

TSH Recombinante no Tratamento e Seguimento de Pacientes Com Carcinoma Diferenciado de Tireóide: Uso na Prática Clínica

revisão

***Pedro Wesley S. do Rosário
Tales Alvarenga Fagundes
Saulo Purisch
Eduardo Lanza Padrão
Leonardo Lamego Rezende
Álvaro Luís Barroso***

*Departamento de Tireóide do
Serviço de Endocrinologia e Serviço
de Medicina Nuclear da Santa
Casa de Belo Horizonte, MG.*

*Recebido em 14/06/04
Revisado em 29/09/04
Aceito em 22/12/04*

RESUMO

Os estudos que avaliaram a eficácia e segurança do TSH recombinante no preparo dos pacientes com carcinoma diferenciado de tireóide (CDT) para o tratamento ablativo e no seguimento com tireoglobulina sérica (Tg) e varredura de corpo inteiro com iodo-131 foram revisados neste artigo. No acompanhamento após a terapia inicial, o TSH recombinante é eficaz na geração da Tg e para realização da varredura de corpo inteiro com radioiodo e apresenta vantagens sobre o hipotireoidismo iatrogênico, poupando os pacientes dos sintomas de hipotireoidismo e da piora da qualidade de vida induzida pela suspensão da levotiroxina, resultando em menor exposição a um TSH elevado, e reduzindo o período de afastamento das atividades. TSH recombinante é a forma de preparo indicada para o diagnóstico de metástases, tanto em pacientes de baixo (Tg após TSH recombinante), quanto de moderado ou alto risco (Tg e varredura com iodo-131 após TSH recombinante). Para terapia ablativa, os resultados são promissores com a dose de 100mCi na ablação de remanescentes, mas o hipotireoidismo ainda é preferível, exceto em pacientes que não alcançam a elevação desejada do TSH após a retirada da levotiroxina, com doenças de base que são agravadas pelo hipotireoidismo agudo e severo (cardiopatia e doença pulmonar graves, coronariopatia, função renal comprometida, passado de psicose por mixedema), indivíduos debilitados por doença avançada e idosos. Os estudos também mostram que a administração do TSH recombinante é segura, com poucos efeitos adversos leves ou moderados. (Arq Bras Endocrinol Metab 2005;49/3:350-358)

Descritores: TSH recombinante; Carcinoma de tireóide

ABSTRACT

Recombinant TSH in Ablative Therapy and Follow-Up of Patients With Differentiated Thyroid Carcinoma.

The studies evaluating the efficacy and safety of recombinant TSH in the ablative therapy and follow-up of patients with differentiated thyroid carcinoma by serum thyroglobulin (Tg) measurement and iodine scanning were reviewed in this article. Recombinant TSH is comparable to hypothyroidism in the generation of Tg and in the execution of iodine-131 whole-body scanning, with the advantage of sparing patients from the symptoms of hypothyroidism and from impaired quality of life induced by levothyroxine withdrawal, in addition to a reduced exposure to elevated TSH and shorter absence from work, with recombinant TSH being the preparation indicated for the diagnosis of metastases in both low risk (Tg after recombinant TSH) and moderate or high risk patients (Tg and iodine-131 scanning after recombinant TSH). In the case of ablative therapy, the results are promising when using a dose of 100mCi for remnant ablation, but hypothyroidism is still preferred, except for patients in whom the desired TSH elevation after levothyroxine withdrawal is not achieved, patients with base diseases that are aggravated by acute and severe hypothyroidism (severe heart and lung disease, coronary disease, com-

promised renal function, history of psychosis due to myxedema), patients debilitated by advanced disease, and elderly individuals. The studies also show that the administration of recombinant TSH is safe, with few mild or moderate adverse effects. (Arq Bras Endocrinol Metab 2005;49/3:350-358)

Keywords: Recombinant TSH; Thyroid carcinoma

ARADIOIODOTERAPIA PÓS-TIREOIDECTOMIA para ablação de remanescentes tireoidianos normais e/ou tumorais é recomendada para muitos pacientes com carcinoma diferenciado de tireóide (CDT) (1-4). Mesmo naqueles em que as taxas de recorrência e mortalidade da doença não são diretamente modificadas por este tratamento, o seguimento com a tireoglobulina sérica (Tg) e varredura com iodo-131 é facilitado após a ablação de restos tireoidianos (1-5).

Após a terapia inicial do CDT, a taxa de recidiva pode alcançar 35% em 40 anos, sendo a maioria dos casos na primeira década (5). Portanto, o seguimento em longo prazo, especialmente nos primeiros anos seguintes ao tratamento, está plenamente justificado. Considerando que a detecção precoce de recidiva pode influenciar o resultado da terapia (6), testes sensíveis devem ser empregados no seguimento destes pacientes. Seguramente, a Tg estimulada por um TSH elevado é, atualmente, o teste mais sensível para o diagnóstico de persistência ou recorrência tumoral (1-9). A varredura de corpo inteiro com radioiodo é, tradicionalmente, o teste de localização de metástases mais empregado; no entanto, metástases não aparentes na varredura diagnóstica não são incomuns (10-12) e, para estas, um novo traçador, o 18F fluorodeoxyglucose (FDG), tem se revelado promissor (13-18).

Para a radioiodoterapia (19) e para melhorar a sensibilidade da Tg sérica (7-9) e dos testes de localização, como varredura com radioiodo (20) ou mesmo FDG *positron emission tomography* (FDG-PET) (13,17,18), é necessário obtermos um TSH elevado. Até recentemente, isso só era possível através da suspensão da levotiroxina, o que resulta em uma piora na qualidade de vida (21-25); sintomas de hipotireoidismo (21-23,26); afastamento das atividades (9,27,28); agravamento de doenças associadas (6) e possibilidade de crescimento tumoral, devido à exposição prolongada ao TSH elevado (29,30). Com o advento do TSH recombinante, estes procedimentos podem ser executados sem a necessidade de retirada do hormônio tireoidiano, poupando os pacientes destes efeitos indesejados e sendo de utilidade na prática clínica. Neste estudo, revisaremos o papel do TSH recombinante no tratamento e seguimento dos pacientes com CDT.

COMPARAÇÃO DO TSH RECOMBINANTE COM O HIPOTIREOIDISMO IATROGÊNICO NO PREPARO DOS PACIENTES COM CDT

Geração da tireoglobulina sérica

A eficácia do TSH recombinante em estimular a Tg em pacientes com remanescentes normais ou metástases foi demonstrada em alguns estudos. Haugen e col. mostraram uma sensibilidade de 100% com valor de corte de 2ngIml para doença metastática e de 52% para captação em leito tireoidiano apenas (21). Esta falha no último caso não foi relacionada à forma de preparo dos pacientes, pois mesmo com a suspensão da levotiroxina a sensibilidade da Tg foi de 56% (21). Robbins e col. revelaram que a sensibilidade da Tg em pacientes preparados com TSH recombinante foi de 86% naqueles com metástases evidentes (31). No grupo de pacientes preparados com suspensão de levotiroxina, a sensibilidade da Tg foi 79%, confirmando que os casos falso-negativos da Tg não são devido à forma de preparo (31). Neste mesmo estudo, o valor preditivo positivo (VPP) da Tg foi de 87% com TSH recombinante e 95% com o hipotireoidismo ($p=0,21$) e o valor preditivo negativo (VPN) de 80% e 62%, respectivamente ($p=0,09$) (31). Em uma revisão de 8 estudos somando 784 pacientes considerados de baixo risco e com Tg basal baixa ou indetectável, Mazzaferri e col. mostraram que a Tg estimulada por TSH recombinante (valor de corte de 2ngIml) apresentou uma sensibilidade de 91% e um VPN de 99% aproximadamente (7). Pacini e col. mostraram uma sensibilidade de 86% e um VPN de 98,2% da Tg após TSH recombinante e a combinação com o US cervical elevou estes valores para 96,3% e 99,5%, respectivamente (32). Torlontano e col. também mostraram um VPN de 97% com uma Tg indetectável após estímulo com TSH recombinante em pacientes de baixo risco e 100% quando combinada ao US cervical (33). Esta incapacidade da Tg estimulada por TSH recombinante em detectar alguns casos de metástases cervicais também é demonstrada em estudos em que os pacientes foram preparados com suspensão de levotiroxina (1,8,34-37). Os resultados dos estudos comparativos, em relação à Tg, são apresentados na tabela 1.

Concluimos que os casos falso-negativos da Tg estimulada por TSH recombinante não estão relacionados à forma de preparo dos pacientes, sendo inerentes ao teste diagnóstico, já que também a Tg em hipotireoidismo falhou em detectar algumas metástases ou remanescentes em proporção semelhante nos estudos comparativos (21,31) e em outras séries (1,8,34-37). Considerando que os casos falso-nega-

Tabela 1. Estudos que comparam o hipotireoidismo iatrogênico e o TSH recombinante na geração da Tg.

Estudo	Pacientes considerados	% de pacientes com Tg positiva de acordo com o preparo
Ladenson e cols.* (22)	Pacientes com Tg estimulada \geq 5ngIml	TSH recombinante: 86,5% Hipotireoidismo: 93%
Haugen e cols.* (21)	Pacientes com captação ectópica na VCI	TSH recombinante (valor de corte de 2ngIml): 100% Hipotireoidismo (valor de corte de 5ngIml): 100%
Pacini e cols.* (38)	Pacientes com Tg estimulada \geq 1ngIml	TSH recombinante: 86% Hipotireoidismo: 100%
Robbins e cols.** (31)	Pacientes com metástases aparentes em métodos de imagem	TSH recombinante (valor de corte de 2ngIml): 86% Hipotireoidismo (valor de corte de 2ngIml): 79%

* Estudos prospectivos cruzados; ** Estudo retrospectivo

tivos da Tg estimulada são de metástases cervicais na imensa maioria, a combinação com US cervical é recomendada por alguns autores (9,32,33).

Apesar da sensibilidade semelhante, os níveis de Tg após suspensão da levotiroxina são maiores que os obtidos após estímulo com TSH recombinante (21,22,38), e por isso os valores de corte devem ser diferentes. Valores de Tg > 2ngIml após estímulo com TSH recombinante exigem investigação de metástases (2,7,9,21), e acima de 5ngIml têm elevado VPP (3,21,39), sendo indicada a radioiodoterapia com varredura pós-dose mesmo sem metástases aparentes (3).

Atualmente, o TSH recombinante é considerado a forma de preparo de escolha para geração da tireoglobulina (7,9).

Varredura de corpo inteiro com iodo-131

Uma superioridade do hipotireoidismo em relação ao TSH recombinante para realização da varredura com radioiodo foi demonstrada em um estudo inicial (22). Estudos posteriores, no entanto, não confirmaram esta observação. Na série de Haugen e col., considerando apenas os pacientes com doença metastática, a concordância das varreduras foi de 80%, em 5% o TSH recombinante foi melhor e em 16% a suspensão da levotiroxina foi superior, sem diferença significativa entre os dois preparos ($p=0,109$). A combinação de Tg (valor de corte de 2ngIml) e varredura de corpo inteiro após TSH recombinante identificou 93% dos pacientes com captação em leito tireoidiano e 100% dos casos de doença metastática (diagnóstico pela varredura após suspensão de levotiroxina ou pós-dose terapêutica de radioiodo) (21). No estudo de Robbins e col., a sensibilidade da varredura com iodo-131 no grupo preparado com TSH recombinante foi de 69% e a especificidade de 100%; nos pacientes em que a terapia com levotiroxina foi suspensa, a varredura apresentou sensibilidade de 80% e especificidade de 93% (31). Não houve diferença no VPP (100% com TSH recombinante e 96% com hipotireoidismo, $p=0,5$) e

VPN (71% e 67%, respectivamente, $p=0,66$) da varredura com os dois preparos (31). Também neste estudo a combinação de varredura e Tg após TSH recombinante apresentou excelente acurácia, com sensibilidade de 98% para metástases (versus 96% do hipotireoidismo), especificidade de 81% (versus 82%), VPP de 89% (versus 93%, $p=0,56$) e VPN de 97% (versus 88%, $p=0,29$) (31). Outros estudos também não mostraram superioridade da varredura após suspensão de levotiroxina em relação ao TSH recombinante (23,40). A explicação para discordância favorável ao hipotireoidismo verificada no estudo de Ladenson e col. (22) foi em parte metodológica, e algumas recomendações para otimizar a sensibilidade são feitas para a realização da varredura com iodo-131 com TSH recombinante, como uma dose traçadora de 4mCi (21). Os resultados dos estudos que comparam a varredura em hipotireoidismo e após TSH recombinante estão resumidos na tabela 2.

Como colocado anteriormente para Tg, os casos falso-negativos encontrados com a varredura após TSH recombinante não se devem ao preparo e sim à falha do próprio teste em detectar metástases não iodocaptantes, tanto que a varredura em hipotireoidismo também falhou de maneira semelhante nos estudos comparativos recentes (21,31) e em diversas séries (10-12,35-37,41-45).

Atualmente, existe consenso que pacientes de baixo risco podem ser acompanhados com Tg estimulada com (9) ou sem US cervical (7); dispensando da varredura aqueles com valores de Tg < 2ngIml após TSH recombinante e indicando para os pacientes com valores maiores de Tg uma investigação com US cervical e TC ou radiografia de tórax, com alguns casos sendo encaminhados diretamente ao tratamento com radioiodo, sem necessidade de varredura pré-dose (7,9). Assim, a varredura diagnóstica no contexto atual ficaria restrita a pacientes de alto risco, e sempre acompanhada da dosagem da Tg sérica (31,46). Ainda que a varredura após TSH recombinante apresente limi-

Tabela 2. Estudos que comparam o hipotireoidismo iatrogênico e o TSH recombinante na realização da varredura de corpo inteiro com iodo-131 (VCI).

Estudo	Pacientes considerados	% de pacientes com VCI positiva de acordo com o preparo
Haugen e cols.* (21)	Pacientes com VCI positiva	Hipotireoidismo: 93% TSH recombinante: 84%
Ladenson e cols.* (22)	Pacientes com VCI positiva	Hipotireoidismo: 95% TSH recombinante: 71%
Meier e cols.* (23)	Pacientes com VCI positiva	Hipotireoidismo: 79% TSH recombinante: 79%
Robbins e cols.** (31)	Pacientes com metástases aparentes em métodos de imagem	Hipotireoidismo: 80% TSH recombinante: 69%

* Estudos prospectivos cruzados; ** Estudo retrospectivo

tações, a combinação com a Tg mostra uma sensibilidade excelente (21,31,39,46), demonstrando que o preparo com TSH recombinante é suficientemente eficaz no seguimento, mesmo de pacientes de alto risco.

Como a Tg estimulada por TSH recombinante mostra-se suficiente em pacientes de baixo risco com ou sem US cervical, mas sem necessidade de varredura (7,9) e naqueles de alto risco a combinação Tg e varredura apresenta excelente sensibilidade (21,31, 39,46), concluímos que o TSH recombinante é tão eficaz quanto a suspensão da levotiroxina no seguimento dos pacientes com CDT, não sendo o hipotireoidismo necessário na propedêutica.

Estudos com FDG-PET

Em pacientes com Tg elevada sem metástases aparentes na varredura com radioiodo e em métodos de imagem usuais, FDG-PET é recomendado para localização de metástases (7,9,47,48). Este exame pode determinar mudança na conduta clínica destes pacientes (13-16). Baseado no fato de que o TSH pode incrementar o metabolismo da glicose em células tireoidianas pela expressão do transportador GLUT1, que T3 e T4 também podem fazê-lo pela expressão de GLUT 1 e GLUT4, e que o GLUT 1 é expresso em tumores tireoidianos mais agressivos, o uso do TSH recombinante mantendo a terapia com levotiroxina seria a forma ideal de preparo dos pacientes para realização de FDG-PET (13). De fato, Petrich e col. mostraram um significativo incremento na acurácia do FDG-PET após estímulo com TSH recombinante (13). Em oposição, o hipotireoidismo não melhorou a acurácia deste método em outro estudo (16). Os resultados destes dois estudos sugerem que realmente o TSH recombinante possa ser a forma de preparo mais adequada para realização de FDG-PET, mas novos trabalhos são necessários para confirmar esta observação, uma vez que em séries menores o hipotireoidismo também melhorou a acurácia do teste (17,18).

Tratamento com radioiodo: ablação de remanescentes tireoidianos

Pacini e col., num estudo com 162 pacientes divididos em 3 grupos, mostrou significativa diferença na taxa de ablação de remanescentes com a dose de 30mCi entre pacientes preparados com TSH recombinante mantendo a reposição de levotiroxina (54% de sucesso) e aqueles com suspensão desta terapia com ou sem TSH recombinante (78,5% e 84% de eficácia, respectivamente) (49). Esta diferença pode ser explicada pelo menor *clearance* do iodo-131 durante o hipotireoidismo, resultando em maior retenção deste elemento. Outros estudos, no entanto, têm mostrado que o TSH recombinante pode ser eficaz para tratamento ablativo de remanescentes (tabela 3). Barbaro e col., mesmo usando a dose de 30mCi, alcançou 81,2% de ablação completa nos 16 pacientes preparados com TSH recombinante (versus 75% dos 24 preparados com hipotireoidismo) (50). Em uma série de 10 pacientes preparados com TSH recombinante, ablação completa foi alcançada em todos com doses de 100mCi, aproximadamente (51). Robbins e col., num estudo retrospectivo, mostrou que pacientes preparados com hipotireoidismo (n= 42) tiveram 80,9% de ablação com uma dose média de 129mCi e com TSH recombinante (n= 45), 84,4% de sucesso com dose de 110mCi, em média (52). Os resultados ainda não permitem uma conclusão sobre a eficácia do TSH recombinante na ablação de remanescentes tireoidianos, apesar dos resultados promissores, sendo necessários estudos prospectivos com a dose de 100mCi para esta comprovação (53).

Elevação do TSH e crescimento tumoral

O TSH é capaz de estimular o crescimento de metástases de tumores diferenciados da tireóide, tanto que a manutenção de níveis diminuídos deste hormônio é recomendada após a terapia inicial (1-4). Assim, um menor tempo de exposição a um TSH elevado e um

Tabela 3. Estudos que comparam o hipotireoidismo iatrogênico e o TSH recombinante no preparo para o tratamento ablativo de remanescentes.

Estudo	Número de pacientes (forma de preparo)	Dose de iodo-131	Ablação completa
Pacini e cols. (49)*	50 (Hipotireoidismo)	30mCi	84%
	70 (TSH recombinante)	30mCi	54% §
	42 (Hipotireoidismo e TSH recombinante)	30mCi	78,5%
Robbins e cols. (52)**	42 (Hipotireoidismo)	129mCi (média)	80,9%
	45 (TSH recombinante)	110mCi (média)	84,4%
Barbaro e cols. (50)*	24 (Hipotireoidismo)	30mCi	75%
	16 (TSH recombinante)	30mCi	81%

* Estudos prospectivos; ** Estudo retrospectivo

§ Significativamente menor que os outros grupos

aumento apenas o suficiente para incrementar a captação de iodo-131 ou a geração da Tg são desejados. Elevações acentuadas do TSH não resultam em benefício, como demonstrado por Goldman e col., que não verificaram diferença na captação e retenção de iodo-131 com médias significativamente diferentes de TSH (68 versus 96 mUI/L, $p < 0,001$) (54). Um aumento exagerado e prolongado do TSH teria o risco potencial de resultar em maior crescimento de metástases. Infelizmente, valores bem acima do desejado são alcançados tanto com a suspensão de levotiroxina (21,22,29,32) quanto com a administração de duas doses (0,9mg cada) de TSH recombinante (21,22,38), apesar de neste último a elevação ser mais rápida, expondo menos o paciente a um TSH elevado. Considerando que o pico do TSH após administração de TSH recombinante correlaciona-se negativamente com a superfície corporal ($r = -0,72$; $p < 0,0001$) (55), é possível que ajustes na dose baseados neste parâmetro possam resultar em níveis menores de TSH, minimizando este efeito indesejado.

A vantagem do TSH recombinante comparado ao hipotireoidismo iatrogênico é mais clara no decréscimo dos níveis de TSH. Após a reintrodução da levotiroxina, níveis normais e diminuídos de TSH demoram a ser alcançados (29,30). Maini e col. mostraram que 90 dias depois de iniciar a dose diária de 100mcg de levotiroxina, os pacientes ainda apresentavam TSH médio de 2,1mUI/L (29), valor acima do desejado (1-4). Mesmo a dose diária de 150mcg só resultou em TSH diminuído 45 dias depois de iniciada a reposição (29). Ao contrário, após a administração de duas doses de TSH recombinante, Haugen e col. mostraram que os pacientes mantinham níveis de TSH > 25 mUI/L por apenas 4 dias, aproximadamente (21). Concordantemente, Pacini e col. obtive-

ram uma média de aproximadamente 20mUI/L em apenas 72h após a última dose de TSH recombinante (38). Também no estudo de Ladenson e col., os níveis de TSH 72h após a segunda dose já eram de 16mUI/L em média (22). Apesar de alcançar valores muito elevados de TSH como o hipotireoidismo, o uso do TSH recombinante resulta em elevação e queda claramente mais rápida, expondo menos os pacientes a um nível elevado deste hormônio. Esta é uma vantagem deste preparo, pois pode resultar em menor crescimento de metástases.

Um outro dado favorável é que o TSH recombinante não aumentou os níveis de *vascular endothelial growth factor-1* (VEGF-1) em pacientes curados ou com metástases em um estudo (56), e até promoveu redução dos níveis séricos deste fator em outra publicação (57).

Comparação de custo

O hipotireoidismo no preparo de pacientes com CDT associa-se a um elevado custo, de aproximadamente 1.027 euros por profissional em atividade (27). Isto é mais do que os 500 euros de custo direto do TSH recombinante, e considerado por alguns como modesto quando comparado ao custo dos regimes terapêuticos complexos de outras doenças neoplásicas (50). Um estudo multicêntrico francês mostrou que a média de afastamento do trabalho foi de 0,7 dias com TSH recombinante e 13,7 dias com a suspensão de levotiroxina (28), dado corroborado em um centro alemão, que também mostrou esta diferença (2 dias versus 11 dias) (9). Portanto, do ponto de vista econômico, o TSH recombinante poderia ser vantajoso sobre o hipotireoidismo (9,50) quando consideramos o período de afastamento profissional.

Como citamos anteriormente, o pico do TSH após administração do TSH recombinante correlaciona-se negativamente com a superfície corporal (55), e geralmente valores bem acima dos desejados são alcançados com este preparo (21,22,38). Assim, é possível que ajustes na dose baseados neste parâmetro possam resultar em níveis menores de TSH, mas ainda acima do necessário (aproximadamente 30mUI/L) com doses menores, o que minimizaria o custo direto com o TSH recombinante.

Sintomas de hipotireoidismo e qualidade de vida

O hipotireoidismo no preparo de pacientes com CDT é sintomático na maioria dos pacientes (21-23,26). Além disso, está associado a uma piora da qualidade de vida por diferentes escalas de avaliação (21-25) e da capacidade cognitiva (25). Sobre este aspecto, o uso do TSH recombinante oferece a vantagem de poupar os pacientes dos sintomas do hipotireoidismo com menor comprometimento da qualidade de vida (21-23).

Pacientes em que a elevação desejada do TSH não pode ser alcançada

Mesmo após a retirada da reposição com levotiroxina, alguns pacientes podem não elevar o TSH, como na presença de grandes remanescentes tireoidianos pós-cirúrgicos (58), metástases distantes funcionantes (59,60), hipopituitarismo (61), ou pacientes idosos em uso de corticoesteróides ou submetidos a terapia supressiva por longa data (62) e, para estes, o preparo com TSH recombinante está indicado, inclusive para terapia ablativa (2,6,62-64).

Pacientes com comorbidades

O hipotireoidismo severo, como ocorre após a suspensão da levotiroxina em pacientes tireoidectomizados, é considerado mais relevante em algumas condições clínicas que podem ser agravadas. Função ventilatória (65-68), cardíaca (69-73) e glomerular renal (74-78) podem ser comprometidas durante o hipotireoidismo agudo; miopatia com elevação dos níveis de CPK também é comum (79). Assim, recomenda-se que pacientes com doença pulmonar ou cardíaca grave, cardiopatia isquêmica, idosos, indivíduos debilitados por doença avançada e susceptíveis a psicose por mixedema não sejam submetidos a suspensão de levotiroxina, sendo o TSH recombinante a forma de preparo para estes casos (2,6,62-64). Esta recomendação é extensiva a pacientes com função renal comprometida, pela piora que o hipotireoidismo pode induzir na filtração glomerular (64).

EFEITOS ADVERSOS DO TSH RECOMBINANTE

Os efeitos adversos mais comuns em pacientes que receberam TSH recombinante foram náusea (22) e cefaléia (21), que segundo o fabricante ocorreram em 10% e 7% respectivamente, num total de 381 pacientes avaliados. Anticorpos anti-TSH não apareceram mesmo nos pacientes que receberam vários ciclos de TSH recombinante (21,22).

Em pacientes com metástases cerebrais ou na coluna vertebral, a elevação do TSH, pela suspensão de levotiroxina ou pelo TSH recombinante, pode levar a expansão tumoral por edema ou hemorragia com sintomas neurológicos, sendo recomendado o preparo com corticoesteróide (80). Em pacientes com metástases ósseas, dor óssea também pode ocorrer.

CONCLUSÕES

Concluimos que o TSH recombinante é comparável ao hipotireoidismo na geração da Tg e para realização da varredura de corpo inteiro com iodo-131, apresentando as vantagens de poupar os pacientes dos sintomas de hipotireoidismo e da piora da qualidade de vida induzida pela suspensão da levotiroxina, além de menor exposição a um TSH elevado e menor afastamento das atividades, sendo uma forma de preparo indicada para o diagnóstico de metástases, tanto em pacientes de baixo (Tg após TSH recombinante), quanto naqueles de moderado ou alto risco (Tg e varredura com iodo-131 após TSH recombinante). Para terapia ablativa, os resultados são promissores com a dose de 100mCi na ablação de remanescentes, mas o hipotireoidismo ainda é preferível, exceto em pacientes que não alcançam a elevação desejada do TSH após a retirada da levotiroxina, com doenças de base que são agravadas pelo hipotireoidismo agudo e severo (cardiopatia e doença pulmonar graves, coronariopatia, função renal comprometida, susceptíveis a psicose por mixedema) e indivíduos debilitados por doença avançada e idosos.

REFERÊNCIAS

1. Schlumberger MJ. Medical progress-papillary and follicular thyroid carcinoma. *N Engl J Med* 1998;338:297-306.
2. **AAACE-AAES** medical-surgical guidelines for clinical practice: management of thyroid carcinoma. *Endocr Pract* 2001;7:202-20.

3. Mazzaferri EL. NCCN thyroid carcinoma practice guidelines. **Oncology** 1999;13(suppl 11A):391-442. <http://www.nccn.org>
4. **British Thyroid Association**. Guidelines for the management of differentiated thyroid cancer in adults. <http://www.british-thyroid-association.org>
5. Mazzaferri EL, Kloos RT. Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. **J Clin Endocrinol Metab** 2001;86:1447-63.
6. Mazzaferri EL, Massoll N. Management of papillary and follicular (differentiated) thyroid cancer: new paradigms using recombinant human thyrotropin. **Endocr Relat Cancer** 2002;9:227-47.
7. 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;88:1433-41.
8. Rosário PW, Cardoso LD, Fagundes TA, Barroso AL, Padrao EL, Rezende LL, et al. Revisiting serum thyroglobulin in the follow-up of patients with differentiated thyroid carcinoma. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2004;48:480-6.
9. Schlumberger M, Berg G, Cohen O, Duntas L, Jamar F, Jarzab B, et al. Follow-up of low-risk patients with differentiated thyroid carcinoma: a European perspective. **Eur J Endocrinol** 2004;150:105-12.
10. Ashcraft MW, Van Herle AJ. The comparative value of serum thyroglobulin measurements and iodine-131 total body scans in the follow-up study of patients with treated differentiated thyroid cancer. **Am J Med** 1981;71:806-14.
11. Schlumberger M, Arcangioli O, Piekarski JD, Tubiana M, Parmentier C. Detection and treatment of lung metastases of differentiated thyroid carcinoma in patients with normal chest x-ray. **J Nucl Med** 1988;29:1790-4.
12. Pacini F, Lippi F, Formica N, Elisei R, Anelli S, Ceccarelli C, et al. Therapeutic doses of iodine-131 reveal undiagnosed metastases in thyroid cancer patients with detectable serum thyroglobulin levels. **J Nucl Med** 1987;28:1888-91.
13. Petrich T, Börner AR, Otto D, Hofmann M, Knapp WH. Influence of rTSH on 18F fluorodeoxyglucose uptake by differentiated thyroid carcinoma. **Eur J Nucl Med Mol Imag** 2002;29:641-7.
14. Schluter B, Bohuslavizki KH, Beyer W, Plotkin M, Buchert R, Claus M. Impact of FDG PET on patients with differentiated thyroid cancer who present with elevated thyroglobulin and negative ¹³¹I scan. **J Nucl Med** 2001;42:71-6.
15. Alnafisi NS, Driedger A, Coates G, Moote DJ, Raphael SJ. FDG PET of recurrent or metastatic ¹³¹I-negative papillary thyroid carcinoma. **J Nucl Med** 2000;41:1010-5.
16. Wang W, Macapinlac H, Larson SM, Yeh SD, Akhurst T, Finn RD, et al. [¹⁸F]-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography localizes residual thyroid cancer in patients with negative diagnostic (¹³¹I) whole body scans and elevated serum thyroglobulin levels. **J Clin Endocrinol Metab** 1999;84:2291-302.
17. van Tol KM, Jager PL, Piers DA, Pruim J, de Vries EG, Dullaart RP, et al. Better yield of (18)fluorodeoxyglucose-positron emission tomography in patients with metastatic differentiated thyroid carcinoma during thyrotropin stimulation. **Thyroid** 2002;12:381-7.
18. Moog F, Linke R, Manthey N, Tiling R, Knesewitsch P, Tatsch K, et al. Influence of thyroid-stimulating hormone levels on uptake of FDG in recurrent and metastatic differentiated thyroid carcinoma. **J Nucl Med** 2000;41:1989-95.
19. Society of Nuclear Medicine procedure guideline for therapy of thyroid disease with iodine-131 (sodium iodide). Society of Nuclear Medicine, Inc – Medical Specialty Society, 2002.
20. Society of Nuclear Medicine procedure guideline for extended scintigraphy for differentiated thyroid cancer. Society of Nuclear Medicine, Inc – Medical Specialty Society, 1999.
21. 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;84:3877-85.
22. 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.
23. Meier CA, Braverman LE, Ebner SA, Veronikis I, Daniels GH, Ross DS, et al. Diagnostic use of recombinant human thyrotropin in patients with thyroid carcinoma (phase I/II study). **J Clin Endocrinol Metab** 1994;78:188-96.
24. Dow KH, Ferrell BR, Anello C. Quality-of-life changes in patients with thyroid cancer after withdrawal of thyroid hormone therapy. **Thyroid** 1997;7:613-9.
25. Botella-Carretero JI, Galan JM, Caballero C, Sancho J, Escobar-Morreale HF. Quality of life and psychometric functionality in patients with differentiated thyroid carcinoma. **Endocr Relat Cancer** 2003;10:601-10.
26. Guimarães V, DeGroot LJ. Moderate hypothyroidism as preparation for whole body ¹³¹I scintiscans and thyroglobulin testing. **Thyroid** 1996;6:69-73.
27. Nijhuis TF, Van Weperen W, De Klerk JMH. Costs associated with the withdrawal of thyroid hormone suppression therapy during the follow-up treatment of well-differentiated thyroid cancer. **Tijdschr Nucl Geneesk** 1999;21:98-100.
28. Leclere J. Satellite symposium presentation at the European Association of Nuclear Medicine Congress, Paris, France, 3 September 2000.
29. Maini CL, Sciuto R, Tofani A. TSH suppression by octreotide in differentiated thyroid carcinoma. **Clin Endocrinol (Oxf)** 1994;40:335-9.
30. Maini CL, Sciuto R, Tofani A. Delayed thyroid-stimulating hormone suppression by L-thyroxine in the management of differentiated thyroid carcinoma. **Eur J Cancer** 1993;29A:2071-2.
31. 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;86:619-25.

32. 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;88:3668-73.
33. Torlontano M, Crocetti U, D'Aloiso L, Bonfitto N, Di Giorgio A, Modoni S, et al. Serum thyroglobulin and ¹³¹I whole body scan after recombinant human TSH stimulation in the follow-up of low-risk patients with differentiated thyroid cancer. **Eur J Endocrinol** 2003;148:19-24.
34. Schlumberger M, Fragu P, Gardet P, Lumbroso J, Violot D, Parmen C. A new immunoradiometric assay (IRMA) system for thyroglobulin measurement in the follow-up of thyroid cancer patients. **Eur J Nucl Med** 1991;18:153-7.
35. Frasoldati A, Pesenti M, Gallo M, Caroggio A, Salvo D, Valcavi R. Diagnosis of neck recurrences in patients with differentiated thyroid carcinoma. **Cancer** 2003;97:90-6.
36. Rosário PS, Fagundes TA, Maia FF, Messias Franco AH, Figueiredo MB, Purisch S. Ultrasonography in the diagnosis of cervical recurrence in patients with differentiated thyroid carcinoma. **J Ultrasound Med** 2004;23:915-20.
37. Rosário PW, Maia FF, Cardoso LD, Fagundes TA, Reis JS, Purisch S. Usefulness of radioiodine scanning in patients with moderate/high risk differentiated thyroid carcinoma in whom thyroglobulin (without thyroxine) is undetectable after initial treatment. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2004;48:384-8.
38. Pacini F, Molinaro E, Lippi F, Castagna MG, Agate L, Ceccarelli C, et al. Prediction of disease status by recombinant human TSH-stimulated serum Tg in the postsurgical follow-up of differentiated thyroid carcinoma. **J Clin Endocrinol Metab** 2001;86:5686-90.
39. Haugen BR, Ridgway EC, McLaughlin BA, McDermott MT. Clinical comparison of whole-body radioiodine scan and serum thyroglobulin after stimulation with recombinant human thyrotropin. **Thyroid** 2002;12:37-43.
40. Durski JM, Weigel RJ, McDougall IR. Recombinant human thyrotropin (rhTSH) in the management of differentiated thyroid cancer. **Nucl Med Commun** 2000;21:521-8.
41. Ronga G, Fiorentino A, Fragasso G, Fringuelli F, Todino V. Complementary role of whole body scan and serum thyroglobulin determination in the follow-up of differentiated thyroid carcinoma. **Ital J Surg Sci** 1986;16:11-5.
42. Lubin E, Mechlis-Frish S, Zatz S, Shimoni A, Segal K, Avraham A, et al. Serum thyroglobulin and iodine-131 whole-body scan in the diagnosis and assessment of treatment for metastatic differentiated thyroid carcinoma. **J Nucl Med** 1994;35:257-62.
43. Van Sorge-van Boxtel R, Van Eck-Smit B, Goslings B. Comparison of serum thyroglobulin, ¹³¹I and ²⁰¹Tl scintigraphy in the postoperative follow-up of differentiated thyroid cancer. **Nucl Med Commun** 1993;14:365-72.
44. Unal S, Menda Y, Adalet I, Boztepe H, Ozbey N, Alagol F, et al. Thallium-201, technetium-99m-tetrofosmin and iodine-131 in detecting differentiated thyroid carcinoma metastases. **J Nucl Med** 1998;39:1897-902.
45. Dadparvar S, Krishna L, Brady LW, Slizofski WJ, Brown SJ, Chevres A, et al. The role of iodine-131 and thallium-201 imaging and serum thyroglobulin in the management of differentiated thyroid carcinoma. **Cancer** 1993;71:3767-73.
46. Robbins RJ, Chon JT, Fleisher M, Larson SM, Tuttle RM. Is the serum thyroglobulin response to recombinant human thyrotropin sufficient, by itself, to monitor for residual thyroid carcinoma? **J Clin Endocrinol Metab** 2002;87:3242-7.
47. Pacini F, Agate L, Elisei R, Ceccarelli C, Lippi F, Molinaro E, et al. Outcome of differentiated thyroid cancer with detectable serum Tg and negative diagnostic ¹³¹I whole body scan: comparison of patients treated with high ¹³¹I activities versus untreated patients. **J Clin Endocrinol Metab** 2001;86:4092-7.
48. Haugen BR, Lin EC. Isotope imaging for metastatic thyroid cancer. **Endocrinol Metab Clin North Am** 2001;30:469-92.
49. Pacini F, Molinaro E, Grazia Castagna M, Lippi F, Ceccarelli C, Agate L, et al. Ablation of thyroid residues with 30mCi ¹³¹I: a comparison in thyroid cancer patients prepared with recombinant human TSH or thyroid hormone withdrawal. **J Clin Endocrinol Metab** 2002;87:4063-8.
50. Barbaro D, Boni G, Meucci G, Simi U, Lapi P, Orsini P, et al. Radioiodine treatment with 30mCi 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;88:4110-5.
51. Robbins RJ, Tuttle RM, Sonenberg M, Shaha A, Sharaf R, Robbins H, et al. Radioiodine ablation of thyroid remnants after preparation with recombinant human thyrotropin. **Thyroid** 2001;11:865-9.
52. Robbins RJ, Larson SM, Sinha N, Shaha A, Divgi C, Pentlow KS, et al. A retrospective review of the effectiveness of recombinant human TSH as a preparation for radioiodine thyroid remnant ablation. **J Nucl Med** 2002;43:1482-8.
53. Sherman SI. Optimizing the outcomes of adjuvant radioiodine therapy in differentiated thyroid carcinoma. **J Clin Endocrinol Metab** 2002;87:4059-62.
54. Goldman JM, Line BR, Aamodt RL, Robbins J. Influence of triiodothyronine withdrawal time on ¹³¹I uptake post-thyroidectomy for thyroid cancer. **J Clin Endocrinol Metab** 1980;50:734-9.
55. Vitale G, Lupoli GA, Ciccarelli A, Lucariello A, Fittipaldi MR, Fonderico F, et al. Influence of body surface area on serum peak thyrotropin (TSH) levels after recombinant human TSH administration. **J Clin Endocrinol Metab** 2003;88:1319-22.
56. Tuttle RM, Fleisher M, Francis GL, Robbins RJ. Serum vascular endothelial growth factor levels are elevated in metastatic differentiated thyroid cancer but not increased by short-term TSH stimulation. **J Clin Endocrinol Metab** 2002;87:1737-42.
57. Sorvillo F, Mazziotti G, Carbone A, Piscopo M, Rotondi M, Cioffi M, et al. Recombinant human thyrotropin reduces serum vascular endothelial growth factor levels in patients monitored for thyroid carcinoma even in the absence of thyroid tissue. **J Clin Endocrinol Metab** 2003;88:4818-22.

58. Rosário PS, Cardoso LD, Barroso AL, Rezende LL, Padrão EL, Purisch S. Repercussions of the persistence of large thyroid remnants after bilateral thyroidectomy on differentiated thyroid cancer. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2004;48:379-83.
59. Robbins RJ, Voelker E, Wang W, Macapinlac HA, Larson SM. Compassionate use of recombinant human thyrotropin to facilitate radioiodine therapy: case report and review of literature. **Endocr Pract** 2000;6:460-4.
60. Luster M, Lassmann M, Haenscheid H, Michalowski U, Incerti C, Reiners C. Use of recombinant human thyrotropin before radioiodine therapy in patients with advanced differentiated thyroid carcinoma. **J Clin Endocrinol Metab** 2000;85:3640-5.
61. Masiukiewicz US, Nakchbandi IA, Stewart AF, Inzucchi SE. Papillary thyroid carcinoma metastatic to the pituitary gland. **Thyroid** 1999;9:1023-7.
62. Schlumberger M, Ricard M, Pacini F. Clinical use of recombinant human TSH in thyroid cancer patients. **Eur J Endocrinol** 2000;143:557-63.
63. Perros P. Recombinant human thyroid-stimulating hormone (rhTSH) in the radioablation of well-differentiated thyroid cancer: preliminary therapeutic experience. **J Endocrinol Invest** 1999;22:30-4.
64. Mazzaferri EL, Kloos RT. Using recombinant human TSH in the management of well-differentiated thyroid cancer: current strategies and future directions. **Thyroid** 2000;10:767-78.
65. Hira HS, Sibal L. Sleep apnea syndrome among patients with hypothyroidism. **J Assoc Physicians India** 1999;47:615-8.
66. Ambrosino N, Pacini F, Paggiaro PL, Martino E, Contini V, Turini L, et al. Impaired ventilatory drive in short-term primary hypothyroidism and its reversal by L-triiodothyronine. **J Endocrinol Invest** 1985;8:533-6.
67. Gorini M, Spinelli A, Cangiolli C, Gigliotti F, Duranti R, Arcangeli P, et al. Control of breathing in patients with short-term primary hypothyroidism. **Lung** 1989;167:43-53.
68. Duranti R, Gheri RG, Gorini M, Gigliotti F, Spinelli A, Faneli A, et al. Control of breathing in patients with severe hypothyroidism. **Am J Med** 1993;95:29-37.
69. Bengel FM, Nekolla SG, Ibrahim T, Weniger C, Ziegler SI, Schwaiger M. Effect of thyroid hormones on cardiac function, geometry, and oxidative metabolism assessed noninvasively by positron emission tomography and magnetic resonance imaging. **J Clin Endocrinol Metab** 2000;85:1822-7.
70. Donaghue K, Hales I, Allwright S, Cooper R, Edwards A, Grant S, et al. Cardiac function in acute hypothyroidism. **Eur J Nucl Med** 1985;11:147-9.
71. Maini CL, Tofani A, Sciuto R, Ferraironi A, Festa A, Rea S. Myocardial ¹²³I-MIBG kinetics in acutely hypothyroid patients with differentiated thyroid carcinoma. **Nucl Med Commun** 1999;20:719-26.
72. Wieshammer S, Keck FS, Waitzinger J, Henze E, Loos U, Hombach V, et al. Acute hypothyroidism slows the rate of left ventricular diastolic relaxation. **Can J Physiol Pharmacol** 1989;67:1007-10.
73. Grossmann G, Wieshammer S, Keck FS, Goller V, Giesler M, Hombach V. Doppler echocardiographic evaluation of left ventricular diastolic function in acute hypothyroidism. **Clin Endocrinol (Oxf)** 1994;40:227-33.
74. Karanikas G, Schutz M, Szabo M, Becherer A, Wiesner K, Dudczak R, et al. Isotopic renal function studies in severe hypothyroidism and after thyroid hormone replacement therapy. **Am J Nephrol** 2004;24:41-5.
75. Montenegro J, Gonzalez O, Saracho R, Aguirre R, Gonzalez O, Martinez I. Changes in renal function in primary hypothyroidism. **Am J Kidney Dis** 1996;27:195-8.
76. Villabona C, Sahun M, Roca M, Mora J, Gomez N, Gomez JM, et al. Blood volumes and renal function in overt and subclinical primary hypothyroidism. **Am J Med Sci** 1999;318:277-80.
77. Nikolaeva AV, Pimenov LT. Functional renal status in patients with hypothyroidism. **Klin Med (Mosk)** 1999;77:21-2.
78. Nikolaeva AV, Pimenov LT. Lipid metabolism and functional status of the kidney in hypothyroid patients depending on the phase of disease. **Ter Arkh** 2002;74:20-3.
79. Saha B, Maity C. Alteration of serum enzymes in primary hypothyroidism. **Clin Chem Lab Med** 2002;40:609-11.
80. Robbins RJ, Robbins AK. Recombinant human thyrotropin and thyroid cancer management. **J Clin Endocrinol Metab** 2003;88:1933-8.

Endereço para correspondência:

Pedro Wesley Souza Rosário
Centro de Estudos e Pesquisa
Clínica de Endocrinologia e Metabologia (CEPCEM)
Av. Francisco Sales 1111, 5º andar, Ala D
30150-221 Belo Horizonte, MG
FAX: (31) 3213-0836
E-mail: pedrorosario@globo.com

O arquivo disponível sofreu correções conforme ERRATA publicada no Volume 49 Número 4 da revista.