

**Claudio Cordeiro Albino**

**Administração prévia do TSH humano recombinante, em diferentes doses, no tratamento do bócio multinodular com iodo radioativo : Um estudo randomizado, duplo cego, controlado com placebo**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do Título de Doutor em Ciências

Área de concentração: Radiologia

Orientador: Prof. Dr. Carlos Alberto Buchpiguel

São Paulo  
2009

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

Preparada pela Biblioteca da  
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Albino, Claudio Cordeiro

Administração prévia do TSH humano recombinante, em diferentes doses, no tratamento do bócio multinodular com iodo radioativo : um estudo randomizado, duplo cego, controlado com placebo / Claudio Cordeiro Albino. -- São Paulo, 2009.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Departamento de Radiologia.

Área de concentração: Radiologia.

Orientador: Carlos Alberto Buchpiguel.

Descritores: 1.TSH recombinante 2.Bócio nodular 3.Radioisótopos do iodo/uso terapêutico 4.Placebos 5.Método duplo-cego

USP/FM/SBD-127/09

## **Agradecimentos**

**Ao meu professor, amigo e fonte de inspiração  
Prof. Dr. Hans Graf**

**Pela orientação, confiança e colaboração  
Prof. Dr. Carlos Buchpiguel**

**Pela paciência, presteza e tratamento estatístico  
Profa. Márcia Olandoski**

**Pelas idéias e sugestões  
Drs. Gilberto Paz Filho e Leandro Diehl**

**Pela cuidadosa revisão em pleno final do ano  
Dr. Roberto Bazotte**

**Pelo incansável trabalho na realização e  
manuseio dos exames por imagem  
Técnico Glauber Camilo**

**Pela organização, cuidado com os pacientes  
participantes do estudo  
Secretária Vanessa Fernandes**

**Pelo apoio e crença depositada em mim  
Todos os pacientes participantes do estudo**

**Pelo apoio na realização dos exames  
Laboratório Santo Antônio**

## Sumário

Lista de abreviaturas

Lista de símbolos

Lista de figuras

Lista de gráficos

Lista de tabelas

Resumo

Abstract

<b>1</b>	<b>Introdução .....</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Objetivos .....</b>	<b>5</b>
<b>3</b>	<b>Revisão da literatura .....</b>	<b>8</b>
3.1	Etiologia .....	9
3.2	Epidemiologia.....	10
3.3	Fisiopatologia.....	11
3.4	História Natural .....	13
3.5	Patologia .....	14
3.6	Diagnóstico .....	14
3.6.1	Avaliação clínica.....	14
3.6.2	Exame físico .....	16
3.6.3	Avaliação laboratorial .....	16
3.6.4	Avaliação diagnóstica por imagem .....	17
3.6.5	Punção aspirativa com agulha fina.....	18
3.7	Tratamento.....	19
3.7.1	Cirurgia .....	19
3.7.2	Terapia supressiva com L-Tiroxina.....	20
3.7.3	Terapia com I <sup>131</sup> .....	21
3.7.4	TSH recombinante humano como auxiliar no tratamento de portadores de BMN.....	23

<b>4</b>	<b>Métodos</b> .....	<b>25</b>
4.1	Casuística .....	26
4.1.1	Desenho do estudo .....	26
4.1.2	Pacientes.....	28
4.1.3	Critérios de inclusão .....	30
4.1.4	Critérios de exclusão .....	30
4.2	Métodos .....	31
4.2.1	Exames laboratoriais .....	31
4.2.2	Determinação do volume tirodiano e da menor área transversal seccional da traquéia (MATT) .....	32
4.2.3	Medidas da captação de I <sup>131</sup> e cintilografia tirodiana .....	34
4.2.4	Terapia com I <sup>131</sup> .....	34
<b>5</b>	<b>Ética</b> .....	<b>36</b>
<b>6</b>	<b>Estatística</b> .....	<b>38</b>
<b>7</b>	<b>Resultados</b> .....	<b>41</b>
7.1	Efeito da administração do I <sup>131</sup> e rhTSH em diferentes doses sobre o volume do bócio multinodular após 6 e 12 meses .....	42
7.2	Efeito da administração do rhTSH em diferentes doses sobre a captação de 24 horas do I <sup>131</sup> nos três grupos de estudo. ....	48
7.3	Efeito do I <sup>131</sup> com auxílio do rhTSH, em diferentes doses, “versus” I <sup>131</sup> e placebo, sobre a menor área transversal seccional da traquéia (MATT), medida através da RM, na fase inicial (dia 2 e 7) e tardia do estudo (dia 180 e 360) .....	52
7.4	Efeito da administração do I <sup>131</sup> e rhTSH em diferentes doses “versus” I <sup>131</sup> e placebo, sobre o VT aos 2 e 7 dias após o procedimento terapêutico.....	55
7.5	Efeito da administração do rhTSH em diferentes doses e I <sup>131</sup> , versus I <sup>131</sup> e placebo, sobre os níveis de T3 total, T4 livre, TSH e evolução clínica a curto e longo prazo dos pacientes .....	57
7.6	Efeito da administração de diferentes doses de rhTSH “versus” placebo, no tratamento com I <sup>131</sup> sobre os níveis de anticorpos anti-tirodianos.....	62
7.7	Correlação entre a redução do VT após 12 meses do tratamento e a atividade efetiva administrada do I <sup>131</sup> nos diferentes grupos .....	64

<b>8</b>	<b>Discussão</b> .....	<b>67</b>
<b>9</b>	<b>Conclusões</b> .....	<b>77</b>
<b>10</b>	<b>Anexos</b> .....	<b>80</b>
	10.1 Termo de consentimento livre e esclarecido .....	81
	10.2 Algoritmo para portadores de nódulos tiroidianos e carcinoma diferenciado da tiróide da SBEM 2007 .....	85
	10.3 Dieta pobre em iodo .....	86
	10.4 Aprovação CAPpesq .....	87
<b>11</b>	<b>Referências</b> .....	<b>88</b>

## Lista de Abreviaturas

<b>AATG</b>	Anticorpo anti-tireoglobulina
<b>ATPO</b>	Anticorpo anti-peroxidase
<b>BMN</b>	Bócio Multinodular
<b>DT</b>	Dose terapêutica de iodo radioativo (131)
<b>EGF</b>	Fator de crescimento da epiderme
<b>et al.</b>	E outros
<b>I<sup>131</sup></b>	Radioiodo
<b>IGF 1</b>	Fator de crescimento semelhante à insulina do tipo 1
<b>IGF 2</b>	Fator de crescimento semelhante à insulina do tipo 2
<b>L-T4</b>	Levo-tiroxina
<b>MATT</b>	Menor área transversal seccional da traquéia
<b>MNG 1</b>	Gene candidato do bócio multinodular 1
<b>MNG 2</b>	Gene candidato do bócio multinodular 2
<b>MNG 3</b>	Gene candidato do bócio multinodular 3
<b>NIS</b>	NA-I symporter
<b>PAAF</b>	Punção aspirativa com agulha fina
<b>rhTSH</b>	TSH humano recombinante
<b>RM</b>	Ressonância Magnética
<b>T3 total</b>	Triiodotironina
<b>T4L</b>	Tiroxina livre
<b>TC</b>	Tomografia computadorizada
<b>TG</b>	Tireoglobulina

<b>TRAB</b>	Anticorpo anti-receptor do TSH
<b>TSH</b>	Hormônio estimulador da tiróide
<b>TSHR</b>	Receptor do TSH
<b>US</b>	Ultra-sonografia
<b>VT</b>	Volume tiroidiano



## Lista de Símbolos

<b>I<sup>131</sup></b>	Iodo radioactivo (131)
<b>mCi</b>	miliCurie
<b>ml</b>	mililitro
<b>ng/dl</b>	nanogramas/decilitro
<b>μCi</b>	microCurie
<b>U/L</b>	Unidades/litro
<b>U/ml</b>	Unidades/mililitro
<b>μUi/ml</b>	microunidades internacional/mililitro

## **Lista de Siglas**

<b>Cappesq</b>	Comissão de ética para análise de projetos de pesquisa do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
<b>CNEN</b>	Comissão Nacional de Energia Nuclear
<b>IDEM</b>	Instituto de Diabetes e Endocrinologia de Maringá
<b>OMS</b>	Organização Mundial da Saúde
<b>USP</b>	Universidade de São Paulo

## Lista de Figuras

- Figura 1** - Organograma representando o desenho do estudo, relacionando os procedimentos e o tempo de sua realização ...27
- Figura 2** - Corte axial cervical de RM ponderada em T1 demonstrando presença de BMN volumoso associado a importante desvio traqueal e MATT reduzida (mm<sup>2</sup>) .....33
- Figura 3** - Corte axial cervical de RM em paciente portador de BMN, demonstrando os limites glandulares desenhados manualmente .....33
- Figura 4** - Organograma representando os testes estatísticos utilizados no estudo .....40
- Figura 5** - Exemplo de cintilografia planar tireoidiana de paciente do grupo I em estudo basal e após estímulo com 0,1 mg de rhTSH, demonstrando uma maior homogenização na distribuição do I<sup>131</sup> .....50

## Lista de Gráficos

- Gráficos 1 e 2:** VT medido pela RM, nos diferentes grupos, medidas realizadas no basal, D180 e D360 . O gráfico 1 apresenta o VT em termos absolutos e o gráfico 2 a redução do VT em %. .....43
- Gráfico 3:** Medidas da captação do I<sup>131</sup> em 24 horas após estímulo com rhTSH, no grupo I (0,1 mg), grupo II (0,01 mg), comparadas com o grupo controle (placebo).....49
- Gráfico 4:** Captação do I<sup>131</sup> às 24 Horas basal e após estímulos do rhTSH na dose de 0,1 mg (grupo I), 0,01 mg (grupo II) e placebo (grupo controle).....51
- Gráfico 5:** Medida da menor área transversal seccional da traquéia (MATT), realizada através da RM, nos diferentes grupos, ao longo do estudo (D2, D7, D180 e D360).....53
- Gráfico 6:** VT medido pela RM, nos diferentes grupos, avaliações realizadas no basal, D2 e D7.....56
- Gráfico 7:** Níveis de TSH em mU/L nos diferentes momentos do estudo, para cada um dos grupos. ....59
- Gráfico 8:** Níveis de T4 livre nos diferentes momentos do estudo, para cada um dos grupos. ....60
- Gráfico 9:** Níveis de T3 total em ng/dl nos diferentes momentos do estudo, para cada um dos grupos. ....61
- Gráfico 10:** Redução do VT após 12 meses e a dose efetiva administrada de I<sup>131</sup> no grupo I.....65
- Gráfico 11:** Redução do VT após 12 meses e a dose efetiva administrada de I<sup>131</sup> no grupo II.....65
- Gráfico 12:** Redução do VT após 12 meses e a dose efetiva administrada de I<sup>131</sup> no grupo controle. ....66

## Lista de Tabelas

<b>Tabela 1:</b> Características basais dos pacientes.....	29
<b>Tabela 2:</b> Dados basais e após o tratamento do VT do grupo I.....	45
<b>Tabela 3:</b> Dados basais e após o tratamento do VT do grupo II.....	46
<b>Tabela 4:</b> Dados basais e após o tratamento do VT do grupo Controle .....	47
<b>Tabela 5:</b> Diferença percentual da MATT (mm <sup>2</sup> ), medida através da RM, após a realização da terapia actínica nos diversos grupos do estudo, comparando os diferentes momentos (D2, D7, D180 e D360) em relação às medidas basais.....	54
<b>Tabela 6:</b> Número de pacientes que desenvolveram tiroidite actínica em D3 a D10, hipotiroidismo e permanência de queixas estéticas e sintomas compressivos em D360, nos diferentes grupos .....	61
<b>Tabela 7:</b> Incidência de pacientes com títulos positivos de anticorpos anti-tiroidianos nos distintos tempos do estudo .....	63
<b>Tabela 8:</b> Apresentados os valores de p para D0 e D360, comparando os grupos dois a dois, das variáveis ATPO e AATG .....	63

## Resumo

Albino CC. *Administração prévia do TSH humano recombinante, em diferentes doses, no tratamento do bócio multinodular com iodo radioativo : Um estudo randomizado, duplo cego, controlado com placebo* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina , Universidade de São Paulo;2009. 101p.

**INTRODUÇÃO:** Não há tratamento ideal para o bócio multinodular (BMN). A cirurgia é o método mais utilizado, por proporcionar uma redução imediata do volume tiroídiano (VT), dos sintomas compressivos e permitir um diagnóstico histológico definitivo. O iodo radioativo ( $I^{131}$ ) é considerado uma excelente opção terapêutica em situações de contra-indicação cirúrgica ou recusa do paciente a este método. Entretanto doses elevadas de  $I^{131}$  são utilizadas para obtenção de resultados satisfatórios na redução do VT. Esta estratégia leva a uma maior exposição dos pacientes à radiação ionizante e a um maior custo devido à necessidade de internações. Administração prévia do TSH humano recombinante (rhTSH) ao  $I^{131}$  no tratamento do BMN, permite a utilização de doses menores deste radiofármaco, obtendo resultados satisfatórios na redução do VT e em menor tempo. Porém esta associação pode acentuar efeitos colaterais descritos neste tipo de terapia.

**OBJETIVOS:** Avaliar a efetividade e segurança de pequenas e diferentes doses do estímulo prévio do rhTSH ao  $I^{131}$  em dose fixa, no tratamento do BMN. **PACIENTES e MÉTODOS:** Trinta portadores de BMN foram divididos em três grupos de 10 pacientes. Os pacientes do grupo I foram estimulados previamente com 0,1 mg de rhTSH ; Os pacientes do grupo II com 0,01 mg e o grupo III foi caracterizado como controle. Todos os participantes do estudo foram submetidos à mesma dose terapêutica de  $I^{131}$ . As variáveis medidas foram: captação do  $I^{131}$  às 24 horas; VT e a menor área seccional transversal da traquéia (MATT) avaliados através da ressonância magnética (RM), antes, 2, 7, 180 e 360 dias, após o tratamento; dosagens seriadas de T3 total, T4 livre, TSH e anticorpos anti-tiroídianos. **RESULTADOS:** Após seis meses da terapia actínica houve redução no VT de  $30,3 \pm 16,5$  % no grupo I,  $22,6 \pm 14,5$  % no grupo II e  $5,0 \pm 14,6$  % no grupo controle ( $p=0,01$ ). Aos 12 meses de seguimento o VT reduziu  $39,2 \pm 16,9$  % no grupo I,  $38,8 \pm 24,4$ % no grupo II e  $23,4 \pm 23,59$  % no grupo controle ( $p=0,205$ ). Houve elevação dos níveis dos hormônios tiroídianos e conseqüente redução das medidas de TSH nos primeiros trinta dias de maneira similar entre os grupos, porém em valores não considerados como tireotoxicose na maioria dos pacientes. Após doze meses do  $I^{131}$ , oito pacientes desenvolveram hipotireoidismo, sendo três no grupo I, três no grupo II e dois no grupo placebo, não havendo diferença estatística entre os grupos. Os níveis de anticorpos anti-tireoglobulina (AATg) elevaram-se no sexto mês do estudo e retornaram aos níveis basais aos doze meses. Os níveis de anticorpos anti-tireoperoxidase (ATPO) foram mais elevados no grupo I que nos demais ao final do estudo. Não houve alteração significativa do VT e da MATT durante a primeira semana após o  $I^{131}$ , em nenhum dos grupos estudados.

**CONCLUSÕES:** O estímulo prévio do rhTSH a uma dose fixa de I<sup>131</sup> levou a uma redução maior e mais significativa do bócio aos 6 meses de tratamento, que o uso isolado do I<sup>131</sup>. Após 12 meses esta tendência se manteve, entretanto sem significância estatística.

**Descritores:** 1.TSH recombinante 2.Bócio nodular 3.Radioisótopos do iodo/uso terapêutico 4.Placebos 5.Método duplo-cego

## Summary

Albino CC. *Multinodular goiter treatment with radioiodine aided by recombinant human TSH in different doses: a randomized, double-blind, placebo-controlled study* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2009. 101p.

**BACKGROUND:** There is not an optimal treatment for multinodular goiter (MNG). Surgery is the main therapeutic option because it decreases thyroid volume, reduces compression symptoms and provide histological diagnosis. Radioiodine ( $^{131}\text{I}$ ) is an efficient therapeutic option for the treatment of MNG mainly when surgery is not indicated or when the patient refused it. However, high activities of  $^{131}\text{I}$  are frequently required for clinically significant results. This procedure increases the body radiation exposure and the hospitalization costs. Recombinant human TSH (rhTSH) allows a reduction in the administered activity of  $^{131}\text{I}$  with effective thyroid volume (TV) reduction. However, this combination therapeutic can increase collateral effects.

**OBJECTIVE:** To evaluate the efficacy and safety of low and intermediate doses of rhTSH compared to placebo, associated with a fixed activity of  $^{131}\text{I}$  in MNG treatment.

**PATIENTS and METHODS:** Thirty patients with MNG received 0.1 mg of rhTSH (group I, n=10), 0.01 mg of rhTSH (group II, n=10), or placebo (control group, n=10). After 24 hours, 30 mCi of  $^{131}\text{I}$  was given to all patients. Radioactive iodine uptake (RAIU) was determined before and 24 hours after rhTSH. Before and 2, 7, 180 and 360 days after the TV was measured by magnetic resonance image (MRI). The smallest cross-sectional area of traqueal lumen (Scat) was also measured with MRI before, 2 and 7 days after treatment. Antithyroid antibodies, TSH, T3 and free T4 were assessed regularly.

**RESULTS:** After 6 months, the decrease in TV was more significant in groups I ( $30.3\pm 16.5\%$ ) and II ( $22.6\pm 14.5\%$ ), than in control group ( $5.0\pm 14.6\%$ ;  $p=0.01$ ). After 12 months, TV decreased more in group I ( $39.2\pm 16.9\%$ ) and group II ( $38.8\pm 24.4\%$ ) than in group III ( $23.4\pm 23.59\%$ ) but it was not statistically significant ( $p=0.205$ ). During the first 30 days, total T3 and free T4 increased, without reaching thyrotoxic levels and TSH decreased. After 12 months, 8 patients developed hypothyroidism (3 in group I, 3 in group II and 2 in group III). Anti-thyroglobulin antibodies (anti-TG) titers increased after 6 months and returned to basal levels after 12 months similarly in all groups. There was more patients with anti-thyroperoxidase antibodies (anti-TPO) titers increase after 12 months on group I. There was not TV increase after  $^{131}\text{I}$  on the first week, with or without rhTSH.

**CONCLUSION:** The previous stimulus with rhTSH using a fixed  $^{131}\text{I}$  activity lead to a greater and more significant goiter reduction after six months of treatment than  $^{131}\text{I}$  alone. After twelve months this tendency was maintained, but without statistic relevance.

**Descriptors:** 1.Recombinant TSH 2.Multinodular goiter 3.Radioiodine  
4.Placebos 5.Double-blind study



# **1 Introdução**

---

Bócios multinodulares (BMN) são aumentos de volume tireoidiano decorrente da formação de nódulos, caracterizados por importante heterogeneidade tecidual. Nesta doença ocorrem alterações estruturais e funcionais da tiróide, podendo existir a presença de tecido normal entre os nódulos. Quando este processo ocorre na ausência de doença tireoidiana auto-imune, tiroidites ou doença maligna, recebe o nome de bócio nodular simples (1). A prevalência dos BMN pode estar diretamente ligada a ingestão deficiente de iodo. São consideradas áreas endêmicas aquelas onde mais de 5% das crianças, entre os 6 e 12 anos, são portadoras de bócio. A ocorrência dos BMN é maior no sexo feminino e em indivíduos idosos. Em estudos populacionais onde a palpação cervical foi utilizada como método diagnóstico, 5% das mulheres e 1% dos homens eram portadores de BMN (2). Com o advento de técnicas diagnósticas mais precisas e não invasivas como a ultra-sonografia, comprovou-se ser uma entidade muito mais comum, oscilando entre 16 e 67% (3,4). As manifestações clínicas são dependentes do volume glandular e este aumento ocorre de forma lenta e gradativa. Indivíduos jovens exibem com maior frequência bócios menores e difusos, enquanto os idosos geralmente apresentam bócios maiores, nodulares e com maior probabilidade de hiperfunção (5). Muitos dos portadores de BMN são assintomáticos e têm função tireoidiana normal (1).

Quando há indicação de tratamento, a cirurgia é o método de escolha na maioria dos casos, por proporcionar uma redução imediata do volume tiroidiano (VT), dos sintomas compressivos e permitir um diagnóstico histológico definitivo (40). A radioiodoterapia ( $I^{131}$ ) tem sido utilizada no tratamento dos BMN quando há contra-indicação ou recusa à cirurgia, por parte do paciente ou seus familiares. A utilização deste método terapêutico tem aumentado nos últimos 20 anos (1), obtendo-se considerável redução do volume tiroidiano (VT), da ordem de 30 a 40 % ao final do primeiro ano (6-7), com melhora dos sintomas compressivos na maioria dos pacientes (8).

Os índices de redução do VT estão diretamente relacionados à atividade efetiva do  $I^{131}$  administrada, a qual é diretamente correlacionada à taxa de captação do radioiodo e inversamente ao volume do bócio. Comumente a captação do  $I^{131}$  é reduzida em portadores de BMN, sendo necessárias doses mais elevadas de radioiodo, por vezes sendo necessária a hospitalização, maior exposição à radiação ionizante e maior custo total do tratamento (8). Foi demonstrado nos últimos anos que pequenas doses de TSH humano recombinante (rhTSH) aumentam significativamente a captação do  $I^{131}$  (9), simultaneamente tornando a distribuição deste radiofármaco mais homogênea (10) e permitindo uma redução da dose para fins terapêuticos (11). Demonstrou-se previamente que duas doses de 0,1 mg de rhTSH aumentaram a captação do  $I^{131}$  em 5 vezes e uma posterior dose fixa deste radiofármaco permitiu significativa redução do VT em 6 meses de seguimento (12). O uso isolado do  $I^{131}$  pode causar discretos aumentos transitórios do VT (13). Nielsen et al. demonstraram que 0,9 mg

---

de rhTSH leva a um aumento de 35% do volume tiroidiano em indivíduos normais, 48 horas após este estímulo (14). O mesmo grupo demonstrou aumento de 24% do VT em portadores de BMN, após estímulo com 0,3 mg de rhTSH (15).

Apesar da aparente vantagem em se associar o rhTSH à radioiodoterapia para portadores de BMN, existem poucos estudos controlados com placebo (16,17,93) e apenas um utilizando doses ambulatoriais de I<sup>131</sup> e associado à pequenas doses prévias de rhTSH (18).

## **2 Objetivos**

---

Determinar a efetividade e segurança da radioiodoterapia na redução do volume do BN, com e sem estímulo exógeno prévio do rhTSH, utilizando pequenas doses (0,1 e 0,01 mg), comparadas com placebo, tendo os seguintes objetivos:

### **Objetivo primário**

- Avaliar a redução do volume do bócio, após 6 e 12 meses da terapia combinada (rhTSH + I<sup>131</sup>) através da ressonância magnética (RM), em relação ao grupo placebo.

### **Objetivos secundários**

- Avaliar se a eventual redução volumétrica do BMN se acompanha de alterações na medida da menor área transversal seccional da traquéia (MATT), após 1 ano da terapia, através da RM.
- Detectar eventuais alterações agudas (2 e 7 dias) do volume do bócio e da MATT, após a administração do rhTSH nas diferentes doses e I<sup>131</sup>, através da RM.
- Verificar possíveis alterações hormonais tiroidianas (TSH, T3 total e T4 livre) e imunológicas (anti-peroxidase, anti-tireoglulina e anti-receptor do TSH) nos diferentes grupos e nas distintas fases do estudo.

- 
- Determinar se ocorrem mudanças nos níveis de captação de 24 h do I<sup>131</sup>, após diferentes doses de rhTSH, comparadas com o grupo placebo.
  - Avaliar eventuais efeitos colaterais decorrentes da terapia aplicada, nos diferentes grupos de estudo.

## **3 Revisão da literatura**

---



### 3.1 Etiologia

O BMN é uma entidade de etiologia complexa, sob influência de fatores genéticos e ambientais (19). O fator ambiental mais significativa para seu aparecimento é a deficiência de iodo (20); Outros aspectos potencialmente relacionados seriam o tabagismo (21), o estresse emocional (22), certas drogas e doenças inflamatórias (23,24). O sexo é sem dúvida importante na gênese do BMN, pois a prevalência é 5 a 10 vezes maior no sexo feminino. A agregação familiar tem sido demonstrada, porém a determinação da importância dos fatores ambientais ou genéticos permanece ainda sem resposta (25).

Vários genes candidatos tem sido descritos na etiologia do BMN, porém com resultados conflitantes (19). Mutações no gene da tireoglobulina (TG), estão associadas à presença de BMN endêmicos ou esporádicos (26). Corral e col (27) demonstraram que uma mutação pontual no gene da TG no cromossomo 8 seria associado ao bócio não endêmico. Bignell e al (28) identificaram uma região de interesse no cromossomo 14 (MNG 1). Outro estudo (29) examinou o papel do MNG 1, e de outros possíveis genes candidatos (TG, TSHR e NIS), com resultados conflitantes. Todos esses trabalhos foram realizados em grupos familiares cujos resultados não podem ser extrapolados para grandes grupos populacionais. O BMN provavelmente compreende um grande número de

fenótipos e os estudos com genes candidatos em pequenas e diferentes populações dificultam a comparação dos resultados.

### **3.2 Epidemiologia**

Estudos epidemiológicos sobre os BMN são freqüentemente criticáveis por problemas de critérios de seleção (ex: idade e sexo), influência de fatores ambientais (ex: ingestão de iodo, álcool e tabaco), diferentes técnicas de avaliação de tamanho e morfologia glandular (palpação, ultra-som, cintilografia) determinação da função tiroídiana e pela inclusão de indivíduos com doença funcional subclínica (30). Não existem estudos populacionais amplos e longitudinais, usando métodos de imagem que permitam distinção morfológica adequada e laboratorial para análise funcional. Apesar disso, admite-se que a ingestão reduzida de iodo está diretamente ligada ao aumento do volume glandular tiroídiano. Tem sido demonstrado que pequenas diferenças populacionais na ingestão de iodo podem levar a importantes diferenças na prevalência do bócio (31).

A ingestão de iodo recomendada pela Organização Mundial de saúde varia de 90 µg para crianças em fase pré-escolar a 250 µg para gestantes (32). Em áreas suficientes em iodo, a prevalência de bócio varia de 1 a 6,8 %, utilizando a palpação como método diagnóstico (33). Segundo estudos de autópsia e por imagem, a prevalência é maior, variando de 30 a 60%, sendo mais elevadas em faixas etárias mais avançadas (30,31,34).

### 3.3 Fisiopatologia

A origem policlonal das células foliculares tiroídianas é bem determinada, o que confere heterogeneidade, inclusive ao tecido normal. Assim, existem diferenças nas etapas metabólicas (captação de iodo, produção de TG, iodinação, endocitose e desiodação) entre as células foliculares, trazendo como consequência variabilidade funcional e anatômica entre os folículos tiroídianos e mesmo entre as células de um mesmo folículo (35). Outro aspecto a ser citado é que as células foliculares novas podem adquirir capacidades não presentes na célula geradora, que podem ser repassadas às gerações subseqüentes (35). Vale ressaltar que existem células foliculares de origem monoclonal. Kopp e cols (36) demonstraram a existência de nódulos mono e policlonais na mesma glândula.

A capacidade de resposta variável das células foliculares ao TSH é característica dos BMN (37). Este fenômeno pode ser decorrente de mutações no oncogene RAS e no gene receptor do TSH. Existem descritas 3 mutações diferentes no receptor do TSH em BMN familiares: MNG 1 localizada no cromossomo 14. MNG 2 localizada no cromossomo X e MNG 3 localizada no cromossomo 3. Todas as alterações encontradas foram em pequenas famílias. Provavelmente existam outros genes candidatos ainda não identificados (38).

No processo de formação de novos folículos nos BMN, enzimas chaves podem encontrar-se alteradas, assim como a comunicação intercelular pode estar interrompida. Como consequência estas alterações

levam a um crescimento inter e intra-folicular mal integrado, resultando em importante heterogeneidade (39).

Além da heterogeneidade própria do tecido tireoidiano e eventuais mutações genéticas influenciando o desencadeamento do BN, a interferência de fatores externos são considerados fundamentais. O mais importante deles é a deficiência de iodo, que atua mediante estímulo do TSH. Discretas elevações crônicas podem causar importantes alterações no crescimento celular. (20,31) Outras causas potenciais de BMN seriam substâncias bociogênicas (40), e defeitos herdados na síntese hormonal tireoidiana (41).

Existem fatores de crescimento, além do TSH, capazes de influenciar o crescimento de certos BMN, mesmo na presença do TSH suprimido, incluindo o IGF-1, IGF-2, EGF, citocinas, prostaglandinas e outros com função estimuladora da célula folicular tireoidiana (38).

Alguns fatores etiológicos implicados na gênese do BMN parecem atuar sinergicamente. O resultado final é uma coleção de folículos anatômica e funcionalmente heterogêneos. Alguns nódulos podem desenvolver autonomia funcional, passando a produzir quantidades aumentadas de hormônio tireoidiano, independente do controle do TSH, e causar o hipertireoidismo (38).

### 3.4 História Natural

A evolução natural do BMN em determinado paciente, quanto à função tireoidiana e crescimento do volume glandular é imprevisível, causando uma grande dificuldade na padronização de condutas frente a esta doença. Isto foi comprovado claramente nos inquéritos realizados pelas diferentes sociedades internacionais de estudos da tiróide (42, 43, 44).

O BMN é condição de evolução bastante longa, podendo se iniciar na puberdade, principalmente nas meninas. Em 60% dos casos há regressão do bócio com o avanço da idade (45). Quando isto não ocorre, estudos sugerem uma evolução bastante lenta, onde o aumento anual do VT foi calculado em 4,5% (5) e associado ao aumento da faixa etária (31). A imprevisibilidade na evolução nodular porem é a regra na maioria dos casos de BMN. Em um estudo japonês com seguimento de 15 anos, onde 140 pacientes portadores de BMN sem tratamento foram incluídos, apenas 13% tiveram aumento no volume do bócio, 35% mantiveram o volume inicial e a maioria teve redução glandular (46).

A evolução do BMN atóxico para o tóxico implica num aumento da nodularidade e do volume do bócio. Isto ocorre de maneira bastante insidiosa, iniciando-se como hipertiroidismo subclínico e evoluindo para posterior hipertiroidismo manifesto (5). Não existem trabalhos demonstrando o tempo de progressão entre o eutiroidismo e o hipertiroidismo subclínico. Cerca de 10% dos portadores de BMN com hipertiroidismo subclínico, parecem evoluir para doença evidente entre 2 a 7 anos (47).

### **3.5 Patologia**

Inicialmente observamos áreas de hiperplasia com considerável variação do tamanho do folículo tiroídiano. Com o crescimento, os nódulos podem manter ou não a cápsula. A heterogeneidade é a característica histológica principal dos BMN. Observamos em um mesmo bócio, nódulos sólidos, homogêneos e foliculares, áreas gelatinosas ricas em colóide, cistos secundários a um processo degenerativo e regiões calcificadas. Entre as áreas nodulares podemos encontrar tecido tiroídiano normal. Alterações malignas são relativamente raras (4%) e quando presentes, a maioria é do tipo papilífero (38).

### **3.6 Diagnóstico**

#### **3.6.1 Avaliação clínica**

A maioria dos portadores de BMN pequenos ou moderados são assintomáticos. Nestes pacientes usualmente não há necessidade de tratamento, após a exclusão de malignidade e comprovação do eutiroidismo (1). Um algoritmo para conduta em bócios nodulares sugerido como consenso foi publicado pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia no ano de 2007(48).

Quando presentes, os sintomas compressivos são os mais importantes e decorrem da constrição de estruturas cervicais e torácicas e dependem do volume e da extensão do bócio. Os sintomas de compressão traqueal são normalmente dispnéia, tosse e estridor. Quando há extensão torácica do bócio, estes sintomas ocorrem em maior ou menor intensidade em 30 a 85% dos pacientes (49). Podem intensificar-se em posição de decúbito (50). Poderá haver necessidade emergencial de entubação endotraqueal em situação de hemorragia intra-nodular em bócios mergulhantes. Cerca de 20 a 50% dessas ocorrências acontecem por doença maligna (51). Podem ocorrer sintomas compressivos esofageanos, sendo principalmente prevalentes em BMN volumosos (52). Raramente se observa em BMN paralisia de cordas vocais, uni ou bilateral, temporária ou permanente, seja por distensão ou compressão (53). Pode ocorrer compressão venosa pelo volume do bócio, levando a estase ou trombose das veias jugular, subclávia ou cava superior. Podemos comprovar clinicamente este fenômeno através da elevação dos braços acima da cabeça, observando-se pletora facial e um ingurgitamento dos vasos do pescoço. Este achado é conhecido como sinal de Pemberton (54). A paralisia do nervo frênico e síndrome de Horner são extremamente raras e quando ocorrem, devem conduzir a suspeita de doença maligna (1).

Os sintomas de hipertiroidismo são relativamente incomuns em portadores de BMN, porém cerca de 17 a 20 % exibem hipertiroidismo subclínico, com maior prevalência de fibrilação atrial e osteoporose neste grupo (55).

### **3.6.2 Exame físico**

A avaliação de portadores de BMN inclui história e exame físico, focalizando a região cervical anterior e tórax superior. A principal ferramenta semiológica é a palpação cuidadosa do pescoço, devendo o paciente estar sentado, em discreta hiper-extensão da região cervical. A deglutição de alguns goles de água facilita a manobra semiológica. Atualmente ocorre uma maior solicitação de exames de imagem devido a uma menor valorização destas manobras propedêuticas. Porém não devemos valorizar excessivamente a semiologia, pois sabemos que um bócio difuso é apenas palpado a partir de 30 a 40 ml; Bócios menores são avaliados de maneira superestimada e os volumosos de maneira subestimada; nódulos menores que 1,5 cm dificilmente são palpados e isto ainda depende de sua localização (1).

### **3.6.3 Avaliação laboratorial**

Segundo Diehl et al, em inquérito realizado na América Latina sobre conduta em BMN, os exames laboratoriais inicialmente mais solicitados são, respectivamente, TSH, ATPO e T4L. Nos EUA e Europa, estes exames são solicitados em freqüência similar, enquanto a medida da calcitonina é rara no continente americano (3 a 5%) e freqüente na Europa (32%) (44).



### 3.6.4 Avaliação diagnóstica por imagem

A palpação cervical é essencial na avaliação do BMN. Porém como vimos anteriormente, ela é imprecisa para análise morfológica e volumétrica da tiróide. Portanto, um método mais preciso é necessário na avaliação do BMN e na conduta a ser tomada (56). A ultra-sonografia (US) é o método de escolha, por tratar-se de procedimento não invasivo, possuir uma resolução morfológica adequada, apresentar baixo custo, não emitir radiação ionizante, proporcionar índice reduzido de desconforto ao paciente, permitir análise do fluxo sanguíneo e identificar nódulos não palpáveis, bem como orientar biópsias aspirativas (56). Os pontos críticos da US são: é operador dependente, não informa a funcionalidade nodular, nem precisa a extensão torácica do bócio (1). Além disso, pela sua alta sensibilidade, muitos nódulos não palpáveis são descobertos, havendo estudos demonstrando que até 67% da população pode ser portadora de nódulos tiroidianos (57). A descoberta de nódulos incidentais pode levar à pesquisas diagnósticas desnecessárias e aumento de ansiedade para os pacientes e custo para a sociedade (1).

A cintilografia tirodiana tem como vantagem sobre a US a capacidade da análise funcional nodular. Todavia seu uso tem sido substituído com vantagens pela US. Hoje suas indicações limitam-se a portadores de BMN com tireotoxicose, presença de lesão folicular na análise citológica e exame prévio à terapêutica actínica (58).

Quando existe suspeita de extensão torácica do bócio, a ressonância magnética (RM) e a tomografia computadorizada (TC) estão indicadas. A RM parece ter uma acurácia maior, com menor variação inter-observador (59). Outra utilidade da RM e TC é a possibilidade de medir a luz traqueal em pacientes portadores de BMN volumosos (60).

Nenhum dos métodos possui valor significativo na diferenciação entre benignidade e malignidade (1). Contudo a US pode ter maior importância nesta predição na presença de características nodulares suspeitas como presença de micro calcificações e fluxo sanguíneo central (61).

### **3.6.5 Punção aspirativa com agulha fina**

A punção aspirativa com agulha fina (PAAF) ocupa papel central na análise diagnóstica dos BMN. É utilizada pela imensa maioria dos tiroidologistas, nos 3 continentes (44). Este procedimento simples, de baixo custo, permite redução em 50% nas tiroidectomias, dobra o acerto nas indicações cirúrgicas para o diagnóstico de carcinoma e reduz o custo total do gastos médicos em 50% (58).

Amostras citológicas adequadas, em mãos treinadas, são obtidas em torno de 80% dos procedimentos (62). Este acerto depende da experiência do operador, número de aspirações, característica do nódulo (cístico ou sólido) e experiência do citopatologista. O uso da USG como auxiliar deste procedimento, aumenta a especificidade e sensibilidade em 100% e duplica a adequação da amostra (63).

O risco de malignidade parece ser o mesmo em bócios uni e multinodulares (34). Frequentemente muitos bócios uninodulares diagnosticados pela palpação, após a realização da US, são reclassificados como multinodulares (3). Na presença de múltiplos nódulos tiroidianos, sugere-se que o nódulo índice seja puncionado. Também devem ser puncionados nódulos de características US diferentes. Em relação ao tamanho, nódulos menores que 1 cm não devem ser puncionados, a menos que características US suspeitas existam (48).

## **3.7 Tratamento**

### **3.7.1 Cirurgia**

A cirurgia é o método de escolha para BMN volumosos, pois permite alívio imediato dos sintomas compressivos, previne a tireotoxicose, a compressão de estruturas vitais do pescoço e fornece diagnóstico histológico definitivo (42,43,44). Contudo complicações não são infreqüentes, relacionadas principalmente ao volume do bócio operado e a extensão da ressecção (64). Os principais efeitos indesejáveis da tiroidectomia são lesão do nervo laríngeo recorrente e hipoparatiroidismo. Estas complicações ocorrem em menos de 1 % dos procedimentos, quando realizados em centros de excelência de cirurgia de cabeça e pescoço (1). A extensão torácica ocorre em 5 a 17% dos BMN volumosos e nestes casos a cirurgia é

acompanhada por significativo índice de complicação. Nesta situação a traqueomalácea é mais freqüente (5 a 10 %) e quando acontece, pode necessitar de entubação endotraqueal (65).

O risco de recorrência dos BMN após a tiroidectomia parcial é de 15 a 40% e está diretamente ligado ao volume do tecido tiroidiano residual (66). A reoperação dos BMN recidivantes é responsável por 10% do total das tiroidectomias e nestes procedimentos o risco de lesão permanente é 3 a 10 vezes maior (64). Para se evitar estas complicações, atualmente, a tiroidectomia total é o procedimento de escolha (67).

Indivíduos idosos são comumente portadores de BMN volumosos e os sintomas compressivos e hipertiroidismo são mais frequentes. A maioria destes pacientes só procura cuidados médicos quando surgem manifestações clínicas. Com freqüência nessa fase terão a cirurgia contra-indicada por outras patologias ou os próprios refutam este procedimento (18).

### **3.7.2 Terapia supressiva com L-Tiroxina**

Outra terapia existente para os BMN é a supressão hormonal com L-tiroxina (L-T4). Apesar de utilizada com freqüência, há poucos estudos controlados onde a US foi utilizada para monitoração da redução do volume glandular (68,69,70). A L-T4 em dose supressiva mostrou-se efetiva em portadores de BMN pequenos e apenas no período do uso da medicação (68). Num estudo randomizado e duplo cego, Berghout et al. (69) encontraram redução do volume glandular em 58% dos participantes e esta foi de 25% do

volume inicial. No grupo placebo houve um aumento do bócio (20%). Após 9 meses da retirada da supressão hormonal, o volume do bócio voltou a níveis iniciais. Wesche et al. (70) compararam a supressão hormonal com L-T4 e o  $I^{131}$  em um ensaio randomizado. Após 2 anos da terapia houve redução de 44% do volume inicial do bócio no grupo que utilizou o  $I^{131}$  e apenas de 1% no grupo L-T4. A supressão neste grupo foi utilizada no primeiro ano e apenas observação no segundo ano do estudo. Além disso, no grupo L-T4, 30% dos pacientes desenvolveram sintomas de tireotoxicose e redução da massa óssea. Estes dados sugerem que a supressão hormonal em portadores de BMN é pouco efetiva e com significativo risco. Apesar disto, esta forma de terapia ainda é utilizada freqüentemente na Europa, EUA e América Latina, sendo que os médicos latino-americanos são os que menos freqüentemente prescrevem a supressão hormonal (44).

### 3.7.3 Terapia com $I^{131}$

O uso do  $I^{131}$  no tratamento de portadores de BMN tem sido descrito em vários estudos nos últimos 15 anos. Sua utilização tem levado a uma redução de 30 a 40% do volume do bócio após 1 ano da terapia (1). Há descrições de melhora nos sintomas compressivos e da função respiratória após este tipo de tratamento (8).

As doses terapêuticas calculadas do  $I^{131}$  dependem da captação deste radiofármaco em 24 horas, que comumente é reduzida em portadores de BMN. O outro elemento no cálculo da dose é o volume glandular. Com esta

conduta, utilizam-se freqüentemente atividades elevadas do  $I^{131}$ , com conseqüente necessidade de hospitalização, maior exposição à radiação ionizante e maior custo (1). A maioria dos estudos utilizou doses entre 100 a 150mCi de  $I^{131}$  (1). Índices reduzidos de captação em portadores de BN são causados por baixos níveis de TSH, decorrentes de áreas autônomas na glândula nodular tiroidiana. Uma outra causa de captação reduzida do  $I^{131}$  em portadores de BMN, é uma ingestão de iodo aumentada (1). Uma possível estratégia terapêutica com o objetivo de redução dos custos seria utilizarmos doses fracionadas do  $I^{131}$ , porém o intervalo entre elas deveria ser significativo para evitarmos o fenômeno de atordoamento (71).

A escolha do  $I^{131}$  como primeira opção terapêutica é mais freqüente na América Latina (20%) e Europa (16,7%) que nos EUA (8,6%) (44). Apesar deste procedimento ser normalmente bem tolerado existe alguma preocupação sobre um possível aumento do volume glandular e redução da luz traqueal na primeira semana após a terapia actínica em portadores de BMN volumosos (72,73). Entretanto este fenômeno não tem acarretado repercussão clínica para a imensa maioria destes pacientes (75). Outros efeitos colaterais iniciais tem sido descritos, como o desencadeamento de tiroidite actínica; estas complicações são relativamente infrequentes, de leve intensidade e respondem bem a anti-inflamatórios não hormonais. Alguns pacientes podem ter sintomas de acentuação da tireotoxicose, com taquicardia, sudorese e mal estar. O uso profilático de beta-bloqueadores pode ser uma boa estratégia (1). O desencadeamento de hipertiroidismo secundário à elevação de anticorpos estimuladores do receptor do TSH

(TRAB) tem sido descrito em 5% dos portadores de BMN tratados com I<sup>131</sup>; a maior parte dos casos é auto limitada (74).

O hipotiroidismo após a terapia actínica ocorre em menor número do que em portadores de bócio difuso tóxico tratados com I<sup>131</sup>. Estes índices variam entre 22 e 58%, após 5 a 8 anos do tratamento. Presença de bócios menores e titulação positiva para anti-peroxidase parecem conferir maiores índices de hipotiroidismo (8).

Um aumento da luz traqueal tem sido demonstrado após 12 meses da realização do I<sup>131</sup> e este é da ordem de 20% (76).

Incidência aumentada de câncer após o uso de I<sup>131</sup> tem sido debatida há muitos anos, porém o número é bastante reduzido e parece ter pequena importância clínica (77). Quando utilizado em doses calculadas, estima-se um risco aumentado de 1 % em portadores de BMN (78). Esta é uma das razões de recomendar-se a utilização de I<sup>131</sup> para portadores de BMN acima de 40 anos (1).

#### **3.7.4 TSH recombinante humano como auxiliar no tratamento de portadores de BMN**

A caracterização das subunidades alfa e beta do TSH proporcionou o desenvolvimento comercial da molécula do TSH humano recombinante (79). O rhTSH tem sido utilizada para fins diagnósticos em portadores de carcinoma tireoidiano diferenciado há pelo menos 10 anos e com importante papel no tratamento do câncer diferenciado da tiróide,

tendo hoje definidas aplicações diagnósticas e terapêuticas (79). A ablação com  $I^{131}$  de restos tireoidianos pós tireoidectomia total por carcinoma diferenciado da tiróide é tão eficiente com o preparo prévio do rhTSH quanto com a elevação endógena do TSH, que decorre da retirada do hormônio tireoidiano, sem os sintomas próprios do hipotireoidismo observados com a última estratégia (80). Uma menor dose absorvida de radiação ionizante foi comprovada quando utilizado o rhTSH, proporcionando a utilização de doses maiores de  $I^{131}$  (81). Em relação ao uso prévio do rhTSH ao  $I^{131}$  em portadores de BMN, esta estratégia tem proporcionado reduções significativas do volume do bócio, em torno de 50 % após 6 meses da terapia inicial (79). Contudo, alguns estudos tem descrito que esta associação terapêutica pode acentuar efeitos colaterais próprios da radioioterapia, incluindo aumento na prevalência do hipotireoidismo tardio, acentuação do hipertireoidismo na fase inicial e um possível aumento do volume do bócio na primeira semana após o procedimento terapêutico (82). Estas são as principais razões para esta estratégia ainda não ser rotineira (83). Avaliando-se mais detalhadamente estes trabalhos que utilizaram esta associação terapêutica, doses maiores do rhTSH parecem produzir maior taxa de efeitos colaterais. A utilização de doses pequenas e repetidas do rhTSH, mantendo um estímulo prolongado, poderiam teoricamente produzir uma resposta adequada e com menor frequência de efeitos colaterais; estas estratégias merecem ser testadas (84).



## **4 Métodos**

---

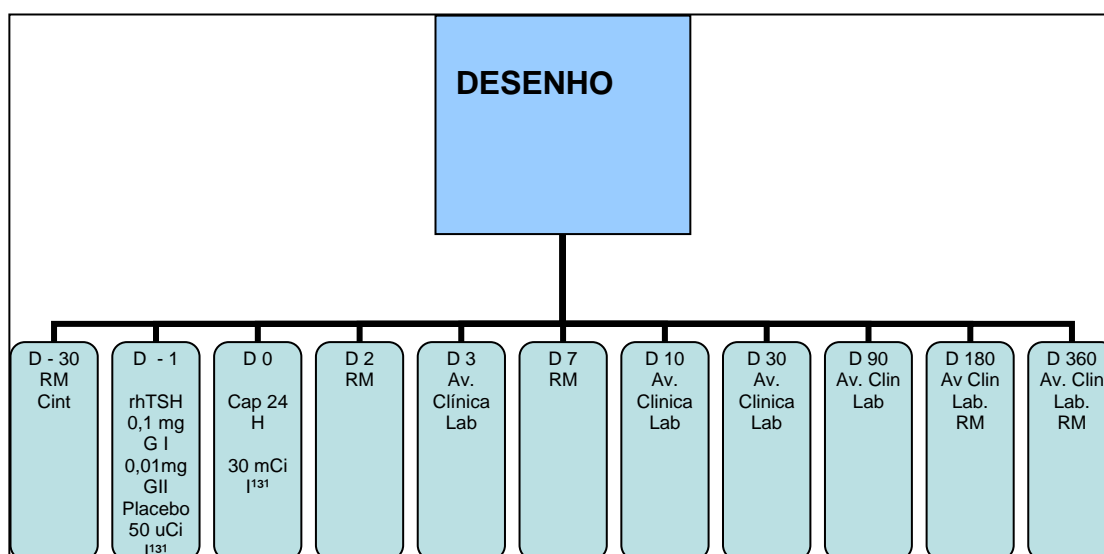
## 4.1 Casuística

### 4.1.1 Desenho do estudo

Trata-se de um estudo prospectivo, observacional, de dupla incógnita, controlado com placebo, envolvendo pacientes portadores de BMN, diagnosticados através do exame clínico, US e RM. A randomização simples foi utilizada neste estudo (91), onde através de um sorteio havia três possibilidades (A, B e C) correspondentes ao grupo I, II e placebo, cuja conformidade foi conhecida apenas após o procedimento terapêutico. O rhTSH foi preparado e diluído por um técnico e a administração por outro. Os médicos que realizaram as medidas glandulares pela RM e as cintilografias tiroidianas com  $I^{131}$  e medidas da captação em 24 horas, não tinham conhecimento a qual grupo os pacientes pertenciam.

Os pacientes foram tratados com a mesma dose do  $I^{131}$ . O fator diferencial entre os grupos foi a dose de estímulo prévio do rhTSH, ou a ausência deste. O grupo I utilizou uma dose considerada intermediária de rhTSH (0,1 mg), o grupo II uma dose baixa (0,01 mg) e o grupo III utilizou o placebo. O tratamento do BMN com  $I^{131}$ , previamente estimulado, ou não com o rhTSH, foi avaliado quanto a efetividade e segurança na redução do VT. O principal método utilizado nesta avaliação foi a RM da região cervical,

realizada em distintas ocasiões durante o estudo, que teve a duração total de um ano. Além disso, avaliamos eventuais efeitos colaterais ocorridos ao longo do estudo, através de avaliações clínicas, dosagens hormonais e de anticorpos anti- tiroidianos.



D: dia

AV: Avaliação

RM: Ressonância Magnética

Cap: Captação do I<sup>131</sup>

Lab: Dosagens de T3 total, T4 livre, TSH, ATPO, AATG, TRAB

**Figura 1** - Organograma representando o desenho do estudo, relacionando os procedimentos e o tempo de sua realização

#### 4.1.2 Pacientes

Participaram do estudo 30 pacientes portadores de BMN (25 mulheres e 5 homens;  $62 \pm 7$  anos; variação 42 - 74 anos). Os pacientes foram atendidos no IDEM (Instituto de Diabetes e Endocrinologia de Maringá) no período de julho de 2005 a julho de 2007.

Os pacientes foram submetidos a exame clínico e US para confirmação do diagnóstico de BMN. Todos foram submetidos à punção aspirativa dos nódulos dominantes e suspeitos. Estudo citológico afastou malignidade em todos os participantes. Após a terapia, os pacientes foram submetidos a novas avaliações clínicas, nos dias 3, 10, 30, 90, 180 e 360.

Previamente ao estudo, 7 pacientes apresentavam hipertireoidismo, sendo 6 deles com hipertireoidismo subclínico (níveis de TSH suprimidos - menores que 0,01  $\mu\text{m/L}$  e T4 L dentro da normalidade - entre 0,81 - 1,85 ng/dl); 2 destes pertenciam ao grupo I e 4 ao grupo II. Um paciente pertencente ao grupo controle (placebo) tinha hipertireoidismo clínico (níveis elevados de T4L e supresso de TSH). Este paciente estava sendo tratado previamente com metimazol e esta droga foi suspensa duas semanas antes da administração do  $\text{I}^{131}$ . Todos os indivíduos foram orientados a seguir uma dieta pobre em iodo por duas semanas prévias à realização do tratamento, bem como evitar o uso de substâncias que poderiam incrementar inadvertidamente a concentração de iodo no organismo (Anexo 4). Contudo, não foi realizada medida sistemática da iodúria, pois a população estudada confirmou aderência rigorosa ao preparo fornecido. Os sintomas

compressivos como dificuldade respiratória estavam presentes na avaliação clínica basal em 4 pacientes do grupo I, 2 do grupo II e 3 do grupo controle. As queixas estéticas também foram freqüentes (5 pacientes no grupo I, 2 no grupo II e 3 no grupo controle - Tabela 1).

O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (Anexo 3). Todos os participantes assinaram uma carta de consentimento livre e esclarecida (Anexo 1).

**Tabela 1:** Características basais dos pacientes

	<b>Grupo I (rhTSH 0,1 mg)</b>	<b>Grupo II (rhTSH 0,01 mg)</b>	<b>Grupo controle (placebo)</b>	<b>Valor p</b>
<b>Mulheres (n)</b>	8	9	8	N.A
<b>Homens (n)</b>	2	1	2	N.A
<b>Idade (anos)*</b>	64,7 (44-74)	61,0 (49-72)	57,9(43-72)	0,890
<b>Metimazol</b>	0	0	1	
<b>VT(volume tiroidiano-ml)*</b>	117,2 ± 98,0	68,2 ± 27,3	83,7 ± 23,7	0,270
<b>Captação 24h (%)**</b>	25,3 ± 17,2	25,0 ± 9,1	18,2 ± 11,6	0,403
<b>TSH (mU/L)**</b>	0,71±0,54	0,43±0,56	0,76±0,71	0,404
<b>T4 Livre (ng/dl)**</b>	1,24±0,40	1,23±0,33	1,23±0,71	0,944
<b>T3 total (ng/dl)**</b>	154,74±31,0	148,14±41,1	139,72±42,7	0,687
<b>Hipertiroidismo sub-clínico</b>	2	4	0	N.A
<b>Hipertiroidismo clínico</b>	0	0	1	N.A
<b>Sintomas Compressivos</b>	4	2	3	N.A
<b>Queixas Estéticas</b>	5	2	3	N.A

\* valores medianos com os intervalos entre parênteses

\*\* valores médios ± desvio padrão

N.A – não aplicável

#### 4.1.3 Critérios de inclusão

- Pacientes portadores de BMN, diagnosticados através do exame clínico e US
- Função tiroídiana normal ou hipertiroidismo subclínico (níveis de TSH reduzidos e T4L dentro da normalidade)
- Hipertiroidismo clínico tratado previamente, de forma adequada, com droga anti tiroídiana
- Idade superior a 40 anos
- BMN com volume superior a 40 ml
- Ausência de cardiopatia severa, diabetes descompensado, hepatopatia ou insuficiência renal
- Assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido

#### 4.1.4 Critérios de exclusão

- Pacientes submetidos previamente à cirurgia ou radioiodoterapia
- Uso de amiodarona ou contrastes iodados nos últimos 12 meses
- História recente de alcoolismo ou uso de drogas ilícitas
- Gestação ou paciente em período de lactação
- Diagnóstico de doença psiquiátrica grave
- Avaliação citológica positiva para malignidade

## 4.2 Métodos

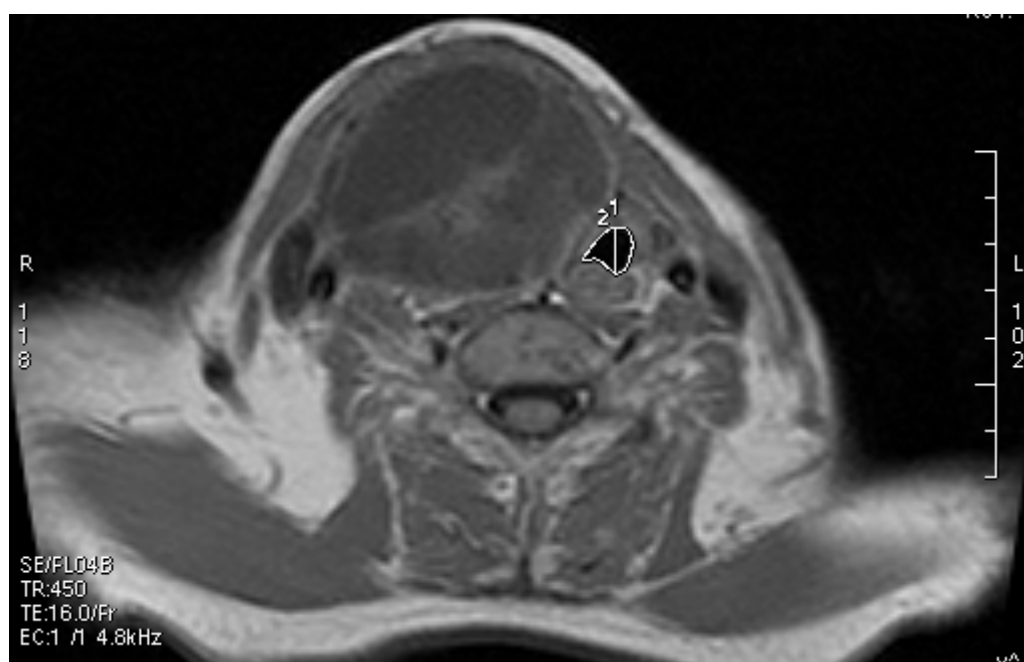
### 4.2.1 Exames laboratoriais

Foram realizadas coletas sanguíneas para análises hormonais de T3 total (DPC- Diagnostics Products Corporation – Los Angeles, USA; valores de referência 80-214 ng/dl; sensibilidade 19 ng/dl), T4 livre (T4L–DPC- Diagnostics Products Corporation – Los Angeles, USA; valores de referência 0,81-1,85; sensibilidade 0,40 ng/dl) e TSH (DPC- Diagnostics Products Corporation – Los Angeles, USA; valores de referência 0,4-4,0 mU/L, sensibilidade 0,004 mU/L) nos dias 0, 3, 10, 30, 90, 180 e 360 dias. Medimos os anticorpos anti-receptor do TSH (TRAB- radioimunoensaio, DPC Diagnostics Products Corporation – Los Angeles, USA; valores de referência inferior a 10 U/L, sensibilidade 0,4 U/L), anti-tireoperoxidase (ATPO- Quimioluminescência DPC Diagnostics Products Corporation – Los Angeles, USA; valores de referência; inferior a 35 UI/ml, sensibilidade 5 UI/ml) e anti-tireoglobulina – (AATG- enzima-imunoensaio DPC Diagnostics Products Corporation – Los Angeles, USA; valores de referência < 40 U/ml, sensibilidade 2,0 U/ml). As medidas destes anticorpos foram realizadas nos dias 0, 90, 180 e 360.

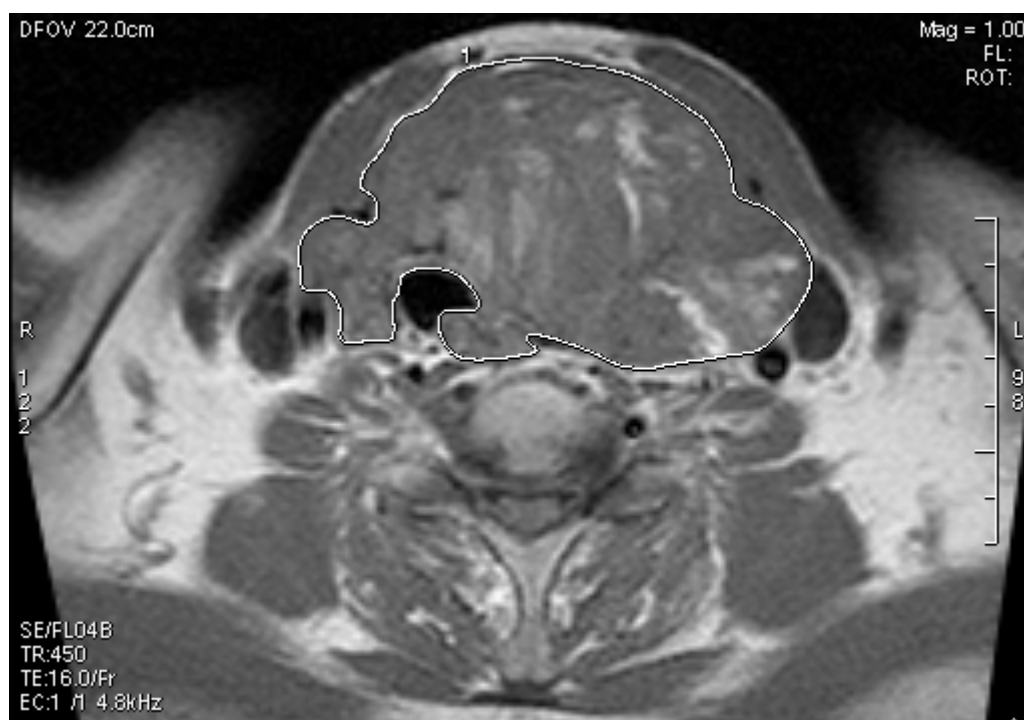
#### **4.2.2 Determinação do volume tiroidiano e da menor área transversal seccional da traquéia (MATT)**

O volume tiroidiano foi medido por meio da Ressonância Magnética (RM Signa GE, 1,5 Tesla, Milwaukee, Mi-USA), com cortes axiais, coronais e sagitais em imagens pesadas em T1, utilizando-se bobina de pescoço. Os cortes tinham uma espessura de 0,5 mm, a superfície tiroidiana em cada corte foi desenhada manualmente e a área tiroidiana foi calculada através de programa próprio e proprietário do fabricante. Para obter o volume tiroidiano multiplicou-se a soma das áreas das superfícies tiroidianas de cada corte, pela soma da espessura dos cortes e dos espaços entre os cortes (0,4 mm entre cada corte). O volume tiroidiano é uma média das medidas obtidas nos três planos. A precisão da medida do volume tiroidiano utilizando este método é bastante alta, com um coeficiente de variação intra-observador  $2,0\pm 2,2\%$  e inter-observador de  $4,1\pm 2,2\%$  (60). A menor área transversal seccional da traquéia (MATT), cuja medida nos informa sobre o grau da compressão traqueal, foi determinada pelo desenho manual do contorno externo da menor área traqueal observada em imagens transversais pesadas em T1. Essas avaliações pela RM foram realizadas 30 dias antes do procedimento terapêutico e após 2, 7, 180 e 360 dias.





**Figura 2** - Corte axial cervical de RM ponderada em T1 demonstrando presença de BMN volumoso associado a importante desvio traqueal e MATT reduzida (mm<sup>2</sup>)



**Figura 3** - Corte axial cervical de RM em paciente portador de BMN, demonstrando os limites glandulares desenhados manualmente

#### 4.2.3 Medidas da captação de I<sup>131</sup> e cintilografia tiroideana

Os pacientes foram submetidos a uma cintilografia prévia com dose traçadora de 50 uCi de I<sup>131</sup> e medida da captação em 24 horas, 30 dias antes do procedimento terapêutico e 24 horas após a administração do rhTSH nos grupos I e II e no grupo controle. As imagens cintilográficas foram adquiridas numa câmara de cintilação Elscint (Haifa, Israel), modelo Hélix e as captações de 24 horas após a dose de I<sup>131</sup> foram realizadas em instrumento equipado com sonda externa da marca Nuclear Chicago, modelo PHODOT. Cada ampola de rhTSH contendo 0,9 mg do substrato ativo (Thyrogen ®Genzyme Corp; Cambridge, MA, USA) foi reconstituída com 1,2 ml de água estéril e 1 ml desta solução foi adicionada a 9 ml de solução salina isotônica, fornecendo uma solução de 10 ml com uma concentração de 0,1 mg/ml de rhTSH. Um ml desta solução foi injetada intramuscularmente no grupo I e 0,1 ml desta mesma solução, foi adicionada a outros 0,9 ml de solução salina isotônica, perfazendo uma solução de 1 ml, contendo 0,01 mg de rhTSH. Esta solução foi fornecida aos participantes do grupo II. Nos pacientes pertencentes ao grupo controle foi empregado 1 ml de soro fisiológico.

#### 4.2.4 Terapia com I131

Após o procedimento diagnóstico e medida da captação de 24 horas, todos os pacientes receberam dose terapêutica de I<sup>131</sup> (30 mCi).

Esta atividade foi adotada para podermos realiza o tratamento ambulatorial em todos os pacientes, em conformidade com as normas da Comissão Nacional de Energia Nuclear (CNEN). Após o tratamento todos os pacientes foram orientados quanto aos cuidados domiciliares relacionados à proteção radiológica.

## **5 Ética**

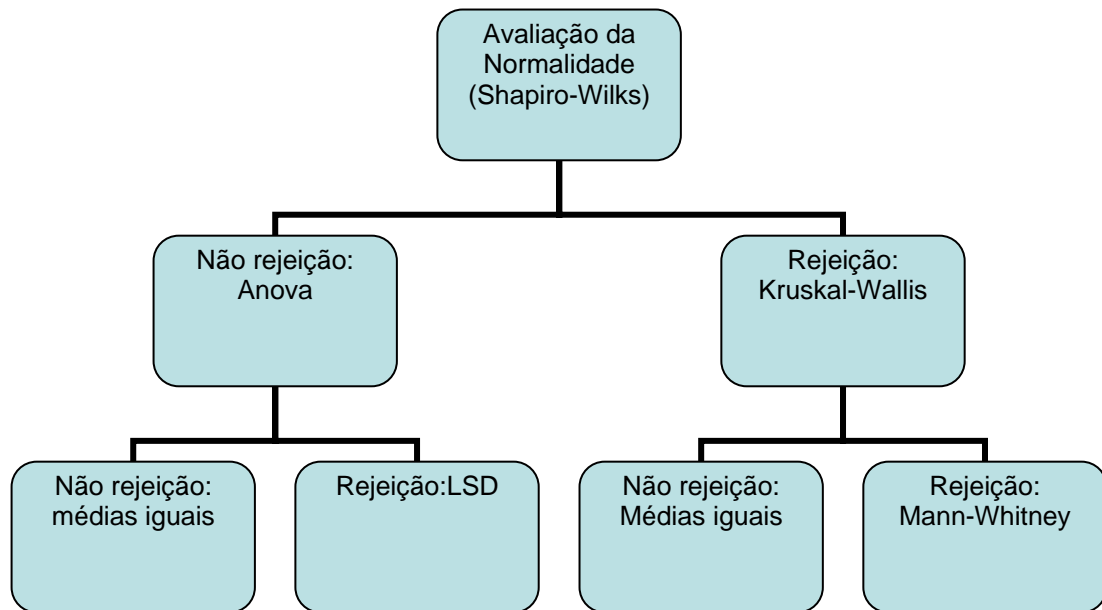
---

Nosso projeto de pesquisa foi encaminhado à Comissão de Ética para análises de Projetos de Pesquisa (CAPpesq) em junho de 2005, tendo sido aprovado em agosto do mesmo ano. O termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo 1) foi redigido segundo recomendações da Resolução 196 de 10 de outubro de 1996 do Conselho Nacional de Saúde e foi assinado por todos os participantes da pesquisa, após explanação e esclarecimentos realizados individualmente.

## **6 Estadística**

---

Todas as variáveis do estudo foram expressas em médias e desvios padrões. A avaliação da normalidade das variáveis foi realizada pelo teste de Shapiro-Wilks. Para variáveis que não tiveram rejeição da hipótese de normalidade, a comparação entre os grupos e entre os momentos de avaliação se deu por meio da análise de variância com medidas repetidas. No caso de rejeição da hipótese de igualdade das médias dos três grupos, considerou-se o teste LSD para as comparações múltiplas. Para variáveis que tiveram rejeição da hipótese de normalidade, as comparações entre os grupos foi feita em cada um dos momentos de avaliação considerando-se o teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis. No caso da rejeição da hipótese de igualdade de resultados nos três grupos, estes foram comparados dois a dois pelo teste não-paramétrico de Mann-Whitney. Dentro de cada grupo, para a comparação de cada um dos momentos, com o momento basal, considerou-se o teste não-paramétrico de Wilcoxon. Quando da comparação entre os grupos em relação à variação percentual ocorrida entre o pré-tratamento e um particular momento, considerou-se a análise de covariância tendo como co-variável o resultado da variável na avaliação pré-tratamento. Para as variáveis de natureza dicotômica, os grupos foram comparados ajustando-se um modelo de regressão logística. Valores de  $p < 0,05$  indicaram significância. Nos testes não-paramétricos para comparações múltiplas, o valor de  $p$  foi ajustado pelo procedimento de Bonferroni



**Figura 4** - Organograma representando os testes estatísticos utilizados no estudo



## **7 Resultados**

---

## **7.1 Efeito da administração do I<sup>131</sup> e rhTSH em diferentes doses sobre o volume do bócio multinodular após 6 e 12 meses**

O volume tireoidiano inicial foi de  $117,2 \pm 97,9$  ml, no grupo I,  $68,1 \pm 27,3$  ml no grupo II e  $83,7 \pm 27,7$  ml no grupo controle, não havendo diferença estatística entre eles ( $p=0,272$  - Gráfico 1). Após 6 meses da terapia, o grupo I apresentou volume glandular de  $90,2 \pm 90,9$  ml, redução de  $30,4 \pm 16,5\%$  ( $p=0,001$ ) em relação ao volume basal. Nesta fase do estudo o VT no grupo II era  $53,9 \pm 26,8$  ml, indicando redução de  $22,6 \pm 14,5\%$  ( $p=0,01$ ). No grupo controle a redução do VT foi de  $5 \pm 14,6\%$ , com um volume de  $78,7 \pm 26,0$  ml ( $p=0,235$ ). Não houve diferença significativa do VT entre os grupos I e II, nesta fase do estudo ( $p=0,243$ ); porém, ambos apresentaram redução superior ao observado no grupo controle (grupo I x placebo =  $p < 0,001$  e grupo II x placebo =  $p < 0,01$ ). Aos 12 meses o VT no grupo I era de  $77,4 \pm 75,6$  ml, redução de  $39,3 \pm 16,9\%$  ( $p=0,001$ ), de  $40,4 \pm 23,6$  ml no grupo II, redução de  $38,8 \pm 24,4\%$  ( $p=0,001$ ) e de  $61,3 \pm 21,0$  ml no grupo controle, redução de  $23,4 \pm 23,6\%$  ( $p=0,01$ ); Neste período não se observou diferença estatística na redução do VT entre os grupos ( $p=0,205$  - Gráfico 2). Os dados individualizados do VT dos pacientes em seus respectivos grupos, nas diferentes fases do estudo, são inseridos nas tabelas 2, 3 e 4.

**Gráficos 1 e 2:** VT medido pela RM, nos diferentes grupos, medidas realizadas no basal, D180 e D360 . O gráfico 1 apresenta o VT em termos absolutos e o gráfico 2 a redução do VT em %. Após 6 meses os grupos I (0,1 mg) e II (0,01 mg) apresentaram significativa redução do VT em relação ao basal (  $p=0,001$  e  $0,01$  respectivamente) enquanto o grupo controle não obteve redução volumétrica ( $p=0,235$ ). Aos 12 meses a redução do VT era significativa em todos os grupos em relação ao basal, mas não mais significativa entre eles ( $p=0,205$ ).

Gráfico 1

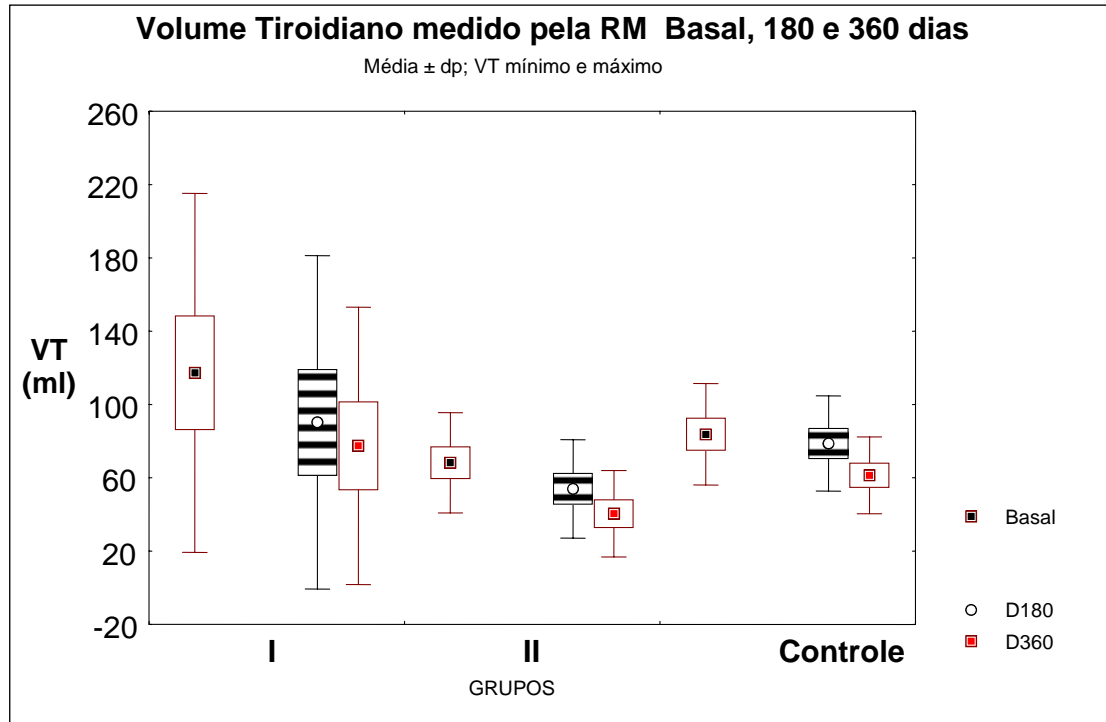
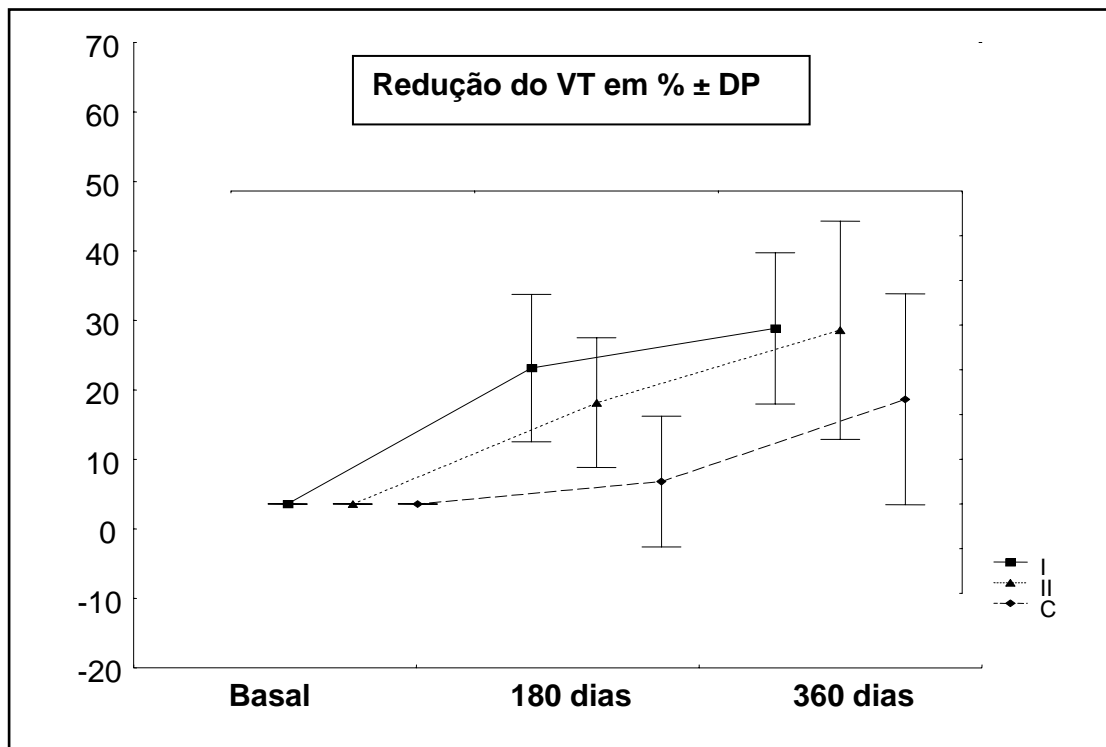


Gráfico 2



**Tabela 2:** Dados basais e após o tratamento do VT do grupo I

<i>Grupo I</i>	<i>Idade (anos)</i>	<i>VT (ml)** Basal</i>	<i>VT (ml)** Dia 2</i>	<i>VT (ml)** Dia 7</i>	<i>VT (ml)** Dia 180</i>	<i>VT (ml)** Dia 360</i>
<b>1</b>	71	138,9	145,4	142,7	97,2	72,3
<b>2</b>	62	86,9	87,6	83,3	68,5	62,4
<b>3</b>	72	210,6	195,4	196,6	188,3	163,8
<b>4</b>	73	57,5	56,2	52,5	30,9	28,0
<b>5</b>	59	50,9	49,3	45,9	33,1	28,0
<b>6</b>	61	72,4	68,4	66,4	30,6	20,5
<b>7</b>	44	42,2	43,1	43,9	20,8	20,5
<b>8</b>	62	351,5	343,9	346,9	304,7	249,5
<b>9</b>	69	120,6	121,1	108,5	94,2	100,3
<b>10</b>	74	41,1	40,5	42,8	34,0	29,1
<b>Média ± DP</b>	<b>64,7 ± 9,1</b>	<b>117,2 ± 98,0</b>	<b>115,0 ± 95,0</b>	<b>112,9 ± 96,3</b>	<b>90,2 ± 90,9</b>	<b>77,4 ± 75,6</b>

\*\* Medida através da RM

B – Basal

P.E – Pós-estímulo

**Tabela 3:** Dados basais e após o tratamento do VT do grupo II

<b>Grupo II</b>	<b>Idade (anos)</b>	<b>VT(ml)** Basal</b>	<b>VT(ml)** Dia 2</b>	<b>VT(ml)** Dia 7</b>	<b>VT(ml)** Dia 180</b>	<b>VT (ml)** Dia 360</b>
<b>1</b>	68	64,0	63,3	68,8	56,6	50,6
<b>2</b>	57	53,2	62,3	63,2	23,6	22,4
<b>3</b>	64	85,0	104,3	76,7	72,6	73,0
<b>4</b>	67	48,3	49,8	51,3	37,7	28,0
<b>5</b>	62	66,6	68,1	64,6	41,4	19,0
<b>6</b>	53	98,5	98,9	102,4	94,7	89,2
<b>7</b>	49	42,4	37,3	38,7	32,9	26,8
<b>8</b>	72	126,9	120,8	121,7	101,3	24,4
<b>9</b>	66	47,2	47,1	48,4	37,5	30,7
<b>10</b>	52	49,7	48,0	47,9	40,8	39,7
<b>Média ± DP</b>	<b>61 ± 7,8</b>	<b>68,2 ± 27,3</b>	<b>70,0 ± 28,2</b>	<b>68,3 ± 26,0</b>	<b>53,9 ± 26,8</b>	<b>40,4 ± 23,6</b>

\*\* Medida através da RM

B – Basal

P.E – Pós-estímulo

**Tabela 4:** Dados basais e após o tratamento do VT do grupo Controle

<b>Grupo Controle</b>	<b>Idade (anos)</b>	<b>VT (ml) Basal</b>	<b>VT (ml) Dia 2</b>	<b>VT (ml) Dia 7</b>	<b>VT (ml) Dia 180</b>	<b>VT (ml) Dia 360</b>
<b>1</b>	68	112,7	116,9	117,0	103,9	73,9
<b>2</b>	72	48,2	52,2	52,5	51,3	45,6
<b>3</b>	64	101,3	104,6	106,3	110,7	106,7
<b>4</b>	33	59,3	61,6	61,7	63,9	54,3
<b>5</b>	42	80,5	86	88,1	68,8	62,4
<b>6</b>	68	111,4	106,9	109,5	110,5	54,7
<b>7</b>	69	56,1	55,9	56,6	56,5	53,9
<b>8</b>	51	66,4	70,0	68,1	42,7	25,8
<b>9</b>	56	73,1	80,6	81,9	76,7	69,6
<b>10</b>	56	128	131,9	130,5	102,0	66,6
<b>Média ± DP</b>	<b>57,9 ± 12,9</b>	<b>83,7 ± 23,7</b>	<b>86,6 ± 27,4</b>	<b>87,3 ± 27,4</b>	<b>78,7 ± 26,0</b>	<b>61,3 ± 21,0</b>

\*\* Medida através da RM

B – Basal

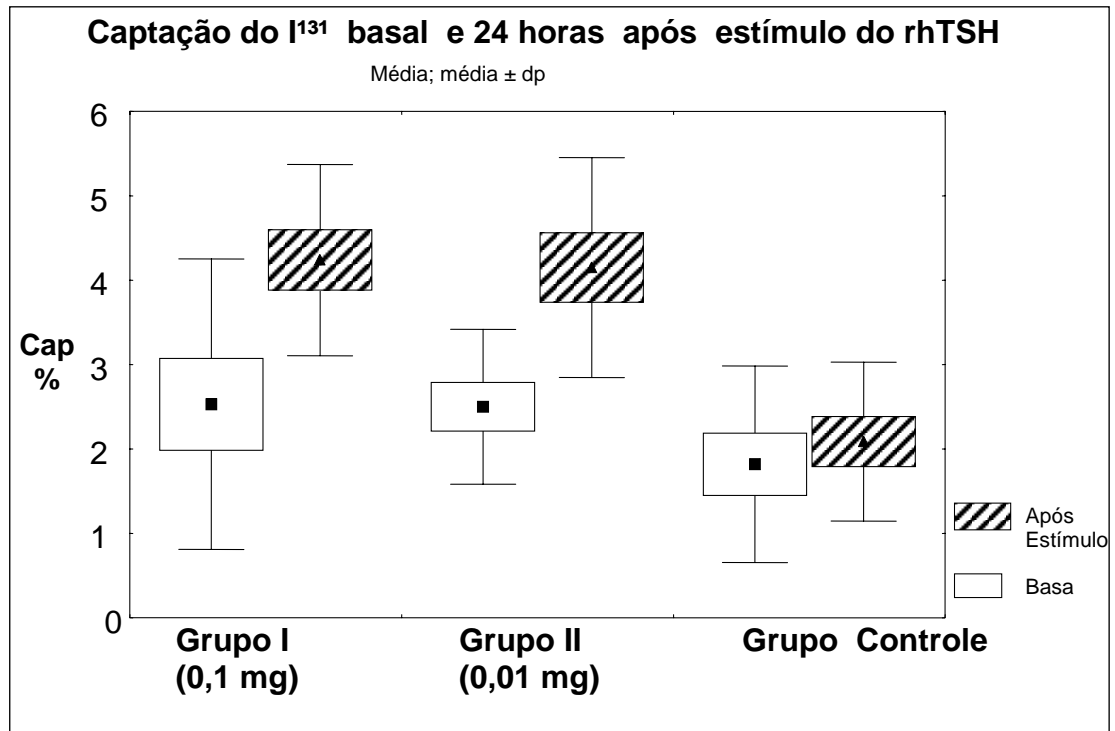
P.E – Pós-estímulo

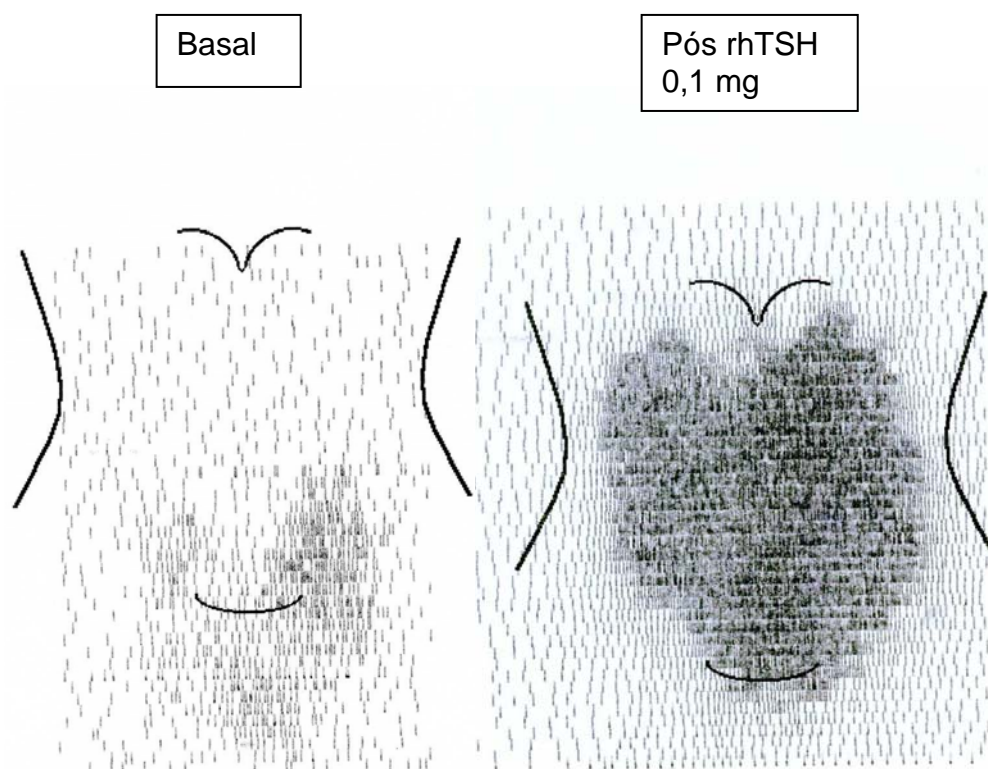
## **7.2 Efeito da administração do rhTSH em diferentes doses sobre a captação de 24 horas do I<sup>131</sup> nos três grupos de estudo.**

Após dose traçadora de I<sup>131</sup> e estímulo prévio com rhTSH, a captação no grupo I passou de  $25,3 \pm 17,2$  % para  $42,4 \pm 11,3$  % (acréscimo de 67,5% -  $p < 0,001$ ), e no grupo II, a captação elevou-se de  $25,0 \pm 9,1$  % para  $41,5 \pm 13,0$  % (acréscimo de 66% -  $p < 0,001$ ). No grupo controle não se observou variação no valor de captação de 24 horas do I<sup>131</sup> ( $18,2 \pm 11,6$  % para  $20,8 \pm 9,4$ % - acréscimo de 14,2% -  $p = 0,403$  - Gráfico 3). Não houve diferença significativa entre os grupos que utilizaram o rhTSH ( $p = 0,862$ ). O incremento nos níveis de captação após o rhTSH foi mais evidente nos indivíduos com baixos níveis de captação basal (Gráfico 4). O padrão de concentração do I<sup>131</sup> tornou-se mais homogêneo após o estímulo com rhTSH, principalmente no grupo I (Figura 5).



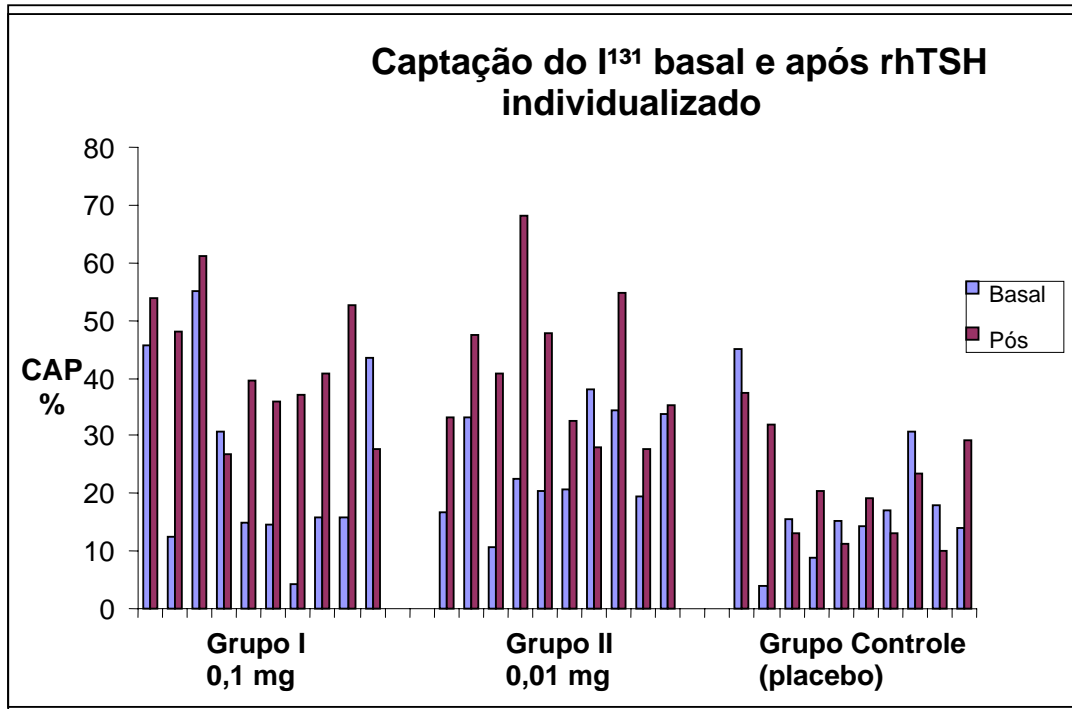
**Gráfico 3:** Medidas da captação do  $I^{131}$  em 24 horas após estímulo com rhTSH, no grupo I (0,1 mg), grupo II (0,01 mg), comparadas com o grupo controle (placebo). Houve significativo incremento nos grupos I e II ( $p=0,001$ ) em relação ao basal, porém sem diferenças entre eles ( $p=0,862$ ). O grupo controle não apresentou modificação ( $p=0,403$ )





**Figura 5** - Exemplo de cintilografia planar tiroidiana de paciente do grupo I em estudo basal e após estímulo com 0,1 mg de rhTSH, demonstrando uma maior homogenização na distribuição do  $^{131}\text{I}$

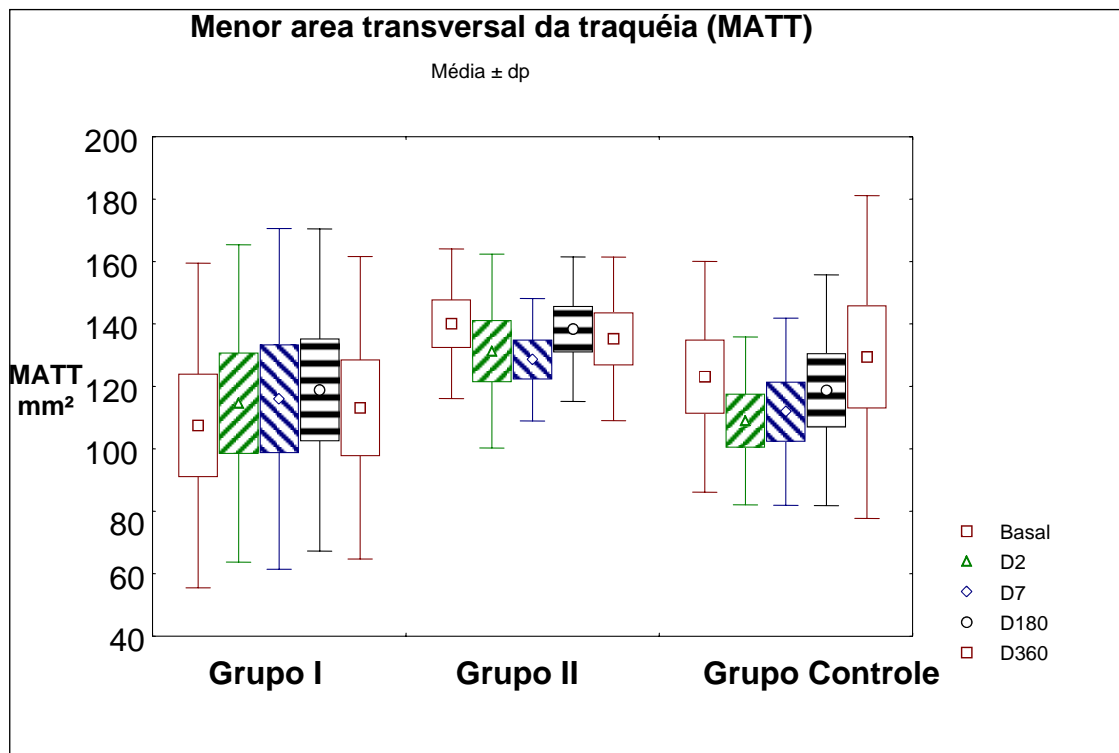
**Gráfico 4:** Captação do  $I^{131}$  às 24 Horas basal (■) e após estímulos do rhTSH (■) na dose de 0,1 mg (grupo I), 0,01 mg (grupo II) e placebo (grupo controle) em cada paciente, nos 3 grupos de estudo



### **7.3 Efeito do I<sup>131</sup> com auxílio do rhTSH, em diferentes doses, “versus” I<sup>131</sup> e placebo, sobre a menor área transversal seccional da traquéia (MATT), medida através da RM, na fase inicial (dia 2 e 7) e tardia do estudo (dia 180 e 360)**

A MATT prévia ao procedimento terapêutico, foi de  $107 \pm 52 \text{ mm}^2$  no grupo I,  $140 \pm 24 \text{ mm}^2$  no grupo II e  $123 \pm 37 \text{ mm}^2$  no grupo controle. Não houve diferença estatística entre os grupos ( $p=0,751$ ). Após o procedimento terapêutico, não houve alteração significativa entre os grupos no segundo dia (D2) -  $p=0,646$ ), bem como no sétimo dia (D7 -  $p=0,590$ ). A estabilidade na medida da MATT manteve-se em todos os grupos aos 180 dias (D180), não havendo diferença entre eles ( $p=0,552$ ). Este achado repetiu-se aos 360 dias (D360) -  $p=0,116$  - Gráfico 5). Não houve diferença da MATT dentro de cada grupo em nenhum dos momentos do estudo (grupo I -  $p=0,701$ ; grupo II -  $p= 0,594$ ; grupo controle -  $p= 0,419$ ). Ao final do estudo, apesar de não haver diferença estatística entre os grupos, no grupo I observou-se um acréscimo da MATT de  $18,5 \pm 35,6 \%$ , enquanto no grupo II e controle houve um decréscimo de  $-2,5 \pm 20,2$  e  $- 6,8 \pm 16,1 \%$ , respectivamente ( $p= 0,07$  - Tabela 5 ).

**Gráfico 5:** Medida da menor área transversal seccional da traquéia (MATT), realizada através da RM, nos diferentes grupos, ao longo do estudo (D2, D7, D180 e D360). Observa-se estabilidade desta variável em todos os grupos, nos diversos momentos medidos durante o estudo



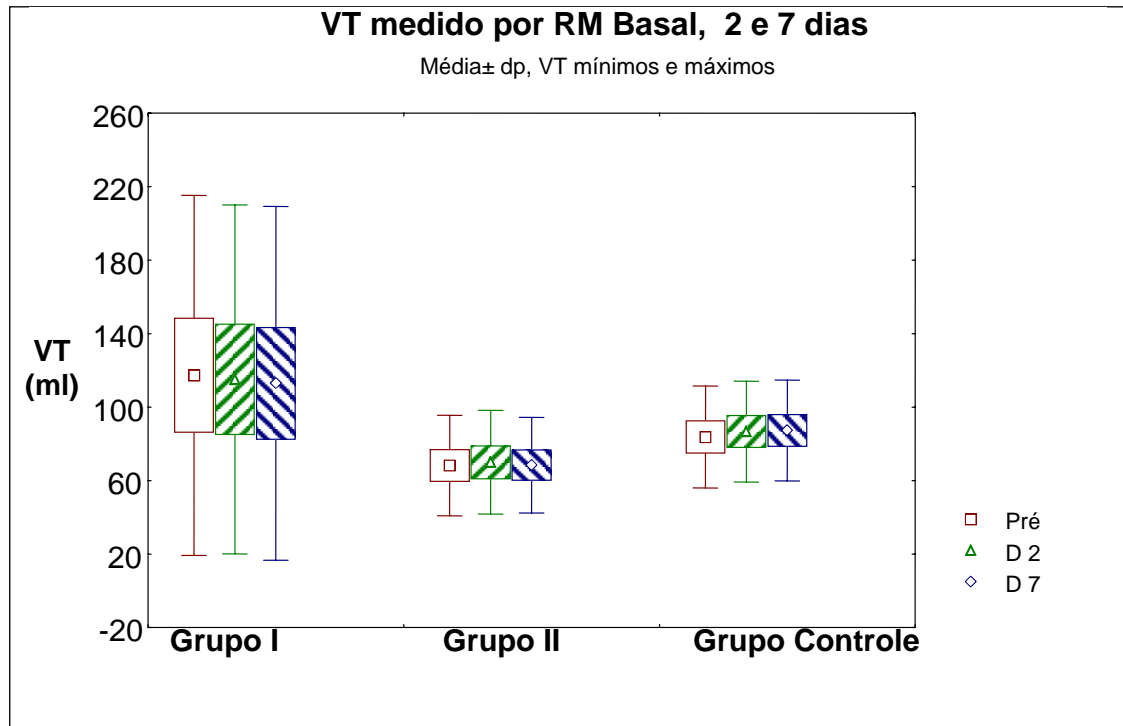
**Tabela 5:** Diferença percentual da MATT (mm<sup>2</sup>), medida através da RM, após a realização da terapia actínica nos diversos grupos do estudo, comparando os diferentes momentos (D2, D7, D180 e D360) em relação às medidas basais

<b>MATT</b>	<b>Grupo</b>	<b>Média (%)</b>	<b>DP</b>	<b>Mediana (%)</b>	<b>Mínimo (%)</b>	<b>Maximo (%)</b>	<b>Valor de p*</b>
Diferença B – D2	I	8,46	19,13	10,88	-29,69	43,66	
	II	-6,22	16,69	-7,30	-29,81	23,73	
	C	-5,35	9,03	-5,59	-21,95	7,32	0,078
Diferença B – D7	I	2,08	17,13	1,85	-25,00	36,59	
	II	-6,75	16,40	-11,94	-27,82	22,88	
	C	-1,45	14,13	0,42	-27,27	18,00	0,470
Diferença B - D180	I	12,99	30,61	8,48	-21,64	88,73	
	II	-3,74	17,34	-5,36	-31,25	25,77	
	C	-4,72	10,21	-4,74	-21,83	12,20	0,129
Diferença B – D360	I	18,52	35,68	26,28	-35,67	58,54	
	II	-2,52	20,23	-6,89	-22,08	44,33	
	C	-6,85	16,13	-5,76	-36,27	13,64	0,076

#### **7.4 Efeito da administração do I<sup>131</sup> e rhTSH em diferentes doses “versus” I<sup>131</sup> e placebo, sobre o VT aos 2 e 7 dias após o procedimento terapêutico.**

O estímulo do rhTSH e I<sup>131</sup> não alterou de forma significativa o VT nos grupos I, II e controle no segundo dia após o procedimento (grupo I - 115,0 ± 95,0 ml; grupo II - 69,9 ± 28,2 ml; 86,66 ± 27,4 ml - Gráfico 6), correspondendo a um decréscimo volumétrico de 1,3 ± 3,5% no grupo I, um acréscimo de 2,4 ± 10,2% no grupo II e um acréscimo volumétrico de 4% ± 4,1% no grupo controle, sem diferença estatística entre os grupos ( $p=0,272$  - Gráfico 6). No dia 7 (D7) o VT no grupo I foi de 112,9 ± 96,3 ml, no grupo II 68,37 ± 26,0 ml e no grupo controle 87,2 ± 27,4 ml, correspondendo a um decréscimo volumétrico de 3,8% ± 5,7 no grupo I, em relação ao volume basal. No grupo II e controle, o acréscimo foi de 0,9 ± 8,6% e 4,8 ± 4,2%, respectivamente, havendo neste tempo uma significância estatística entre os grupos ( $p=0,03$  - Gráfico 9).

**Gráfico 6:** VT medido pela RM, nos diferentes grupos, avaliações realizadas no basal, D2 e D7. Em D2 não houve mudança significativa do VT em relação ao basal em nenhum dos grupos ( $p=0,272$ ). Em D7 houve um discreto acréscimo do VT no grupo controle ( $4,8 \pm 4,2\%$ ) em relação aos demais grupos ( $p=0,03$ )





## **7.5 Efeito da administração do rhTSH em diferentes doses e I<sup>131</sup>, versus I<sup>131</sup> e placebo, sobre os níveis de T3 total, T4 livre, TSH e evolução clínica a curto e longo prazo dos pacientes**

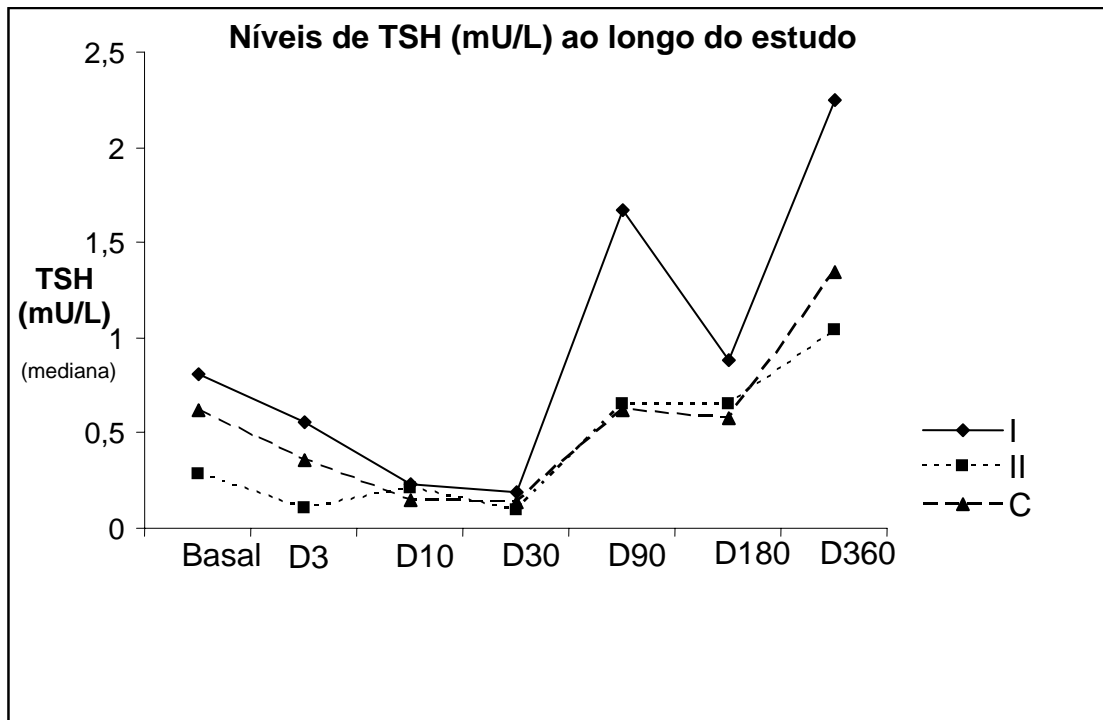
A função tiroídiana foi similar entre os grupos de estudo no período basal, com níveis semelhantes de TSH médio ( $p=0,404$ ), T4 livre ( $p=0,944$ ) e T3 total ( $p=0,657$  – Gráficos 7, 8 e 9). Após o procedimento terapêutico houve uma elevação dos níveis dos hormônios tiroídianos nos primeiros 30 dias, com conseqüente redução dos níveis de TSH, de forma significativa no grupo I ( $p=0,05$ ) e controle ( $p=0,01$ ). No grupo II o declínio do TSH foi menor e não significativo ( $p=0,280$ ). A elevação do T4 livre foi maior no grupo controle e significativa em relação aos grupos que utilizaram o rhTSH ( $p=0,01$  - Gráfico 8). Os níveis de T3 total elevaram-se nos três grupos de maneira significativa em relação aos níveis basais ( $p=0,001$ ), entretanto sem diferença estatística entre eles ( $p=0,801$  - Gráfico 9).

Sintomas e sinais de tireotoxicose, com desconforto cervical, quadro clínico compatível com tireoidite actínica, foi apresentado por 3 pacientes, um em cada grupo. Propranolol (80mg/d) foi prescrito por 30 dias e anti-inflamatórios não hormonais, por 15 dias, com resolução adequada em todos os casos (Tabela 6).

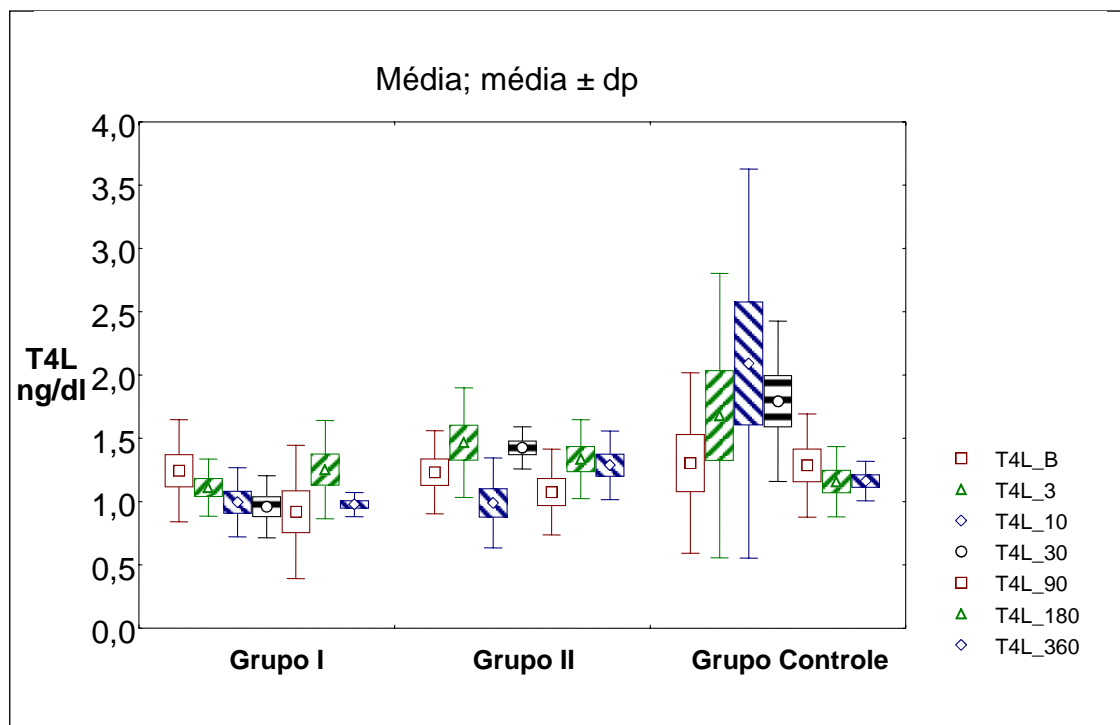
Após 90 dias da terapia, hipotireoidismo desenvolveu-se em 3 pacientes do grupo I, 3 pacientes do grupo II e 2 pacientes do grupo controle. A L-tiroxina foi utilizada nestes pacientes em dose substitutiva (Tabela 6).

Após 360 dias houve significativa melhora dos sintomas compressivos em todos os grupos. Apenas 1 paciente do grupo I, portador de BMN volumoso (351 ml), apesar da significativa redução do bócio (249 ml) e melhora dos sintomas compressivos e estéticos, permanecia com um bócio volumoso e foi encaminhada para uma nova dose terapêutica. Nos grupos II e placebo, um paciente de cada grupo não teve uma redução significativa do VT e dos sintomas compressivos, mas optaram por aguardar mais um ano antes de nova abordagem terapêutica. Todos os demais com sintomas compressivos inicialmente, relataram melhora e demonstraram satisfação com o resultado, indicando um índice de satisfação de 90% com o procedimento (Tabela 6).

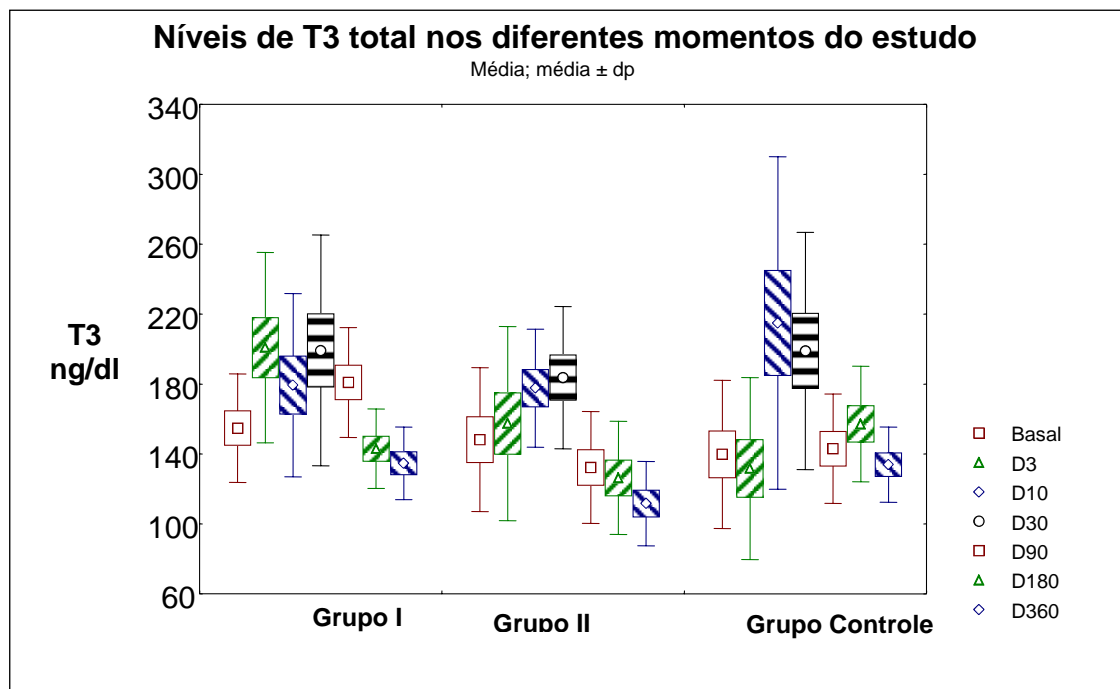
**Gráfico 7:** Níveis de TSH em mU/L nos diferentes momentos do estudo, para cada um dos grupos. Observa-se redução dos níveis de TSH após o  $I^{131}$ , atingindo um nadir aos 30 dias, sendo isto significativo para os grupos I ( $p=0,05$ ) e controle ( $p=0,01$ ). A partir desta fase do estudo (D30), elevam-se os níveis de TSH, atingindo um pico ao final do estudo (D360), sendo significativo em relação ao basal ( $p=0,007$ ), porém sem diferença entre eles ( $p=0,842$ )



**Gráfico 8:** Níveis de T4 livre nos diferentes momentos do estudo, para cada um dos grupos. Houve elevação significativa no grupo controle aos 10 e 30 dias em relação ao grupo I e II (respectivamente,  $p=0,01$  e  $0,001$ ). Nas medidas posteriores não foram observadas diferenças significativas entre os grupos.(90 dias –  $p=0,181$ ; 180 dias –  $p=0,489$  e 360 dias –  $p=0,404$ )



**Gráfico 9:** Níveis de T3 total em ng/dl nos diferentes momentos do estudo, para cada um dos grupos. Observa-se um acréscimo aos 3 dias no grupo I e II em relação ao controle ( $p=0,02$ ). A partir disto a elevação ocorre em todos os grupos, atingindo um pico aos 30 dias, porém inexistindo diferença estatística ( $p=0,801$ ). Após os 90 dias os níveis de T3 total permaneceram dentro da normalidade, porém discretamente mais elevados no grupo I que nos demais (90 dias –  $p=0,005$ ; 180 dias –  $p=0,08$  e 360 dias –  $p=0,04$ )



**Tabela 6:** Número de pacientes que desenvolveram tiroidite actínica em D3 a D10, hipotireoidismo e permanência de queixas estéticas e sintomas compressivos em D360, nos diferentes grupos

	Grupo I	Grupo II	Grupo controle
<b>Tiroidite actínica</b>	1	1	1
<b>Hipotireoidismo</b>	3	3	2
<b>Queixas estéticas</b>	1	1	1
<b>Sintomas compressivos</b>	1	0	0

## **7.6 Efeito da administração de diferentes doses de rhTSH “versus” placebo, no tratamento com I<sup>131</sup> sobre os níveis de anticorpos anti-tiroidianos.**

Na avaliação basal de anticorpos anti-tiroidianos, não houve diferença estatística entre os grupos para o ATPO e AATG (Tabela 8). Um paciente do grupo II tinha títulos elevados de TRAB na pré-avaliação, sendo o mesmo portador de hipertiroidismo subclínico. Aos 90 e 180 dias houve elevação nos títulos de ATPO e AATG nos pacientes que tinham estes anticorpos previamente positivos; No grupo I dois novos pacientes tiveram elevação do ATPO aos 90 dias. Aos 180 dias observou-se o pico de ATPO na maioria dos pacientes. Contudo não houve diferença estatística entre os grupos para este anticorpo nem aos 90 ou aos 180 dias. Achado similar foi observado nos níveis de AATG nestes tempos do estudo. Aos 180 dias nenhum paciente tinha titulação positiva para TRAB (Tabela 7).

Após 1 ano havia um maior número de pacientes com títulos positivos de ATPO no grupo I em relação aos demais, sendo este achado significativo em relação grupo controle (grupo I x controle –  $p=0,03$ - Tabela 8). Em relação aos níveis de AATG não havia diferença entre os grupos. Em todo o estudo apenas um novo paciente (grupo II) desenvolveu títulos positivos de TRAB (360 dias), porém o mesmo estava em hipotiroidismo e tinha títulos elevados de ATPO; o paciente inicial do grupo II que tinha TRAB elevado, teve seus títulos reduzidos a níveis normais durante o estudo.

**Tabela 7:** Incidência de pacientes com títulos positivos de anticorpos anti-tiroidianos nos distintos tempos do estudo

		D0	D90	D180	D360
<b>AATG</b>	I	3	4	4	3
	II	2	2	3	2
	controle	1	2	2	1
<b>ATPO</b>	I	3	5	5	5
	II	1	1	1	1
	controle	3	3	3	3
<b>TRAb</b>	I	0	0	0	0
	II	1	0	0	1
	controle	0	0	0	0

**Tabela 8:** Apresentados os valores de p para D0 e D360, comparando os grupos dois a dois, das variáveis ATPO e AATG

<b>ATPO (D0)</b>	<b>Valor de p*</b>	<b>ATPO (D360)</b>	<b>Valor de p*</b>
I x II	0,474	I x II	0,141
I x Controle	1	I x Controle	0,033
II x Controle	0,476	II x Controle	1
<b>AATG (D0)</b>	<b>Valor de p*</b>	<b>AATG (D360)</b>	<b>Valor de p*</b>
I x II	1	I x II	0,582
I x Controle	0,582	I x Controle	1
II x Controle	1	II x Controle	1

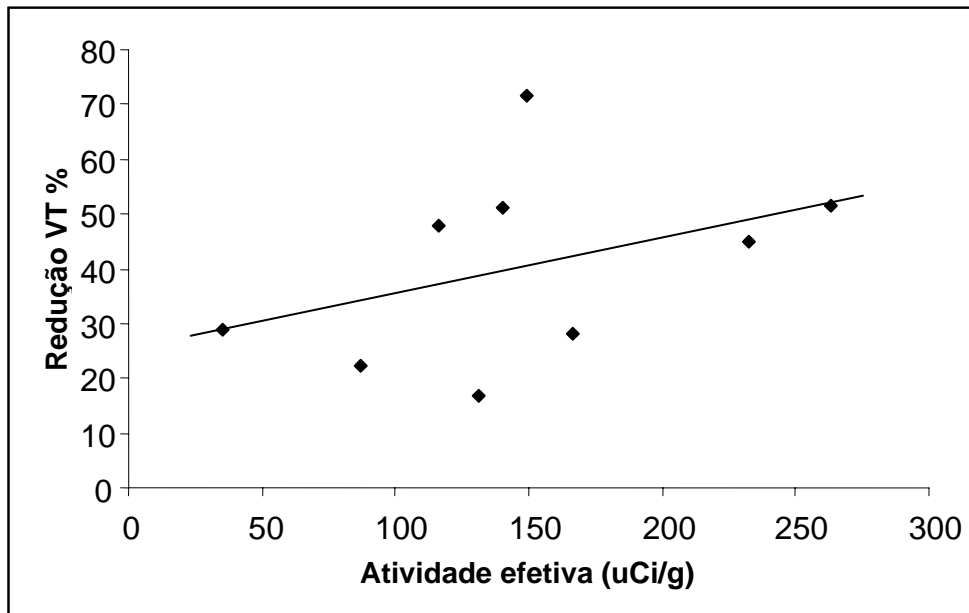
(\*) Teste exato de Fisher,  $p < 0,05$

## **7.7 Correlação entre a redução do VT após 12 meses do tratamento e a atividade efetiva administrada do I<sup>131</sup> nos diferentes grupos**

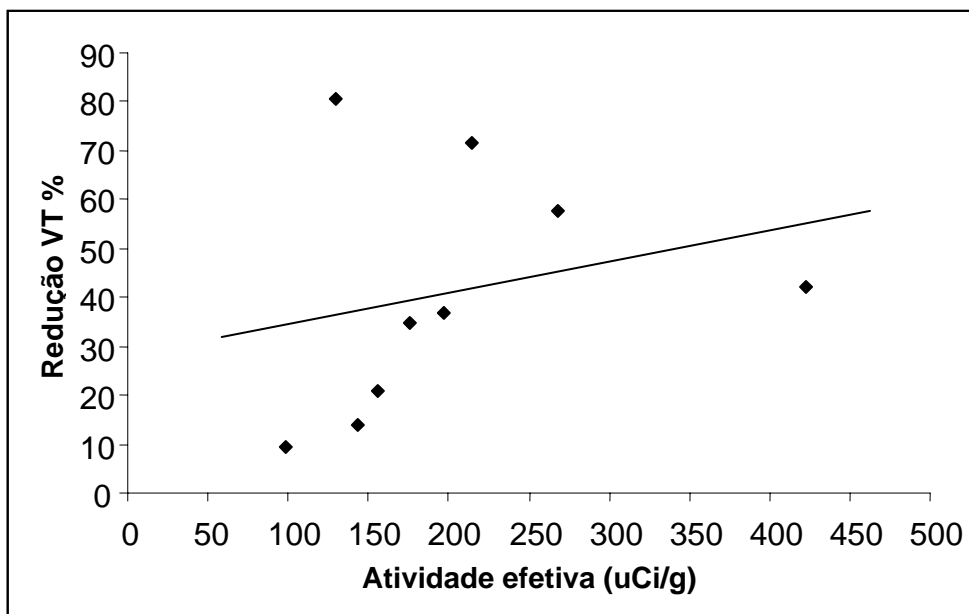
Atividade efetiva da radiação foi definida como uma atividade fixa de I<sup>131</sup> (30mCi) dividida pelo volume tirodiano basal e corrigido pelo nível de captação após o estímulo do rhTSH (grupos I e II) e placebo (grupo controle). Esta atividade não se correlacionou com a redução do VT após 12 meses em nenhum dos grupos (grupo I – coeficiente de correlação = 0,328; p=0,355; grupo II – coeficiente de correlação = 0,228; p=0,527 e grupo controle – coeficiente de correlação = -0,182; p=0,640 - Gráficos 10, 11 e 12).



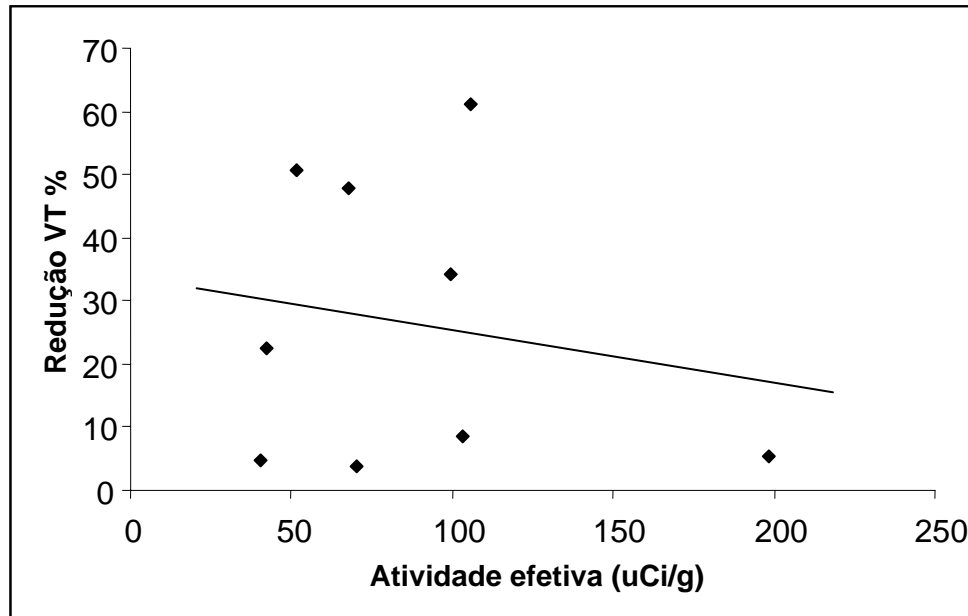
**Gráfico 10:** Redução do VT após 12 meses e a dose efetiva administrada de  $I^{131}$  no grupo I. (Coeficiente de correlação de Pearson  $r = 0,328$  e  $p=0,355$ )



**Gráfico 11:** Redução do VT após 12 meses e a dose efetiva administrada de  $I^{131}$  no grupo II. (Coeficiente de correlação de Pearson  $r = 0,228$  e  $p=0,527$ )



**Gráfico 12:** Redução do VT após 12 meses e a dose efetiva administrada de  $I^{131}$  no grupo controle. (Coeficiente de correlação de Pearson  $r = -0,182$  e  $p = 0,640$ )



## **8 Discussão**

---

Estudamos possíveis alterações morfológicas, hormonais e imunológicas, decorrentes da radioiodoterapia ambulatorial com dose fixa de  $I^{131}$ , estimulada ou não pelo rhTSH em diferentes doses. Sabe-se que pode ocorrer um discreto aumento do volume tiroidiano nos primeiros dias após a realização da radioiodoterapia (13). O rhTSH pode também provocar um aumento glandular, fenômeno comprovado em indivíduos normais, quando submetidos a uma dose de 0,9 mg (14) e em portadores de BMN, utilizando-se uma dose de 0,3 mg (15). É importante estabelecer se o estímulo prévio do rhTSH ao  $I^{131}$  aumenta o risco deste procedimento terapêutico, principalmente em portadores de BMN volumosos, com redução da luz traqueal causado pelo efeito compressivo do bócio. Dois trabalhos controlados avaliaram este risco, através da medida da MATT e VT pela RM realizada após 7 dias do  $I^{131}$  com estímulo de rhTSH (11,94). O primeiro estudo utilizou doses consideradas pequenas de rhTSH (0,01 e 0,03 mg) e concluiu não haver aumento do VT ou redução da MATT na fase inicial do procedimento (11). O segundo estudo publicado recentemente (94), utilizou uma dose maior do rhTSH (0,3 mg) e não observou alteração da MATT medida 7 dias após a terapia. A crítica na conclusão de ambos os trabalhos, decorre do fato que Nielsen et al. demonstraram que o aumento do VT ocorre precocemente, já nas primeiras 24 a 48 horas e que aos 7 dias este incremento volumétrico não poderia ser detectado (14,15). Procurando

responder a esta pergunta, medimos o VT e MATT no segundo dia, após a terapia, quando o possível aumento volumétrico do bócio é mais provável. Nosso trabalho é o primeiro estudo controlado a realizar estas medidas neste período. No presente estudo os grupos de pacientes que foram submetidos ao estímulo com rhTSH não tiveram aumento do volume tiroidiano nem no segundo ou sétimo dia de avaliação. O grupo controle, que utilizou apenas o I<sup>131</sup>, teve um discreto aumento de 4% no sétimo dia. Nenhum dos pacientes teve sintomas de desconforto respiratório, como também não houve alteração da luz traqueal, avaliado através da RM. Estes dados contrastam com os obtidos por Nielsen et al. (14,15) que demonstrou um aumento agudo do volume tiroidiano decorrente do acúmulo de líquidos intersticiais e intravasculares, após a infusão do rhTSH na dose de 0,9 e 0,3 mg, respectivamente. Acreditamos que nossos pacientes não apresentaram este fenômeno por terem utilizado uma dose menor do rhTSH (0,1 e 0,01 mg).

Vários estudos têm demonstrado que a resposta tiroidiana ao rhTSH é dose dependente, tanto em indivíduos normais (85) como em portadores de BMN (84). A dose utilizada no presente estudo foi capaz de elevar os níveis de captação, todavia os níveis séricos dos hormônios tiroidianos permaneceram dentro da normalidade após 30 dias, na grande maioria dos pacientes e não diferiu do grupo controle. Este resultado concorda com o obtido por Huysman e col (9), quando utilizaram doses de 0,01 e 0,03 do rhTSH.

A utilização isolada do  $I^{131}$  no tratamento dos pacientes portadores de BMN tem proporcionado uma redução média no volume de 30 a 40% após 12 meses (6,7). A dose utilizada nestes trabalhos foi variável, tendo como base o volume da glândula e o nível de captação do  $I^{131}$  em 24 horas. Este último parâmetro mostrava-se reduzido em grande número de pacientes, promovendo assim uma elevação na dose do  $I^{131}$ , aumento dos custos e possível redução da efetividade terapêutica (1,6).

O rhTSH tem sido utilizado como auxiliar no diagnóstico precoce de recidivas do carcinoma diferenciado da tireóide desde a década de 90. Mais recentemente foi comprovada sua eficiência na ablação de restos tireoidianos pós-cirúrgicos, sem a necessidade da suspensão do hormônio tireoidiano e conseqüente prevenção dos efeitos indesejáveis do hipotireoidismo (80,81).

Em portadores de BMN, o rhTSH eleva os níveis de captação, promove uma redistribuição do  $I^{131}$  (9,10), além de permitir uma redução na dose terapêutica (11). Em nosso estudo utilizamos a maior dose ambulatorial de  $I^{131}$  permitida pelo órgão brasileiro regulador para uso clínico e terapêutico de fontes radioativas não seladas (Comissão Nacional de Energia Nuclear – CNEN). Com esta estratégia terapêutica reduzimos os custos do procedimento relacionados à internação, e aumentamos a chance de uma maior parcela de pacientes obterem resposta satisfatória ao tratamento. Em nosso estudo anterior (12), utilizamos 0,2 mg de rhTSH, em duas doses divididas de 0,1mg, conseguindo redução do VT de 40% em 6 meses e 48% em 12 meses. O procedimento mostrou-se seguro, apesar de um índice significativo de

tiroidite actínica (33%) e hipotiroidismo tardio (70%) (12,89). Estes índices de redução do VT e dos efeitos colaterais do procedimento foram também observados por outros autores que utilizaram doses consideradas elevadas de rhTSH (16,17). No presente estudo, obtivemos aos 180 dias, redução do VT de  $30,4 \pm 16,5\%$  no grupo I e de  $22,6 \pm 14,5\%$  no grupo II, não havendo diferença significativa entre os grupos ( $p=0,253$ ). O grupo controle apresentou redução de apenas  $5 \pm 14,6\%$  nesta fase e esta foi significativamente inferior aos grupos I e II ( $p<0,001$ ). Após 1 ano do tratamento com  $I^{131}$ , o grupo I exibiu redução de  $39,3 \pm 16,9\%$ , enquanto o grupo II mostrou redução de  $38,8 \pm 24,4\%$  e o grupo controle de  $23,4 \pm 23,6\%$ . Em todos os grupos a redução foi significativa em relação ao volume basal ( $p=0,001$ ). Observou-se maior diminuição do VT nos grupos que utilizaram rhTSH após 12 meses de tratamento, entretanto esta não teve significância estatística ( $p=0,205$ ). Os trabalhos atuais com tempo de seguimento prolongado, concluíram que o rhTSH prévio ao  $I^{131}$  acelerou a redução do volume do bócio, atingindo uma resposta máxima aos 12 meses, sendo 80% desta nos primeiros 6 meses (89,90). Após este período a redução do VT entre os grupos que utilizaram o rhTSH comparados com o  $I^{131}$  isolado, passa a ser similar (89,90). Nossa amostra reduzida e a presença grupos heterogêneos pode ter produzido um erro do tipo II (96) na redução do VT aos 12 meses. Entretanto não podemos afastar que a ação isolada do  $I^{131}$ , com tempo de seguimento prolongado, poderá obter resultados similares àqueles sob estímulo prévio com o rhTSH, porém com menor custo.

Em nosso primeiro trabalho, onde utilizamos protocolo similar ao atual, porém com duas doses de 0,1 mg de rhTSH (12), a redução VT correlacionou-se positivamente com a atividade efetiva do  $I^{131}$  ( $r=0,676$  e  $p=0,002$ ); Já Paz-filho et al.(95) utilizando dose única de rhTSH (0,1 mg) e a mesma dose do  $I^{131}$  não observou correlação positiva ( $r=0,473$  e  $p=0,055$ ). Nossos achados foram similares ao de Paz et al. para o grupo I, que utilizou o mesmo protocolo ( $r=0,328$  e  $p=0,355$ ). Nos grupos II (0,01 mg rhTSH) e grupo controle esta correlação foi inexistente ( $r=0,228$  e  $p=0,527$ ;  $-0,182$  e  $p=0,640$ , respectivamente). Apesar disto, o índice de redução do VT foi satisfatório em todos os grupos, indicando que outros fatores além do nível de captação de 24 horas do  $I^{131}$  e a atividade efetiva do  $I^{131}$  administrada influenciaram neste resultado.

Bonnema et al.(94) demonstraram que em portadores de BMN volumosos, a utilização prévia de 0,3 mg de rhTSH ao  $I^{131}$ , produziu um aumento da MATT, após 12 meses do tratamento, mais significativo que o uso isolado deste radiofármaco. Em nosso estudo o grupo que utilizou uma dose maior do rhTSH (0,1 mg) apresentou um acréscimo da MATT em relação aos demais grupos, porém sem significância estatística ( $p=0,07$ ). Provavelmente se o número de participantes fosse maior esta tendência seria confirmada.

A captação do  $I^{131}$  em 24 h praticamente dobrou em ambos os grupos que utilizaram o rhTSH, não havendo diferença entre eles. Todos os indivíduos foram submetidos previamente a uma dieta pobre. Este procedimento não elevou a captação no grupo controle. Provavelmente o



acréscimo na captação seria maior, se o  $I^{131}$  fosse administrado 24 horas após o estímulo do rhTSH. Em nossos pacientes o  $I^{131}$  foi fornecido 2 horas após a injeção daquele estímulo. O maior intervalo provavelmente incrementaria a resposta do NIS (Na<sup>+</sup>/I<sup>-</sup> symporter) ao rhTSH, devido ao aumento da expressão do NIS-RNA mensageiro, com conseqüente aumento da captação do  $I^{131}$ , atingindo um pico entre 24 e 72 h (85). O acréscimo na captação foi maior nos indivíduos com menor nível de captação basal, em conformidade com nosso trabalho anterior e com o observado por Huysmans et al.(9,12). A explicação para este achado seria que indivíduos com menor nível de captação basal poderiam ter níveis menores do TSH, em função da existência de áreas nodulares autônomas, capazes de inibir a captação das células tiroidianas peri-nodulares (84) e este fenômeno é revertido pelo estímulo com o rhTSH. Ocorreu homogeneização na concentração do  $I^{131}$  em boa parte dos pacientes submetidos ao estímulo com rhTSH, sendo esta mais evidente nos pacientes que utilizaram uma dose maior do rhTSH (grupo I) e naqueles que tiveram um acréscimo mais importante no nível de captação pós-estímulo. Este achado foi similar ao encontrado por Niewlaat et al. (10).

Após 1 ano do tratamento observou-se aparecimento de hipotiroidismo em 3 pacientes do grupo I, 3 do grupo II e 2 pacientes no grupo controle. Para comparação dos níveis de hipotiroidismo ocorridos em nosso estudo, três outros empregaram doses similares de rhTSH e  $I^{131}$ . Niewlaat e cols. utilizaram 0,01 e 0,03 mg de rhTSH e dose de  $I^{131}$  calculada, com média de 30 mCi. Neste estudo a incidência de hipotiroidismo foi de

30% (11), similar ao encontrado em nosso estudo. Paz- Filho usando dose de 0,1 mg de rhTSH e 30mCi de I<sup>131</sup>, observou ocorrência de 47% de hipotireoidismo em 12 meses (89), índice discretamente superior ao nosso resultado. Cubas ER et al, utilizou dose de rhTSH de 0,1 e 0,005 mg, sendo também um estudo controlado com placebo e teve seguimento de 24 meses. O índice de hipotireoidismo foi de 40% no grupo 0,1 mg, 30% no grupo 0,005 mg e 30% no grupo placebo (18), índices bastante similares aos observados em nosso estudo. Os dados de Silva et al. (16), foram distintos dos nossos, observando 64% de hipotireoidismo no grupo estimulado com rhTSH e 24% no grupo controle, mas utilizando doses mais elevadas de rhTSH e I<sup>131</sup>. Nossos resultados sugerem que doses baixas de rhTSH não aumentam a incidência de hipotireoidismo após o I<sup>131</sup> (dose fixa e ambulatorial) em relação ao placebo.

Apenas 3 pacientes desenvolveram sintomas de tireotoxicose desencadeados por uma provável tireoidite actínica, ocorrendo na mesma proporção em todos os grupos. Foram de leve intensidade, observando-se resposta clínica satisfatória ao uso de beta-bloqueadores e anti-inflamatórios não hormonais.

A elevação nos níveis de T4 livre e T3 total, após a radioiodoterapia, foi mais importante no grupo controle que nos grupos que utilizaram o rhTSH. Isto ocorreu porque um paciente deste grupo era portador de hipertireoidismo clínico e apesar do tratamento prévio com metimazol, apresentou elevação significativa dos hormônios tireoidianos nos primeiros trinta dias após o I<sup>131</sup>. Nos outros pacientes do estudo, os níveis de T4 livre

e T3 total elevaram-se discretamente, contudo permaneceram dentro da normalidade na maioria dos pacientes, sem diferença entre os grupos sob estímulo do rhTSH e placebo. Nos pacientes que apresentavam previamente hipertiroidismo subclínico, a elevação dos hormônios tireoidianos foi apenas discretamente superior aos pacientes eutiroidianos, novamente não existindo diferença entre os grupos. Estes achados aventam que o rhTSH, nas doses utilizadas em nosso estudo, não aumentam a ocorrência de tireotoxicose após o I<sup>131</sup>. Como o encontro de tireotoxicose clínica em nosso estudo foi bastante baixo, parece ser desnecessário o uso de beta-bloqueadores de rotina quando se utilizam atividades ambulatoriais de I<sup>131</sup> e doses baixas de rhTSH.

As alterações imunológicas envolvendo os títulos de ATPO sugerem que uma dose mais elevada de rhTSH pode suscitar uma resposta imunológica mais intensa. Estes achados são discordantes dos obtidos por Rubio et al. (92). Em relação aos títulos de AATG e TRAB observadas durante todo o estudo, não houve diferenças significantes entre os grupos que utilizaram rhTSH e o I<sup>131</sup> isoladamente.

Nosso estudo tem algumas limitações. Apesar de ser um estudo randomizado, nossa amostra é reduzida e não permite um poder estatístico adequado. Houve uma importante heterogeneidade da amostra em relação aos níveis de captação de I<sup>131</sup>, havendo pacientes com níveis elevados desta variável que foram submetidos a estímulo prévio com rhTSH. O iodo urinário não foi avaliado, fato que não nos permitiu analisar a aderência à dieta pobre em iodo. A dose traçadora do I<sup>131</sup> foi fornecida aos pacientes poucos

momentos após o estímulo com rhTSH, o que potencialmente comprometeu a elevação da captação deste radiofármaco.

Nossos dados e os resultados de outros grupos sugerem que necessitamos de grupos bem controlados, randomizados e com número grande de pacientes, para determinar se existe uma real vantagem no uso prévio do rhTSH como preparo à radioiodoterapia no tratamento do BMN.

## **9 Conclusões**

---

- A utilização ambulatorial do I<sup>131</sup> precedido do estímulo prévio do rhTSH, em dose baixa (0,01 mg) e média (0,1 mg), obteve uma redução do VT superior ao uso isolado do radiofármaco após 6 meses. Aos 12 meses manteve-se tendência de superioridade nos grupos que utilizaram o rhTSH, porém sem significância estatística.
- O I<sup>131</sup> induziu a uma redução significativa do VT, um ano após sua administração, em todos os grupos estudados, sem diferença estatística entre os mesmos.
- Apesar da redução do VT, não se observou mudança significativa na medida da menor área transversal da traquéia (MATT) ao final do estudo, em nenhum dos grupos.
- O procedimento terapêutico, com ou sem estímulo do rhTSH em diferentes doses, não induziu a alterações agudas do VT ou da MATT, durante a primeira semana do estudo.
- As alterações hormonais iniciais foram discretamente mais significativas no grupo I e controle, sendo ao final do estudo similares entre os grupos; já as alterações imunológicas tiroidianas desencadeadas foram discretas, temporárias e assintomáticas entre os grupos. Houve um maior número de pacientes com ATPO positivo ao final do estudo no grupo I que nos demais.

- O rhTSH promoveu um significativo aumento do nível de captação do  $I^{131}$  às 24 h, não havendo diferença entre as doses utilizadas .
- Os efeitos colaterais durante a fase inicial do procedimento (tireotoxicose e tiroidite actínica) foram discretos, em pequeno número, e distribuídos de maneira similar entre os grupos.
- O hipotiroidismo secundário ao  $I^{131}$  distribui-se em número similar de pacientes entre os 3 grupos do estudo, independente do estímulo e dose do rhTSH.

## **10 Anexos**

---



## 10.1 Termo de consentimento livre e esclarecido



**HOSPITAL DAS CLÍNICAS**  
 DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
 CAIXA POSTAL, 8091 – SÃO PAULO - BRASIL

Anexo I

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(Instruções para preenchimento no verso)

#### I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME DO PACIENTE : .....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : ..... SEXO : M  F

DATA NASCIMENTO: ...../...../.....

ENDEREÇO ..... Nº ..... APTO: .....

BAIRRO: ..... CIDADE .....

CEP: ..... TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL .....

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.) .....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE : ..... SEXO: M  F

DATA NASCIMENTO.: ...../...../.....

ENDEREÇO: ..... Nº ..... APTO: .....

BAIRRO: ..... CIDADE: .....

CEP: ..... TELEFONE: DDD (.....)

#### II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA .....

.....

PESQUISADOR: .....

CARGO/FUNÇÃO: ..... INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº .....

UNIDADE DO HCFMUSP: .....

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO  RISCO MÍNIMO  RISCO MÉDIO

RISCO BAIXO  RISCO MAIOR

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : .....

1. **Justificativa e os objetivos da pesquisa:** Os bócios são popularmente conhecidos como “Papo”. As pessoas de idade são as principais portadoras desta doença. Os principais problemas de saúde que o Bócio pode causar são o “aperto no pescoço”, dificuldade para engolir, com sensação de afogamento e alteração do ritmo do coração. A principal forma de tratamento é a cirurgia, com a retirada do Bócio. Este método pode ser de risco em pessoas de idade. Nossa proposta de pesquisa é testarmos uma nova forma de tratamento que não precise operar, seja realizada sem necessidade de internamento, em dose única, seja segura e eficiente na diminuição do tamanho do bócio e na correção do excesso dos hormônios da tiróide, que possam existir.
2. **Procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais:** Vamos utilizar como tratamento do Bócio o iodo radioativo. Este tipo de tratamento já é consagrado, principalmente na Europa. O procedimento que é objeto da pesquisa é tentarmos estimular a tiróide com uma substância que se chama TSH recombinante, que é utilizada no diagnóstico de pessoas que tem câncer de tiróide. Teremos 3 grupos de pacientes, onde todos eles utilizarão uma dose comum e fixa do iodo radioativo; utilizaremos no grupo 1 a menor dose do TSH recombinante da literatura, sendo este é o objeto da pesquisa. No grupo 2 utilizaremos o TSH recombinante numa dose já testada e de comprovada eficiência, e no grupo 3 apenas o iodo radioativo.
3. **Desconfortos e riscos esperados:** Vamos utilizar no grupo 1 uma dose do TSH recombinante que é 20 vezes menor que a dose já testada. Assim, acreditamos que não ocorreram sintomas logo após o tratamento. Os trabalhos de pesquisa médica recente mostram que após o procedimento alguns pacientes apresentaram dor no pescoço, de leve intensidade e aumento discreto nos níveis dos hormônios tireoidianos. Cerca de 1/3 destes tiveram estes sintomas. Foram tratados com medicamentos para controlar os sintomas e todos tiveram uma boa resposta. Assim, apesar do baixo risco, nossa proposta é fazer uso destas medicações de forma preventiva, evitando eventuais desconfortos.
4. **Benefícios que poderão ser obtidos;** Os pacientes tratados teriam uma diminuição importante do bócio, com melhora do aperto no pescoço, melhor estética e correção do excesso dos hormônios tireoidianos (hipertiroidismo), que tendem a causar alteração do ritmo cardíaco e piora da osteoporose, problemas freqüentes nesta faixa de idade. Estes benefícios seriam conseguidos sem o risco próprio de uma cirurgia.
5. **Procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo:** A cirurgia com a retirada total do Bócio, é a forma de tratamento mais aceita. Porém este tipo de tratamento pode ser contraindicado pela faixa de idade, recusa por parte dos pacientes e outras doenças que aumentem o risco para esta forma de tratamento. O uso de hormônios tireoidianos em doses altas, com objetivos de redução de volume da glândula (Terapia supressiva), são ineficientes e de risco, pois podem piorar o risco de arritmia do coração e da osteoporose.

#### **IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA CONSIGNANDO:**

- 1. Acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas:** Vocês terão o telefone do grupo de pesquisa, e liberdade para ligar e tirar dúvidas sobre qualquer procedimento, risco ou benefício da pesquisa.
- 2. Liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência:** Vocês têm o direito de desistir de participar do trabalho, em qualquer momento, sem que isto, vá causar qualquer tipo de prejuízo a vocês, inclusive em relação a continuar sendo atendidos em nosso ambulatório.
- 3. Salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade:** Vamos fazer um termo por escrito, que garanta a vocês que todos os dados obtidos na pesquisa sejam confidenciais e sigilosos, sendo utilizados somente para a publicação científica.
- 4. Disponibilidade de assistência no IDEM, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa:** Caso ocorra algum efeito colateral da pesquisa vocês terão garantido o acesso aos ambulatórios do IDEM, para seguimento, por tempo indefinido.
- 5. Viabilidade de indenização por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa:** Em todos os trabalhos realizados neste campo o efeito a longo prazo decorrente do uso do iodo radioativo é o hipotireoidismo, redução dos níveis de hormônio da tiróide, que deve ser tratado com uso de hormônio tireoidiano, de fácil uso e baixo custo. Caso isto ocorra, vocês deverão fazer o acompanhamento em nosso ambulatório. A outra possibilidade é que com a dose baixa do TSH recombinante ( grupo 1 ), não tenhamos uma resposta adequada. Caso isto ocorra, após 1 ano(duração da pesquisa) vocês farão o tratamento com a dose efetiva do TSH recombinante e o Iodo radioativo, sem custos a vocês.

#### **V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.**

- **Dr. Cláudio Cordeiro Albino**  
Trabalho: (44) 3262-1114  
Residência: (44) 3026-8002  
Celular: (44) 9923-9516  
E mail- ccalbino@uol.com.br
- **Vanessa Fernandes**  
Trabalho: (44) 3262-1114  
Residência: (44) 3028-7075  
Celular-(44) 9923-9515

O endereço que os pacientes devem procurar em caso de intercorrências clínicas é o Instituto de Diabetes e Endocrinologia de Maringá, onde trabalha o responsável. Caso sejam mais severas estas intercorrências, o Pronto Socorro do Hospital Paraná deverá ser procurado e o médico responsável imediatamente acionado.

**IDEM (Instituto de Diabetes e Endocrinologia de Maringá)**  
**Praça Pio XII, 697- Fone (44) 30268700**  
**Hospital Paraná**  
**Avenida Teixeira Mendes 1929 Fone (44) 3211-4000**

#### **VI. OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES:**

#### **VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO**

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa.

São Paulo, de de 19 .

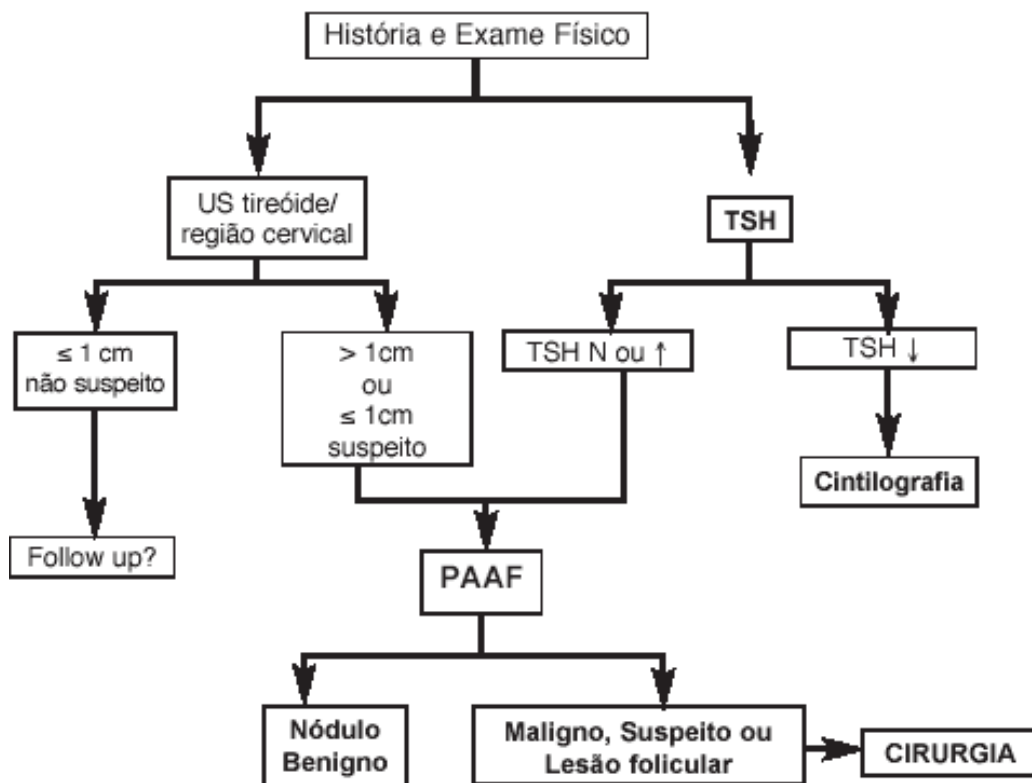
---

Assinatura do sujeito da pesquisa  
Ou responsável legal

---

Assinatura do pesquisador  
(carimbo ou nome Legível)

## 10.2 Algoritmo para portadores de nódulos tireoidianos e carcinoma diferenciado da tiróide da SBEM 2007



### Algoritmo para conduta em portadores de BN

Maia AL, Ward LS, Carvalho GA, Graf H, Maciel RM, Maciel LM, Rosário PW, Vaisman M. Thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: Brazilian consensus.

*Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2007 Jul;51:867-93.

## 10.3 Dieta pobre em iodo

Tabela 1. Preparo para tratamento do Carcinoma Diferenciado de Tireóide com Iodo-131.

<b>SUSPENSÃO DE MEDICAÇÃO</b>		
- 5 dias: Drogas anti-tireóideas: Propiltiouracil, Tapazol		
- 30 dias: Hormônios tireóideos com T4 (15 dias de reposição exclusiva com T3)		
- 90 dias: Drogas antitumorais: Amiodarona (sob orientação médica)		
<b>EVITAR CONTATO OU INGESTÃO DE SUBSTÂNCIAS CONTENDO IODO</b>		
- 30 dias: Base para unha/esmalte, tratamento/canal dentário, tintura de cabelo, bronzeador		
- 90 dias: Xarope iodado, estudos radiológicos contrastados, colposcopia com teste de Schiller, anti-sépticos iodados (ex: povidine, mercúrio-cromo, álcool iodado e Iodex)		
<b>DIETA POBRE EM IODO POR 2 SEMANAS</b>		
	<b>Alimentos não permitidos</b>	<b>Alimentos Permitidos</b>
<b>SAL</b>	sal iodado, salgadinhos, batata frita industrializada	sal não iodado
<b>PEIXES</b>	peixes, frutos do mar, camarão, ostras, algas	peixes de água doce (ex: pintado, truta, salmão)
<b>LATICÍNIOS</b>	leite, sorvete, requeijão, iogurte, queijo, leite de soja, tofu	leite em pó desnatado, margarina e manteiga sem sal
<b>CARNES</b>	carne defumada, carne de sol, caldo de carne, presunto, embutidos, bacon, sal-sicha, chucrute	carnes frescas
<b>OVOS</b>	gema de ovo	clara de ovo
<b>MOLHOS</b>	maionese, molho de soja	temperos, óleo, azeite, vinagre
<b>FRUTAS</b>	frutas enlatadas ou em calda, frutas secas salgadas	frutas frescas e sucos, frutas secas sem sal (ex: nozes, amendoim)
<b>VEGETAIS</b>	agrião, aipo, couve de Bruxelas, repolho, enlatados (azeitonas, picles, cogumelos etc)	alface, batata sem casca, beterraba, brócolis, cebola, cenoura, cogumelo fresco, couve, ervilhas, espinafre, nabo, pepino, tomate, vagem
<b>PÃES</b>	pães industrializados, pizza	pão caseiro, pão francês, bolacha integral ou cream cracker
<b>MASSAS</b>	cereais em caixas (sucrilhos /cornflakes)	macarrão e massas simples
<b>CEREAIS e GRÃOS</b>		arroz, aveia, cevada, farinha, feijão, milho, trigo
<b>DOCES</b>	doces com gema de ovo, chocolate e leite	açúcar, mel, geléia, balas (exceto balas vermelhas)
<b>BEBIDAS</b>	café instantâneo / solúvel, chá preto, chá verde e chá mate	café de filtro, sucos, refrigerantes
<b>OUTROS CUIDADOS</b>		
- Evitar banhos de mar		
- Não usar medicamentos e suplementos alimentares que contenham iodo (obs: alimentos e bebidas com corante vermelho podem conter iodo, exemplo: balas, whisky)		
- Informar ao médico o uso de comprimidos, cápsulas ou remédios de cor vermelha		

Sapienza MT, Endo IS, Campos Neto GC, Tavares MG, Marone MM.

Radioiodine therapy for differentiated thyroid carcinoma: methods used to increase the radiation absorbed dose Arq Bras Endocrinol Metabol. 2005 Jun;49(3):341-9

## 10.4 Aprovação CAPPesq



### *APROVAÇÃO*

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 10.08.05, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **472/05**, intitulado: "A associação do TSH recombinante humano e a Radioiodoterapia no tratamento dos bócios multinodulares" apresentado pelo Departamento de **RADIOLOGIA**, inclusive o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10.10.1996, inciso IX. 2, letra "c")

Pesquisador(a) Responsável: **Prof. Dr. Carlos Alberto Buchpiguel**

Pesquisador (a) Executante: **Dr. Cláudio Cordeiro Albino**

CAPPesq, 10 de Agosto de 2005.

**PROF. DR. EUCLIDES AYRES DE CASTILHO**  
Presidente da Comissão de Ética para Análise  
de Projetos de Pesquisa

## **11 Referências**

---



1. Hegedüs L, Bonnema SJ, Bennedbaek FN. Management of simple nodular goiter: current status and future perspectives. *Endocr Rev.* 2003;24(1):102-32.
2. Graf H. Thyroid nodular disease. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2004;48:93-104.
3. Giuffrida D, Gharib H. Controversies in the management of cold, hot, and occult thyroid nodules. *Am J Med.* 1995;99(6):642-50.
4. Hegedüs L. Thyroid ultrasound. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2001;30(2):339-60.
5. Berghout A, Wiersinga WM, Smits NJ, Touber JL. Interrelationships between age, thyroid volume, thyroid nodularity, and thyroid function in patients with sporadic non-toxic goiter. *Am J Méd.* 1995 89:602-8.
6. Hegedüs L, Hansen BM, Knudsen N, Hansen JM Reduction of size of thyroid with radioactive iodine in multinodular non-toxic goitre. *BMJ.* 1988 10:297(6649)661-2.
7. Nygaard B, Hegedüs L, Gervil M, Hjalgrim H, Søre-Jensen P, Hansen JM. Radioiodine treatment of multinodular non-toxic goitre. *BMJ.* 1993 2;307(6908):828-32.
8. Le Moli R, Wesche MF, Tiel-Van Buul MM, Wiersinga WM. Determinants of longterm outcome of radioiodine therapy of sporadic non-toxic goitre. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1999;50(6):783.

9. Huysmans DA, Nieuwlaat WA, Erdtsieck RJ, Hermus R. Administration of single low dose of recombinant human thyrotropin significantly enhances thyroid radioiodide uptake in nontoxic nodular goiter. *J Clin Endocrinol Metab* 2000. 85:3592-97.
10. Nieuwlaat WA, Hermus AR, Sivo-Prndelj F, Corstens FH, Huysmans DA. Pretreatment with recombinant human TSH changes the regional distribution of radioiodine on thyroid scintigrams of nodular goiters. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001.86:5330-6.
11. Nieuwlaat WA, Huysmans DA, van den Bosch HC, Sweep CG, Ross HA, Corstens FH, Hermus AR 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*. 2003;88:3121-9.
12. Albino CC, Mesa CO Jr, Olandoski M, Ueda CE, Woellner LC, Goedert CA, Souza AM, Graf H. Recombinant human thyrotropin as adjuvant in the treatment of multinodular goiters with radioiodine. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:2775-80.
13. Nygaard B, Faber J, Hegedüs L. Acute changes in thyroid volume and function following <sup>131</sup>I therapy of multinodular goitre. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1994;41:715-8.
14. Nielsen VE, Bonnema SJ, Hegedüs L. Effects of 0.9 mg recombinant human thyrotropin on thyroid size and function in normal subjects: a randomized, double-blind, cross-over trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:2242-7.
15. Nielsen VE, Bonnema SJ, Hegedüs L. Transient goiter enlargement after administration of 0.3 mg of recombinant human thyrotropin in patients with benign nontoxic nodular goiter: a randomized, double-blind, crossover trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:1317-22.

16. Silva MN, Rubió IG, Romão R, Gebrin EM, Buchpiguel C, Tomimori E, Camargo R, Cardia MS, Medeiros-Neto G Administration of a single dose of recombinant human thyrotrophin enhances the efficacy of radioiodine treatment of large compressive multinodular goitres *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004;60:300-8.
17. Nielsen VE, Bonnema SJ, Boel-Jørgensen H, Grupe P, Hegedüs L. Stimulation with 0.3-mg recombinant human thyrotropin prior to iodine 131 therapy to improve the size reduction of benign nontoxic nodular goiter: a prospective randomized double-blind trial. *Arch Intern Med*. 2006;24;166:1476-82.
18. Cubas ER, Paz-Filho GJ, Olandoski M, Goedert CA, Woellner LC, Carvalho GA, Graf H. Recombinant human TSH increases the efficacy of a fixed activity of radioiodine for treatment of multinodular goitre. *Int J Clin Pract*. 2008 Sep 17.
19. Brix TH, Hegedüs L. Genetic and environmental factors in the aetiology of simple goitre. *Ann Med*. 2000;32:153-6.
20. Medeiros-Neto G 2000 Iodine deficiency disorders. In: de Groot LJ, Jameson JL, eds. *Endocrinology*. Philadelphia: WB saunders;1529-1539.
21. Brix TH, Hansen PS, Kyvik KO, Hegedüs L. Cigarette smoking and risk of clinically overt thyroid disease: a population-based twin case-control study. *Arch Intern Med*. 2000;160:661-6.
22. Orenstein H, Peskind A, Raskind MA. Thyroid disorders in female psychiatric patients with panic disorder or agoraphobia. *Am J Psychiatry*. 1988;145:1428-30.
23. Surks MI, Sievert R. Drugs and thyroid function. *N Engl J Med*. 1995;333:1688-94.

24. Farwell AP, Braverman LE. Inflammatory thyroid disorders. *Otolaryngol Clin North Am.* 1996;29:541-56.
25. Brix TH, Kyvik KO, Hegedüs L. Major role of genes in the etiology of simple goiter in females: a population-based twin study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:3071-5.
26. Rivolta CM, Targovnik HM. Molecular advances in thyroglobulin disorders. *Clin Chim Acta.* 2006;374:8-24.
27. Corral J, Martín C, Pérez R, Sánchez I, Mories MT, San Millan JL, González-Sarmiento R. Thyroglobulin gene point mutation associated with non-endemic simple goitre. *Lancet.* 1993;341(8843):462-4.
28. Bignell GR, Canzian F, Shayeghi M, Stark M, Shugart YY, Foulkes WD. Familial nontoxic multinodular thyroid goiter locus maps to chromosome 14q but does not account for familial nonmedullary thyroid cancer. *Am J Hum Genet.* 1997;61:1123-30.
29. McKay JD, Williamson J, Lesueur F, Stark M, Duffield A, Hoffman L. At least three genes account for familial papillary thyroid carcinoma: TCO and MNG1 excluded as susceptibility loci from a large Tasmanian family. *Eur J Endocrinol.* 1999;141:122-5.
30. Wang C, Crapo LM. The epidemiology of thyroid disease and implications for screening. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1997;26:189-218.
31. Knudsen N, Perrild H, Christiansen E, Rasmussen S, Dige-Petersen H, Jørgensen T. Thyroid structure and size and two-year follow-up of solitary cold thyroid nodules in an unselected population with borderline iodine deficiency. *Eur J Endocrinol.* 2000;142(3):224-30.

32. WHO, UNICEF, and ICCIDD. 2001. Assessment of the Iodine Deficiency Disorders and monitoring their elimination. Geneva: *WHO publ. WHO/NHD/01.1*. 1-107.
33. Tunbridge WGM, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F, Evans JG: The spectrum of thyroid disease in a community: The Whickham survey. *Clin Endocrinol (Oxf)*1977; 7:481-93.
34. Belfiore A, La Rosa GL, La Porta GA, Giuffrida D, Milazzo G, Lupo L, Regalbuto C, Vigneri R. Cancer risk in patients with cold thyroid nodules: relevance of iodine intake, sex, age, and multinodularity. *Am J Med*. 1992;93(4):363-9.
35. Studer H, Peter HJ, Gerber H. Natural heterogeneity of thyroid cells: the basis for understanding thyroid function and nodular goiter growth. *Endocr Rev*. 1989 ;10:125-35.
36. Kopp P, Kimura ET, Aeschimann S, Oestreicher M, Tobler A, Fey MF, Studer H. Polyclonal and monoclonal thyroid nodules coexist within human multinodular goiters. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;79:134-9.
37. Derwahl M, Studer H. Nodular goiter and goiter nodules: Where iodine deficiency falls short of explaining the facts. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2001;109:250-60.
38. Henneman G. Multinodular goiter. *Thyroid disease manager*, chapter 17,2008.
39. Masini-Repiso AM, Cabanillas AM, Bonaterra M, Coleoni AH. Dissociation of thyrotropin-dependent enzyme activities, reduced iodide transport, and preserved iodide organification in nonfunctioning thyroid adenoma and multinodular goiter. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;79:39-44.

40. Gaitan E. Goitrogens in food and water. *Annu Rev Nutr.* 1990;10:21-39.
41. Dumitrescu AM, Refetoff S. Novel biological and clinical aspects of thyroid hormone metabolism. *Endocr Dev.* 2007;10:127-39.
42. Bonnema SJ, Bennedbaek FN, Wiersinga WM, Hegedüs L. Management of the nontoxic multinodular goitre: a European questionnaire study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2000;53:5-12.
43. Bonnema SJ, Bennedbaek FN, Ladenson PW, Hegedüs L. Management of the nontoxic multinodular goiter: a North American survey. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:112-7.
44. Diehl LA, Garcia V, Bonnema SJ, Hegedüs L, Albino CC, Graf H; Latin American Throid Society. Management of the nontoxic multinodular goiter in Latin America: comparison with North America and Europe, an electronic survey. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:117-23.
45. Rallison ML, Dobyns BM, Meikle AW, Bishop M, Lyon JL, Stevens W. Natural history of thyroid abnormalities: prevalence, incidence, and regression of thyroid diseases in adolescents and young adults. *Am J Med.* 1991;91:363-70.
46. Kuma K, Matsuzuka F, Kobayashi A, Hirai K, Morita S, Miyauchi A, Katayama S, Sugawara M. Outcome of long standing solitary thyroid nodules. *World J Surg.* 1992;16:583-7.
47. Elte JW, Bussemaker JK, Haak A. The natural history of euthyroid multinodular goitre. *Postgrad Med J.* 1990;66:186-90.
48. Maia AL, Ward LS, Carvalho GA, Graf H, Maciel RM, Maciel LM, Rosário PW, Vaisman M. Thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: Brazilian consensus. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2007 Jul;51:867-93.

49. Shaha AR, Alfonso AE, Jaffe BM. Operative treatment of substernal goiters. *Head Neck*. 1989 ;11:325-30.
50. Meysman M, Noppen M, Vincken W. Effect of posture on the flow-volume loop in two patients with euthyroid goiter. *Chest*. 1996;110:1615-8.
51. Mellièrè D, Saada F, Etienne G, Becquemin JP, Bonnet F. Goiter with severe respiratory compromise: evaluation and treatment. *Surgery*. 1988;103:367-73.
52. Nettekville JL, Coleman SC, Smith JC, Smith MM, Day TA, Burkey BB. Management of substernal goiter. *Laryngoscope*. 1998;108:1611-7.
53. Anders HJ. Compression syndromes caused by substernal goitres. *Postgrad Med J*. 1998 ;74:327-9.
54. Anders H, Keller C. Pemberton's maneuver - a clinical test for latent superior vena cava syndrome caused by a substernal mass. *Eur J Med Res*. 1997; 28;2:488-90.
55. Rieu M, Bekka S, Sambor B, Berrod JL, Fombeur JP. Prevalence of subclinical hyperthyroidism and relationship between thyroid hormonal status and thyroid ultrasonographic parameters in patients with non-toxic nodular goitre. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1993;39:67-71.
56. Marqusee E, Benson CB, Frates MC, Doubilet PM, Larsen PR, Cibas ES, Mandel SJ. Usefulness of ultrasonography in the management of nodular thyroid disease. *Ann Intern Med*. 2000;133:696-700.
57. Ezzat S, Sarti DA, Cain DR, Braunstein GD. Thyroid incidentalomas. Prevalence by palpation and ultrasonography. *Arch Intern Med*. 1994;154:1838-40.

- 
58. Mazzaferri EL. Management of a solitary thyroid nodule. *N Engl J Med.* 1993;25;328:553-9.
  59. Belardinelli L, Gualdi G, Ceroni L, Guadalaxara A, Poletini E, Pappalardo G. Comparison between computed tomography and magnetic resonance data and pathologic findings in substernal goiters. *Int Surg.* 1995;80:65-9.
  60. Huysmans DA, de Haas MM, van den Broek WJ, Hermus AR, Barentsz JO, Corstens FH, Ruijs SH. Magnetic resonance imaging for volume estimation of large multinodular goitres: a comparison with scintigraphy. *Br J Radiol.* 1994;67:519-23.
  61. de Camargo RY, Tomimori EK. Usefulness of ultrasound in the diagnosis and management of well-differentiated thyroid carcinoma. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2007;51:783-92.
  62. Gharib H. Fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules: advantages, limitations, and effect. *Mayo Clin Proc.* 1994 ;69:44-9.
  63. Danese D, Sciacchitano S, Farsetti A, Andreoli M, Pontecorvi A. Diagnostic accuracy of conventional versus sonography-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules. *Thyroid.* 1998;8:15-21.
  64. al-Suliman NN, Rytto NF, Qvist N, Blichert-Toft M, Graversen HP. Experience in a specialist thyroid surgery unit: a demographic study, surgical complications, and outcome. *Eur J Surg.* 1997;163:13-20.
  65. White ML, Doherty GM, Gauger PG. Evidence-based surgical management of substernal goiter. *World J Surg.* 2008 Jul;32(7):1285-300.



- 
66. Berghout A, Wiersinga WM, Drexhage HA, van Trotsenburg P, Smits NJ, van der Gaag RD, Touber JL. The long-term outcome of thyroidectomy for sporadic non-toxic goitre. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1989;31:193-9.
  67. Agarwal G, Aggarwal V. Is total thyroidectomy the surgical procedure of choice for benign multinodular goiter? An evidence-based review. *World J Surg*. 2008 Jul;32(7):1313-24.
  68. Lima N, Knobel M, Cavaliere H, Szejnsznajd C, Tomimori E, Medeiros-Neto G. Levothyroxine suppressive therapy is partially effective in treating patients with benign, solid thyroid nodules and multinodular goiters. *Thyroid*. 1997;7:691-7.
  69. Berghout A, Wiersinga WM, Drexhage HA, Smits NJ, Touber JL. Comparison of placebo with L-thyroxine alone or with carbimazole for treatment of sporadic non-toxic goitre. *Lancet*. 1990 28;336:193-7.
  70. Wesche MF, Tiel-V Buul MM, Lips P, Smits NJ, Wiersinga WM. A randomized trial comparing levothyroxine with radioactive iodine in the treatment of sporadic nontoxic goiter. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:998-1005.
  71. Howarth DM, Epstein MT, Thomas PA, Allen LW, Akerman R, Lan L. Outpatient management of patients with large multinodular goitres treated with fractionated radioiodine. *Eur J Nucl Med*. 1997;24:1465-9.
  72. Bonnema SJ, Knudsen DU, Bertelsen H, Mortensen J, Andersen PB, Bastholt L, Hegedüs L. Does radioiodine therapy have an equal effect on substernal and cervical goiter volumes? Evaluation by magnetic resonance imaging. *Thyroid*. 2002;12:313-7.

73. Nygaard B, Faber J, Hegedüs L. Acute changes in thyroid volume and function following <sup>131</sup>I therapy of multinodular goitre. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1994;41:715-8.
74. Hovens GC, Heemstra KA, Buiting AM, Stokkel MP, Karperien M, Ballieux BE, Pereira AM, Romijn JA, Smit JW. Induction of stimulating thyrotropin receptor antibodies after radioiodine therapy for toxic multinodular goitre and Graves' disease measured with a novel bioassay. *Nucl Med Commun*. 2007;28:123-7.
75. Bonnema SJ, Bertelsen H, Mortensen J, Andersen PB, Knudsen DU, Bastholt L, Hegedüs L. The feasibility of high dose iodine <sup>131</sup>I treatment as an alternative to surgery in patients with a very large goiter: effect on thyroid function and size and pulmonary function. : *J Clin Endocrinol Metab*. 1999 ;84:3636-41.
76. Huysmans DA, Hermus AR, Corstens FH, Barentsz JO, Kloppenborg PW. Large, compressive goiters treated with radioiodine. *Ann Intern Med*. 1994;15;121:757-62.
77. Angusti T, Codegone A, Pellerito R, Favero A. Thyroid cancer prevalence after radioiodine treatment of hyperthyroidism: *J Nucl Med* ;41:1006-9.
78. Huysmans DA, Buijs WC, van de Ven MT, van den Broek WJ, Kloppenborg PW, Hermus AR, Corstens FH. Dosimetry and risk estimates of radioiodine therapy for large, multinodular goiters. *J Nucl Med*. 1996;37:2072-9.
79. Duntas LH, Cooper DS. Review on the occasion of a decade of recombinant human TSH: prospects and novel uses. *Thyroid*. 2008;18:509-16.

80. Pacini F, Ladenson PW, Schlumberger M, Driedger A, Luster M, Kloos RT, Sherman S, Haugen B, Corone C, Molinaro E, Elisei R, Ceccarelli C, Pinchera A, Wahl RL, Leboulleux S, Ricard M, Yoo J, Busaidy NL, Delpassand E, Hanscheid H, Felbinger R, Lassmann M, Reiners C. 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.* 2006;91:926-32.
81. Hänscheid H, Lassmann M, Luster M, Thomas SR, Pacini F, Ceccarelli C, Ladenson PW, Wahl RL, Schlumberger M, Ricard M, Driedger A, Kloos RT, Sherman SI, Haugen BR, Carriere V, Corone C, Reiners C. Iodine biokinetics and dosimetry in radioiodine therapy of thyroid cancer: procedures and results of a prospective international controlled study of ablation after rhTSH or hormone withdrawal. *J Nucl Med.* 2006;47:648-54.
82. Medeiros-Neto G, Marui S, Knobel M. An outline concerning the potential use of recombinant human thyrotropin for improving radioiodine therapy of multinodular goiter. *Endocrine.* 2008;33:109-17.
83. Bonnema SJ, Nielsen VE, Hegedüs L. Radioiodine therapy in non-toxic multinodular goitre. The possibility of effect-amplification with recombinant human TSH (rhTSH). *Acta Oncol.* 2006;45:1051-8.
84. Nielsen VE, Bonnema SJ, Hegedüs L. The effects of recombinant human thyrotropin, in normal subjects and patients with goitre. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004 ;61:655-63.
85. Torres MS, Ramirez L, Simkin PH, Braverman LE, Emerson CH. Effect of various doses of recombinant human thyrotropin on the thyroid radioactive iodine uptake and serum levels of thyroid hormones and thyroglobulin in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86: 1660-4.

86. Haugen BR, Pacini F, Reiners C, Schlumberger M, Ladenson PW, Sherman SI, Cooper DS, Graham KE, Braverman LE, Skarulis MC, Davies TF, DeGroot LJ, Mazzaferri EL, Daniels GH, Ross DS, Luster M, Samuels MH, Becker DV, Maxon HR 3rd, Cavalieri RR, Spencer CA, McEllin K, Weintraub BD, Ridgway EC. A comparison of recombinant human thyrotropin and thyroid hormone withdrawal for the detection of thyroid remnant or cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:3877-85.
87. Paz-Filho G, Mesa C, Carvalho G, Goedert C, Graf H. Recombinant human TSH associated with radioiodine does not have further effects on thyroid volume and function after two years. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007 Dec 20.
88. Cardia MS, Rubio IG, Medeiros-Neto G. Prolonged follow-up of multinodular goitre patients treated with radioiodine preceded or not by human recombinant TSH. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006;64:474.
89. Escosteguy CC. Metodologia de ensaios clínicos randomizados. *Arq Bras Cardiol* 1999; 72: 139-43.
90. Rubio IG, Perone BH, Silva MN, Knobel M, Medeiros-Neto G 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.* 2005;15:134-9.
91. Sapienza MT, Endo IS, Campos Neto GC, Tavares MG, Marone MM. Radioiodine therapy for differentiated thyroid carcinoma: methods used to increase the radiation absorbed dose. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2005;49:341-9.
92. Carneiro da Cunha A, Freddi MJ, Crestana MF, Aragão MS, Cardoso S, Vilhena V. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias.* Serviço de biblioteca e documentação – SBD/FMUSP, 2005.

93. Bonnema SJ, Nielsen VE, Boel-Jørgensen H, Grupe P, Andersen PB, Bastholt L, Hegedüs L. Improvement of goiter volume reduction after 0.3 mg recombinant human thyrotropin-stimulated radioiodine therapy in patients with a very large goiter: a double-blinded, randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:3424-8.
94. Bonnema SJ, Nielsen VE, Boel-Jørgensen H, Grupe P, Andersen PB, Bastholt L, Hegedüs L. Recombinant human thyrotropin-stimulated radioiodine therapy of large nodular goiters facilitates tracheal decompression and improves inspiration. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Oct;93(10):3981-4.
95. Paz-Filho GJ, Mesa-Junior CO, Olandoski M, Woellner LC, Goedert CA, Boguszewski CL, Carvalho GA, Graf H. Effect of 30 mCi radioiodine on multinodular goiter previously treated with recombinant human thyroid-stimulating hormone. *Braz J Med Biol Res.* 2007 Dec;40(12):1661-70.
96. Fletcher R, Fletcher S. Epidemiologia clínica: Elementos essenciais. 4<sup>a</sup> Ed. Porto Alegre: *Artmed* 2006. p. 207-208.