e qualitativamente);
- c) Houve elevação transitória dos níveis de hormônios tireoidianos, de maneira leve e auto-limitada;
- d) O tratamento foi bem tolerado, com elevada incidência de efeitos adversos, porém leves a moderados e limitados.

Sugerimos que a dose ideal de rhTSH deva ficar em torno de 0,03 mg, com a administração de 30 mCi 72 horas após sua aplicação, momento em que a captação de radioiodo está maximizada. Novos estudos randomizados e com maior número de pacientes devem ser realizados em busca do tratamento ideal: eficaz e com o mínimo de efeitos adversos.

## REFERÊNCIAS

- ABDEL-RAHIM, A. A.; AHMED, M. E.; HASSAN, M. A. Respiratory complications after thyroidectomy and the need for tracheostomy in patients with a large goitre. **Br J Surg**, v.86, p.90, 1999.
- ALBINO C. C. et al. Recombinant human thyrotropin 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.
- BÄHRE, M. et al. Thyroid autonomy: sensitive detection in vivo and estimation of its functional relevance using quantified high-resolution scintigraphy. **Acta Endocrinol (Copenh)**, v.117, p.145–153, 1988.
- BALTISBERGER, B. L.; MINDER, C. E.; BÜRGI, H. Decrease of incidence of toxic nodular goitre in a region of Switzerland after full correction of mild iodine deficiency. **Eur J Endocrinol**, v.132, p.546–549, 1995.
- BELFIORE, A. et al. Cancer risk in patients with cold thyroid nodules: relevance of iodine intake, sex, age, and multinodularity. **Am J Med**, n.93, p.363–369, 1992.
- BERGHOUT, A. et al. Comparison of placebo with L-thyroxine alone or with carbimazole for treatment of sporadic non-toxic goitre. **Lancet**, v.336, p.193-197, 1990.
- BERGHOUT, A. et al. The long-term outcome of thyroidectomy for sporadic non-toxic goitre. **Clin Endocrinol (Oxf)**, v.31, p.193-199, 1989.
- 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.
- BRAGA-BASARIA, M.; BASARIA, S. Marine-Lenhart syndrome. **Thyroid**, v.14, p.1107, 2004.

BRIX, T. H.; KYVIK, K. O.; HEGEDÜS, 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.

BROWN, P. et al. Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease: the waning of an era. **Neurology**, v.67, p.389-393, 2006.

CHEUNG, N. W.; BOYAGES, S. C. The thyroid gland in acromegaly: an ultrasonographic study. **Clin Endocrinol (Oxf)**, v.46, p.545–549, 1997.

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

COOPER, D. S. et al. The American Thyroid Association Guidelines Taskforce. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. **Thyroid**, v.16, p.109-142, 2006.

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

DELANGE, F. et al. Iodine deficiency in the world: where do we stand at the turn of the century? **Thyroid**, v.11, p.437-447, 2001.

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.

DUNN, J. T. **Newsletter from the international council for control of iodine deficiency disorders**. Disponível em:  
<<http://indorgs.virginia.edu/iccid/>>. Acesso em 2 set. 2006.

ELTE, J. W.; BUSSEMAKER, J. K.; HAAK, A. The natural history of euthyroid multinodular goitre. **Postgrad Med J**, v.66, p.186–190, 1990.

ERMANS, A. M. et al. Possible role of cyanide and thiocyanate in the etiology of endemic cretinism. In: STANBURY, J. B.; KROC, R. L. (eds). **Human Development and the Thyroid Gland**. Relation to Endemic Cretinism. New York: Plenum Press, 1972, p.455-459.

FELDKAMP, J. et al. Iodide or l-thyroxine to prevent recurrent goiter in an iodine-deficient area: prospective sonographic study. **World J Surg**, v.21, p.10–14, 1997.

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.

HALL, P. et al. Cancer mortality after iodine 131 therapy for hyperthyroidism. **Int J Cancer**, v.50, p.886-890, 1992.



HAMBURGER, J. I. Evolution of toxicity in solitary nontoxic autonomously functioning thyroid nodules. **J Clin Endocrinol Metab**, v.50, p.1089–1093, 1980.

HARACH, H. R.; WILLIAMS, E. D. Thyroid cancer and thyroiditis in the goitrous region of Salta, Argentina, before and after iodine prophylaxis. **Clin Endocrinol (Oxf)**, v.43, p.701–706, 1995.

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.

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

HEGEDÜS, 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.

HEGEDÜS, L.; GERBER, H. Multinodular goiter. In: DE GROOT, L.J.; JAMESON, J.L. (eds.) **Endocrinology**. Philadelphia: WB Saunders, 2000. p.1517–1528.

HEGEDÜS, 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.

HENEINE, I. F. Radioatividade em radiações em biologia. In: \_\_\_\_\_. **Biofísica básica**. São Paulo: Atheneu, p.337–386, 1995.

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 : 14 jun. 2006.

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.

HINTZE, G.; KOBBERLING, J. Treatment of iodine deficiency goiter with iodine, levothyroxine or a combination of both. **Thyroidology**, v.4, p.37–40, 1992.

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

HOWARTH, D. M. et al. Outpatient management of patients with large multinodular goitres treated with fractionated radioiodine. **Eur J Nucl Med**, v.24, p.1465–1469, 1997.

HUYSMANS, D. A. et al. Large, compressive goiters treated with radioiodine. **Ann intern Med**, v.12, p.757-762, 1994.

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

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

HUYSMANS, D. A. et al. Autoimmune hyperthyroidism occurring late after radioiodine treatment for volume reduction of large multinodular goiters. **Thyroid**, v.7, p.535–539, 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.

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

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.

KNUDSEN, N. et al. Risk factors for goiter and thyroid nodules. **Thyroid**, v.12, p.879–888, 2002.

KOGAI, T. et al. Regulation by thyroid-stimulating hormone of sodium/iodide symporter gene expression and protein levels in FRTL-5 cells. **Endocrinology**, v.138, p.2227-2232, 1997.

KOH, K. B.; CHANG, K. W. Carcinoma en multinodular goiter. **Brit J Surg**, v.79, p.266, 1992.

KROHN, K.; WOHLGEMUTH, S.; GERBER, H.; PASCHKE R. Hot microscopic areas of iodine deficient euthyroid goiters contain constitutively activating TSH receptor mutations. **J Pathol**, v.192, p.37–42, 2000.

KROHN, K. et al. Pathogenesis of Euthyroid and Toxic Multinodular Goiter. **Endocrine Rev**, v.26, p.504-524, 2005.

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 <sup>123</sup>I uptake in iodine treated normal subjects. **J Clin Endocrinol Metab**, v.86, p.437-440, 2001.

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

LEESE, G. P. et al. Morbidity in patients on l-thyroxine: a comparison of those with a normal TSH to those with a suppressed TSH. **Clin Endocrinol (Oxf)**, v.37, p.500–503, 1992.

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.691–697, 1997.

MANOLE, D. et al. Estrogen promotes growth of human thyroid tumor cells by different molecular mechanisms. **J Clin Endocrinol Metab**, v.86, p.1072–1077, 2001.

MARINE, D. Etiology and prevention of simple goiter. **Medicine**, v.3, p.453, 1924.

MAZZAFERRI, E. L.; KLOOS, 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.

McCALL, A. et al. The incidence of thyroid carcinoma in solitary cold nodules and in multinodular goiters. **Surgery**, v.100, p.1128, 1986.

MELLER, J. et al. Incidence of radioiodine induced Graves' disease in patients with multinodular toxic goiter. **Exp Clin Endocrinol Diabetes**, v.114, p.235-239, 2006.

NIELSEN, V. E.; BONNEMA, S. J.; HEGEDÜS, L. The effects of recombinant human thyrotropin, in normal subjects and patients with goitre. **Clin Endocrinol (Oxf)**, v.61, p.655-663, 2004.

NIELSEN V. E. et al. Recombinant human thyrotropin markedly changes the <sup>131</sup>I kinetics during <sup>131</sup>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 <sup>131</sup>I 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. Radioiodine treatment of multinodular non-toxic goitre. **Brit Med J**, v.307, p.828-832, 1993.

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

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

NYGAARD, B. et al. Transition of nodular toxic goiter to autoimmune hyperthyroidism triggered by  $^{131}\text{I}$  therapy. **Thyroid**, v.9, p.477-481, 1999.

NYGAARD, B. et al. Radioiodine therapy for multinodular toxic goiter. **Arch Intern Med**, v.12, p.1364-1368, 1999.

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 an international, randomized, controlled study. **J Clin Endocrinol Metab**, v.91, p.926-932, 2006.

PAPINI, E. et al. Long-term changes in nodular goiter: a 5-year prospective randomized trial of levothyroxine suppressive therapy for benign cold thyroid nodules. **J Clin Endocrinol Metab**, v.83, p.780-783, 1998.

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.

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.

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.

RÖJDMARK, J.; JÄRHULT, J. High long term recurrence rate after subtotal thyroidectomy for nodular goiter. **Eur J Surg**, v.161, p.725-727, 1995.

RON, E. et al. Cancer mortality following treatment for adult hyperthyroidism. **JAMA**, v.280, p.347-355, 1998.

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

RUBIO I. G. et al. Human recombinant TSH preceding a therapeutic dose of radioiodine for multinodular goiters has no significant effect in the surge of TSH-receptor and TPO antibodies. **Thyroid**, v.15, p.134-139, 2005.

SARNE, D. **Effects of the environment, chemicals and drugs on thyroid function.** Disponível em: <<http://www.thyroidmanager.org/Chapter5/5a-2.htm#Goitrogens>> Acesso em: 13 ago, 2006.

SCHMIDT, M. et al. Incidence of postradioiodine immunogenic hyperthyroidism/Graves' disease in relation to a temporary increase in thyrotropin receptor antibodies after radioiodine therapy for autonomous thyroid disease. **Thyroid**, v.16, p.281-288, 2006.

SHIBATA, Y. et al. 15 Years after Chernobyl: new evidence of thyroid cancer. **Lancet**, v.58, p.1965–1966, 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.

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

TARANTINI, B. et al. Effectiveness of radioiodine (<sup>131</sup>I) as definitive therapy in patients with autoimmune and non-autoimmune hyperthyroidism. **J Endocrinol Invest**, v.29, p.594-598, 2006.

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.

THYROGEN: tirotopina alfa. Marco Aurélio de L. Xavier. Cambridge: Genzyme Corporation, 2003. Bula

TORRES, M. T. et al. Effect of various doses of recombinant human thyrotropin on 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.

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

WALTER, M. A. et al. Outcome of radioiodine therapy without, on or 3 days off carbimazole: a prospective interventional three-group comparison. **Eur J Nucl Med Mol Imaging**, v.33, p.730-737, 2006.

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

ZELMANOVITZ, F.; GENRO, S.; GROSS, J. L. Suppressive therapy with levothyroxine for solitary thyroid nodules: a double-blind controlled clinical study and cumulative meta-analyses. **J Clin Endocrinol Metab**, v.83, p.3881-3885, 1998.

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

## ANEXO 1 – ORIENTAÇÕES DE DIETA ANTES DO TRATAMENTO

### Orientações para Dieta Pobre em Iodo (2 semanas antes do tratamento)

	Não permitido	Permitido
SAL	Sal iodado, salgadinhos, batata frita industrializada	Sal não iodado
PEIXES	Peixes, frutos do mar, camarão, ostras, algas	Peixes de água doce (ex: pintado, truta)
LATICÍNIOS	Leite, sorvete, queijo, requeijão, iogurte, leite de soja, tofu	Leite em pó desnatado, margarina e manteiga sem sal
CARNES	Carne defumada, carne de sol, caldo de carne, presunto, embutidos, bacon, salsicha, chucrute	Carnes frescas
OVOS MOLHOS	Gema de ovo, maionese, molho de soja	Clara de ovo, temperos, óleo, azeite, vinagre
FRUTAS	Frutas enlatadas ou em calda, frutas secas salgadas	Frutas secas e sucos, frutas secas sem sal (ex: nozes, amendoim)
VEGETAIS	Enlatados (azeitonas, pickles, cogumelos, etc) agrião, aipo, couve de bruxelas, repolho	Alface, batata sem casca, beterraba, brócolis, cebola, cenoura, cogumelo fresco, couve, ervilhas, espinafre, nabo, pepino, tomate, vagem
PÃES, MASSAS, CEREAIS E GRÃOS	Pães industrializados, pizza, cereais em caixas (ex: Sucrilhos, Cornflakes)	Pão caseiro, pão francês, bolacha integral ou cream cracker, macarrão e massas simples, arroz, aveia, cevada, farinha, feijão, milho, trigo
DOCES	Doces com gema de ovo, chocolate, leite	Açúcar, mel, geléia, balas (exceto balas vermelhas)
BEBIDAS	Café instantâneo ou solúvel, chá	Café de filtro, sucos, refrigerantes

## ANEXO 2 – VALORES INDIVIDUAIS DE TSH (mU/L)

PACIENTE	TSH										
	D1	D2	D3	D5	D10	1M	2M	3M	6M	9M	12M
1	0,320	16,390	6,570	0,740	0,030	0,160	0,699	2,133	1,900	2,310	2,080
2	0,250	8,340	5,180	1,440	0,050	0,010	0,053	3,322	0,260	29,820	1,770
3	0,940	7,810	3,900	0,670	0,050	0,010	33,500	43,490	17,200	4,860	6,880
4	1,140	5,000	4,130	1,070	0,190	0,010	10,100	2,070	0,460	0,420	0,288
5	0,070	0,080	5,230	0,540	0,080	0,010	0,036	0,646	1,110	1,350	1,500
6	0,010	17,800	5,810	0,450	0,010	0,010	0,088	4,057	2,530	6,120	3,240
7	0,540	8,300	4,560	0,720	0,040	0,200	1,830	2,071	0,980	2,210	1,620
8	0,740	9,970	5,380	0,700	0,010	0,010	2,200	66,820	15,100	14,450	75,00
9	0,460	7,150	2,670	0,200	0,040	0,040	0,047	0,552	0,530	1,090	0,769
10	0,780	9,540	4,910	0,490	0,030	0,760	1,593	0,997	1,950	2,200	2,630
11	0,240	12,100	4,780	0,550	0,010	0,010	0,030	0,030	3,600	2,840	3,160
12	0,110	14,610	4,180	0,540	0,030	0,010	0,064	3,940	0,800	3,060	0,747
13	0,320	10,850	3,400	0,420	0,040	0,650	2,480	1,430	3,000	5,150	1,550
14	0,650	23,520	9,170	1,150	0,050	0,010	0,093	0,352	0,040	0,410	0,097
15	2,560	15,280	7,890	1,630	2,120	1,410	21,700	18,560	2,670	0,230	1,160
16	0,130	10,150	5,040	0,780	0,010	0,010	0,090	2,594	5,480	3,370	1,820
17	1,290	7,720	3,150	0,830	0,410	1,760	2,530	1,656	1,470	1,740	1,490



## ANEXO 3 – VALORES INDIVIDUAIS DE T4 LIVRE (ng/dl)

PACIENTE	T4 livre										
	D1	D2	D3	D5	D10	1M	2M	3M	6M	9M	12M
1	1,17	1,63	2,29	1,76	1,43	1,03	0,71	0,70	1,00	1,17	1,30
2	1,13	1,40	1,49	1,83	1,48	1,54	0,70	0,57	1,10	0,85	1,60
3	1,05	1,26	1,35	1,18	1,94	1,98	0,28	0,73	0,94	1,25	1,30
4	1,09	1,50	1,49	1,47	1,13	4,32	0,39	1,35	1,57	1,31	1,50
5	1,68	1,47	2,33	2,26	2,15	1,62	0,98	0,81	1,05	1,19	1,10
6	1,56	2,35	2,80	2,78	2,70	2,14	0,91	0,79	1,12	1,11	1,20
7	0,98	1,38	1,46	1,43	1,39	0,86	0,77	0,78	1,70	0,95	0,82
8	1,30	1,86	1,90	1,72	2,61	4,81	0,46	0,59	1,25	1,46	0,55
9	1,55	1,86	1,88	1,72	1,81	1,57	1,37	1,22	1,60	1,49	1,70
10	0,86	1,27	1,56	1,42	1,20	0,83	0,72	0,86	0,97	1,10	1,10
11	0,95	1,80	1,78	1,83	1,56	1,44	1,79	1,43	0,90	0,86	1,00
12	1,10	1,95	2,16	2,07	1,76	1,88	1,01	0,76	0,97	0,91	1,20
13	1,19	1,58	1,59	1,55	1,45	0,91	0,76	0,91	1,14	0,97	1,10
14	1,07	1,47	1,71	1,74	1,62	1,29	0,87	1,11	1,57	1,34	1,30
15	0,92	1,21	1,22	1,06	1,00	0,95	0,43	0,55	1,25	1,48	1,30
16	1,21	1,89	2,58	2,44	2,11	2,09	0,75	0,76	0,78	1,54	1,20
17	0,85	1,12	1,10	1,07	0,91	0,91	0,53	0,86	1,18	0,98	1,10

## ANEXO 4 – VALORES INDIVIDUAIS DE T3 (ng/dl)

PACIENTE	T3										
	D1	D2	D3	D5	D10	1M	2M	3M	6M	9M	12M
1	114,80	242,50	226,30	135,20	110,90	114,70	81,30	82,60	104,80	104,70	149,00
2	100,00	147,00	124,60	139,90	123,70	140,80	61,10	58,20	101,20	78,40	149,00
3	119,20	158,00	136,90	122,00	121,20	143,30	49,80	53,50	81,40	97,10	125,00
4	87,40	160,80	153,10	114,00	77,40	206,40	24,00	66,80	97,30	74,40	149,00
5	122,90	145,00	294,40	227,50	132,50	114,20	75,30	99,30	108,70	87,50	169,00
6	124,10	293,90	247,40	214,00	131,40	158,40	71,60	86,40	107,10	85,60	165,00
7	118,00	195,80	162,80	178,40	130,30	96,50	85,40	98,00	130,90	94,70	121,90
8	87,60	157,30	146,40	118,00	240,00	221,40	58,00	46,90	80,60	83,70	75,60
9	117,40	174,20	156,10	98,40	118,70	113,20	74,30	86,20	110,80	100,80	150,00
10	110,20	221,30	215,50	128,80	229,00	101,00	69,60	84,40	102,70	79,00	163,00
11	90,50	209,10	197,60	136,30	121,10	128,70	158,10	117,40	97,80	69,30	109,00
12	116,00	342,10	301,20	205,20	235,00	173,60	68,70	66,90	106,50	93,60	158,00
13	115,50	173,90	147,80	124,40	126,80	101,60	72,70	77,00	112,80	90,40	136,00
14	138,70	291,30	310,40	170,30	139,10	120,30	99,30	83,30	107,50	91,90	111,00
15	103,60	164,30	141,40	134,40	95,50	105,50	77,40	82,70	103,90	74,60	152,00
16	86,80	229,20	232,50	175,30	127,60	119,70	63,50	71,40	86,30	64,60	148,00
17	118,90	172,70	138,60	148,40	166,00	71,70	43,70	80,30	107,50	89,50	193,00

## ANEXO 5 – VALORES INDIVIDUAIS DE TG (ng/ml)

PACIENTE	Tg									
	D1	D2	D3	D5	D10	1M	2M	6M	9M	12M
1	199,0	301,0	578,0	988,0	388,0	272,0	206,0	337,0	500,0	311,0
2	453,0	435,0	478,0	662,0	741,0	1570,0	251,0	87,0	120,0	55,5
3	156,0	143,0	151,0	433,0	1160,0	359,0	57,5	12,0	15,1	10,6
4	30,5	0,1	51,8	196,0	568,0	1880,0	65,5	12,9	9,1	4,6
5	147,0	467,0	1290,0	1440,0	370,0	258,0	209,0	245,0	212,0	147,0
6	135,0	191,0	456,0	713,0	264,0	902,0	178,0	407,0	238,0	131,0
7	25,8	31,3	87,9	120,0	44,3	33,8	103,0	82,2	39,2	59,4
8	78,5	99,4	138,0	385,0	1540,0	931,0	127,0	119,0	122,0	97,7
9	33,7	52,1	94,5	206,0	90,5	34,9	23,2	70,3	54,6	29,6
10	69,9	118,0	295,0	557,0	145,0	281,0	124,0	0,5	0,9	0,5
11	19,8	65,5	167,0	312,0	65,5	171,0	281,0	230,0	35,9	18,6
12	58,1	458,0	1520,0	867,0	231,0	279,0	29,5	4,5	0,5	0,4
13	299,0	335,0	684,0	1450,0	1120,0	348,0	305,0	396,0	208,0	151,0
14	153,0	232,0	685,0	837,0	205,0	159,0	128,0	207,0	85,4	78,9
15	15,5	16,5	35,6	78,3	62,9	161,0	225,0	1,4	0,3	1,0
16	0,4	0,7	2,8	4,6	6,6	43,5	9,6	1,2	0,7	0,8
17	56,4	70,9	136,0	216,0	105,0	65,8	10,0	18,7	0,6	5,1

## ANEXO 6 – TÍTULOS INDIVIDUAIS DE ANTICORPOS ANTITIREOIDIANOS

PACIENTE	Anticorpos antitireoglobulina (UI/ml)				Anticorpos antiperoxidase (UI/ml)				TRAb (UI/L)			
	D1	1M	6M	12M	D1	1M	6M	12M	D1	1M	6M	12M
1	<20	<20	<20	<20	<10	<10	<10	<10	1	9	3	13
2	<20	<20	45	<20	<10	<10	13	15	1	2	3	19
3	<20	<20	64	<20	297	348	>1000	314	1	6	1	11
4	<20	<20	<20	<20	12	<10	<10	<10	1	2	2	3
5	<20	<20	<20	<20	<10	<10	<10	<10	3	6	1	10
6	<20	<20	<20	<20	<10	<10	12	12	1	3	1	1
7	>3000	1785	>3000	>3000	<10	<10	136	662	3	4	1	3
8	<20	29	<20	25	<10	<10	<10	<10	3	3	1	10
9	<20	<20	<20	<20	<10	<10	12	<10	9	8	3	15
10	<20	76	152	45	<10	11	12	11	1	8	2	4
11	<20	<20	<20	<20	15	30	15	21	1	1	2	1
12	39,8	80	246	254	<10	<10	14	13	1	5	2	3
13	<20	<20	20	<20	<10	<10	10	<10	5	8	1	20
14	57	39	751	<20	<10	12	10	<10	1	3	1	1
15	59	29	104	84	>1000	>1000	>1000	843	1	9	1	5
16	91	49	185	<20	262	318	>1000	>1000	2	5	1	4
17	<20	77	142	<20	<10	10	17	16	1	8	3	7

## ANEXO 7 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

continua

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

a) Você tem tipo de doença denominado “bócio multinodular” e está sendo convidado a participar de um estudo intitulado “PRÉ-TRATAMENTO DO BÓCIO MULTINODULAR COM DOSE BAIXA E ÚNICA DE TSH RECOMBINANTE HUMANO, PERMITINDO REDUÇÃO DA DOSE DE IODO”. É através das pesquisas clínicas que ocorrem os avanços na medicina, e sua participação é de fundamental importância.

b) O uso do iodo 131 (iodo radioativo) para o tratamento do bócio multinodular (tireóide com grande tamanho) 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, ultra-sonografia, cintilografia e tomografia computadorizada de tireóide pré-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 e à dose de iodo que pode ocasionar elevação transitória dos hormônios tireoidianos e, mais raramente, dor em tireóide .

e) Os riscos que envolvem o seu tratamento podem ser: elevação de hormônios tireoidianos transitória, dor em região do pescoço após a dose de iodo, e no futuro, falta de hormônios tireoidianos, necessitando de uso contínuo de reposição.

f) Para tanto você deverá comparecer no Hospital de Clínicas para consulta médica e coleta de sangue para exames de acompanhamento (todos os dias até os 10º dia, mensalmente até o 3º mês e a cada três meses a partir do 3º mês), e punção de tireóide (realizada durante a primeira consulta). A cintilografia de tireóide, a dose de iodo e a injeção do TSH recombinante serão realizadas no CEDIMEN. Este procedimento será feito pela manhã, durante 2ª a 6ª, e a tomografia antes e depois do tratamento no CETAC.

g) O médico (Dr Gilberto Jorge da Paz Filho, 9103-2643) poderá ser contatado e é o responsável pelo seu tratamento e fará o acompanhamento através de consultas médicas, conforme consta no padrão Ético e Vigente no Brasil.

h) Está garantido seu acesso a todas as informações que você queira, antes, durante e depois do estudo.

## ANEXO 7 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

conclusão

i) A sua participação neste estudo é voluntária. Você tem a liberdade de recusar participar do estudo, ou se aceitar a participar, retirar seu consentimento a qualquer momento. Este fato não implicará na interrupção de 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.

l) Pela sua participação no estudo, você não receberá qualquer valor em dinheiro. Você terá a garantia de que qualquer problema decorrente do estudo será tratado no próprio H.C.

m) Quando os resultados forem publicados, não aparecerá seu nome, e sim um código.

Eu, \_\_\_\_\_ li o texto acima e compreendi a natureza e objetivo do estudo do qual fui convidado a participar. A explicação que recebi menciona os riscos do estudo. Eu entendi que sou livre para 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 tratado sem custos para mim.

Eu concordo voluntariamente em participar deste estudo.

\_\_\_\_\_  
Assinatura do paciente

\_\_\_\_\_  
Dr. Gilberto J. Paz Filho.

Data \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Data \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_