

# Uso do TSH Humano Recombinante no Câncer Diferenciado de Tireóide

revisão

**HANS GRAF**  
**GILBERTO PAZ-FILHO**

SEMPR, Serviço de  
Endocrinologia e Metabologia  
da Universidade Federal do  
Paraná, Curitiba, PR.

## RESUMO

O seguimento imediato após tireoidectomia total (TT), em pacientes com câncer diferenciado de tireóide (CDT), tradicionalmente é feito com a ablação de remanescentes tireoidianos (RT) com  $^{131}\text{I}$ , na vigência de hipotireoidismo. O seguimento tardio do CDT inclui o uso de doses supressivas de T<sub>4</sub>, dosagem seriada da tireoglobulina (Tg), pesquisa de corpo inteiro (PCI) com  $^{131}\text{I}$  e ultrasonografia (US) cervical. Nos últimos anos, tem-se mostrado que a ablação de RT com a ajuda do TSH recombinante humano (rhTSH) tem a mesma eficácia que a ablação de RT observada com a elevação endógena do TSH, mas sem os sintomas e piora de qualidade de vida descritos no hipotireoidismo. A dosagem da Tg estimulada com TSH endógeno ou exógeno, 9 a 12 meses após o tratamento inicial do CDT, associado à US cervical, pode identificar pacientes de baixo risco potencialmente curados de sua doença e nos quais a supressão do TSH não necessita ser tão intensa, evitando as complicações cardíacas e ósseas da tireotoxicose exógena prolongada. Finalmente, apesar de não existirem estudos randomizados que avaliem o papel do rhTSH no tratamento do CDT metastático, os resultados do tratamento combinado do rhTSH e  $^{131}\text{I}$  mostram um benefício clínico na maioria dos pacientes tratados. (**Arq Bras Endocrinol Metab 2007;51/5:806-812**)

**Descritores:** Tireóide; Câncer; TSH recombinante

## ABSTRACT

### Recombinant Human TSH Use in Differentiated Thyroid Cancer.

Traditionally, the immediate treatment of patients with differentiated thyroid carcinoma (DTC) after total thyroidectomy (TT) is thyroid remnant ablation (TRA) with  $^{131}\text{I}$ , during hypothyroidism. Late follow-up of DCT includes suppressive doses of T<sub>4</sub>, serial measurements of thyroglobulin (Tg), whole body scan (WBS) with  $^{131}\text{I}$  and cervical ultrasound (US). In the last years, TRA with the aid of recombinant human TSH (rhTSH) has shown not only to avoid symptoms of hypothyroidism and a lower quality of life, but also to have the same efficacy as TRA during endogenous TSH elevation. Stimulated Tg with endogenous or exogenous TSH, 9 to 12 months after the initial treatment of DTC, associated with cervical US, is able to identify low-risk patients virtually cured of their disease, in whom TSH suppression does not need to be so strict, avoiding the heart and bone complications of prolonged exogenous thyrotoxicosis. Finally, in spite of the absence of randomized studies designed to evaluate the role of rhTSH in metastatic DTC disease, results of the combined treatment of rhTSH and  $^{131}\text{I}$  show a clinical benefit in the majority of treated patients. (**Arq Bras Endocrinol Metab 2007;51/5:806-812**)

**Keywords:** Thyroid; Cancer; Recombinant human TSH

O CÂNCER DE TIREÓIDE é a lesão endócrina maligna mais comum, sendo responsável por cerca de 90% das malignidades endócrinas. A incidência de nódulos tireoidianos também é bastante significativa na população geral, detectados em 19% a 67% de indivíduos selecionados randomicamente, através de US de alta resolução (1). Apesar da elevada incidência de nódulos tireoidianos, o câncer de tireóide ocorre em apenas 5 a 10% dos pacientes, dependendo da população avaliada (2). A grande maioria das lesões tireoidianas malignas tem origem nas células foliculares, cujo tipo

Recebido em 17/01/07  
Aceito em 21/01/07

histológico mais comum é o carcinoma papilífero de tireóide (CPT), sendo a variante folicular um subtipo, seguido pelo carcinoma folicular de tireóide (CFT). O CPT e o CFT são classificados como carcinomas diferenciados da tireóide (CDT) e têm abordagem terapêutica distinta da dos carcinomas pouco diferenciados e indiferenciados (ou anaplásicos) e dos carcinomas medulares (originados das células para-foliculares da tireóide).

O manejo dos pacientes portadores de CDT tem mudado substancialmente nos últimos anos, levando a uma redução na taxa de mortalidade em 20% nos Estados Unidos, a despeito do aumento das taxas de incidência da neoplasia em torno de 40% (3). Tal redução na mortalidade deve-se não somente a uma mudança na abordagem de nódulos tireoidianos não-palpáveis (diagnosticados como CPT na punção aspirativa com agulha fina — PAAF) como também às novas estratégias de seguimento do CDT (1,2). Entre as últimas estão incluídas a dosagem da tireoglobulina (Tg), estimulada ou sob supressão com T<sub>4</sub>, o uso da US cervical com aparelhos muito sensíveis e a introdução do rhTSH (4). O rhTSH é capaz de fornecer as mesmas informações diagnósticas e prognósticas no CDT do que as obtidas com a suspensão do T<sub>4</sub>, com a vantagem de evitar os sintomas do hipotireoidismo (4,5).

### TRATAMENTO INICIAL CONVENCIONAL DO CDT

O tratamento do CDT continua sendo alvo de debate, com muitos pontos ainda não consensuais. Apesar de algumas dúvidas acerca do enfoque inicial ideal do CDT, a maioria dos endocrinologistas concorda que o tratamento consiste na tireoidectomia total (TT) associada à ablação dos remanescentes tireoidianos (ART) com <sup>131</sup>I, com subsequente supressão do TSH com levotiroxina (T<sub>4</sub>) (4,5).

A opção da TT facilita o tratamento pós-operatório com <sup>131</sup>I (6), reduz a recorrência tumoral no lobo contralateral (7), reduz o risco de disseminação metastática (8) e possibilita a adoção de um protocolo de seguimento baseado na dosagem de Tg e PCI (9). A lobectomia pode estar indicada raramente em casos muito bem selecionados, de baixo risco. Entretanto, com este procedimento, a ART e o seguimento do CDT baseado na dosagem de Tg e PCI ficam prejudicados, devido à presença de grande quantidade de tecido tireoidiano normal.

Após a TT, os pacientes devem ser submetidos a ART com o objetivo de eliminar qualquer remanescente de células tireoidianas normais ou neoplásicas no

leito cervical, permitindo melhor sensibilidade dos exames de seguimento (Tg e PCI). O benefício da ART quanto à redução das taxas de recorrência e de mortalidade é mais evidente em pacientes de maior risco, porém ainda é controverso em pacientes de baixo risco (10). A atividade de <sup>131</sup>I administrada também é motivo de discussão, porém atividades em torno de 100 a 150 mCi parecem ser mais eficazes para esta finalidade. A ART deve ser realizada na presença de níveis elevados de TSH (hormônio estimulante da tireóide), idealmente superiores a 30 mUI/L. Tal elevação do TSH é necessária para a captação eficaz do <sup>131</sup>I, uma vez que o transporte do iodo para o meio intracelular depende da ativação da proteína NIS (co-transportadora de sódio-iodo), a qual é ativada pela ligação do TSH com seu receptor de membrana. Tradicionalmente, a ART é realizada com a elevação do TSH na vigência de hipotireoidismo, ou seja, sem uso de T<sub>4</sub> por 4 a 6 semanas.

Entretanto, o hipotireoidismo pode causar diversas alterações físicas e desconforto ao paciente, com significativa morbidade. Podem ocorrer letargia, fadiga, problemas cognitivos, incapacidade de concentração, constipação e depressão em jovens. No idoso, ataxia, problemas de deambulação, quedas e alterações cardíacas e renais são as possíveis conseqüências do hipotireoidismo. Todos estes sintomas podem ser severos, com freqüente incapacidade dos pacientes na realização normal de suas atividades domésticas e laborais, com uma diminuição da qualidade de vida (11-13). Em pacientes que possuem co-morbidades, há o risco de complicações cardíacas, neurológicas, pulmonares e cérebro-vasculares (14). Sob estímulo prolongado do TSH, existe ainda o risco de aumento do volume tumoral por proliferação de células neoplásicas (14). Em algumas situações, o paciente com CDT não apresenta uma elevação suficiente dos níveis de TSH para uma adequada ART, como em pacientes com hipopituitarismo, pacientes com RT com capacidade de produção de hormônio tireoidiano, e em alguns pacientes idosos (14). Uma alternativa para o hipotireoidismo é o uso do TSH recombinante humano (rhTSH, tireotropina alfa; Genzyme Corp., Cambridge, MA) para a ART.

### TRATAMENTO INICIAL DO CDT COM TSH RECOMBINANTE HUMANO

O TSH é produzido pela hipófise sob estímulo do TRH e consiste numa glicoproteína heterodimérica composta pelas sub-unidades alfa e beta, ligadas de forma não-

covalente. O TSH é constituído por 92 aminoácidos na sub-unidade alfa, com duas cadeias oligossacarídeas e 112 aminoácidos na sub-unidade beta, com uma cadeia oligossacarídea (15). Estruturalmente, a seqüência de aminoácidos no rhTSH é a mesma da molécula do TSH. Entretanto, o TSH hipofisário contém ácido siálico e N-acetilgalactosamina nos seus resíduos glicoprotéicos, ao passo que o rhTSH apresenta apenas ácido siálico nos mesmos (16).

A radioablação de RT com a ajuda do rhTSH permite ao paciente ser mantido com T4, preservando qualidade de vida (11-13) e evitando as eventuais complicações decorrentes do hipotireoidismo já citadas. Os efeitos adversos mais comuns decorrentes da administração do rhTSH são náusea e cefaléia. Outros eventos descritos são astenia, tontura, parestesias, tremor, febre e sintomas gripais (17,18). Há também descrições de reações alérgicas necessitando de tratamento. Em caso de metástases próximas a estruturas vitais, um aumento tumoral por edema e sangramento induzido pelo rhTSH pode levar à compressão de tais estruturas (19).

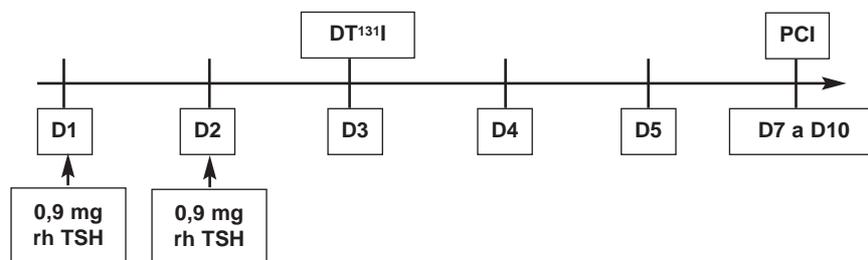
O protocolo de tratamento consiste na administração de duas doses intra-musculares de 0,9 mg de rhTSH, com intervalo de 24 horas. No terceiro dia, 24 horas após a última aplicação do rhTSH, o paciente recebe a dose terapêutica de <sup>131</sup>I. Entre o sétimo e o décimo dias (quatro a sete dias após a administração do <sup>131</sup>I) é realizada a PCI (figura 1). Caso se observe captação de <sup>131</sup>I fora do leito tireoidiano na PCI, deve ser instituído tratamento direcionado à eliminação da metástase.

A ART no CDT, com ajuda do rhTSH, tem se mostrado eficaz, nos relatos de casos ou em estudos previamente desenhados. A maioria das publicações tem um seguimento curto de 3 a 6 meses, mas algumas apresentam dados referentes a alguns anos de acompanhamento. Pacini e col. (20) avaliaram a ART com rhTSH e 30 mCi de <sup>131</sup>I em três grupos de pacientes com CDT após TT: pacientes submetidos a hipotireoidismo, pacientes submetidos a hipotireoidis-

mo e rhTSH e pacientes submetidos a rhTSH sem interrupção do T4. A taxa de sucesso, definida por ausência de captação na PCI realizada 6 a 10 meses depois, foi de 84%, 79% e 54% respectivamente. Neste estudo, a taxa de sucesso foi menor no grupo submetido ao rhTSH sem interrupção da levotiroxina. Entretanto, neste protocolo, a atividade administrada de <sup>131</sup>I pode ser considerada baixa, além de ter sido dada tardiamente, de 48 a 72 horas após o rhTSH, o que pode ter comprometido os resultados.

Robbins e col. (21) fizeram uma avaliação retrospectiva de um grupo de pacientes submetidos a ART usando atividade média de <sup>131</sup>I maior que 100 mCi, com rhTSH ou hipotireoidismo. Foi relatada uma taxa de sucesso semelhante (84,4% vs. 80,9%) nos dois grupos, de acordo com a ausência de captação na PCI subsequente. Barbaro e col. (22) administraram uma atividade fixa de 30 mCi a um pequeno grupo de pacientes com CDT após TT em hipotireoidismo, comparando-o com um grupo que recebeu rhTSH e interrompeu o uso de T4 nos quatro dias anteriores à administração da mesma dose de <sup>131</sup>I. De acordo com a PCI, a taxa de sucesso foi de 75% no primeiro grupo e de 88% no segundo.

Apesar de esses estudos e relatos de casos serem úteis na avaliação da ART com rhTSH, eles apresentam alguns vieses e falta de poder estatístico. O trabalho que finalmente definiu de forma clara o papel do rhTSH na ART foi um estudo prospectivo, multicêntrico, randomizado e controlado (23), no qual 63 pacientes com CDT de baixo risco receberam uma atividade fixa de 100 mCi de <sup>131</sup>I, durante hipotireoidismo (n= 30) ou rhTSH (n= 33). Na análise final, três pacientes foram excluídos do estudo: dois do grupo com hipotireoidismo (um por apresentar metástases pulmonares na PCI pós-DT e um por erro de posicionamento do paciente, impedindo a interpretação da cintilografia) e um do grupo do rhTSH (por erro na reconstituição do rhTSH). Após 8 meses, os pacientes foram submetidos a nova PCI. Quando o sucesso da ART foi definido como “captação menor que 0,1% em leito tireoidiano”,



**Figura 1.** Protocolo de ART com rhTSH: Administração de 2 doses de rhTSH consecutivas, seguidas pela administração de DT de <sup>131</sup>I. Entre o sétimo e décimo dias é realizada a PCI.

todos os pacientes em ambos os grupos preencheram esse critério. Quando o sucesso da ART foi definido como “ausência completa de captação em leito cervical” na PCI, a taxa foi de 86% no grupo sob hipotireoidismo e de 75% no grupo que recebeu rhTSH ( $p=0,3$ ). Avaliou-se também o nível de Tg estimulada pelo rhTSH, 8 meses após a ART. Neste caso, 86% dos pacientes que haviam sido submetidos ao hipotireoidismo apresentaram Tg menor que 2,0 ng/ml, estatisticamente semelhante ao percentual de pacientes que haviam recebido rhTSH (96%) (23). Este estudo mostrou que a ART com rhTSH é tão eficaz quanto a ART sob hipotireoidismo em pacientes com CDT de baixo risco e que receberam 100 mCi de  $^{131}\text{I}$ . O uso do rhTSH se acompanha de escores de qualidade de vida significativamente mais favoráveis (24), além de haver menor exposição corporal a radiação extra-tireoidiana (25). Esse último achado sugere que a ART com rhTSH pode reduzir os potenciais riscos de malignidade induzidos pela radiação. O custo-benefício do uso do rhTSH para a ART é semelhante ao do hipotireoidismo prévio à ablação (26).

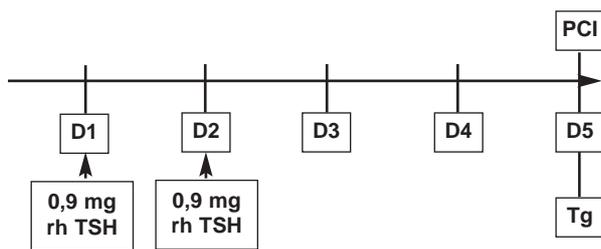
Segundo as diretrizes de manejo do CDT, publicadas pela Associação Americana de Tireóide (ATA) (4), Associação Européia de Tireóide (ETA) (5) e pelo Departamento de Tireóide da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) (27), a ART pode ser realizada tanto sob hipotireoidismo quanto com o uso do rhTSH em pacientes de baixo risco e em pacientes com alto risco com co-morbidades que contra-indiquem o hipotireoidismo ou em pacientes com incapacidade de elevação suficiente do TSH endógeno (nível B de recomendação, ou seja, recomendado com base em boas evidências de que a intervenção possa trazer benefícios à saúde; porém, o poder das evidências é limitado pelo número, qualidade ou consistência dos estudos). Em 2005, o órgão regulador europeu EMEA (*European Medicines Agency*, <<http://www.ema.europa.eu>>) liberou o uso do rhTSH para a ablação de RT no CDT (4), e em 2006, a ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) liberou o rhTSH no Brasil para o mesmo propósito (28)

### SEGUIMENTO DO CDT COM rhTSH

Apesar de a mortalidade ser baixa no CDT, a taxa de recorrência é relativamente alta, em torno de 20% a 40% (29). Por isso, é necessária a adoção de um protocolo de seguimento prático e sensível. A dosagem da tireoglobulina sérica (Tg) se estabeleceu como um marcador valioso no CDT, sendo o teste mais sensível para a

detecção de doença recorrente ou metastática. Seus níveis devem ser indetectáveis no paciente submetido a TT e ART subsequente (30). A dosagem deve ser feita através de um método sensível (mais comumente realizada por métodos imunométricos), baseada no padrão internacional CRM-457, com sensibilidade funcional de pelo menos 1,0 ng/ml. Preferencialmente, a dosagem deve ser realizada sempre pelo mesmo laboratório, e sempre com dosagem simultânea dos títulos de anticorpos antitireoglobulina (AATG). Quando positivos, a avaliação da Tg é invalidada pois os AATG podem induzir a resultados falsamente negativos em métodos imunométricos. A sensibilidade da Tg para a detecção de doença durante uso de T4 em doses supressivas é da ordem de 50% a 80%. A sensibilidade da Tg é maior quando estimulada pelo hipotireoidismo ou pelo rhTSH (79% a 100%), não havendo diferença entre as duas abordagens. Quando indetectável em qualquer uma dessas situações, a evidência de cura é muito grande (31). O protocolo de seguimento com rhTSH consiste na dosagem estimulada de Tg 9 a 12 meses após a cirurgia e ART, em pacientes de baixo-risco, livres de evidência clínica de tumor e com Tg indetectável ( $<1,0$  ng/ml) na vigência de TSH suprimido. O rhTSH é administrado em duas doses de 0,9 mg, 4 e 3 dias antes (D1 e D2) da dosagem da Tg (D5), cujo ponto de corte é de 1,0 ng/ml. Uma atividade traçadora de 2 mCi de  $^{131}\text{I}$  é administrada no 3º dia (D3) e a PCI é realizada no 5º dia (D5) (figura 2). Nos serviços onde a terapia com  $^{131}\text{I}$  pode ser disponibilizada em 3–5 dias, pode ser utilizada a dose traçadora de 5 mCi de  $^{131}\text{I}$  (32).

Se a Tg se eleva para valores  $>1,0$  ng/ml após o estímulo do TSH, deve ser feita uma investigação de imagem, com US cervical e TC de tórax no sentido de detectar metástases, eventualmente tratáveis cirurgicamente ou com nova atividade empírica de  $^{131}\text{I}$ . Se esta avaliação é negativa, recomenda-se uma conduta expectante se os níveis não forem superiores a 5,0 ng/ml após o rhTSH (4,27,33), pois a maioria evolui com queda espontânea da Tg a longo prazo. Pacientes com Tg estimulada acima de 5,0 ng/ml devem ser avaliados precocemente com TC de tórax, PCI pós-dose terapêutica de  $^{131}\text{I}$ , cintilografia com sestamibi ou escaneamento com tomografia por emissão de pósitrons com uso da fluorodeoxiglicose (FDG-PET) (4,27). A FDG é captada pela célula tumoral para participar do metabolismo da glicose, e é mais avidamente captada por tumores indiferenciados (ou seja, que não captam o  $^{131}\text{I}$ ). Quando associado ao rhTSH, a sensibilidade do FDG-PET é maior (34,35), sendo um instrumento útil para o acompanhamento de pacientes com Tg estimulada positiva e PCI negativa.



**Figura 2.** Protocolo de seguimento do CDT com ajuda do rhTSH.

Recentemente, o papel da PCI em pacientes de baixo-risco tem sido questionado por ter sensibilidade diminuída devido à baixa atividade de  $^{131}\text{I}$  que é administrada. Tem sido mostrado que a dosagem da Tg estimulada pelo rhTSH combinada com a ultrasonografia cervical possui eficácia superior à PCI estimulada pelo rhTSH, em pacientes com CDT de baixo-risco (36). De fato, níveis de Tg < 1,0 ng/ml (estimulada pelo rhTSH) associados a US cervical sem evidências de doença e AATG negativos, significam risco praticamente nulo de recorrência em 5 anos (37). O algoritmo de seguimento não se aplica a pacientes submetidos a cirurgia e ART incompletas (para os quais haverá níveis basais elevados de Tg), pacientes com títulos de AATG positivos (cujo seguimento deve ser baseado na queda dos títulos dos anticorpos), pacientes com carcinoma de alto-risco e pacientes cuja PCI evidencie metástases logo após a ART.

### TRATAMENTO DO CDT RECORRENTE OU METASTÁTICO COM rhTSH

Pacientes com CDT com metástases a distância apresentam mortalidade e morbidades aumentadas (38). O impacto sobre a morbi-mortalidade depende do número, localização e tamanho das metástases, bem como da idade do paciente (39). Sempre que a metástase é cirurgicamente ressecável, este é o procedimento de escolha, com um cirurgião com experiência em grandes intervenções e reintervenções. O procedimento deve ser agressivo, mas deve tentar preservar as funções orgânicas do paciente. Deve ser excisado o maior volume possível da massa tumoral, a fim de aumentar a eficácia do tratamento adjuvante com  $^{131}\text{I}$ . Se uma intervenção cirúrgica específica agressiva compromete o estado geral do paciente, sem objetivar a cura, ou na presença de metástases múltiplas adicionais, a mesma deve ser questionada (40). A radioiodoterapia pode ter função curativa ou apenas paliativa em casos de tumores irresssecáveis. A atividade de  $^{131}\text{I}$

pode ser administrada empiricamente ou calculada por dosimetria, não havendo dados que permitam avaliar a superioridade de um método sobre o outro.

O uso do rhTSH na doença metastática ainda não está aprovado, embora existam evidências clínicas de boa resposta da radioiodoterapia pós-rhTSH, especialmente em crianças (24,41). Não há estudos randomizados que avaliem o papel do rhTSH no tratamento do CDT recorrente ou metastático, tampouco há uma padronização dos parâmetros de resposta descritos na literatura. Uma compilação de 214 pacientes tratados com rhTSH e  $^{131}\text{I}$ , cuja maioria era idosa e tinha doença avançada com metástases, mostrou que a maioria (75%) dos tumores recorrentes ou metastáticos ainda capta  $^{131}\text{I}$ , tornando viável o tratamento com rhTSH e  $^{131}\text{I}$  (24). Dos relatos que descrevem os resultados dos tratamentos, houve algum benefício clínico em 65% dos casos. A melhora clínica obtida com o tratamento inclui melhora da capacidade de deambulação, diminuição na intensidade da dor, maior socialização e aumento da capacidade de trabalho. Além disso, pacientes com metástases ósseas apresentaram dores menos intensas e mais breves, em comparação com pacientes submetidos ao tratamento sob hipotireoidismo (24). O papel do rhTSH como preparo para a terapia com  $^{131}\text{I}$  foi avaliado em 115 pacientes dos EUA e Canadá com CDT metastático (42). Os pacientes selecionados não apresentaram elevação do TSH após a suspensão do T4 ou apresentavam contra-indicações médicas para a suspensão do T4 e foram incluídos no programa de uso compassivo do uso do rhTSH. Em todos os pacientes nos quais o TSH foi dosado (112/115), o mesmo se elevou para > 25 mU/L. Após o rhTSH, as complicações do hipotireoidismo foram evitadas em 22 de 25 pacientes, que as relataram no passado, e em 47 de 51 pacientes com risco de desenvolver complicações com o hipotireoidismo. Em 105/115 pacientes se observou captação de  $^{131}\text{I}$  na PCI. Em 18/40 nos quais se pode avaliar a PCI no seguimento houve melhora das imagens. Os níveis de Tg estavam mais baixos em 73% dos pacientes avaliados após 12 meses. Sintomas relacionados ao câncer foram melhorados em cerca de 25% dos pacientes. Dois pacientes apresentaram efeitos colaterais severos provavelmente relacionados ao uso do rhTSH. Os autores concluem que o rhTSH eleva os níveis de TSH sérico e facilita a captação de  $^{131}\text{I}$  em pacientes que não produzem TSH endógeno ou que não podem tolerar o hipotireoidismo, com benefício para muitos pacientes (42). Uma das vantagens teóricas do tratamento com rhTSH seria a diminuição da chance de crescimento tumoral, em virtude do menor

período de exposição ao TSH. Entretanto, esse risco ainda existe, mas não por proliferação celular (já que o período de estímulo pelo rhTSH é muito curto), mas sim por edema e sangramento (19). O risco de aumento tumoral pode ser minimizado com a administração prévia de corticoesteróides. De qualquer forma, o tratamento de pacientes com metástases deve ser feito com cautela, devido ao risco de complicações neurológicas (em casos de tumores em sistema nervoso central), de insuficiência respiratória aguda (nos pacientes com tumores peritrapeais ou laríngeos) e de tireotoxicose (na presença de tumores funcionantes) (42). Em resumo, o rhTSH tem eficácia ablativa semelhante ao hipotireoidismo no preparo para a ART e um papel bem definido no seguimento do CDT (o rhTSH não tem papel nos carcinomas pouco-diferenciados, indiferenciados e medulares), permitindo a detecção precoce de recorrência ou metástases. A abordagem mais aceita é a dosagem de Tg estimulada, associada à US cervical, com ou sem PCI. No tratamento do tumor metastático, os relatos sugerem que o uso do rhTSH é tão eficaz quanto o tratamento sob hipotireoidismo, podendo ser usado em casos selecionados. Em todos os casos, a administração do rhTSH evita a morbidade causada pelo hipotireoidismo.

## REFERÊNCIAS

1. Tan GH, Gharib H. Thyroid incidentalomas: Management approaches to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging. **Ann Intern Med** 1997;126:226-31.
2. Hegedus L. Clinical practice. The thyroid nodule. **N Engl J Med** 2005;351:1764-71.
3. American Cancer Society. **Cancer Facts and Figures 2000-2005**. Atlanta: American Cancer Society.
4. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al.; The American Thyroid Association Guidelines Taskforce. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. **Thyroid** 2006;16(2):109-42.
5. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JW, Wiersinga W. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. **Eur J Endocrinol** 2006;154(6):787-803.
6. Lin JD, Chao TC, Huang MJ, Weng HF, Tzen KY. Use of radioactive iodine for thyroid remnant ablation in well-differentiated thyroid carcinoma to replace thyroid reoperation. **Am J Clin Oncol** 1998;21:77-81.
7. Esnaola NF, Cantor SB, Sherman SI, Lee JE, Evans DB. Optimal treatment strategy in patients with papillary thyroid cancer: A decision analysis. **Surgery** 2001;130:921-30.
8. Mazzaferri EL. Long-term outcome of patients with differentiated thyroid carcinoma: Effect of therapy. **Endocr Pract** 2000;6:469-76.
9. Mazzaferri EL. An overview of the management of papillary and follicular thyroid carcinoma. **Thyroid** 1999;9:421-7.
10. Sawka AM, Thephamongkhon K, Brouwers M, Thabane L, Browman G, Gerstein HC. Clinical review 170: A systematic review and metaanalysis of the effectiveness of radioactive iodine remnant ablation for well-differentiated thyroid cancer. **J Clin Endocrinol Metab**. 2004;89(8):3668-76.
11. Dow KH, Ferrell BR, Anello C. Quality-of-life changes in patients with thyroid cancer after withdrawal of thyroid hormone therapy. **Thyroid** 1997;7(4):613-9.
12. Luster M, Felbinger R, Dietlein M, Reiners C. Thyroid hormone withdrawal in patients with differentiated thyroid carcinoma: a one hundred thirty-patient pilot survey on consequences of hypothyroidism and a pharmacoeconomic comparison to recombinant thyrotropin administration. **Thyroid** 2005;15:1147-55.
13. Rosário PW, Fagundes TA, Purisch S, Padrão EL, Rezende LL, Barroso AL. Recombinant TSH in ablative therapy and follow-up of patients with differentiated thyroid carcinoma] 1: **Arq Bras Endocrinol Metab** 2005;49(3):350-8.
14. Mazzaferri EL, Kloos RT. Using recombinant human TSH in the management of well-differentiated thyroid cancer: current strategies and future directions. **Thyroid** 2000;10(9):767-78.
15. Greenspan FS. The Thyroid Gland. In: Greenspan FS, Gardner DG (eds). **Basic & Clinical Endocrinology**. 6<sup>th</sup> ed. McGraw-Hill, 2001.
16. Weintraub BD, Szkudlinski MW. Development and in vitro characterization of human recombinant thyrotropin. **Thyroid** 1999;9(5):447-50.
17. Haugen BR, Pacini F, Reiners C, Schlumberger M, Ladenson PW, Sherman SI, et al. A comparison of recombinant human thyrotropin and thyroid hormone withdrawal for the detection of thyroid remnant or cancer. **J Clin Endocrinol Metab** 1999;84(11):3877-85.
18. Ladenson PW, Braverman LE, Mazzaferri EL, Brucker-Davis F, Cooper DS, Garber JR, et al. Comparison of administration of recombinant human thyrotropin with withdrawal of thyroid hormone for radioactive iodine scanning in patients with thyroid carcinoma. **N Engl J Med** 1997;337:888-96.
19. Braga M, Ringel MD, Cooper DS. Sudden enlargement of local recurrent thyroid tumor after recombinant human TSH administration. **J Clin Endocrinol Metab** 2001;86(11):5148-51.
20. Pacini F, Molinaro E, Castagna MG, Lippi F, Ceccarelli C, Agate L, et al. Ablation of thyroid residues with 30 mCi <sup>131</sup>I: a comparison in thyroid cancer patients prepared with recombinant human TSH or thyroid hormone withdrawal. **J Clin Endocrinol Metab** 2002;87(9):4063-8.
21. Robbins RJ, Tuttle RM, Sharaf RN, Larson SM, Robbins HK, Ghossein RA, et al. Preparation by recombinant human thyrotropin or thyroid hormone withdrawal are comparable for the detection of residual differentiated thyroid carcinoma. **J Clin Endocrinol Metab**. 2001;86(2):619-25.
22. Barbaro D, Boni G, Meucci G, Simi U, Lapi P, Orsini P, et al. Radioiodine treatment with 30 mCi after recombinant human thyrotropin stimulation in thyroid cancer: effectiveness for postsurgical remnants ablation and possible role of iodine content in L-thyroxine in the outcome of ablation. **J Clin Endocrinol Metab** 2003;88(9):4110-5.
23. Pacini F, Ladenson PW, Schlumberger M, Driedger A, Luster M, Kloos RT, et al. Radioiodine ablation of thyroid remnants after preparation with recombinant human thyrotropin in differentiated thyroid carcinoma: results of an international, randomized, controlled study. **J Clin Endocrinol Metab** 2006;91(3):926-32.
24. Luster M, Lippi F, Jarzab B, Perros P, Lassmann M, Reiners C, et al. rhTSH-aided radioiodine ablation and treatment of differentiated thyroid carcinoma: a comprehensive review. **Endocr Relat Cancer** 2005;12(1):49-64.
25. Hanscheid H, Lassmann M, Luster M, Thomas SR, Pacini F, Ceccarelli C, et al. 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. **J Nucl Med** 2006;47(4):648-54.
26. Mernagh P, Campbell S, Dietlein M, Luster M, Mazzaferri E, Weston AR. Cost-effectiveness of using recombinant human TSH prior to radioiodine ablation for thyroid cancer, compared with treating patients in a hypothyroid state: the German perspective. **Eur J Endocrinol** 2006;155(3):405-14.

27. Maia AL, Ward L, Carvalho G, Graf H, Maciel LZ, Waisman M, et al. Consenso brasileiro em nódulos de tireóide e câncer diferenciado de tireóide, Departamento de Tireóide – Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2007;51/5:-.
28. Diário Oficial da União nº 236, de 11/12/2006, p. 31. Resolução RE nº 4.034, de 08/12/2006.
29. Hundahl SA, Cady B, Cunningham MP, Mazzaferri E, McKee RF, Rosai J, et al. Initial results from a prospective cohort study of 5,583 cases of thyroid carcinoma treated in the united states during 1996. U.S. and German Thyroid Cancer Study Group. An American College of Surgeons Commission on Cancer Patient Care Evaluation study. **Cancer** 2000;89(1):202-17.
30. Eustatia-Rutten CF, Smit JW, Romijn JA, van der Kleij-Corssmit EP, Pereira AM, Stokkel MP, et al. Diagnostic value of serum thyroglobulin measurements in the follow-up of differentiated thyroid carcinoma, a structured meta-analysis. **Clin Endocrinol (Oxf)** 2004;61:61-74.
31. Mazzaferri EL, Robbins RJ, Spencer CA, Braverman LE, Pacini F, Wartofsky L, et al. A consensus report of the role of serum thyroglobulin as a monitoring method for low-risk patients with papillary thyroid carcinoma. **J Clin Endocrinol Metab** 2003;88(4):1433-41.
32. Souza Rosário PW, Barroso AL, Rezende LL, Padrão EL, Fagundes TA, Penna GC, et al. Post I-131 therapy scanning in patients with thyroid carcinoma metastases: an unnecessary cost or a relevant contribution? **Clin Nucl Med** 2004;29(12):795-8.
33. do Rosário PW, Borges MA, Alves MF, Purisch S, Padrão EL, Rezende LL, et al. Follow-up of high-risk patients with differentiated thyroid cancer without persistent disease after initial therapy. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2006;50(5):909-13.
34. Chin BB, Patel P, Cohade C, Ewertz M, Wahl R, Ladenson P. Recombinant human thyrotropin stimulation of fluoro-D-glucose positron emission tomography uptake in well-differentiated thyroid carcinoma. **J Clin Endocrinol Metab** 2004;89:91-5.
35. Petrich T, Borner AR, Otto D, Hofmann M, Knapp WH. Influence of rhTSH on 18-fluorodeoxyglucose uptake by differentiated thyroid carcinoma. **Eur J Nucl Med Mol Imaging** 2002;29:641-7.
36. Pacini F, Molinaro E, Castagna MG, Agate L, Elisei R, Ceccarelli C, et al. Recombinant human thyrotropin-stimulated serum thyroglobulin combined with neck ultrasonography has the highest sensitivity in monitoring differentiated thyroid carcinoma. **J Clin Endocrinol Metab** 2003;88(8):3668-73.
37. Torlontano M, Attard M, Crocetti U, Tumino S, Bruno R, Costante G, et al. Follow-up of low-risk patients with papillary thyroid cancer: role of neck ultrasonography in detecting lymph node metastases. **J Clin Endocrinol Metab** 2004;89(7):3402-7.
38. Mazzaferri EL, Kloos RT. Clinical review 128: Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. **J Clin Endocrinol Metab** 2001;86(4):1447-63.
39. Shoup M, Stojadinovic A, Nissan A, Ghossein RA, Freedman S, Brennan MF, et al. "Prognostic indicators of outcomes inpatients with distant metastases from differentiated thyroid carcinoma. **J Am Coll Surg** 2003;197(2):191-7.
40. Zettinig G, Fueger BJ, Passler C, Kaserer K, Pirich C, Dudczak R, et al. Long-term follow-up of patients with bone metastases from differentiated thyroid carcinoma – surgery or conventional therapy? **Clin Endocrinol (Oxf)** 2002;56(3):377-8.
41. Lau WF, Zacharin MR, Waters K, Wheeler G, Johnston V, Hicks RJ. Management of paediatric thyroidcarcinoma: recent experience with recombinant human thyroid stimulating hormone in preparation for radioiodine therapy. **Intern Med J** 2006;36(9):564-70.
42. Robbins RJ, Driedger A, Magner J; The U.S and Canadian Thyrogen Compassionate Use Program (TCU) Investigator Group. Recombinant human thyrotropin-assisted radioiodine therapy for patients with metastatic thyroid cancer who could not elevate endogenous thyrotropin or be withdrawn from thyroxine. **Thyroid** 2006;16(11):1121-30.

**Endereço para correspondência:**

Hans Graf  
SEMPR — Serviço de Endocrinologia e Metabologia  
Universidade Federal do Paraná  
Rua Agostinho Leão Junior 285  
80000-000 Curitiba, PR  
Fax: (41) 3335-9394  
E-mail: hansgraf@bighost.com.br