

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS: ENDOCRINOLOGIA
DOUTORADO

TRATAMENTO SUPRESSIVO COM LEVOTIROXINA
PARA NÓDULOS SOLITÁRIOS DE TIREÓIDE:
UM ESTUDO CLÍNICO CONTROLADO,
RANDOMIZADO E DUPLO-CEGO

TRATAMENTO SUPRESSIVO COM LEVOTIROXINA
PARA NÓDULOS SOLITÁRIOS DE TIREÓIDE:
META-ANÁLISE CUMULATIVA

Autor: Dr. FLÁVIO ZELMANOVITZ

Orientador: Prof. Dr. JORGE LUIZ GROSS

Porto Alegre, Dezembro de 1997.

Este trabalho é dedicado

*à Patricia , minha filha, pela ternura e graça
que acrescentou à minha vida;*

*à Cláudia, minha esposa, pelo amor, compreensão e
especial dedicação durante a realização deste trabalho;*

*a meu pai, Dr. Walter Zelmanovitz,
exemplo de prática médica e dedicação à vida acadêmica,
origem do meu interesse em Medicina e, em especial, à Endocrinologia;*

*à Paulina, minha mãe, e à minha irmã Themis
pelo apoio e incentivo sempre presentes.*

Agradecimentos:

Ao meu Orientador, Prof. Dr. Jorge Luiz Gross, mestre de reconhecido saber e de incansável dedicação, exemplo de médico e pesquisador sério e competente. A ele, meu reconhecimento por seus valiosos ensinamentos nesses anos todos.

À Equipe de Endocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, pela minha formação e pela constante colaboração na realização deste trabalho.

À Equipe do Serviço de Medicina Nuclear do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, pela minha formação e pela realização meticulosa dos exames utilizados neste estudo. Em especial, ao Prof. Dr. Sérgio Saldanha Menna Barreto, Dr. Bernardo Leão Spiro e ao Prof. Dr. Eduardo Brunel Ludwig pelo constante apoio e estímulo profissional.

Aos colegas Dra. Sandra Genro, Dra. Beatriz Amaral e Dr. Nei Mário Amaral, pela realização cuidadosa dos exames apresentados neste estudo.

Ao Laboratório de Citopatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, pela criteriosa leitura das lâminas. Em especial, ao Prof. Dr. João Carlos Prolla, mestre incentivador e orientador na realização de projetos de pesquisa.

Ao colega Dr. Mário Wagner e à Equipe de Física Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre pelo apoio logístico na estatística e na matemática.

Ao Laboratório Sanofi pelo fornecimento da Levotiroxina e do Placebo utilizados neste estudo.

Pois, tornaram possível a realização deste trabalho e de estudos que dele terão continuidade.

SUMÁRIO

TRATAMENTO SUPRESSIVO COM LEVOTIROXINA PARA NÓDULOS SOLITÁRIOS DE TIREÓIDE: ESTUDO CLÍNICO CONTROLADO RANDOMIZADO E DUPLO CEGO

1. SINOPSE	1
2. SUMMARY	3
3. INTRODUÇÃO	5
3.1 JUSTIFICATIVA	5
3.2 OBJETIVOS	10
4. MATERIAIS E MÉTODOS	11
4.1 DEFINIÇÃO DE TERMOS	11
4.2 DELINEAMENTO	11
4.3 PACIENTES	12
4.4 TRATAMENTO E ACOMPANHAMENTO	13
4.5 TESTES LABORATORIAIS	14
4.6 EXAME DE CINTILOGRAFIA DE TIREÓIDE	16
4.7 EXAME DE ULTRA-SONOGRAFIA DE TIREÓIDE	18
4.8 PUNÇÃO ASPIRATIVA COM AGULHA FINA	19
4.9 AVALIAÇÃO CITOPATOLÓGICA DA TIREÓIDE	20
4.10 DENSITOMETRIA ÓSSEA	22
4.11 AVALIAÇÃO ESTATÍSTICA	23
5. RESULTADOS	24
6. DISCUSSÃO	33

TRATAMENTO SUPRESSIVO COM LEVOTIROXINA PARA NÓDULOS SOLITÁRIOS DE TIREÓIDE: META-ANÁLISE CUMULATIVA

1. SINOPSE.....	39
2. SUMMARY.....	41
3. INTRODUÇÃO.....	43
3.1 JUSTIFICATIVA.....	43
3.2 OBJETIVO.....	47
4. MATERIAL E MÉTODOS.....	48
4.1 DEFINIÇÃO DE TERMOS.....	48
4.2 DELINEAMENTO.....	48
5. RESULTADOS.....	50
5.1 META-ANÁLISE DA REDUÇÃO SIGNIFICATIVA DO VOLUME EM NÓDULOS SOLITÁRIOS DE TIREÓIDE.....	51
5.2 META-ANÁLISE DO AUMENTO SIGNIFICATIVO DO VOLUME EM NÓDULOS SOLITÁRIOS DE TIREÓIDE.....	53
6. DISCUSSÃO.....	55
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	62
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	64
ANEXO 1.....	73

TRATAMENTO SUPRESSIVO COM LEVOTIROXINA
PARA NÓDULOS SOLITÁRIOS DE TIREÓIDE:
UM ESTUDO CLÍNICO CONTROLADO
RANDOMIZADO E DUPLO-CEGO

1. SINOPSE

A doença nodular da tireóide ocorre clinicamente em uma parcela significativa da população. Existe muita controvérsia sobre se o tratamento com levotiroxina reduz o tamanho de nódulos benignos. A possibilidade de efeitos deletérios deste tratamento sobre a densidade mineral óssea é ainda debatida, portanto a razão custo/benefício do tratamento supressivo permanece incerta. Com o objetivo de avaliar o efeito do tratamento com levotiroxina e placebo sobre o volume de nódulos solitários de tireóide e densidade mineral óssea realizou-se um ensaio clínico prospectivo e randomizado onde os grupos placebo e levotiroxina fossem acompanhados por um ano. Foram incluídos cinquenta e cinco pacientes eutireoidianos com nódulos solitários de tireóide ao exame por ultra-som, frios à cintilografia, colóides à citologia e sem contra-indicações ao uso de levotiroxina. Vinte e um pacientes receberam levotiroxina e 24 receberam placebo. A dose de levotiroxina foi ajustada para se obter uma efetiva supressão do TSH (TSH <0.3 mIU/L ou TSH após estímulo com TRH <2.0 mIU/L). Uma revisão clínica, laboratorial e anatômica (com ultra-som) foi realizada aos 3, 6 e 12 meses. Doze meses de tratamento nem causaram uma diminuição significativa no diâmetro ou volume dos nódulos nem provocaram uma significativa diminuição na densidade mineral óssea no grupo levotiroxina quando comparado com o grupo placebo. O número de nódulos que diminuíram seu volume mais de 50% e aumentaram este mais de 50% não foram, no entanto, significativamente maiores, respectivamente, no grupo tratado e no grupo placebo. Concluí-se que um ano de tratamento com

levotiroxina com supressão efetiva da tireotrofina não causa efeitos clínicos benéficos ou deletérios, respectivamente, para a tireóide ou para o osso que possam ser percebidos por um ensaio clínico randomizado desta dimensão.

2. SUMMARY

Thyroid nodular disease occurs clinically in a significant proportion of the population. There is much controversy about treatment with levothyroxine in order to reduce the size of the benign nodules. The possibility of deleterious effects of this therapy on bone mineral density is still under discussion and the cost-effectiveness of suppressive treatment remains uncertain. A prospective randomized clinical trial was performed where placebo and levothyroxine groups were followed for one year with the aim to evaluate the effect of levothyroxine therapy versus placebo on volume of solitary thyroid nodules and on bone mineral density. Fifty-five euthyroid patients with single thyroid nodules at ultrasound examination, cold at scintigraphy, cytologically colloid and without levothyroxine use contraindications were included. Twenty-one patients received levothyroxine and 24 received placebo. The dose of levothyroxine was adjusted to obtain an effective suppression of TSH (TSH <0.3 mIU/L or TSH after stimulus with TRH <2.0 mIU/L). A clinical, laboratory, anatomical (with ultrasound) review was performed at 3, 6 and 12 months. Twelve months of therapy neither caused a significant decrease in the diameter or volume of the nodules nor provoked a significant decrease in bone mineral density in the levothyroxine group as compared with the placebo group. The number of nodules which decreased their volume more than 50% and increased it more than 50% was, however, not significantly larger, respectively, in the treatment group and in the placebo group. We conclude that one year of treatment with levothyroxine with effective suppression of thyrotropin does not cause significant beneficial or deleterious

clinical effects, respectively to the thyroid or to the bone that could be noticed by a randomized clinical trial of this size.

3.INTRODUÇÃO

3.1 JUSTIFICATIVA

Nódulos de tireóide estão clinicamente presentes em cerca de 4% da população de áreas não endêmicas ⁽¹⁾. Esta prevalência aumenta significativamente em regiões onde a ingestão de iodo é menor do que as necessidades diárias (100 a 150 µg/dia) ⁽²⁾. Os nódulos solitários de tireóide correspondem, aproximadamente, à metade destes casos, sendo os demais constituídos de bócios multinodulares ⁽³⁾.

A abordagem diagnóstica inicial nos casos de nódulo solitário de tireóide visa detectar a natureza do processo patológico e a presença de disfunção da produção hormonal. Na avaliação do risco de malignidade, o objetivo é selecionar para tratamento cirúrgico aqueles pacientes cujos nódulos de tireóide tem maior risco e evitar cirurgias naqueles provavelmente benignos ⁽⁴⁾. Em pacientes com nódulos isolados de tireóide, aproximadamente 20 a 30% dos estudos citológicos após punção aspirativa com agulha fina diagnosticam lesões suspeitas de malignidade e 20 a 25% dessas serão confirmadas como malignas após a cirurgia ⁽⁴⁾. Portanto, se for feito o cálculo que cerca de 4% da população adulta apresenta nódulos, metade por nódulo solitário de tireóide e, destes, somente 20 a 30% serão encaminhados a cirurgia por suspeita de malignidade, têm-se que cerca de 1,5% da população adulta é candidata a tratamento clínico.

Sendo de etiologia benigna a maior parte dos casos, surgiu a necessidade de se conhecer melhor a sua patogenia e de se avaliar criticamente os tratamentos oferecidos. A tireotrofina (TSH)⁽⁵⁻⁷⁾, os fatores de crescimento locais⁽⁸⁾ e a heterogeneidade intrínseca das células tireoidianas⁽⁹⁾ tem um papel definido na patogênese destes nódulos.

Embora o TSH seja o principal estímulo para o crescimento da tireóide, ele não parece ser o fator decisivo para o crescimento tireoidiano, ao menos em áreas não-endêmicas. No entanto, é reconhecido que a presença do TSH, mesmo em pequenas concentrações, aumenta a eficiência dos outros fatores de crescimento locais⁽⁷⁾.

O objetivo de se administrar levotiroxina (T₄) à estes pacientes com nódulos de tireóide é suprimir a secreção de TSH para causar uma regressão do nódulo ou uma inibição de sua tendência de crescimento⁽¹⁰⁾. Visto a alta prevalência de nódulos benignos sujeitos a esta forma de tratamento, as indicações de tratamento supressivo somadas às indicações de levotiroxina para hipotireoidismo, tornaram a levotiroxina o 13º medicamento mais vendido nos Estados Unidos em 1988⁽¹¹⁾.

No entanto, a eficácia deste tratamento é ainda controversa⁽¹²⁻¹⁶⁾ e vários estudos não comprovaram que a supressão do TSH com T₄ leva a redução do volume nodular⁽¹⁷⁻²⁰⁾. Tireoidologistas renomados como Ridgway⁽²¹⁾, em 1992, Braverman⁽²²⁾, em 1993, e Larsen⁽²³⁾, em 1993, ainda

recomendavam um curso limitado e experimental de tratamento supressivo em pacientes de baixo risco para osteoporose.

Desde a introdução da ultra-sonografia para monitorização do volume tireoidiano e ensaios ultra-sensíveis de TSH para verificar o grau de supressão, alguns grupos apresentaram os resultados de estudos prospectivos e controlados sobre o efeito do tratamento supressivo com T₄ sobre o volume de nódulos solitários de tireóide com diferentes conclusões ^(17-20,24,25).

Alguns estudos ^(24,25) relataram que uma maior proporção de pacientes recebendo tratamento supressivo apresentaram uma redução do volume do nódulo tireoidiano superior a 50% em relação ao grupo controle. Por outro lado, outros estudos não observaram qualquer diferença ⁽¹⁷⁾ ou relataram apenas uma tendência não significativa ⁽¹⁸⁻²⁰⁾ em favor de uma maior proporção de pacientes com diminuição do volume nodular à ecografia quando em tratamento supressivo. No entanto, estes estudos com resultados negativos não apresentavam suficiente poder estatístico ($\leq 20\%$) para realmente excluir a existência do efeito do tratamento e, portanto, a presença de erro β também não poderia ser excluída.

O uso de terapia supressiva com levotiroxina pode estar associado à diminuição da densidade mineral óssea e/ou alterações cardíacas. Desde de que Ross et al. ⁽²⁶⁾ descreveu pela primeira vez uma redução estatisticamente significativa de densidade mineral óssea em mulheres na pré-menopausa tratadas com levotiroxina, um número significativo de trabalhos foram publicados

com resultados discordantes. Estes foram geralmente estudos de caso-controle com casos prevalentes e incluíram um pequeno número de pacientes com variações de gênero, estado de menopausa e uma série de características clínicas que podem influenciar na densidade mineral óssea. Além disso, nestes estudos houve uma sobreposição significativa de pacientes que receberam levotiroxina com fins substitutivos ou supressivos para bócio ou câncer de tireóide, assim como houve grande variação do tempo médio de uso da medicação e presença ou não de hipertireoidismo subclínico. Vários outros encontraram uma redução na densidade mineral óssea em fêmur, rádio ou coluna lombar principalmente em mulheres na pré-menopausa ⁽²⁶⁻³⁰⁾ e na pós-menopausa ^(28, 30, 31) que fizeram uso de levotiroxina por um determinado número de anos em relação a um grupo controle que não recebeu este tratamento. Outros autores não encontraram uma redução na densidade mineral óssea em homens ⁽³²⁾ ou mulheres na pré-menopausa ⁽³³⁻³⁵⁾ ou na pós-menopausa ^(33,35) também expostos ao uso de levotiroxina quando comparados a um grupo controle de pacientes não tratados. No entanto, nenhum estudo randomizado de tamanho e duração razoável foi publicado até o momento. Na tentativa de homogeneizar estes resultados, Uzzan et al. ⁽³⁶⁾ realizaram uma meta-análise tentando agrupar os dados dos vários estudos em termos de sexo, dose supressiva ou de reposição e estado de menopausa. Os resultados obtidos sugerem que o uso de levotiroxina não acarreta maior risco em homens, mas pode provocar diminuição da densidade mineral óssea em mulheres na pós-menopausa quando em doses supressivas e em mulheres na pré-menopausa quando em doses substitutivas ou supressivas, nesta última com efeito comprovado somente em coluna lombar.

Em relação às alterações cardíacas, Biondi et al.⁽³⁷⁾ descreveram um aumento da frequência cardíaca e frequência de extra-sístoles atriais à monitorização ambulatorial do eletrocardiograma, assim como um aumento do índice de massa ventricular esquerda e parâmetros de função sistólica ventricular esquerda à ecocardiografia em 20 pacientes em uso de doses supressivas de levotiroxina, quando comparados a um grupo controle. Posteriormente, este mesmo grupo de autores descreveram um aumento da espessura da parede ventricular posterior e interventricular com evidências de disfunção diastólica à ecocardiografia em 41 pacientes em uso de doses supressivas de levotiroxina em relação a um grupo controle⁽³⁸⁾. Observaram também achados de disfunção diastólica e limitada tolerância ao exercício à ventriculografia radioisotópica em 10 pacientes também em uso de doses supressivas de levotiroxina por 5 a 9 anos em relação a um grupo controle⁽³⁹⁾. Sawin et al.⁽⁴⁰⁾ descreveram um aumento da incidência de casos de fibrilação atrial em pessoas com mais de 60 anos e TSH $\leq 0,1$ mIU/L acompanhados por 10 anos em relação a um grupo controle de pacientes com TSH normal. Por outro lado, o recente estudo de Shapiro et al.⁽⁴¹⁾ não encontrou o aumento de efeitos colaterais cardíacos descritos previamente por Biondi et al.^(37,38) em termos de aumento de frequência cardíaca, extra-sístoles atriais ou disfunção diastólica. Tais evidências, no entanto, têm criado dúvida quanto a razão entre o risco e o benefício do uso do tratamento supressivo. Isto nos levou a desenvolver este estudo sobre a eficácia do tratamento supressivo com levotiroxina para nódulos solitários de tireóide e meta-análise cumulativa de nossos resultados com o de estudos prévios.

3.2.OBJETIVOS

1 - Avaliar a eficácia do tratamento supressivo com levotiroxina sobre a redução do volume de nódulos solitários de tireóide acompanhados no ambulatório do Serviço de Endocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

2 - Avaliar o possível efeito deste tratamento sobre a densidade mineral óssea dos pacientes.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 DEFINIÇÃO DE TERMOS

Nódulo solitário de tireóide ou bócio uninodular é aqui considerado como a presença de um nódulo único reconhecido à palpação da glândula tireóide e confirmado ser uninodular à ecografia.

4.2 DELINEAMENTO

Para analisar a eficácia do tratamento supressivo com levotiroxina para nódulos solitários de tireóide foi realizado um ensaio clínico duplo-cego, controlado com placebo e randomizado, delineado para testar se a administração de levotiroxina reduz o volume de nódulos de tireóide solitários à ecografia. O critério padrão foi uma redução do volume tireoidiano para menos de 50% do volume basal à ecografia, como definido em estudos anteriores ^(17,18). A presença de eventuais efeitos deletérios do tratamento supressivo com levotiroxina em nódulos solitários de tireóide sobre a massa óssea foi avaliada pelo exame de densitometria mineral óssea realizado na coluna lombar e fêmur antes de iniciar o tratamento e após um ano.

4.3 PACIENTES

Cinquenta e um pacientes eutireoidianos consecutivos (3 homens, 23, 39 e 40 anos; 48 mulheres, idade variando de 19 a 73 anos) com nódulo solitário de tireóide foram selecionados por conveniência durante o período de 1992 até 1996, no Serviço de Endocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (centro de atenção terciária). O critério de inclusão foi a presença de nódulo solitário de tireóide hipofuncionante à cintilografia com ^{131}I e benigno à citopatologia de biópsia aspirativa com agulha fina. Foram excluídos do estudo os pacientes com história de cirurgia de tireóide prévia, anticorpos antitireoidianos positivos, mais de um nódulo detectado à ultra-sonografia, nódulos císticos ou mistos com mais de 20% do volume de componente cístico à ultra-sonografia, achados citológicos sugestivos de processo neoplásico ou tireoidite de Hashimoto. Pacientes com gravidez ou com doença cardiovascular ou qualquer outra contra-indicação ao uso de hormônios tireoidianos para tratamento supressivo também foram excluídos.

4.4 TRATAMENTO E ACOMPANHAMENTO

Os pacientes foram randomicamente alocados para receber comprimidos idênticos com placebo ou com levotiroxina. A dose inicial de levotiroxina foi de 2,5 a 3,0 µg/kg de peso corporal/dia ajustada posteriormente para se obter um TSH sérico < 0,3 mIU/L ou um TSH após estímulo com Hormônio Liberador da Tireotrofina (TRH) < 2,0 mIU/L. Hormônios tireoidianos e TSH séricos foram medidos inicialmente e repetidos com um teste do TRH após 1,5 meses do início do tratamento em todos os pacientes. Sempre que o TSH não estivesse adequadamente suprimido nos pacientes recebendo levotiroxina, a dose era ajustada e novos T₃, T₄ e TSH eram realizados. A dose média de levotiroxina necessária para se obter este grau de supressão foi de 2,73 ± 0,32 µg/kg de peso corporal/dia. A adesão ao tratamento foi individualmente controlada em pacientes recebendo levotiroxina pela medida do TSH sérico. Os pacientes consultaram uma primeira vez e 1,5, 3, 6 e 12 meses após início do tratamento. A cada visita o paciente foi examinado pelo mesmo médico para medir o peso corporal e o nódulo de tireóide e avaliar sinais e sintomas de tireotoxicose. O exame ultra-sonográfico de tireóide, T₄, TSH e tireoglobulina foram repetidos aproximadamente 3, 6 e 12 meses após início do tratamento (Anexo 1). Exame de densitometria óssea foi realizado inicialmente e repetido após 12 meses de tratamento em ambos grupos.

Consentimento informado foi obtido antes dos procedimentos. O protocolo foi aprovado pelo comitê de ética do hospital.

4.5 TESTES LABORATORIAIS

A avaliação laboratorial inicial foi composta pela medida dos hormônios tireoidianos séricos, triiodotironina (T₃) pelo método de radioimunoensaio (Coat-a-Count[®]) com valores normais entre 86 e 187 ng/dL e tiroxina (T₄) pelo método de radioimunoensaio (Coat-a-Count[®]) com valores normais entre 4,5 e 12,5 µg/dL e pela medida do TSH pelo método fluoroimunométrico (Delfia[®]) com valores normais entre 0,3 e 3,8 mIU/L (CV intraensaio de 3,7 a 5,4% e interensaio de 6,0 a 7,4% conforme a faixa de concentração). Sempre que o TSH foi indetectável pelo método fluoroimunométrico, padronizou-se atribuir-lhe o valor de 0,03 mIU/L (limite inferior de detecção) para fins de análise estatística. A tireoglobulina foi medida por radioimunoensaio de duplo anticorpo (DPC[®]) com valores normais até 52 ng/mL (CV intraensaio de 3,2 a 5,7% e interensaio de 2,8 a 8,7% conforme a faixa de concentração).

Anticorpos antimicrosomais e antitireoglobulina foram medidos pelo método de aglutinação de gelatina (Sera-Tek, Ames[®]) com valor normal da titulação abaixo de 1/100. Tireoglobulina foi medida por método de radioimunoensaio de duplo anticorpo (DPC[®]; normal: 0-52 ng/mL).

O teste do TRH foi realizado conforme descrito por Hershman⁽⁴²⁾. Este teste consistiu na coleta de sangue para mensuração do TSH num momento inicial e em nova coleta 20 minutos após a administração endovenosa de TRH 200µg bolus, adquirido no Departamento de Biofísica da Escola Paulista de Medicina. Os pacientes foram alertados dos possíveis efeitos colaterais da

infusão de TRH: náusea, vermelhidão facial, gosto metálico, desconforto precordial vago, urgência miccional e aumento da pressão sanguínea ⁽⁴³⁾. A supressão do TSH foi considerada adequada quando a resposta à infusão do TRH mostrou uma elevação do TSH para valores inferiores a 2 mIU/L ⁽⁴⁴⁾.

4.6 EXAME DE CINTILOGRAFIA DE TIREÓIDE

As cintilografias de tireóide foram realizadas com Iodo ^{131}I no Serviço de Medicina Nuclear do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

Para a avaliação do percentual de captação de ^{131}I na região cervical, inicialmente prepara-se uma solução padrão contendo 2,96 Mbq do isótopo, sendo essa dose aferida em aparelho calibrador (CGR Medicine Nucleare), e sua atividade é medida em contagens por minuto (cpm). Para isso utilizou-se um aparelho Atomic Development Corp. Model 300 Nuclear Spectrometer, com cristal de NaI, calibrado para o pico fotoelétrico de 364 Kev, e distância focal de 25cm.

Vinte e quatro horas após a administração da dose, procedeu-se a contagem da atividade sobre a região cervical anterior, obedecendo os mesmos critérios da contagem do padrão. O resultado da captação é obtido através da aplicação da fórmula:

$$\text{Captação de Iodo } ^{131}\text{I em 24h} = \frac{(\text{cpm paciente} - \text{fundo}) \times 100}{(\text{cpm do padrão} - \text{fundo})}$$

O exame de cintilografia da região cervical foi realizado também 24 horas após a ingestão da mesma dose traçadora, e a imagem foi obtida em um mapeador linear (Gamma Budapest-Scintik) para salientar a demarcação dos nódulos ⁽⁴⁵⁾, calibrado segundo a atividade na região cervical do paciente.

Os nódulos foram caracterizados como hipofuncionantes se a atividade radioisotópica sobre o nódulo foi menor do que no tecido circunjacente. O tamanho do nódulo foi estimado por palpação à cintilografia.

4.7 EXAME DE ULTRA-SONOGRAFIA DE TIREÓIDE

Ultra-som de tempo real com alta resolução foi realizado com um aparelho Toshiba Sonolayer VSSA-100A, utilizando-se um transdutor linear com frequência de 7,5 MHz. Todos os exames foram realizados pelo mesmo radiologista que não teve acesso aos dados laboratoriais ou clínicos dos pacientes, não sabia do tipo de tratamento e não recebia o exame anterior para comparação. O coeficiente de variação de medidas repetidas no mesmo paciente foi estimado em 5,7%. Este foi calculado através de uma série de sete pacientes que fizeram exames em triplicata num período inferior a um mês. Imagens da tireóide foram obtidas nos planos transversos e longitudinal. Os máximos diâmetros nos três possíveis planos foram medidos e registrados nos filmes. O conteúdo interno dos nódulos foi descrito como sólido ou misto. O volume dos nódulos foi calculado com as medidas dos diâmetros obtidas pelo ultra-som de acordo com a fórmula esférica elipsóide: $\text{Volume} = \pi \times AP \times \text{largura} \times \text{comprimento} / 6$, onde AP denota o diâmetro em centímetros, a largura denota a dimensão da esquerda para a direita em centímetros, e o comprimento denota a dimensão céfalo-caudal em centímetros. O volume é então calculado em mililitros ⁽⁴⁶⁾.

4.8 PUNÇÃO ASPIRATIVA COM AGULHA FINA

A punção aspirativa com agulha fina foi realizada conforme técnica descrita por Soderstrom, em 1952 ⁽⁴⁷⁾ e utilizada em estudo anterior ⁽⁴⁸⁾. O procedimento constituiu em limpeza da pele com álcool etílico 70%, anestesia da pele e do tecido subcutâneo com xilocaína 2% sem vasoconstrictor (dispensável se usadas agulhas 13x4,5), fixação do nódulo com o segundo e terceiro dedos da mão esquerda e punção com agulha 25x7 adaptada à seringa Plastipak de 10ml. A seringa era acoplada a um aparelho mecânico de sucção (Cameco, Suécia). Após a introdução da agulha, realizava-se a sucção até obter-se material na sua porção transparente. Quando isto não ocorria, faziam-se pequenos movimentos de lateralização ou de avanço e retrocesso. Ao contrário, quando a amostra era muito hemorrágica, realizava-se a punção apenas com agulhas de calibre mais fino (25x6 ou 13x4,5) e movimentos de avanço e recuo com menor ou nenhuma pressão negativa. Após a sucção do material, desconectava-se a agulha do aparelho e, só então, a agulha era retirada do nódulo; enchia-se novamente a seringa com ar, recolocava-se a agulha e, pressionando o êmbolo, colocava-se o material próximo a porção rugosa da lâmina; finalmente fazia-se o esfregaço com outra lâmina de vidro. O material era fixado a seco e corado com Giemsa, para ser examinado pela unidade de citopatologia do HCPA.

4.9 AVALIAÇÃO CITOPATOLÓGICA DA TIREÓIDE

Os critérios de diagnóstico citopatológico utilizados⁽⁴⁹⁾ foram:

Amostra insuficiente: hemorragia com escassas células inflamatórias, ausência ou número insuficiente de agrupamentos de células foliculares.

Bócio colóide: células foliculares em quantidade variável, arranjo sincicial, sem atipias; colóide, hemorragia, macrófagos com hemossiderina e células inflamatórias em pequena quantidade.

Sugestivo de Neoplasia: células foliculares sem atipias, em grande quantidade, constituindo quase a totalidade da amostra; ausência total ou quase total de outros elementos celulares. Incluem-se neste grupo os casos em que a morfologia insuspeita impede a diferenciação entre adenoma e carcinoma, sendo necessária a avaliação histológica.

Tireoidite: componente inflamatório proeminente, com células foliculares ocasionalmente atípicas.

Atipias: todo arranjo ou aparência de células foliculares que não correspondem às características morfológicas habituais, mas que não preenchem critérios para neoplasia maligna.

Evidência citopatológica de neoplasia maligna: nos casos com morfologia suficientemente característica, procurou-se especificar o tipo histológico: papilífero, folicular, anaplásico ou outro.

Foram considerados indicativos de cirurgia os casos com os seguintes resultados citopatológicos (positivos): sugestivo de neoplasia, atípias e evidência citopatológica de neoplasia maligna (carcinoma papilar, carcinoma folicular, carcinoma anaplásico, carcinoma medular ou outro). Os casos de amostras insuficientes repetiram a punção, se necessário com orientação ecográfica. Os pacientes com exame citopatológico compatível com bócio colóide foram convidados a participar deste estudo. Os casos de tireoidite foram excluídos.

4.10 DENSITOMETRIA ÓSSEA

Os valores de densidade mineral óssea foram obtidos em aparelho de densitometria com absorção de raio-X de dupla energia (por absorpciometria dual) (Lunar DPX, Lunar Corporation, WI, USA) na coluna lombar (L2-L4), colo do fêmur, triângulo de Ward e trocanter. A densidade mineral óssea foi expressa como g/cm^3 . A precisão das medidas foi de 1% na coluna e de 2% no fêmur. Foi analisado se havia alguma diferença significativa de massa óssea entre os pacientes tratados com levotiroxina e os que receberam placebo, numa fase inicial e após um ano de tratamento. Também foi analisado se houve alguma alteração significativa da massa óssea dentro de cada grupo, entre os valores obtidos inicialmente e após um ano de tratamento. As pacientes femininas foram analisadas de acordo com sua fase em relação à menopausa (suspensão definitiva do ciclo menstrual por período superior a 6 meses).

4.11 AVALIAÇÃO ESTATÍSTICA

Todas as comparações entre os grupos de tratamento ativo ou placebo foram baseadas nos testes t de Student para dados não pareados. Foi utilizado o teste exato de Fisher ou teste do Qui-quadrado para diferenças de proporções de características específicas. Comparações entre dados dos mesmos pacientes ao longo do estudo foram realizadas com base no teste t de Student para amostras pareadas quando houvesse 2 amostras e com base no teste da análise da variância quando houvesse mais de 2 amostras a serem analisadas ⁽⁵⁰⁾. Os resultados das variáveis contínuas foram apresentados como média \pm DP e variação. Intervalo de confiança de 95% foi utilizado para estabelecer significância.

5. RESULTADOS

Cinquenta e um pacientes foram admitidos no estudo. Todos possuíam o diagnóstico citológico de bócio colóide. Vinte e quatro dos 51 pacientes foram randomicamente selecionados para o grupo tratado com levotiroxina e 27 para o grupo placebo. Três pacientes em cada grupo não tiveram seguimento após receber as primeiras orientações de tratamento. Os dois grupos apresentavam dados clínicos e laboratoriais, assim como características nodulares semelhantes antes do início do tratamento (Tabela 1). Os dados de função hormonal indicam que todos os pacientes eram eutireoideos ao início do estudo.

Os níveis séricos de T_4 e TSH sofreram modificações significativas dos seus valores médios após tratamento com levotiroxina (Tabela 2). Todos pacientes apresentaram completa supressão do TSH mesmo após estímulo com TRH aos 1,5 meses após início do tratamento com levotiroxina. Níveis suprimidos de TSH foram mantidos até o final do estudo em 86% (18/21) deste grupo, refletindo a adesão ao tratamento na maioria, enquanto que 3 pacientes (14%) tiveram valores de TSH ocasionalmente não suprimidos. Os níveis séricos de T_3 foram repetidos apenas aos 1,5 meses e não se modificaram significativamente. A tireoglobulina apresentou tendência à diminuição após 3 ($p = 0,13$) e 6 ($p = 0,12$) meses de tratamento com levotiroxina, mas este atingiu significância estatística apenas ao final do estudo ($p = 0,03$). Como esperado, não houve modificação nos níveis de hormônios tireoidianos, TSH ou tireoglobulina no grupo placebo. O peso corporal não se modificou em ambos

grupos. Nenhum dos pacientes apresentou efeitos colaterais da medicação que necessitassem a suspensão da mesma. O TSH após estímulo com TRH diferiu significativamente entre grupo placebo e tratado com levotiroxina.

O período de seguimento médio \pm DP foi de $12,2 \pm 1,5$ meses e $12,2 \pm 2,0$ meses, respectivamente, no grupo tratado com levotiroxina e grupo placebo (NS). O maior diâmetro e o volume dos nódulos de tireóide medidos por ultrasonografia foram comparados nos dois grupos em estudo antes, durante e após o tratamento (Tabela 3). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos no início ou após tratamento e não houve diferença entre as medidas basais e finais em ambos grupos.

Seis (28,6%) dos 21 pacientes tratados com levotiroxina e 2 (8,3%) dos 24 pacientes tratados com placebo apresentaram diminuição do volume de seus nódulos superior a 50% após 1 ano quando comparado com o volume inicial. O grupo de pacientes cujos nódulos diminuíram mais de 50% do volume basal no grupo tratado com levotiroxina eram compostos de 3 pacientes onde houve regressão total do nódulo, um com diminuição de 80% e dois que diminuíram menos de 60% do volume. Dois (9,5%) dos 21 pacientes no grupo que recebeu levotiroxina e 4 (16,7%) dos 24 pacientes do grupo placebo apresentaram crescimento do seu volume nodular superior a 50% do volume basal após um ano. A proporção de pacientes com redução ou aumento do volume nodular >50% não diferiu significativamente em ambos os grupos. A Tabela 4 mostra a resposta ao tratamento com levotiroxina ou placebo de acordo com o volume inicial do nódulo.

A Tabela 5 mostra os dados clínicos e laboratoriais nos pacientes com e sem significativa diminuição do volume nodular no grupo tratado com levotiroxina. Não houve diferenças significativas de idade, sexo, volume nodular basal, tempo de diagnóstico do nódulo, tireoglobulina basal, redução da tireoglobulina com o tratamento e níveis de T₄ ou TSH basais entre os pacientes que responderam favoravelmente ou não ao tratamento com T₄.

Dados completos de densidade mineral óssea basal e após um ano foram obtidos em 35 pacientes femininas. No grupo tratado com levotiroxina havia 10 pacientes na pré-menopausa e 6 na pós-menopausa (idade $46,6 \pm 9,5$ anos). No grupo placebo, havia 12 mulheres na pré-menopausa e 7 na pós-menopausa (idade $43,4 \pm 13,9$ anos). A densidade mineral óssea não diferiu entre os grupos na fase inicial do estudo ou após um ano de tratamento e não houve diferença entre os valores iniciais e finais dentro de cada grupo. A Tabela 6 mostra os valores de densidade mineral óssea basais e após tratamento em ambos grupos e nos subgrupos de mulheres na pré e pós-menopausa.

Tabela 1. Características clínicas e laboratoriais encontradas nos grupos tratados com placebo e levotiroxina antes do início do tratamento.*

	LEVOTIROXINA (N = 21)	PLACEBO (N = 24)
Sexo (M/F)	2 / 19	1 / 23
Idade (anos)	44,8 ± 10,3 (28-65)	41,3 ± 13,1 (19-69)
Peso (Kg)	65,1 ± 12,3	64,2 ± 9,1
História familiar de bócio	38,1 %	45,8 %
História de crescimento ativo	42,9 %	50,0 %
Tempo desde o diagnóstico (meses)	65 ± 84	44 ± 60
Tratamento supressivo prévio #	19 %	20,8 %
T ₃ (ng/dL)	137 ± 32 (92-213)	128 ± 27 (82-210)
T ₄ (µg/dL)	9,3 ± 1,9 (5,6-12,2)	9,4 ± 2,0 (6,4-13,1)
TSH (mIU/L)	1,30 ± 0,77 (0,1-3,2)	1,31 ± 0,80 (0,22-3,5)
Tireoglobulina (ng/mL)	43,2 ± 34,2 (2,6-110)	50,1 ± 60,3 (6,4-300)
Dimensão máxima do nódulo (cm)	3,65 ± 1,84	3,56 ± 1,55
Volume de nódulo (cm ³)	16,4 ± 18,7	13,6 ± 13,9

*Os valores estão expressos como média ± desvio padrão e variação entre parênteses ou como percentual. Comparações não significativas.

Qualquer tratamento supressivo prévio com uso de hormônio tireoidiano utilizado há mais de um ano antes de entrar no estudo.

Tabela 2. Testes de função tireoidiana nos grupos em estudo.*

	LEVOTIROXINA (N = 21)					PLACEBO (N = 24)					Valor P
	Basal	1.5 Meses	3 Meses	6 Meses	12 Meses	Basal	1.5 Meses	3 Meses	6 Meses	12 Meses	
T ₃ (ng/dL)	137 ± 32	160 ± 59	-	-	-	128 ± 27	137 ± 25	-	-	-	NS
T ₄ (µg/dL)	9,3 ± 1,9	13,1 ± 4,6	13,8 ± 8,2	10,3 ± 3,65	11,3 ± 3,0	9,4 ± 2,0	9,3 ± 2,1	8,5 ± 1,4	8,4 ± 2,2	8,8 ± 1,5	p < 0.05 #
TSH (mIU/L)	1,30 ± 0,77	0,06 ± 0,05	0,15 ± 0,29	0,44 ± 0,60	0,24 ± 0,33	1,32 ± 0,80	1,25 ± 0,64	1,57 ± 1,10	1,20 ± 0,78	1,17 ± 0,65	p < 0.05 #
TSH Pós-TRH (mIU/L)	-	0,28 ± 0,46	-	-	-	-	11,6 ± 6,7	-	-	-	p < 0.001 ‡
Tireoglobulina (ng/mL)	43 ± 34	-	25 ± 24	30 ± 30	22 ± 18	50 ± 60	-	52 ± 51	49 ± 40	35 ± 24	p < 0.05 †
Peso (Kg)	65,1 ± 12,3	-	-	-	65,1 ± 12,2	64,2 ± 9,1	-	-	-	65,7 ± 9,4	NS

* Os valores estão expressos como média ± desvio padrão.

O valor P refere-se a diferença entre o valor basal e após início do tratamento no grupo que recebeu levotiroxina.

‡ O valor P refere-se a diferença entre o valor obtido no grupo tratado com levotiroxina e grupo placebo.

† O valor P refere-se a diferença entre o valor basal e o obtido ao final de 12 meses no grupo que recebeu levotiroxina.

Tabela 3. Tamanho do nódulo tireoidiano à ecografia nos grupos em estudo.*

	LEVOTIROXINA (N = 21)					PLACEBO (N = 24)					Estatística	
	Basal	3 Meses	6 Meses	12 Meses	Diferença	Basal	3 Meses	6 Meses	12 Meses	Diferença		
TAMANHO												
Dimensão Máxima (cm)	3,6 ± 1,8	3,7 ± 2,3	3,6 ± 2,3	3,4 ± 2,3	- 0,2	3,6 ± 1,6	3,4 ± 1,2	3,5 ± 1,3	3,4 ± 1,5	- 0,2	NS	
Volume (ml)	16,4 ± 18,7	17,9 ± 20,8	21,3 ± 31,0	17,7 ± 31,6	+ 1,3	13,6 ± 13,9	11,7 ± 9,9	11,8 ± 8,8	11,6 ± 9,7	- 2,0	NS	

* Os valores estão expressos como média ± desvio padrão.

Tabela 4. Modificação do volume do nódulo em 12 meses. *

Grupo de Tratamento	Classe de Volume do Nódulo	Modificação de Volume		
		Diminuição (n)	Sem Modificação (n)	Aumento (n)
Levotiroxina (n = 21)	< 5 ml (n = 4)	6	13	2
	5.1 - 10 ml (n = 7)	3	1	0
	> 10 ml (n = 10)	1	6	0
		2	6	2
Placebo (n = 24)	< 5 ml (n = 8)	2	18	4
	5.1 - 10 ml (n = 7)	0	6	2
	> 10 ml (n = 9)	1	4	2
		1	8	0

* Aumento ou diminuição indicam modificações >50% sobre o volume basal.

Tabela 5. Características clínicas e laboratoriais em pacientes com e sem diminuição significativa do volume nodular no grupo tratado com levotiroxina.*

	RESPONSIVOS (N = 6)	NÃO RESPONSIVOS (N = 15)
Sexo (M/F)	1 / 5	1 / 14
Idade (anos)	41,0 ± 6,0	45,6 ± 10,6
Tempo desde o diagnóstico (meses)	70 ± 92	52 ± 69
Volume nodular basal (cm ³)	9,3 ± 12,2	15,9 ± 11,8
Tireoglobulina basal (ng/mL)	32,6 ± 32,6	47,4 ± 34,9
Redução da tireoglobulina (ng/mL)	-14,1 ± 30,3	-21,7 ± 25,5
Redução da tireoglobulina (%)	-19,2 ± 66,0	-32,0 ± 36,0
T ₄ Basal (µg/dL)	9,2 ± 2,0	9,4 ± 1,9
TSH Basal (mIU/L)	1,13 ± 0,67	0,99 ± 0,83

*Os valores estão expressos como média ± desvio padrão. Comparações não significativas.

Tabela 6. Densidade mineral óssea nos pacientes estudados (g/cm³).*

	LEVOTIROXINA			PLACEBO			Estatística
	Pré- e Pós-menopausa (N = 16)	Pré-menopausa (N = 10)	Pós-menopausa (N = 6)	Pré- e Pós-menopausa (N = 19)	Pré-menopausa (N = 12)	Pós-menopausa (N = 7)	
Idade (anos)	46.7 ± 9.5	41.1 ± 4.3	58.3 ± 5.2	43.4 ± 13.9	35.8 ± 9.9	56.6 ± 7.4	NS
BASAL							
Coluna L ₂ -L ₄	1.133 ± 0.208	1.168 ± 0.164	1.057 ± 0.276	1.093 ± 0.188	1.154 ± 0.129	1.011 ± 0.242	NS
Colo do Fêmur	0.910 ± 0.205	0.867 ± 0.133	0.900 ± 0.286	0.881 ± 0.110	0.941 ± 0.045	0.791 ± 0.114	NS
Triângulo de Ward	0.793 ± 0.227	0.765 ± 0.126	0.757 ± 0.338	0.750 ± 0.142	0.817 ± 0.105	0.648 ± 0.122	NS
Trocanter do Fêmur	0.765 ± 0.158	0.734 ± 0.093	0.765 ± 0.231	0.714 ± 0.084	0.758 ± 0.079	0.664 ± 0.051	NS
APÓS UM ANO							
Coluna L ₂ -L ₄	1.116 ± 0.213	1.163 ± 0.140	1.014 ± 0.293	1.066 ± 0.164	1.123 ± 0.104	0.986 ± 0.212	NS
Colo do Fêmur	0.950 ± 0.163	0.903 ± 0.153	0.976 ± 0.210	0.869 ± 0.117	0.921 ± 0.072	0.791 ± 0.134	NS
Triângulo de Ward	0.848 ± 0.178	0.803 ± 0.157	0.865 ± 0.251	0.744 ± 0.140	0.807 ± 0.096	0.635 ± 0.136	NS
Trocanter do Fêmur	0.793 ± 0.127	0.753 ± 0.092	0.817 ± 0.186	0.708 ± 0.094	0.754 ± 0.081	0.638 ± 0.064	NS

* Os valores estão expressos como média ± desvio padrão.

6. DISCUSSÃO

A análise dos resultados do presente estudo demonstrou uma ausência de efeito clínico significativo do uso da levotiroxina sobre as médias do maior diâmetro nodular e do volume nodular. Da mesma forma, não houve diferença significativa entre as proporções de pacientes com crescimento ou diminuição significativa (>50%) do volume nodular no grupo tratado com levotiroxina ou placebo, embora tenha havido uma tendência do efeito benéfico do tratamento neste sentido.

O tratamento supressivo com levotiroxina não determinou diminuição da densidade mineral óssea maior que a observada no grupo placebo. A avaliação comparativa de nossos achados de densidade mineral óssea fica prejudicada pela falta de ensaios clínicos randomizados similares na literatura. Em estudos longitudinais com análise seriada da densidade mineral óssea que observaram queda desta ao longo de um período de tempo, nota-se que a intensidade da queda não é, se tanto, muito superior a própria variabilidade do método. McDermott et al. ⁽⁵¹⁾ descrevem uma taxa de redução da densidade mineral óssea significativamente maior que no grupo controle de 0,4%/ano na coluna lombar e 0,7%/ano no fêmur de pacientes femininas, cerca de um terço na pré-menopausa, recebendo tratamento supressivo e acompanhadas por 2,9 a 3,4 anos. Pioli et al. ⁽²⁹⁾ também descrevem uma taxa de redução da densidade mineral óssea significativamente maior que no grupo controle, porém com uma intensidade mais severa de 2,6%/ano na coluna lombar de pacientes femininas na pré-menopausa recebendo tratamento supressivo e acompanhadas por 1 a 3

anos. As hipóteses para explicar a ausência de redução da densidade mineral óssea de nossas pacientes são que o tempo de observação foi relativamente pequeno para a variabilidade do método ou que o fenômeno não ocorre realmente em indivíduos quando a dose supressiva não é excessiva. O ajuste individual da dose de levotiroxina para tão somente suprimir os níveis de TSH sem elevar os níveis séricos de T_4 pode ter contribuído para esta observação.

Em relação ao volume dos nódulos de tireóide, a ausência de efeito terapêutico no grupo tratado não pode ser atribuída à dose de levotiroxina utilizada, ao tempo de tratamento ou à não adesão dos pacientes. A dose de levotiroxina administrada para o tratamento supressivo foi intermediária em relação aos estudos prévios, onde variou de 1,7 a 3 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{dia}$. O uso de uma dose variável, ajustada para se obter supressão do TSH permitiu que não fossem administradas doses continuamente excessivas de levotiroxina. O teste do TRH confirmou a supressão dos níveis do TSH em todos os casos. Este teste não é mais necessário para verificar a supressão do TSH quando se utiliza técnicas de TSH ultra-sensível. A duração do tempo de seguimento dos pacientes no presente estudo também foi intermediária em relação aos estudos prévios, onde a observação do efeito do tratamento variou de 6 a 24 meses. Da mesma forma, a adesão de nossos pacientes foi similar a dos estudos anteriores ^(17-20,24,25).

Este estudo seguiu o delineamento de um ensaio clínico randomizado controlado contra placebo para avaliar a eficácia do tratamento supressivo com levotiroxina sobre o volume de nódulos solitários de tireóide através de meios

precisos e objetivos. A realização da ecografia por um observador cego ao tipo de tratamento é de fundamental importância neste tipo de ensaio clínico. O coeficiente de variação de medidas ecográficas repetidas calculado (5,7%) foi semelhante ao descrito por Papini et al.⁽¹⁹⁾ de 5,5% e por Mainini et al.⁽²⁰⁾ de 5,2%. O uso do placebo e o número semelhante de perdas de seguimento em ambos os grupos sugerem a ausência de efeitos colaterais graves do tratamento com levotiroxina como causa das desistências e permitiu um melhor cegamento dos observadores. A randomização dos pacientes permitiu que fossem selecionados dois grupos de pacientes com características similares para receber levotiroxina ou placebo. A alocação randomizada dos pacientes é preferível aos outros métodos porque evita qualquer tendenciosidade. Deste modo, evita-se que os fatores relacionados ao prognóstico, sejam eles conhecidos ou não, tenham uma probabilidade maior de ocorrer em um dos grupos⁽⁵²⁾. O mesmo não ocorreu nos estudos de Reverter et al.⁽¹⁸⁾, Mainini et al.⁽²⁰⁾, La Rosa et al.⁽²⁴⁾ e Lima et al.⁽²⁵⁾ que não usaram placebo ou nos estudos de Mainini et al.⁽²⁰⁾ e Lima et al.⁽²⁵⁾ que não foram randomizados.

Diferentemente do realizado por Papini et al.⁽¹⁹⁾ que excluiu nódulos com mais de dois anos de diagnóstico ou Gharib et al.⁽¹⁷⁾ e La Rosa et al.⁽²⁴⁾ que excluíram de seus estudos pacientes com nódulos com diâmetros maiores de 3,0 ou 3,5cm, incluímos casos de nódulos maiores e mais antigos. Isto fez com que o volume médio dos nódulos neste estudo fosse de cerca de 1,5 a 8 vezes maior que em todos os estudos anteriores^(17-20,24,25). Este fato, apesar de potencialmente ampliar a capacidade de generalização externa de nossas conclusões, pode ter afetado negativamente nossos resultados, visto que

nódulos maiores e mais antigos podem apresentar alterações degenerativas com baixo potencial de resposta ao tratamento supressivo ⁽²⁵⁾.

Na comparação entre os pacientes tratados com levotiroxina com resposta favorável ou não, observa-se uma tendência de menor volume do nódulo nos pacientes com melhor resposta. De fato, os únicos dois estudos prévios que demonstraram uma resposta favorável e estatisticamente significativa do tratamento supressivo também observaram esta tendência: La Rosa et al.⁽²⁴⁾ observaram uma progressiva redução de volume apenas em nódulos com menos de 10 ml. Lima et al.⁽²⁵⁾ observaram maior proporção de respostas favoráveis em nódulos com menos de 2,5 ml.

A exclusão de pacientes com anticorpos antitireoidianos positivos também pode ter contribuído para uma menor resposta ao tratamento supressivo, visto que pacientes com tireoidite de Hashimoto podem apresentar resposta mais favorável a este tratamento ⁽⁵³⁾. No entanto, o estudo de Gharib et al.⁽¹⁷⁾ não excluiu estes pacientes e não teve resultados mais favoráveis por isso e o estudo de La Rosa et al.⁽²⁴⁾ excluiu estes pacientes e, mesmo assim, teve resultados mais favoráveis. Os estudos de Reverter et al.⁽¹⁸⁾, Papini et al.⁽¹⁹⁾ e Mainini et al.⁽²⁰⁾ também excluíram os pacientes com anticorpos antitireoidianos positivos ou achados citológicos de tireoidite de Hashimoto.

A exclusão de pacientes com nódulos mornos, mistos com área cística significativa ou com a presença de um segundo nódulo à ecografia, mesmo que pequeno teve o intuito de homogeneizar os pacientes estudados. A não inclusão

de pacientes com nódulo morno deveu-se a possibilidade destes apresentarem áreas autônomas que não se beneficiam com tratamento supressivo. Estas exclusões limitaram o ingresso de pacientes neste estudo. Tal conduta não foi uniforme nos estudos anteriores: Gharib et al.⁽¹⁷⁾ incluíram em seu estudo 11 (44% dos tratados) casos de nódulos que persistiram captantes após tratamento embora não suprimissem o tecido extranodular em estado basal, 26 (49%) casos com mais de um nódulo tireoidiano presente e 30 (56%) casos com nódulos císticos ou mistos (sem especificar a proporção da área cística) à ecografia. Reverter et al.⁽¹⁸⁾ incluíram 13 (32%) casos com mais de um nódulo tireoidiano presente e 6 (15%) casos com nódulos mistos (sem especificar a proporção da área cística) à ecografia. Papini et al.⁽¹⁹⁾ e Mainini et al.⁽²⁰⁾ não especificaram o percentual de bócios multinodulares à ecografia, visto que o critério de inclusão foi ser uninodular à palpação. La Rosa et al.⁽²⁴⁾ não especificaram o percentual de bócios multinodulares à ecografia nem o percentual de nódulos mornos. Lima et al.⁽²⁵⁾ não especificaram o percentual de nódulos mornos.

O número de pacientes incluídos no presente estudo foi similar ao dos ensaios clínicos previamente publicados que analisaram o mesmo tema ^(17-20,24,25). No entanto, considerando as percentagens de indivíduos que apresentaram redução significativa do volume do nódulo com o tratamento supressivo, seriam necessários 138 pacientes para se obter um poder estatístico de 80% para um erro alfa de 5%. Levando em conta o tipo de delineamento experimental que reduz o número de pacientes tratados efetivamente e os critérios rígidos de inclusão e exclusão, o tempo necessário para completar este estudo seria muito longo. Para resolver este problema,

usualmente são feitos estudos multicêntricos, que são muito dispendiosos e de baixa homogeneidade, ou estudos de meta-análise.

**TRATAMENTO SUPRESSIVO COM LEVOTIROXINA
PARA NÓDULOS SOLITÁRIOS DE TIREÓIDE:
META-ANÁLISE CUMULATIVA**

1. SINOPSE

A heterogeneidade de conclusões dos estudos prospectivos controlados sobre o efeito do tratamento supressivo da tireotrofina com levotiroxina sobre o volume de nódulos solitários de tireóide, assim como a ausência de suficiente poder estatístico dos estudos negativos para realmente excluir a presença do efeito clínico deste tratamento, levou a necessidade de uma meta-análise para examinar a síntese quantitativa dos dados obtidos por diferentes experiências clínicas. Realizar uma nova meta-análise cada vez que o resultado de um novo estudo de um determinado tratamento é publicado, permite o estudo da tendência em eficácia e torna possível determinar quando um tratamento parece ser significativamente eficaz ou deletério. Realizamos uma meta-análise cumulativa pelo método de diferença de risco de DerSimonian e Laird para avaliar os estudos, incluindo o nosso próprio, sobre o tratamento supressivo da tireotrofina com levotiroxina entre pacientes com nódulo solitário de tireóide. A literatura médica (de janeiro de 1985 a dezembro de 1997) foi revisada pelo Medline para localizar estudos que examinassem este tópico. Os critérios de inclusão foram ensaios clínicos controlados e prospectivos com dose suficiente de T₄ para supressão do TSH e seguimento mínimo de 6 meses com ultra-som para monitorar variações do volume do nódulo tireoidiano. Um teste do χ^2 foi usado para avaliar heterogeneidade. Uma diferença de risco significativa entre o grupo tratamento e placebo indica um maior ou menor risco da presença de diminuição ou de aumento do volume nodular > 50% do valor basal, respectivamente. Sete estudos avaliaram a presença de diminuição >50% no volume nodular com o tratamento com levotiroxina, obtendo resultados

heterogêneos ($Q = 15,9$). O método cumulativo indica que o tratamento tornou-se estatisticamente significativo apenas com os dados do sexto estudo (diferença de risco, 16,2%; IC 95%, 3,7 a 28,6%). A inclusão de nosso estudo encurtou o intervalo de confiança (diferença de risco, 16,7%; IC 95%, 5,8 a 27,6%). Quatro estudos avaliaram a presença de aumento >50% no volume nodular com tratamento supressivo com levotiroxina, obtendo resultados homogêneos ($Q = 0,42$). O método cumulativo indica que o efeito protetor do tratamento tornou-se estatisticamente significativo apenas com os dados do terceiro estudo (diferença de risco, 10,1%; IC 95%, 1,8 a 18,6%). A inclusão de nosso estudo encurtou o intervalo de confiança (diferença de risco, 9,7%; 95% IC, 2,0 a 17,4%). Nos concluímos que o tratamento com levotiroxina com adequada supressão da tireotrofina causa significativos efeitos clínicos benéficos ao paciente com nódulo solitário da tireóide, aumentando o risco de regressão do nódulo ou diminuindo o risco de progressão do nódulo como observado por esta meta-análise cumulativa.

2. SUMMARY

The heterogeneity of conclusions regarding of prospective controlled trials evaluating the effect of thyrotropin suppressive treatment with levothyroxine on single thyroid nodule volume and the absence of sufficient statistical power in the negative trials to truly exclude the presence of an effect of clinical treatment led to a need for meta-analysis to examine the quantitative synthesis of data obtained by multiple clinical experiences. Performing a new meta-analysis whenever the results of a new trial of a particular therapy are published allows the study of efficacy trends and makes it possible to determine when a treatment appears to be significantly effective or deleterious. We performed a cumulative meta-analysis using the DerSimonian and Laird difference of risk method to assess thyrotropin suppressive treatment with levothyroxine trials, including our own, on patients with solitary thyroid nodules. A review of medical literature (from January 1985 to December 1997) was performed on Medline for papers examining this issue. The inclusion criteria were prospective, controlled clinical trials with a T₄ dose large enough to suppress TSH and minimum follow-up of 6 months with sonography to monitor thyroid nodule volume modifications. The χ^2 test was used to test for heterogeneity. A significant difference of risk between the treatment and the placebo group indicates a greater or smaller risk for the presence of decreased or increased nodule volume >50% of baseline value, respectively. Seven trials evaluated the presence of decrease >50% in nodule volume with levothyroxine treatment, obtaining heterogeneous results (Q = 15.9). The cumulative method indicates that the effect of treatment became statistically significant only with the data from the sixth trial (risk difference, 16.2%; 95% CI,

3.7 to 28.6%). The inclusion of our study shortened the confidence interval (risk difference, 16.7%; 95% CI, 5.8 to 27.6%). Four trials evaluated the presence of a significant increase in nodule volume with levothyroxine treatment obtaining homogeneous results ($Q = 0.42$). The cumulative method indicates that the protective effect of treatment became statistically significant only with the data from the third trial (risk difference, 10.1%; 95% CI, 1.8 to 18.6%). The inclusion of our study shortened the confidence interval (risk difference, 9.7%; 95% CI, 2.0 to 17.4%). We conclude that levothyroxine treatment with the effective suppression of thyrotropin provides significant beneficial clinical effects for patients with single thyroid nodules, increasing the risk of nodular regression or decreasing the risk of nodular progression as observed in this cumulative meta-analysis.

3. INTRODUÇÃO

3.1 JUSTIFICATIVA

A revisão de estudos prospectivos controlados ^(17-20,24,25) encontrados na literatura sobre o efeito do tratamento supressivo com T₄ no volume de nódulos solitários de tireóide mostrou uma heterogeneidade de conclusões. Alguns ensaios ^(24,25) relataram que uma maior proporção de pacientes recebendo tratamento supressivo apresentaram uma redução do volume do nódulo tireoidiano superior a 50% em relação ao grupo controle. Por outro lado, outros autores não observaram qualquer diferença ⁽¹⁷⁾ ou relataram apenas uma tendência não significativa ⁽¹⁸⁻²⁰⁾ em favor de uma maior proporção de pacientes com diminuição do volume nodular à ecografia quando em tratamento supressivo. Os Quadro 1 e 2 mostram os números de pacientes selecionados em cada estudo e os números absolutos e proporções de casos que apresentaram, respectivamente, diminuição ou aumento do volume nodular superior a 50% do basal nos grupos recebendo tratamento supressivo ou controle em nosso estudo previamente descrito e nos demais trabalhos.

A análise dos estudos negativos mostrou que estes também não apresentavam suficiente poder estatístico para realmente excluir a existência do efeito do tratamento em diminuir o volume nodular de forma significativa. O cálculo da probabilidade de erro β foi de respectivamente 96%, 97,5%, 93,8%

e 98,4% nos estudos de Gharib et al ⁽¹⁷⁾, Reverter et al ⁽¹⁸⁾, Papini et al ⁽¹⁹⁾ e Mainini et al ⁽²⁰⁾. Nos estudos de LaRosa et al ⁽²⁴⁾ e Lima et al ⁽²⁴⁾, as diferenças de proporções de pacientes beneficiados ou não com diminuição significativa do volume nodular com o tratamento supressivo permitiram o cálculo de um poder estatístico superior a 80%. Somente os estudos de Gharib et al ⁽¹⁷⁾, Papini et al ⁽¹⁹⁾ e LaRosa et al ⁽²⁴⁾ descrevem o número de pacientes com aumento significativo de volume nodular, mas não procuraram ou encontraram nenhuma diferença de proporções entre os grupos tratados ou não.

Quadro 1. Números absolutos e proporções de pacientes selecionados e pacientes com diminuição de volume dos nódulos solitários de tireóide nos estudos selecionados.

Estudo	Grupo Levotiroxina	Diminuição Significativa	Grupo Controle	Diminuição Significativa
Gharib et al. 1987 ⁽¹⁷⁾	28 (100%)	4 (14,3%)	25 (100%)	5 (20,0%)
Reverter et al. 1992 ⁽¹⁸⁾	20 (100%)	4 (20,0%)	20 (100%)	3 (15,0%)
Papini et al. 1993 ⁽¹⁹⁾	51 (100%)	13 (25,5%)	50 (100%)	10 (20,0%)
Mainini et al. 1995 ⁽²⁰⁾	45 (100%)	8 (17,8%)	10 (100%)	0 (0,0%)
La Rosa et. Al. 1995 ⁽²⁴⁾	23 (100%)	9 (39,1%)	22 (100%)	0 (0,0%)
Lima et al. 1997 ⁽²⁵⁾	74 (100%)	20 (37,0%)	20 (100%)	1 (5,0%)
Presente Estudo 1997	21 (100%)	6 (28,6%)	24 (100%)	2 (8,3%)

Quadro 2. Números absolutos e proporções de pacientes selecionados e pacientes com aumento de volume dos nódulos solitários de tireóide nos estudos selecionados.

Estudo	Grupo Levotiroxina	Aumento Significativo	Grupo Controle	Aumento Significativo
Gharib et al. 1987 ⁽¹⁷⁾	28 (100%)	1 (3,6%)	25 (100%)	3 (12,0%)
Papini et al. 1993 ⁽¹⁹⁾	51 (100%)	7 (13,7%)	50 (100%)	11 (22,0)
La Rosa et. Al. 1995 ⁽²⁴⁾	23 (100%)	0 (0,0%)	22 (100%)	3 (13,6%)
Presente Estudo 1997	21 (100%)	2 (9,5%)	24 (100%)	4 (16,7%)

3.2 OBJETIVO

1 - Proceder uma meta-análise para examinar a síntese quantitativa dos dados obtidos por diferentes experiências clínicas que avaliaram a eficácia do tratamento supressivo com levotiroxina sobre a redução ou aumento do volume de nódulos solitários de tireóide.

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1 DEFINIÇÃO DE TERMOS

Diminuição ou aumento significativo de nódulo solitário de tireóide é aqui definido como variações do volume para mais ou para menos superiores a 50% do valor basal.

4.2 DELINEAMENTO

A literatura médica (de janeiro de 1985 a dezembro de 1997) foi revisada pelo Medline para localizar estudos que examinassem o tema do tratamento supressivo com levotiroxina para nódulos solitários de tireóide.

Os critérios de inclusão foram: ensaios clínicos prospectivos, controlados, com dose suficiente de T_4 para suprimir o TSH, seguimento mínimo de 6 meses e monitorização ecográfica das modificações dos nódulos solitários de tireóide. Os dados foram extraídos dos textos, tabelas e figuras.

O número de pacientes alocados e o número de pacientes cujos nódulos tiveram diminuição ou aumento significativo foram analisados pelo método de DerSimonian e Laird ⁽⁵⁴⁾ para levar em conta a variância entre os estudos e

dentro de cada estudo; os intervalos de confiança (IC) 95% são assim expandidos quando há heterogeneidade ⁽⁵⁵⁾. O teste χ^2 foi utilizado para testar a presença de heterogeneidade ⁽⁴⁰⁾. Os dados são apresentados como diferenças absolutas de percentagens entre os pacientes com reduções ou aumento significativos nos grupos tratado e controle e intervalos de confiança de 95%. Todo processamento dos dados para as meta-análises cumulativas foi realizado no programa Excel (Microsoft).

5. RESULTADOS

Além do ensaio clínico descrito no capítulo anterior, seis outros estudos foram identificados ^(17-20,34,25) e selecionados para a realização desta meta-análise. A duração do tempo de seguimento dos pacientes nestes estudos variou de 6 a 24 meses. O tratamento supressivo foi realizado pela administração de levotiroxina numa dose que variou de 1,7 a 3 µg/Kg/dia.

5.1 META-ANÁLISE DA REDUÇÃO SIGNIFICATIVA DO VOLUME EM NÓDULOS SOLITÁRIOS DE TIREÓIDE

Analisando-se individualmente cada estudo, observa-se que em apenas 2 houve diferença estatística entre a proporção de pacientes com redução significativa (> 50%) do volume nodular entre os grupos tratado ou não com levotiroxina, embora o efeito do tratamento tenha favorecido uma maior proporção de pacientes em 6 dos 7 estudos.

O teste χ^2 confirmou haver heterogeneidade entre os estudos (Soma de Q = 15,9). Os dados dos sete estudos são apresentados como diferença de risco e intervalo de confiança de 95% numa meta-análise cumulativa na Figura 1. Na meta-análise cumulativa tradicional, os dados são apresentados como se uma nova meta-análise pelo método de DerSimonian e Laird fosse realizada cada vez que o resultado do estudo mais recente fosse publicado ou apresentado.

O método cumulativo indica que o efeito do tratamento em reduzir significativamente o volume nodular tornou-se estatisticamente significativo pelo método de diferença de risco de DerSimonian e Laird quando os dados do estudo de Lima et al.⁽²⁵⁾ foram adicionados aos já presentes na literatura (diferença de risco de 16.2 %; IC de 95 % de 3,7 a 28,6%). Quando os dados do ensaio clínico descrito no capítulo anterior foram adicionados, observou-se um aumento da diferença de risco e estreitamento do intervalo de confiança (diferença de risco de 16.7%; IC de 95 % de 5,8 a 27,6%).

DIMINUIÇÃO SIGNIFICATIVA DE VOLUME

<u>Estudo</u>	<u>Ano</u>	<u>No. de Pacientes</u>
Gharib et al.	1987	53
Reverter et al.	1992	40
Papini et al.	1993	101
LaRosa et al.	1995	45
Mainini et al.	1995	55
Lima et al.	1997	74
Zelmanovitz	1997	45

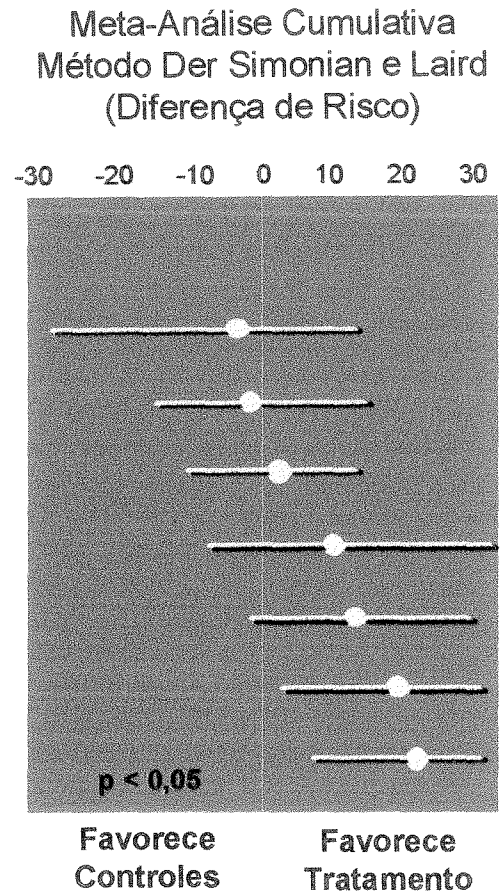


Figura 1. Meta-análise cumulativa pelo método de diferença de risco de DerSimonian e Laird de 7 ensaios clínicos avaliando o efeito do tratamento supressivo da tireotrofina com levotiroxina em reduzir o volume nodular >50% sobre o basal.

5.2 META-ANÁLISE DO AUMENTO SIGNIFICATIVO DO VOLUME EM NÓDULOS SOLITÁRIOS DE TIREÓIDE

Analisando-se individualmente cada estudo observa-se que em nenhum houve diferença estatística entre a proporção de pacientes com aumento significativo (> 50%) do volume nodular entre os grupos tratado ou não com levotiroxina, embora o efeito do tratamento tenha favorecido uma maior proporção de pacientes no ensaio clínico descrito no capítulo anterior e nos outros 3 estudos que descreveram este achado ^(17,19,24).

O teste χ^2 confirmou haver homogeneidade entre os estudos (Soma de $Q = 0,421$). Os dados dos quatro estudos são apresentados como diferença de risco e intervalo de confiança de 95% numa meta-análise cumulativa na Figura 2.

O método cumulativo indica que o efeito do tratamento em inibir um aumento significativo do volume nodular tornou-se estatisticamente significativo pelo método de diferença de risco de DerSimonian e Laird quando os dados do estudo de La Rosa et al. ⁽²⁴⁾ foram adicionados aos já presentes na literatura (diferença de risco de 10,2%; IC de 95% de 1,8 a 18,6%). Quando os dados do ensaio clínico descrito no capítulo anterior foram adicionados, observou-se um estreitamento do intervalo de confiança (diferença de risco de 9,7%; IC de 95% de 2,0 a 17,4%).

AUMENTO SIGNIFICATIVO DE VOLUME

<u>Estudo</u>	<u>Ano</u>	<u>No. de Pacientes</u>
Gharib et al.	1987	53
Papini et al.	1993	101
LaRosa et al.	1995	45
Zelmanovitz	1997	45

Meta-Análise Cumulativa
Método Der Simonian e Laird
(Diferença de Risco)

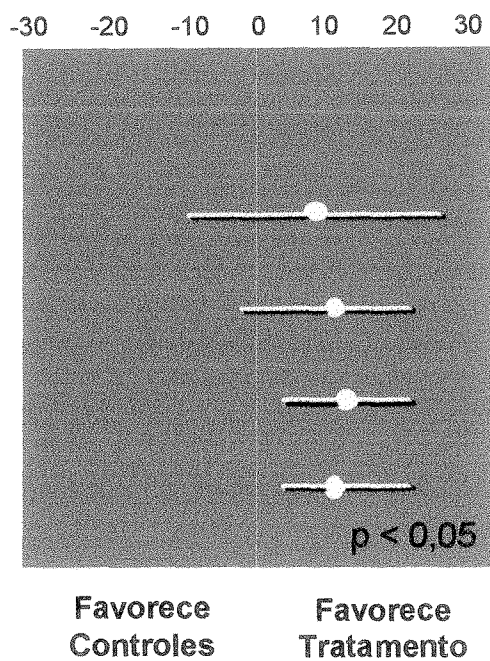


Figura 2. Meta-análise cumulativa pelo método de diferença de risco de DerSimonian e Laird de 4 ensaios clínicos avaliando o efeito do tratamento supressivo da tireotrofina com levotiroxina em evitar o aumento do volume nodular >50% sobre o basal.

6. DISCUSSÃO

Os resultados desta meta-análise sugerem que o tratamento supressivo com levotiroxina pode causar uma regressão significativa do volume de nódulos solitários de tireóide num percentual significativamente maior de pacientes que no grupo controle. A média percentual (16,7%) de pacientes efetivamente beneficiados por este tratamento nos estudos analisados pode ser expressa pela diferença de risco obtida pela meta-análise dos estudos pelo método de DerSimonian e Laird. Este percentual significa que, subtraindo-se o percentual de casos que teriam uma regressão espontânea dos nódulos como a que ocorre nos pacientes não tratados, ainda assim outros 16,7% dos pacientes tratados com levotiroxina têm redução significativa do volume de seus nódulos solitários de tireóide. Este pequeno percentual de pacientes beneficiado pelo tratamento pode explicar porque a maioria dos autores encontrou um efeito positivo, porém não significativo do tratamento sobre o volume nodular (erro beta).

Embora a maioria dos ensaios clínicos fosse semelhante em delineamento, dose de levotiroxina e número de pacientes estudados, algumas características dos pacientes incluídos em cada estudo podem ter influenciado seus resultados individuais. É possível observar algumas modificações não significativas nas características dos pacientes dos estudos de pior para os estudos de melhor resultados do tratamento supressivo: a proporção de pacientes com mais de um nódulo ou padrão cístico ou misto à ecografia, o tempo desde o diagnóstico do nódulo até o início do tratamento e a proporção de nódulos mornos à cintilografia progressivamente diminuíram nos estudos

mais recentes e com melhores resultados. O estudo de Gharib et al.⁽¹⁷⁾ foi o único com resposta desfavorável ao tratamento supressivo, mas mostrou uma taxa mais alta de respostas favoráveis ao uso de placebo e muito baixa de respostas favoráveis ao uso de T₄ que poderia estar relacionada ao crescimento de nódulos císticos ou potencialmente autônomos. La Rosa et al.⁽⁵⁶⁾ descreveram que mesmo em pacientes com nódulos solitários e frios de tireóide, a redução poderia ser prevista pelo volume inicial do nódulo e características citopatológicas do mesmo, sendo maior nos nódulos pequenos com abundante colóide.

A prática de realizar uma nova meta-análise cada vez que um novo estudo surge na literatura levanta uma série de questões clínicas e metodológicas⁽⁵⁷⁾. A mais importante envolve decidir quando parar de realizar novos estudos terapêuticos e decidir aceitar ou rejeitar um determinado tratamento. Deve esta decisão clínica ser tomada quando uma meta-análise cumulativa se torna positiva ou quando um suficiente número de estudos mostram um resultado positivo e significativo do tratamento em estudo? Ambas situações irão ocorrer simultaneamente na maioria dos casos por uma questão matemática. A experiência obtida com os estudos sobre a eficácia da estreptoquinase e beta-bloqueadores no tratamento do infarto agudo do miocárdio sugere que grandes ensaios clínicos confirmaram os resultados de pequenos estudos publicados previamente e que a técnica de meta-análise demonstrou a eficácia destes tratamentos de forma bastante precoce⁽⁵⁷⁾. No entanto, os ensaios clínicos randomizados com suficiente número de pacientes para ter um poder estatístico de 80 a 90%, são considerados os mais definitivos

para se estabelecer a eficácia de uma intervenção terapêutica ⁽⁵⁸⁾. As técnicas de meta-análise são apenas um substitutivo destes estudos que são caros e eventualmente necessitam ser conduzidos em vários centros especializados.

Em ensaio recentemente publicado, LeLorier et al. ⁽⁵⁹⁾ descreveram uma análise comparativa entre os resultados de uma série de meta-análises e os resultados de grandes ensaios clínicos randomizados que procuraram investigar os mesmos temas, mas foram realizados posteriormente à publicação das meta-análises. Nesta comparação, observaram que, em 5 de 40 casos (12 %), havia discordância entre os resultados das meta-análises e dos grandes ensaios clínicos randomizados. É claro, deve-se atribuir maior crédito aos resultados dos grandes ensaios clínicos randomizados ⁽⁵⁸⁾.

A dúvida real que surge do estudo de LeLorier é se houve falha da seleção dos estudos para meta-análise nestes casos discordantes ou se houve falha do método da meta-análise em si. Como bem descrito pelos próprios autores ⁽⁵⁹⁾ as decisões clínicas tendem a ser dicotômicas e um determinado tratamento é descrito como eficaz ou não nos estudos. O método de meta-análise como descrito por DerSimonian e Laird ⁽⁵⁴⁾ não é nada mais do que um método matemático para somar os resultados de estudos individuais pequenos. Este método pode demonstrar que um específico tratamento exerce um efeito estatisticamente significativo ao somar os resultados de pequenos estudos com resultados positivos, porém sem significância estatística individual (erro β). Neste caso, a meta-análise confirma uma impressão subjetiva prévia, ainda que com uma possibilidade de erro alfa de 5%. Quando se aplica a meta-análise

para somar resultados díspares em estudos heterogêneos em termos de materiais e métodos, também pode-se encontrar um efeito estatisticamente significativo, mas este resultado não é 100% correto. Ele soma uma possibilidade de erro estatístico de 5% (erro α) a uma possibilidade de erro imensurável devido as diferenças de materiais e métodos dos diferentes ensaios clínicos randomizados selecionados para a meta-análise. Deve-se entender que o método matemático falha pouco, mas a seleção dos estudos pode aumentar significativamente este índice de falha.

Questões sobre diferentes protocolos, diferentes desfechos ou quanto a variação na qualidade dos diferentes estudos individuais são importantes para qualquer meta-análise, mas estas diferenças foram muito pequenas nos trabalhos selecionados para a presente meta-análise. A possibilidade de ter havido viés de publicação também é um fator importante a se considerar, mas os primeiros estudos usados nesta meta-análise causaram impacto e foram publicados exatamente porque mostraram não haver efeito significativo em ensaios clínicos randomizados de um tratamento que já vinha sendo utilizado há muitos anos.

A possibilidade de se empregar diferentes modelos estatísticos para a realização de meta-análises também pode gerar resultados díspares sobre o efeito do tratamento em estudo. O modelo de efeito fixo descrito por Mantel e Haenszel ⁽⁶⁰⁾ assume efeitos idênticos dos tratamentos nos estudos (homogeneidade do verdadeiro efeito do tratamento), e a variância em torno de cada média de efeito do tratamento depende primariamente do tamanho de cada

estudo ⁽⁵⁷⁾. Este modelo pode ser usado, com resultados similares aos do modelo de DerSimonian e Laird, se for confirmada a homogeneidade entre os estudos selecionados para a meta-análise ⁽⁵⁴⁾. O modelo de efeito randomizado descrito por DerSimonian e Laird ⁽⁵⁴⁾ leva em conta a variância dentro de cada estudo e entre os estudos; intervalos de confiança de 95% são, portanto, expandidos quando há heterogeneidade entre os estudos ⁽⁵⁵⁾. O teste χ^2 é utilizado para testar a presença desta heterogeneidade ⁽⁵⁴⁾. Os resultados de meta-análises pelo método de Mantel e Haenzel são usualmente relatados como razão de chances e os resultados de meta-análises pelo método de DerSimonian e Laird ⁽⁵⁴⁾ são tradicionalmente relatados como diferença absoluta de percentagens com intervalos de confiança, mas podem ser relatados como razão de chances ⁽⁶¹⁾. Diferenças nos intervalos de confiança determinados por cada método ocorrem porque o método de DerSimonian e Laird tem maiores intervalos de confiança devido aos seus critérios estatísticos mais rigorosos ⁽⁶²⁾. Uma escolha pode ser feita entre o manejo estatístico mais ou menos conservador ⁽⁵⁷⁾.

Nós empregamos o método DerSimonian e Laird, porque havia heterogeneidade entre os resultados de diminuição dos nódulos nos estudos selecionados. Embora houvesse homogeneidade entre os resultados de aumento dos nódulos nos estudos selecionados e fosse factível a análise pelo método de Mantel e Haenzel, preferimos a análise mais conservadora pelo método de DerSimonian e Laird. Da mesma forma, preferimos a descrição dos resultados obtidos como diferença absoluta de percentagens porque a razão de chances só poderia ser calculada se não houvesse nenhuma casela com zero

elementos nas tabelas de contingência individuais de cada estudo, mas os estudos de Mainini et al.⁽²⁰⁾ e La Rosa et al.⁽²⁴⁾ descreviam que não houve sequer um caso de diminuição do volume nodular >50% nos pacientes do grupo controle e o estudo de La Rosa et al.⁽²⁴⁾ descrevia que não houve sequer um caso de aumento do volume nodular >50% nos pacientes do grupo tratado com levotiroxina. Muitos pesquisadores adicionam uma pequena constante às caselas com zero elementos antes da análise estatística⁽⁶³⁾ e Goodman sugere que se adicione ½ ponto as caselas vazias⁽⁶³⁾. Tal conduta teria influência conservadora sobre os testes de estatística, diminuindo um possível efeito do tratamento.

A demonstração de um efeito positivo significativo do tratamento supressivo com levotiroxina não implica que este tratamento tenha uma boa razão risco-benefício. A média percentual de pacientes (16,7%) realmente beneficiada por este tratamento será relativamente pequena se estudos posteriores confirmarem efeitos colaterais sobre a massa óssea e efeitos cardíacos indesejáveis numa maior proporção de pacientes. O recente estudo de Shapiro et al.⁽⁴¹⁾, relatando efeitos colaterais cardíacos mais tênues que os descritos previamente por Biondi et al.^(37,38), e os dados obtidos no ensaio clínico descrito no capítulo anterior, que não sugerem a presença de qualquer diminuição de massa óssea significativa no período de um ano de tratamento com levotiroxina com TSH adequadamente suprimido, podem sugerir que isso não ocorra, mas provavelmente mais de um ano de tratamento, especialmente na presença de hipoestrinismo, é necessário para que ocorra diminuição significativa da massa óssea⁽⁶⁴⁾.

Por outro lado, a presença de uma redução de 50% no volume do nódulo de tireóide não foi o único efeito benéfico do tratamento supressivo com levotiroxina observado neste estudo. Também demonstrou-se através do método de meta-análise que o tratamento supressivo com levotiroxina pode causar uma inibição significativa na tendência de crescimento significativo do volume de nódulos solitários de tireóide. Este resultado está de acordo com o achado por Papini et al.⁽⁶⁵⁾ que, no seguimento de seus pacientes até o quinto ano de tratamento supressivo ou não, demonstraram que a média de volume nodular à ecografia dos pacientes tratados não diminuiu significativamente, mas que esta aumentou de forma significativa no grupo controle, onde também ocorreu o surgimento de um número significativamente maior de novos nódulos. Da mesma forma, La Rosa et al.⁽²⁴⁾ observaram um aumento significativo do volume dos nódulos à ecografia quando foi suspenso o tratamento com levotiroxina que vinha sendo mantido por um ano.

O tratamento de nódulos solitários de tireóide benignos é um assunto ainda aberto à discussão, onde nenhum tratamento individual é bom o suficiente e onde os efeitos colaterais do tratamento supressivo estão apenas sendo definidos. A possibilidade de tentar o tratamento supressivo por um ano sem efeitos colaterais negativos sobre a massa óssea parece promissora, mas a ausência de uma diminuição significativa no volume do nódulo tireoidiano pode ser prevista na maioria dos casos e não significa que o tratamento não foi útil em inibir uma tendência natural de crescimento.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Pacientes com nódulos solitários de tireóide que se mostraram provavelmente benignos e de natureza colóide à avaliação inicial devem ser, fundamentalmente, tranqüilizados. A monitorização clínica, laboratorial e anatômica, preferencialmente com ecografia, poderá indicar o presença de crescimento ativo ou disfunção. Dentro do possível deve-se tentar resumir ao paciente as vantagens e possíveis riscos do tratamento clínico disponível: supressão do TSH com levotiroxina. Faltam, neste sentido, grandes ensaios clínicos randomizados que nos forneçam uma dimensão mais exata destes efeitos, especialmente nos diferentes subgrupos de pacientes onde provavelmente estes efeitos devem variar de intensidade. A heterogeneidade de resultados encontrada na literatura deve-se provavelmente às pequenas amostras de pacientes nos estudos e a relativamente pequena dimensão dos efeitos benéficos ou adversos deste tratamento. A realização de uma meta-análise pode fornecer uma estimativa confiável da dimensão destes efeitos. Com estes dados em mente, paciente e médico podem planejar melhor sua estratégia terapêutica levando em conta as particularidades individuais de cada paciente.

De modo geral, temos recomendado o tratamento supressivo da tireotrofina com levotiroxina por um período inicial de um ano a todos os homens e às mulheres na pré-menopausa ou na pós-menopausa em uso de reposição estrogênica que apresentarem nódulo solitário de tireóide benigno. Procura-se obter um TSH subnormal com a menor dose possível de T₄. Se

houver progressão significativa do nódulo, suspende-se o tratamento e planeja-se cirurgia. Se as medidas seriadas de volume sugerirem estabilidade ou regressão do nódulo, reduz-se a dose do tratamento supressivo para se obter um nível de TSH no limite inferior do normal e mantêm-se este tratamento indefinidamente. Embora faltem evidências científicas da eficácia do tratamento supressivo nesta menor intensidade, já existem evidências sugerindo que um tratamento supressivo mais intenso por período prolongado pode trazer efeitos deletérios.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Vander JB, Gaston EA, Dawber TR. The significance of nontoxic thyroid nodules. Final report of a 15 year study of the incidence of thyroid malignancy. *Ann Intern Med* 1968; 69: 537-540.
2. Ramalingaswami V. Endemic goiter in Southeast Asia. New clothes on na old body. *Ann Intern Med* 1973; 78: 277-283.
3. Mazzaferri EL. Management of solitary thyroid nodule. *N Engl J Med* 1993; 328: 553-59.
4. Gharib H, Goellner JR. Fine-Needle Aspiration biopsy of the thyroid: An appraisal. *Ann Intern Med* 1993; 118:282-89.
5. Goretzki PE, Koob R, Kooler C, Rohër HD. Thyrotropin (TSH) stimulates cell growth and DNA syntheses in monolayer cultures of human thyrocytes independent of the adenylate-cyclase system. *ACTA Endocrinol* 1987; 281 (2 Pt 2): 273-280.
6. Milazzo G, La Rosa GL, Catalfamo R, Vigneri R, Belfiore A. Effect of TSH in human thyroid cells: evidence for both mitogenic and antimitogenic effects. *J Cell Biochem* 1992; 49: 231-8.
7. Takahashi S, Conti M, VAN Wyk JJ. Thyrotropin potentiation of insulin-like growth factor-1 dependent deoxyribonucleic acid synthesis in FTRL-5 cells. Mediation by an autocrine amplification factor(s). *Endocrinology* 1990; 126: 736-745.

8. Eggo Mc, Bacharach LK, Burrow GN. Role of non-TSH factors in thyroid cell growth. *ACTA Endocrinol* 1987; 281: 231-237.
9. Studer H, Peter HJ, Gerber H. Natural heterogeneity of thyroid cells: the basis for understanding thyroid function and nodular thyroid growth. *Endocrine Reviews* 1989; 10: 125-135.
10. Astwood EB, Cassady CE, Aurbach GD. Treatment of goiter and thyroid nodules with thyroid. *JAMA* 1960; 174: 459-464.
11. Kaufman SC, Gross TP, Kennedy DL. Thyroid hormone use: Trends in the United States from 1960 through 1988. *Thyroid* 1991; 1 : 285-291.
12. Giufrida D, Gharib H. Controversies in the management of cold, hot, and occult thyroid nodules. *Am J Med* 1995; 99: 642-650.
13. Cooper DS. Clinical review 66: Thyroxine suppression therapy for benign nodular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 331-334.
14. Daniels GH. Thyroid nodules and nodular thyroids: a clinical overview. *Comp Therapy* 1996; 22: 239-250.
15. Blum M. Why do clinicians continue to debate the use of levothyroxine in the diagnosis and management of thyroid nodules? (editorial) *Ann Intern Med* 1995; 122: 63-64.
16. Burch HB. Evaluation and management of solid thyroid nodule. *Endocrinol Metab Clin N Am* 1995; 24: 663-710.
17. Gharib H, James EM, Chaboneau JW, Naessens JM, Offord KP, Gorman CA. Suppressive therapy with levothyroxine for solitary thyroid nodules. A double-blind controlled clinical study. *N Engl J Med* 1987; 317: 70-75.

- 18.Reverter JL, Lucas A, Salinas I, Audi L, Foz M, Sanmarti A . Suppressive therapy with levothyroxine for solitary thyroid nodules. Clin Endocrinol (Oxf) 1992; 36: 25-28.
- 19.Papini E, Bacci V, Panunzi CM, Fabbrini R, Bizzarri G, Petrucci L, Giammarco V, La Medica P, Masala M, Pitaro M, Nardi F. A prospective randomized trial of levothyroxine suppressive therapy for solitary thyroid nodules. Clin Endocrinol (Oxf) 1993; 38: 507-513.
- 20.Mainini E, Martinelli I, Morandi G, Villa S, Stefani I, Mazzi C. Levothyroxine suppressive therapy for solitary thyroid nodule. J Endocrinol Invest 1995; 18: 796-799.
- 21.Ridgway EC. Clinician's evaluation of a solitary thyroid nodule. J Clin Endocrinol Metabol, 1992; 74: 231-235.
- 22.Roti E, Minelli R, Gardini E, Braverman LE. The use and misuse of thyroid hormones. Endocrine Reviews. 1993; 14: 401-423.
- 23.Mandel SJ, Brent GA, Larsen PR. Levothyroxine therapy in patients with thyroid disease. Ann Intern Med. 1993; 119: 492-502.
- 24.La Rosa GL, Lupo L, Giufrida D, Gullo D, Vigneri R, Belfiore A. Levothyroxine and potassium iodide are both effective in treating benign solitary solid cold nodules of the thyroid. Ann Intern Med 1995; 122: 1-8.
- 25.Lima N, Knobel M, Cavaliere H, Szejnsznajd C, Tominmori E, Medeiros-Neto G. Levothyroxine suppressive therapy is partially effective in treating patients with benign, solid thyroid nodules and multinodular goiters. Thyroid 1997; 7: 691-697.

26. Ross DS, Neer RM, Ridgway EC, Daniels GH. Subclinical hyperthyroidism and reduced bone density as a possible result of prolonged suppression of the pituitary thyroid axis with l-thyroxine. *Am J Med* 1987; 82: 1167-1170.
27. Paul TL, Kerrigan J, Kelly AM, Braverman LE, Baran DT. Long-term L-thyroxine therapy is associated with decreased hip bone density in premenopausal women. *JAMA* 1988; 259: 3137-3141.
28. Taelman P, Kaufman JM, Jansens X, Vandecauter H, Vermeulen A. Reduced forearm bone mineral content and biochemical evidence of increased bone turnover in women with euthyroid goitre treated with thyroid hormone. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1990; 33: 107-117.
29. Pioli G, Pedrazzoni M, Palummeri E, Sianesi M, Del Frate R, Vescovi PP, Prisco M, Ulieti V, Costi D, Passeri M. Longitudinal study of bone loss after thyroidectomy and suppressive thyroxine therapy in premenopausal women. *ACTA Endocrinol* 1992; 126: 238-242.
30. Diamond T, Nery L, Hales I. A therapeutic dilemma: suppressive doses of thyroxine significantly reduce bone mineral measurements in both premenopausal and postmenopausal women with thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72:1184-1188.
31. Adlin EV, Maurer AH, Marks AD, Channick BJ. Bone mineral density in postmenopausal women treated with levothyroxine. *Am J Med* 1991; 90: 360-366.

32. Marcocci C, Golia F, Vignali E, Pinchera A. Skeletal integrity in men chronically treated with suppressive doses of L-Thyroxine. *J Bone Miner Research* 1997; 12: 72-77.
33. Greenspan SL, Greenspan FS, Resnick NM, Block JE, Friedlander AL, Genant HK. Skeletal integrity in premenopausal and postmenopausal women receiving long-term L-Thyroxine therapy. *Am J Med* 1991; 91: 5-14.
34. Marcocci C, Golia F, Bruno-Bossio G, Vignali E, Pinchera A. Carefully monitored levothyroxine therapy is not associated with bone loss in premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 818-823.
35. Franklyn JA, Betteridge J, Daykin J, Holder R, Oates GD, Parle JV, Lilley J, Heath DA, Sheppard MC. Long-term thyroxine treatment and bone mineral density. *Lancet* 1992; 340: 9-13.
36. Uzzan B, Campos J, Cucherat M, Nony P, Boissel JP, Perret GY. Effects on bone mass of long term treatment with thyroid hormones: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 4278-4289.
37. Biondi B, Fazio S, Carella C, Amato G, Cittadini A, Lupoli G, Sacca L, Bellastella A, Lombardi G. Cardiac effects of long term thyrotropin-suppressive therapy with levothyroxine. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 334-338.
38. Fazio S, Biondi B, Carella C et al. Diastolic dysfunction in patients on thyroid-stimulating hormone suppressive therapy with levothyroxine: beneficial effect of beta-blockade. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80 : 2222-2226.

39. Biondi B, Fazio S, Cuocolo S, Sabatini D, Nicolai E, Lombardi G, Salvatore M, Saccá L. Impaired cardiac reserve and exercise capacity in patients receiving long-term thyrotropin suppressive therapy with levothyroxine. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 4224-4228.
40. Sawin CT, Geller A, Wolf PA, Belanger AJ, Baker E, Bacharach P, Wilson PWF, Benjamin EJ, D'Agostino RB. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. *N Engl J Med* 1994; 331:1249-1252.
41. Shapiro LE, Sievert R, Ong L, Ocampo EL, Chance RA, Lee M, Manna M, Ferrick K, Surks MI. Minimal cardiac effects in asymptomatic athyreotic patients chronically treated with thyrotropin-suppressive doses of L-tiroxine. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2592-2595.
42. Hershman JM, Pittman LA. Response to synthetic thyrotropin-releasing hormone in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1970; 31: 457-460.
43. Borowski GD, Garofalo CD, Rose LI, Levy RA. Blood pressure response to thyrotropin-releasing hormone in euthyroid subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 58: 197-200.
44. Klee GG, Hay ID. Assessment of sensitive thyrotropin assays for an expanded role in thyroid function testing: proposed criteria for analytic performance and clinical utility. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64: 461-471.

- 45.Sandler MP, Martin HW, Powers TA. Thyroid imaging. In: Sandler MP, Patton JA, Coleman RE, Gottschalk A, Wackers FJ TH, Hoffer PB, eds. Diagnostic Nuclear Medicine 3rd ed. Baltimore: William & Wilkins 1996; 911-942.
- 46.Brun J, Block U, Ruf G, Bos I, Kunze WP, Scriba PC. Volumetrie der Schilddrussenlappen mittels Real-time Sonographie. Dtsch Med Wochenschr 1981; 106: 1338-1340.
- 47.Sodestrom N. Puncture of goiters for aspiration biopsy. A preliminary report. Acta Med Scand 1952; 144: 235-244.
- 48.Gross JL, Zelmanovitz W, Zelmanovitz F, Azevedo MJ. Punção aspirativa com agulha fina de nódulos de tireóide: Análise da eficácia em 101 casos estudados. R. AMRIGS 1992; 36: 85-90.
- 49.Kini SR. Adequacy, reporting system, and cytopreparatory technique. In: Kini SR ed. Guides to Clinical Aspiration Biopsy of Thyroid. New York: Igaku-Shoin, 1987, p. 13.
- 50.Berquó ES, Pacheco de Souza JM, Gotlieb SLD: Bioestatística. São Paulo. Ed. Pedagógica Universitária 1981.
- 51.McDermott MT, Perloff JJ, Kidd GS. A longitudinal assessment of bone loss in women with levothyroxine suppressed benign thyroid disease and thyroid cancer. Calcif Tissue Intern 1995; 56: 521-525.
- 52.Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH. Tratamento. In: Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH, eds. Epidemiologia Clínica. Porto Alegre: Artes Médicas, 1989, 2ªed. p. 173.

53. Romaldini JH, Biancalana MM, Figueiredo DI, Farah C, Mathias PC. Effect of L-thyroxine administration on antithyroid antibody levels, lipid profile, and thyroid volume in patients with Hashimoto's thyroiditis. *Thyroid* 1996; 6: 183-188.
54. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Controlled Clin Trials* 1986; 7: 177-188.
55. Wang PH, Lau J, Chalmers TC. Meta-analysis of effects of intensive blood-glucose control on late complications of type I diabetes. *Lancet* 1993; 341: 1306-1309
56. La Rosa GL, Ippolito AM, Lupo L, Cercabene G, Santonocito MG, Vigneri R, Belfiore. Cold thyroid nodule reduction with L-thyroxine can be predicted by initial nodule volume and cytopathological characteristics. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 4385-4387.
57. Lau J, Antman EM, Jimenez-Silva J, Kupelnick B, Mosteller F, Chalmers TC. Cumulative meta-analysis of therapeutic trials for myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992; 327: 248-254.
58. Bailar JC III. The promise and problems of meta-analysis. *N Engl J Med* 1997; 337: 559-561.
59. LeLorier J, Grégoire G, Benhaddad A, Lapierre J, Derderian F. Discrepancies between meta-analyses and subsequent large randomized controlled trials. *N Engl J Med* 1997; 337: 536-542.
60. Mantel N, Haenszel W. Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. *J Natl Cancer Inst* 1959; 22: 719-748.

61. Whitehead A, Whitehead J. A general parametric approach to the meta-analysis of randomized clinical trials. *Statist Med* 1991; 10:1665-1677.
62. Berlin JÁ, Laird NM, Sacks HS, Chalmers TC. A comparison of statistical methods for combining event rates from clinical trials. *Statist Med* 1989; 8: 141-151.
63. Agresti A . Empty cells and sparseness in contingency tables. In *Categorical data analysis*. Wiley-Interscience. New York. 1990. p. 249.
64. Franklyn JÁ, Betteridge J, Holder H, Sheppard MC. Effects of estrogen replacement therapy upon bone mineral density in thyroxine-treated postmenopausal women with a past history of thyrotoxicosis. *Thyroid* 1995; 5: 359-363.
65. Papini E, Petricci L, Guglielmi R, Panunzi Z, Rinaldi C, Crescenzi A et al. A five-year prospective randomized trial of levothyroxine suppressive therapy for benign solitary thyroid nodules. Presented in the 79th Annual Meeting of The Endocrine Society. Minneapolis, June 11-14, p.91 Abstract.

ANEXO 1

NOME _____ NUMERO _____

REGISTRO _____ IDADE _____ SEXO F (1) M (2)

HISTÓRIA FAMILIAR EM PARENTE DE 1º GRAU: SIM (1) NAO (2)

CRESCIMENTO ATIVO: SIM (1) NAO (2) ANOS DE DIAGNX : _____

TRATAMENTOS PRÉVIOS _____

EXAMES BASAIS:

T3 _____ T4 _____ TSH _____ AAM _____ AAT _____

TIREOGLOBULINA _____ VOLUME NÓDULO _____ CAPTAÇÃO _____

CINTILOGRAFIA _____

ECOGRAFIA _____

CITOLOGIA _____

DATA DE INÍCIO _____ DOSE DE T4 _____

APÓS 6 SEMANAS

T3 _____ T4 _____ TRH P/ TSH 0' _____ TSH 20' _____

APÓS 12 SEMANAS

TIREOGLOBULINA _____ VOL NODULO _____ T4 _____ TSH _____

APÓS 6 MESES

TIREOGLOBULINA _____ VOL NODULO _____ T4 _____ TSH _____

APÓS 12 MESES

TIREOGLOBULINA _____ VOL NODULO _____ T4 _____ TSH _____

OBS _____
